T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GÖZ TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN BEHÇET HASTALARINDA SERUM SORTİLİN DÜZEYLERİNİN LİPİD METABOLİZMASI İLE İLİŞKİSİ

ŞEYDANUR TURGUT

DANIŞMAN
PROF. DR. Z. GÜLNUR ANDİCAN

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
TIBBİ BİYOKİMYA PROGRAMI

İSTANBUL-2019

Bu çalışma 18/07/2019 tarihinde aşağıdaki Jüri tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programı, Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof.Dr. Z. Gülnur ANDİCAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof.Dr.Hafize UZUN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof.Dr. Gülden BURÇAK
İstanbul Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Şeydanur TURGUT



İTHAF

Bu tez çalışmamı, ömrü boyunca benden destek ve sevgisini esirgemeyen
Dedem Ahmet KANBAY'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamda bana birimin tüm imkânlarını sunan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Temel Bilimler Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hafize UZUN'a ve eğitimimde emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma,

Zorlu eğitim hayatım boyunca daima bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, azmini, cesaretini, başarısını ve duruşunu örnek aldığım, desteğini bir anne desteği gibi ve her zaman yanımda hissettiğim, bu zorlu süreçte bana hep umut olan, tezimde fedakârlık ve özveriyle yardımlarını benden esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur ve gurur duyduğum sevgili danışmanım, değerli Hocam, Sayın Prof. Dr. Z. Gülnur ANDİCAN'a,

Tezin oluşmasında bilgi ve birikimleri ile ufkumu genişleten İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Vedat HAMURYUDAN ve Sayın Prof. Dr. Gülen HATEMİ'ye, tez projemdeki desteklerinden dolayı tanımaktan mutluluk duyduğum ve hasta temini süresince desteğini esirgemeyen İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Anabilim Dalı' ndan Sayın Uzm. Dr. Sinem Nihal ESATOĞLU'na ve poliklinik hemşirelerine,

Laboratuvar çalışmalarım için olanak sağlayan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Biyokimya Laboratuvar'ı yöneticisi Sayın Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU ve tüm kıymetli çalışanlarına,

Birlikte bulunduğumuz yıllar içerisinde mutluluğu, üzüntüyü, telaşı, derdi, tasayı paylaştığım, hep yanımda olduklarını bildiğim sevgili yüksek lisans, doktora ve uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma ve en zor zamanlarımda hep yanımda olan dostum Seçil İSKENDER'e,

Hayatımın her anında, her kararımda, düştüğümde ayağa kaldıran, çoğu zaman düşmeme dahi izin vermeyen, her koşulda yanımda olan anneanneme, anneme, babama, kardeşlerime, hayatı birlikte yaşamaktan mutluluk duyduğum eşim Bektaş TURGUT'a ve biricik oğlum Ahmet Yiğit TURGUT'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31689

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ X
ÖZET ..... Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. BEHÇET HASTALIĞI 4
2.1.1. TANIMI 4
2.1.2. IRK VE COĞRAFİ DAĞILIM 5
2.1.3. YAŞ VE CİNSİYET 4
2.1.4. BEHÇET HASTALIĞININ TANISI 5
2.1.5. BEHÇET HASTALIĞININ KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI 5
2.1.5.1. MUKOKUTANÖZ BELİRTİLER 5
2.1.5.2. GÖZ TUTULUMU 8
2.1.5.3. NÖROLOJİK TUTULUM 10
2.1.5.4. DAMAR TUTULUMU 11
2.1.5.5. KAS-İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU 12
2.1.5.6. GASTROİNTESTİNAL TUTULUM 13
2.1.6. ETİYOPATOGENEZ 14
2.2. OxLDL 14
2.3. ApoB100 16
2.4. PCSK9 16
2.5. SORTİLİN 17
2.6. AKUT FAZ REAKTANLARI 21
2.6.1. C-REAKTİF PROTEİN (CRP) 21

2.6.2. ERİTROSİT SEDİMANTASYON HIZI (ESH).....22
2.7. ANKİLOZAN SPONDİLİT (AS).....23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....25
3.1. GEREÇLER.....26
3.2. KİMYASAL MADDELER.....27
3.3. YÖNTEMLER.....27
3.3.1. OxLDL ANALİZİ.....27
3.3.2. APOB100 ANALİZİ.....30
3.3.3. SORTİLİN ANALİZİ.....33
3.3.4. PCSK9 ANALİZİ.....35
4. BULGULAR.....39
5. TARTIŞMA.....56
KAYNAKLAR.....64
FORMLAR.....86
ETİK KURUL KARARI.....88
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....89
ÖZGEÇMİŞ.....90

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1 Behçet hastalığı uluslar arası çalışma grubu tarafından belirlenen Behçet hastalığı tanı kriterleri 6
Tablo 4.1 Sağllıklı Kontrol Grubunda Demografik Özellikler ile Saptanan Biyokimyasal Parametrelerin Ortalama ± Standart Sapma Değerleri..... 42
Tablo 4.2 Ankilozan Spondilit Hastalarında Demografik Özellikler ile Saptanan Biyokimyasal Parametrelerin Ortalama ± Standart Sapma Değerleri 43
Tablo 4.3 Herhangi Bir Organ Tutulumu Olmayan Behçet Hastalarında Demografik Özellikler ile Saptanan Biyokimyasal Parametrelerin Ortalama ± Standart Sapma Değerleri 44
Tablo 4.4 Göz Tutulumu Olan Behçet Hastalarında Demografik Özellikler ile Saptanan Biyokimyasal Parametrelerin Ortalama ± Standart Sapma Değerleri 45
Tablo 4.5 Vasküler Tutulumu Olan Hastalarda Demografik Özellikler ile Saptanan Biyokimyasal Parametrelerin Ortalama ± Standart Sapma Değerleri 46
Tablo 4.6 Sağlıklı Kontrol, AS Ve Behçet Hasta Gruplrının Ortalama ± SD Değerleri Ve ANOVA Posthoc Tukey İle İstatistiksel Karşılaştırma Sonuçları 47
Tablo 4.7 Sağlıklı Kontrol, AS, Herhangi Bir Organ Tutulumu Olmayan, Göz Tutulumu Olan Ve Vasküler Tutulumu Olan Behçet Hasta Gruplrının Ortalama ± SD Değerleri Ve ANOVA Posthoc Tukey İle İstatistiksel Karşılaştırma Sonuçları 48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.Behçet hastalığında oral ülser 6
Şekil 2.2. Behçet hastalığında arka segment tutulumu 9
Şekil 2.3. Behçet hastalığında nörolojik tutulum 10
Şekil 2.4. Behçet hastalığında özofageal ülser 13
Şekil 2.5 Hepatik sortilin 19
Şekil 2.6 Makrofajdaki sortilin 20
Şekil 4.1 Çalışma gruplarında; Sortilin, PCSK9 ve CRP Ortalama ± Standart Sapma Değerleri 49
Şekil 4.2 Çalışma gruplarında; LDL-K ve Total Kolesterol Ortalama ± Standart Sapma Değerleri 50
Şekil 4.3 Behçet Hastalarında Sortilin- PCSK9 değerleri arasındaki ilişki 54
Şekil 4.4 Behçet Hastalarında Sortilin- LDL-K değerleri arasındaki ilişki 54
Şekil 4.5 Behçet Hastalarında PCSK9-CRP değerleri arasındaki ilişki 54
Şekil 4.6 Sadece Göz Tutulumu Olan Behçet Hastalarında PCSK9-LDL-K değerleri arasındaki ilişki 55
Şekil 4.7 Sadece Göz Tutulumu Olan Behçet Hastalarında Sortilin- CRP değerleri arasındaki ilişki 55

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ALT : Alanin transaminaz

Apo A-V : Apolipoprotein A-V

APOB100 : ApolipoproteinB100

AS : Ankilozan Spondilit

AST : Aspartat transaminaz

BCS : Budd-Chiari sendromu

BH : Behçet hastalığı

CNS : Merkezi sinir sistemi

CRP : C-reaktif protein

CVST : Venöz sinüs tromboz

DVT : Derin ven trombozu

EC : Endotel hücre

ELİSA : Enzyme-linked immunosorbent assay

EN : Eritema nodozum

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

GI : Gastrointestinal

GIBS : Gastrointestinal Tutulum

GU : Genital ülserler

GWAS : Genome-Wide Assosiation Study

HDL-K : Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

HLA : Human leucocyte antigen

HRP : Horseradish peroxidase

ICBD : Behçet hastalığı ve Uluslararası Behçet Hastalığı Kriteri

IFN-γ : Interferon-γ

IL **:** Interlökin

ISG **:** Uluslararası Çalışma Grubu

IVC **:** İnferior vena kava

LDL-K **:** Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

LDLR **:** Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol reseptörü

LOX-1 **:** Lektin benzeri okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1

MHC **:** Major histocompatibility complex

MRG **:** Manyetik rezonans görüntüleme

MS **:** Multipl skleroz

NBS **:** Nöro-Behçet sendromu

NMOSD **:** Nöromyelitis optika spektrum bozukluğu

NT3 **:** Neurotensin reseptör-3

OU **:** Oral ülserler

OXLDL **:** Okside LDL

PAA **:** Pulmoner arter anevrizmaları

PAT **:** Pulmoner arter trombozu

PCSK9 **:** Proprotein konvertaz subtilisin / kexin tip 9

PNGF **:** Pro-sinir büyüme faktörü

PPL **:** Papülopüstüler lezyonlar

RF **:** Romatoid faktör

ROS **:** Reaktif oksijen türlerinin

SAP **:** Sfingolipid aktivatör proteinleri

SLE **:** Sistemik lupus eritematozus

SMC **:** Düz kas hücreleri

SPT **:** Cilt paterji testi

SR **:** Çöpçü reseptör

STM **:** Yüzeyel trombflebit

TG **:** Trigliserid

TGN **:** Trans-Golgi ağı

TK **:** Total Kolesterol

TLR **:** Toll benzeri reseptör

TNF-α **:** Tümor nekroz faktor-α

VLDL-K **:** Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

Vps10p **:** Vakuolar protein sıralama protein

VSMC **:** Vasküler düz kas hücreleri

ÖZET

Turgut, Ş. (2019). Göz Tutulumu Olan ve Olmayan Behçet Hastalarında Serum Sortilin Düzeylerinin Lipid Metabolizması İle İlişkisi. İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Behçet hastalığı, patogenezi hala belirsiz olan sistemik enflamatuar bir hastalıktır. Tüm kronik, sistemik enflamatuar hastalıklarda olduğu gibi Behçet hastalarında da gelişen endotel disfonksiyonu ve kronik enflamasyon sebebiyle hastalarda ateroskleroz gelişme ihtimali yüksektir. Temel patolojisi vaskülit olan Behçet hastalığında birçok enflamatuar molekül incelenmesine rağmen, hastalığın ilerleyişini ve organ tutulumunu öngören herhangi bir biyobelirteç tanımlanmamıştır. Sortilin, SORT1 geni tarafından kodlanan, VLDL sentezi ve LDL'nin hücre içine alımı ile ateroskleroz gelişiminde rol oynayan bir proteindir. Proprotein konvertaz subtilisin / kexin tip 9 (PCSK9) ise LDL reseptörünü (LDLR) parçalayarak kolesterol metabolizmasının düzenlenmesinde görev yapan ve hepatik ApoB lipoprotein alımında azalmaya sebep olan bir serin proteazdır.

Bu tez çalışmasında Behçet hastalarında lipid metabolizmasını incelemek için, kolesterol metabolizmasında rolü olan sortilin, PCSK9, OxLDL ve ApoB100 parametrelerinin analizlenmesi amaçlanmıştır. Behçet hastaları herhangi bir organ tutulumu olmayan (n=16), sadece göz tutulumu olan (n=16) ve sadece vasküler tutulumu olanlar (n=15) şeklinde gruplandırılmış ve bu hastalarda sağlıklı kontrollerde (n=17) ve enflamatuar ve otoimmün bir hastalık olan AS (n=17) hasta kontrollerinde LDL-K, Total Kolesterol ve TG düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol serum örneklerinde OxLDL, ApoB100, Sortilin ve PCSK9 konsantrasyonları ELİSA metodu ile tayin edildi. LDL-K, Total Kolesterol, Sortilin ve PCSK9 düzeyleri Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgularla birlikte, Behçet hasta grubunda Sortilin ile LDL-K ve PCSK9 arasında pozitif korelasyon bulunması; sortilinin hepatik VLDL sentezini arttırdığı ve aynı zamanda LDLR yıkımını sağlayan PCSK9 ile etkileşime girerek dolaşımda LDL kolesterol düzeyini daha da arttırmasıyla aterosklerotik lezyon oluşumuna yol açtığı görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, Göz Tutulumu, Sortilin, Vaskülit, PCSK9

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31689

ABSTRACT

Turgut, Ş. (2019). The Relationship Between Serum Sortilin Levels and Lipid Metabolism in Behcet's Patients with and without Ocular Involvement. İstanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Biochemistry Department. Master Thesis. İstanbul.

Behcet's disease is a systemic inflammatory disease whose pathogenesis is still unknown. As in all chronic, systemic inflammatory diseases, patients with Behçet's disease are at high risk of developing atherosclerosis due to endothelial dysfunction and chronic inflammation. Although many inflammatory molecules have been studied in Behçet's disease, the basic pathology of which is vasculitis, no biomarkers predicting the progression and organ involvement of the disease have been identified. Sortilin is a protein encoded by the SORT1 gene, which leads to the development of atherosclerosis in VLDL synthesis and the uptake of LDL into the cell. Proprotein convertase subtilisin / kexin type 9 (PCSK9) is a serine protease that acts to regulate cholesterol metabolism by degrading the LDL receptor (LDLR), causing a decrease in hepatic ApoB lipoprotein uptake.

In this study, we were aimed to analyze the parameters of sortilin, PCSK9, OxLDL and ApoB100 which are involved in cholesterol metabolism in order to investigate lipid metabolism in Behçet's patients. When Behçet's patients were grouped as having no organ involvement (n = 16), having only eye involvement (n = 16), and having only vascular involvement (n = 15), healthy control (n = 17) and ankylosing spondylitis an inflammatory and autoimmune disease (n = 17) LDL-C, Total Cholesterol and TG levels were studied in these groups. OxLDL, ApoB100, Sortilin and PCSK9 concentrations were determined by ELISA method in patient and control serum samples. LDL-C, Total Cholesterol, Sortilin and PCSK9 levels were higher in Behçet's patients compared to healthy controls. With these findings, positive correlation between sortilin and LDL-C and PCSK9 in Behçet's patient group. It supports the view that sortilin leads to atherosclerotic lesion formation by increasing hepatic VLDL synthesis and also increasing sorting of LDL cholesterol levels in circulating by interacting with PCSK9 which provides LDLR degradation.

Key Words: Behcet's Disease, Eye Involvement, Sortilin, Vasculitis, PCSK9

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 31689

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı tekrarlayan genital ülserler, oküler enflamasyon, deri bulguları, eklem, vasküler, gastrointestinal ve nörolojik tutulum ile karakterize sistemik bir enflamatuar hastalıktır. Tanısının konulabilmesi için pozitif paterji testine ek olarak oral, genital, cilt ve oküler lezyonlar gibi dört klinik bulgu görülmesi gerekmektedir. Klinik bulgular arasında tekrarlayan oral aft zorunlu bir maddedir. Hastalığın patogenezinde genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar, stres proteinleri, hücresel ve humoral immünite, otoantikorlar, endotelyal ve pıhtılaşma faktörlerinin sorumlu tutulduğu hipotezler ileri sürülmüş fakat söz konusu faktörlerin rolleri tam olarak açıklanamamıştır (62).

Hastalık seyrinde, ciddiyetinde ve organ tutulumunda, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak farklılıklar olduğu bilinmektedir. Behçet hastalığında göz tutulumu, %27-70 oranında seyretmesi ve bazı olguların körlüğe kadar giden kötü prognoz riski taşıması nedeniyle hastalıktaki önemli bir organ tutulumudur. Erkeklerde daha sık ve daha ciddi seyreder. (102). Göz tutulumu genellikle Behçet hastalığına ait ilk belirtilerin ortaya çıkmasından iki-üç yıl sonra görülür ve sıklıkla bilateraldir. Ancak başlangıçta tek taraflı olabilir. Ön ve arka göz tutulumu veya tüm göz tabakalarının tutulumu görülebilir (103). Anterior ve posterior üveal bölge tutulumu ile karakterli kronik, tekrarlayıcı bilateral göz tutulumu önemli morbidite sebebidir (88). Behçet hastalığı üveitinde klinik görünümü oluşturan bulgular hastalığa özgü olmayıp klasik üveit bulgularıdır. Klinik tabloya karakteristik görünüm kazandıran, gelişiminde oklüzif vasküler patolojilerin sorumlu olduğu retina bulgularının varlığıdır. Posterior göz tutulumu ve retinal vaskülit görüldüğünde hastaların %25'inde görme kaybına neden olmaktadır. Behçet hastalığında arka segment tutulumunun en önemli bulguları vitritis ve retinal perivaskülittir. Behçet hastalığında izlenen vaskülit, küçük ve orta boy arterleri ve venleri etkileyen tıkayıcı, nekrotizan bir vaskülittir (183).

Sortilin (pro-neurotensin) ilk önce pro-sinir büyüme faktörü (pNGF) ile indüklenen nöronal hücre sağkalımı ve ölümünü düzenleyen bir nörotransmitter reseptör olarak tanımlanmıştır (73). Neurotensin reseptör-3 (NT3) olarak da bilinen sortilin, SORT1 geni tarafından kodlanır. GWAS (Genome-Wide Assosiation Study), SORT1'in

plazma LDL-K düzeyi ve aterosklerotik riski ile önemli derecede ilişkili olan 1p13.3 lokusundaki tek gen olduğunu ortaya koymuştur (107, 145, 100, 121, 93, 169).

Sortilin, endoplazmik retikulumda bir prekürsör olarak sentezlenir ve golgide olgun forma dönüşür (169). Vakuolar protein sıralama protein (Vps10p) reseptörleri gibi, sortilin esas olarak trans-golgi üzerinde bulunur. Sortilin trans-golgi ağından endozomlara yeni sentezlenen proteinlerin yönlendirilmesine katkıda bulunmak için bir lizozomal reseptör olarak işlev görür.

Hücre zarındaki sortilin ise, çeşitli ligandları reseptör aracılı endositoz için bağlar. Son bulgular, sortilinin lipid metabolizmasının düzenlenmesinde de yer aldığı, endositoz ve lizozomal bozunmaya aracılık etmek için ApoB, LDL ve Apolipoprotein A-V (ApoA-V) gibi lipid metabolizmasında yer alan molekülleri bağladığı belirtilmiştir (121). SORT1 geninin lipid metabolizmasında özellikle plazma LDL-K düzeyiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (93, 100, 107, 145). Bilindiği gibi makrofajlarda LDL'nin hücre içine alınımı ve artışı köpük hücre oluşumuna ve ateroskleroza yol açmaktadır. LDL-K artışı ve HDL-K düşüklüğü, ateroskleroz için risk faktörleridir. Özellikle, LDL-K, ateroskleroz gelişiminin her basamağında yer almaktadır. Makrofajlara LDL'nin hücre içine alınımında ApoB100, PCSK9 gibi çeşitli mekanizmalar yer almaktadır. Bu mekanizmalara ilaveten makrofajlara LDL alımında sortilinin de etki ettiği bulunmuştur. Makrofajlarda Sortilin, LDL endositozunu arttırarak kolesterol birikimi ve ateroskleroz gelişimine katkı sağlamaktadır. Sortilin ve lipid metabolizması arasındaki bu güçlü ve pozitif ilişki varlığı bazı hücre kültürü deneyleri ile de kanıtlanmıştır. Patel ve ark. SORT1 + / + ve SORT1 - / - farelerinden alınan kemik iliğinden türetilmiş izole makrofajlarda SORT1 eksikliğinin LDL alımını azalttığını göstermiştir (121). Ayrıca double knockout farelerde yapılan bir çalışmada da sortilin eksikliğinde plazma LDL-K düzeyinin düştüğü ve aterosklerotik lezyonların azaldığı bulunmuştur (74). Sortilinin hepatik lipid metabolizmasında rolü hakkında ise çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. İn vivo deneyler, hepatik lipid metabolizmasında sortilin fonksiyonlarının, deney modellerine ve/veya lipid metabolizmasındaki farklılıklarına bağlı olduğunu ama sonuç olarak LDL öncüsü olan VLDL sentezini arttırdığını göstermiştir.

Buna zıt olarak, Linsel-Nitschke ve ark. alternatif LDL reseptörü olarak sortilinin LDL'nin hepatositlere alımını ve lipoproteinin dolaşımdan temizlenmesini arttığını bildirmişlerdir (93).

Proprotein konvertaz subtilisin / kexin 9 (PCSK9)'in, endozomlarda / lizozomlarda hücre yüzeyi LDLR'nin yıkımını arttırdığını, böylece dolaşımdaki LDL kolesterolün (LDL-K) arttığı bildirilmiştir. PCSK9'un kolesterol bağımlı mekanizmada aterosklerotik lezyon enflamasyonunda anahtar rolü olduğu ve proenflamatuar faktörlerle enflamasyonu pozitif olarak düzenlediği bilinmektedir.

Behçet hastalığında serum LDL-K, HDL-K, TG, TK, Lipoprotein(a), OxLDL ve ApoB100 gibi lipid parametrelerinin düzeyini belirleyen birçok çalışma bulunmaktadır. Genel olarak bu çalışmalarda, LDL-K ve TK düzeyleri yüksek, HDL-K düzeyleri düşük, OxLDL ve ApoB100 parametrelerinde ise çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Ancak şu ana kadar yapılan literatür taramasında kolesterol metabolizmasının düzenleyicisi olarak kabul edilen sortilin ve PCSK9 düzeylerini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu tez çalışmasında, Behçet hastalığında rutin lipid parametreleri, sortilin, PSCK9, OxLDL ve ApoB100 düzeyleri saptanarak parametrelerin birbirleriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Behçet hastaları (n=47) herhangi bir organ tutulumu olmayan (n=16), göz tutulumu olan (n=16) ve vasküler tutulumu olan (n=15) hastalar şeklinde gruplandırılarak sağlıklı kontrol (n=17) ve otoimmün, enflamatuar bir hastalık olan AS hasta grupları (n=16) ile karşılaştırılmıştır. Böylelikle, sortilin ve PCSK9'un Behçet hastalığında lipid metabolizmasına, enflamatuar sürece etkisi ile bu parametrelerin göz ve vasküler tutulumla ilişkisi sorgulanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. TANIMI

Behçet Hastalığı (BH), ilk olarak 1937 Türk Dermatolog Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopyonlu üveit olmak üzere üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (9). Behçet hastalığı (BH) oral aftöz ülserleri, genital ülserleri, cilt lezyonlarını, oküler lezyonları, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi (CNS) anormalliklerini ve diğer patolojileri içeren kronik, tekrarlayan, multisistemik bir hastalıktır (103). Hastalık aynı zamanda hem venöz hem de arterleri içeren küçük ve büyük damarların spesifik olmayan sistemik vaskülit olarak da kabul edilir (141, 195, 36, 56) ve Behçet hastalığında birçok organ sistemi etkilenebilir. Etiyopatogenezi hala bilinmemektedir. Oral ülserler (OU) ve genital ülserler (GU), eritema nodozum (EN) ve papülopüstüler lezyonlar (PPL) gibi mukokutanöz lezyonlar en yaygın bulgulardır. Gözler, vasküler, gastrointestinal (GI) ve sinir sistemi Behçet hastalığının ana organ tutulum tipleridir (62). Bunlar arasında vasküler ve sinir sistemi tutulumu, BH'de en sık görülen ölüm nedenleridir.

2.1.2. YAŞ VE CİNSİYET

Her iki cinsiyet de hastalıktan etkilenir. Ancak, Behçet hastalığı erkeklerde daha şiddetli seyreder. Cinsiyetler arasında hastalık ekspresyonunda da bir fark vardır. Bir meta-analiz, oküler tutulum, folikülit, PPL, cilt paterji testi (SPT) pozitifliği ve vasküler tutulumun erkekler arasında daha yaygın olduğunu, buna karşın eklem tutulumu, EN ve GU'lerin kadınlarda daha sık olduğunu, GI ve nörolojik tutulum açısından da cinsiyet farkının olmadığını ortaya koymuştur (13). BH genellikle yaşamın üçüncü dekatında ortaya çıkar. Çocukluk çağındaki bireylerde ve yaşlı (> 50) bireylerde nadir görülür. Çocukluk çağındaki başlangıcı ciddi hastalıklarla ilişkilidir ve BH seyri zamanla stabil hale gelir (190).

2.1.3. IRK VE COĞRAFİ DAĞILIM

Behçet hastalığı dünya çapında yaygın bir hastalıktır. Ancak, Akdeniz'den Uzak Doğu'ya kadar uzanan antik bir ticaret yolu ağı olan İpek Yolu boyunca yaşayan nüfus arasında daha yaygındır. Türkiye, 20-421/100000 aralığı ile en yüksek BH prevalansına sahiptir (198). Türkiye'de yapılan anketler metodolojide oldukça benzer ve hepsi kesitsel ve popülasyona dayalıydı. Bu anketlerin sonuçları şu şekilde özetlenebilir: 1) en yüksek prevalans Türkiye'nin Asya kıtasındadır, 2) pediatrik olgular çok nadirdir, 3) kentsel bölgelerden gelen hastalar daha az ciddi bir hastalığa sahip görünmektedir, 4) Paterji pozitifliği sıklığı bölgelere göre farklılık göstermektedir, 5) İstanbul'da yaşayan Ermeniler arasında genetik arka planı yansıtan daha az BH hastası vardır ve 6) HLA-B51 taşıyıcıları bu araştırmalarda hastane bazlı hastalara göre daha az yaygındır (198). Japonya, Almanya ve İtalya'da gözlenen artış, yaygın hastalıkların tanınması ve hastalığın yaygın olduğu ülkelerden göçle açıklanabilir (17).

2.1.4. BEHÇET HASTALIĞININ TANISI

BH tanısı için patognomonik laboratuvar testi bulunmamaktadır. BH için 17 tanı kriteri vardır (31). Bunlardan ikisi, birkaç ülkeden uzmanların işbirliği ile yapılan: Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) ve Behçet hastalığı ve Uluslararası Behçet Hastalığı Kriteri (ICBD). 1990 yılında geliştirilen Behçet hastalığı için ISG kriterleri en yaygın kullanılan kriterlerdir (Tablo 2.1.) (192). Pozitif bir SPT'ye ek olarak dört klinik bulgu içerir. Oral, genital, cilt ve oküler lezyonlar gibi klinik bulgular arasında tekrarlayan OU zorunlu bir maddedir.

2.1.5. BEHÇET HASTALIĞININ KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI

2.1.5.1. MUKOKUTANÖZ BELİRTİLER

Oral Ülser: BH'nin klinik özellikleri üzerine yapılan kapsamlı bir derlemede 27 ülkedeki Behçet hastalarının % 93-100'unda OU olduğu belirtilmiştir (32). Oral ülserler büyüklüklerine ve şekillerine göre majör, minör ve herpetiform ülserler olarak kategorize edilmektedir (136). Minör ülserler (<1 cm çapında) en sık görülen OU tipidir. Majör ülserler (>1 cm çapında) daha az görülür, ancak minör ülserlerden daha ağrılı ve derindir. Ayrıca daha yavaş iyileşirler ve sıklıkla yara izi kalmaz. Nadir tipteki herpetiform ülserler sayısız, sığ ve küçük nokta tipi ülserler olarak ortaya çıkar (73).

Tablo 2.1 Behçet hastalığı uluslar arası çalışma grubu tarafından belirlenen Behçet hastalığı tanı kriterleri (192)

ISG Kriterleri[a]	Tanım	Yenilenen ICBD kriterleri[b]	Skor
Tekrarlayan OU	Major / minör aftöz veya herpetiform ülserasyon (yılda en az 3 kez)	Oral aftöz lezyonlar	2
Tekrarlayan GU	Aftöz ülser veya skarlaşma	Genital aftöz lezyonlar	2
Oküler Tutulum	Ön / arka üveit veya vitröz veya retinal vaskülit hücrelerinde	Oküler tutulum	2
Deri Lezyonları	Steroid tedavisi almayan ergenlik sonrası hastada EN, psödofolikülit, PPL veya akneiform nodüller	Deri lezyonları	1
Pozitif Paterji Testi	Hekim tarafından 24-48 saatte okunmalı	Vasküler tutulum CNS tutulum Pozitif paterji testi	1 1 1

Notlar: [a]BH tanısı tekrarlayan OU'lar ve 2 ek kriter varlığında konulur. OU'lar, GU'ler ve EN hasta veya doktor tarafından rapor edilebilirken, EN dışındaki cilt lezyonları doktor tarafından izlenmelidir. [b]Puan skor sistem >3 BH teşhisini belirtir. Paterji testi birincil skorlama sistemine dahil değildir. Bununla birlikte, BH için özgüllüğü göz önüne alındığında, test pozitif çıktığında, ekstra nokta atanabilir.

Kısaltmalar: BH, Behçet hastalığı; ISG, Uluslararası Çalışma Grubu; ICBD, Uluslararası Behçet Hastalığı Kriteri; OU, oral ülser; GU, genital ülser; EN, eritema nodozum; PPL, papülopüstüler lezyonlar; CNS, merkezi sinir sistemi.



Şekil 2.1.Behçet hastalığında oral ülser (41)

Genital Ülser: Genital ülserler Behçet hastalığında en sık görülen ikinci klinik bulgudur (58). En çok erkeklerde skrotum, kadınlarda ise vulvada görülür. Genellikle papül olarak başlar fakat kısa sürede ülsere dönüşür. Klinik olarak OU'lara benzerler, ancak iyileşme genellikle hastaların üçte ikisinde skar oluşumu ile 10-30 gün içinde gözlenir (101). Bazen ekstragenital ülser olarak adlandırılan GU benzeri lezyonlar, meme altı, aksilla ve interdigital alanlar gibi alanlarda da nadiren görülebilir (148).

Deri Lezyonları: Papülopüstüler lezyonlar ve akneiform lezyonlar en sık görülen cilt lezyonları olmakla beraber çoğunlukla gövde ve ekstremitelerde görülür (4). Ergenlik çağındaki bireylerde akne vulgaristen ayırt edilemezler. Vücudun yüz dışındaki bölümlerinde bulunan lezyonların BH için daha spesifik olduğu görüldü (84). Ayrıca, bacaklar üzerinde PPL'nin BH için ayırt edici bir özellik olduğu söylenmektedir (84). Nodüler lezyonlar, Behçet hastalarının % 50'sinde, EN veya yüzeyel tromboflebit (STM) şeklinde görülür. EN, alt ekstremitede, uyluk ve sakral bölge gibi simetrik olarak lokalizedir. Genellikle lezyon sonrası hiperpigmentasyonla birlikte 1-6 haftada iyileşir (89). EN'nin morfolojik ve histopatolojik özellikleri BH ve diğer sistemik koşullarla benzerdir. Bununla birlikte, nötrofilik vaskülit BH'de daha yaygındır (35). STM genellikle doğrusal bir düzende eritemli, hassas, deri altı nodüllerle kendini gösterir. Damar, ip benzeri bir sertleşme olarak palpe edilebilir. BH seyri boyunca Sweet sendromu görülebilir. Yüzde ve ekstremitelerde ateş, nötrofili ve ağrılı, eritemli, deri lezyonları ile karakterizedir.

Deri Paterji Testi: Behçet hastalarında kutanöz enflamatuar yanıt steril bir iğne batması ile indüklenebilir. SPT her bir ön kolun fleksör bölgesinde tüysüz bir bölgeye üç iğne deliği uygulanarak gerçekleştirilir. Ön kolun alkolle silinmesinden sonra, 20 G iğneler eğik veya dik bir açıyla yerleştirilir. Değerlendirme 48 saat sonra yapılır. İğnelerden en az birinin yerleştirme noktasında palpe edilebilir bir eritematöz papül veya ~ 1-2 mm püstül oluşumu pozitif bir sonucu gösterir. Erkeklerin kadınlardan daha güçlü bir paterji reaksiyonu vardır (191). Bununla birlikte, pozitifliğinin daha ciddi bir hastalık seyri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (80). Duyarlılığı zaman içinde düşmesine rağmen, BH için spesifik bir tanı testi olmaya devam etmektedir (30). İmmünsüpresif tedavinin paterji reaksiyonu üzerindeki etkisini değerlendiren sadece bir randomize kontrollü çalışma vardır ve bu çalışma etanerseptin paterji reaksiyonunu baskılayamadığını göstermiştir (102).

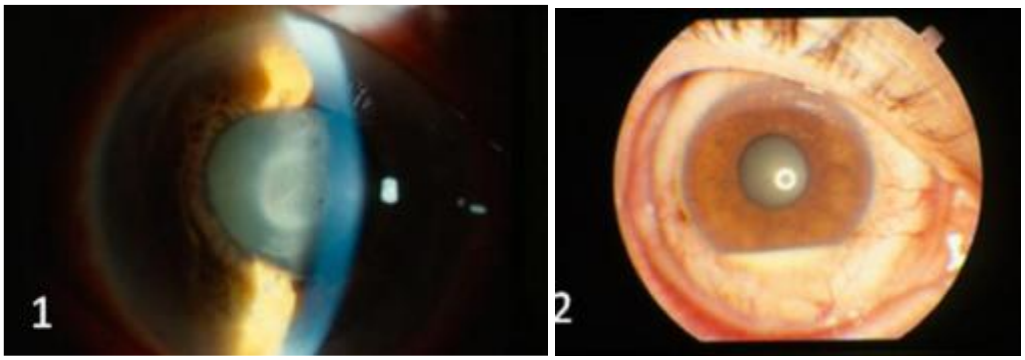
Paterji fenomeni deri dışındaki bölgelerde de gelişebilir, çünkü herhangi bir travma veya yaralanma Behçet hastalarında dokularda abartılı bir enflamatuar yanıta neden olabilir. Vasküler cerrahi, intraoküler enjeksiyonlar, dental prosedürler ve venipunktur ile tetiklenen paterjik reaksiyon iyi bilinen durumlardır (151).

2.1.5.2. GÖZ TUTULUMU

Göz tutulumu, BH'de en sık görülen organ tutulumudur. Behçet hastalarının yaklaşık % 50'sinde göz tutulumu vardır. Ancak, genç erkekler arasında sıklığı % 70'e kadar çıkarken, kadın ve yaşlı Behçet hastalarında % 30'dur (93). Erkekler daha sık etkilenir ve daha erken bir hastalık başlangıcı ve daha ağır bir hastalığı izlenir. İntraoküler enflamasyon ön, orta, arka veya panüveit olarak kendini gösterebilir. Retinal vaskülitli bilateral panüveit en sık ve ciddi göz tutulumu şeklidir. Göz tutulumu genellikle hastalığın başlamasından sonraki 5 yıl içinde ortaya çıkar (82). Erken hastalık sırasında hafif oküler enflamasyon asemptomatik olabilir. Göz tutulumu tedavi edilmeden bırakılırsa geri dönüşümsüz görme kaybına neden olabileceği göz önünde bulundurularak, tanı sırasında göz tutulumunun taranması esastır (93).

BH'nin göz tutulumunun ayırıcı tanısında, anterior ve / veya posterior üveit ve retinal vaskülite neden olan çeşitli durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta BH tanılı olsa bile, bu hastaların sık kullandığı immünosupresif ilaçlar nedeniyle üveitin enfeksiyöz nedenlerinin gözden kaçmaması gerekmektedir. Tipik oküler tutulum şekli tekrarlayan remisyon gösteren üveittir. Çok daha az yaygın olarak, konjonktivit, konjonktival ülser, keratit, episklerit, sklerit ve Behçet hastalığının nörolojik tutulumundan kaynaklanan ekstraoküler kas paralizisi şeklinde ortaya çıkabilir (28, 102, 116, 200). Göz içi enflamasyonu ön veya arka segmenti veya daha yaygın olarak her iki segmenti içerebilir. Üveitin anterior tip veya posterior tip olarak sınıflandırılması hem terapötik hem de prognostik olarak önemlidir, çünkü posterior segmenti etkileyen lezyonlar kalıcı niteliktedir ve önemli görsel kayba sebep olabilir (6).

Ön Segment Tutulumu: Kan-sulu bariyerin parçalanması, klasik tanıda ön segment ile sınırlı olan ve iritis, cyclitis ve iridosiklit olarak adlandırılan iltihaplanma işlemlerinin ana nedenidir. Behçet sendromunun gözündeki patolojik değişiklikler geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz formlarda sınıflandırılabilir (120).



Şekil 2.2. Behçet hastalığında arka segment tutulumu (119)

Arka Segment Tutulumu: Behçet sendromu, posterior segmenti etkileyebilir. Görme kaybı ve geri dönüşümsüz olma riski nedeniyle dikkatli takip gerektirir. Kan-retina bariyerinin bozulması posterior segment enflamasyonunun ana nedenidir. Koroidal vasküler tutulum genellikle belirsiz ve teşhisi zordur. Retina fonksiyonlarını korumak için posterior segment tutulumunda uzun süreli takip önemlidir (119).

Oküler Komplikasyonlar: İltihaplanma ile ilgili aracılar, oküler dokunun normal yapısındaki değişiklikler ve kullanılan tedavi yöntemleri, oküler tutulumlu hastalarda komplikasyonlara neden olabilir (119).

Komplike katarakt, ön odadaki iltihaplanma ve steroid kullanımına bağlı metabolik değişikliklerin bir sonucudur. Bunlar lensde yapısal değişikliklere neden olur ve sonuç olarak lens opaklaşır (119).

Sekonder glokom ayrıca enflamatuar mediatörler ve steroid kullanımı ile de ilişkilidir, bu da aqueous humor çıkışında değişiklik ve göz içi basıncında bir artışa neden olur (119).

Epiretinal membran, özellikle maküler bölgede ortaya çıkan membran şeklinde fibrozise neden olan arka segment enflamasyonu ile ilişkilidir.

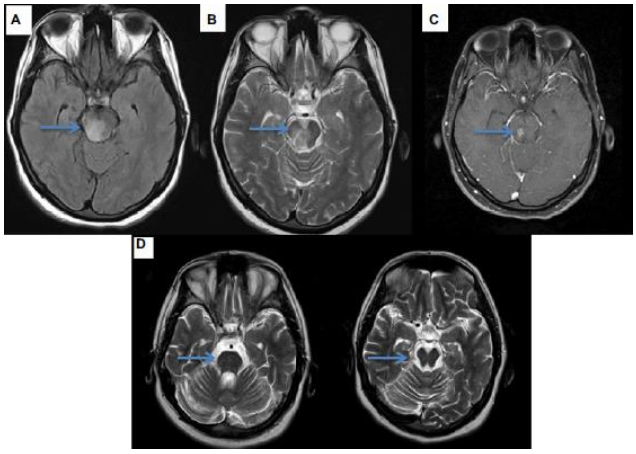
Maküler delik esas olarak makula üzerinde yoğunlaşan iltihaptan ve arka vitröz ile retina arasındaki lifli bağlantılardan kaynaklanır, bu da tam veya eksik maküler delik oluşumuna neden olur (119).

2.1.5.3. NÖROLOJİK TUTULUM

Nöro-Behçet sendromu (NBS) Behçet hastalarının ~%5'inde görülür; NBS vakalarının %75-80'i, "parankimal NBS" olarak adlandırılan ve telensefalik-diensefalik bağlantı, beyin sapı ve omuriliği etkileyen merkezi sinir sistemi tutulumu ile ortaya çıkar. Bu hastalarda, subakut (veya nadiren akut) şiddetli baş ağrısı, dizartri, ataksi ve hemiparezi görülür. En sık görülen ikinci nörolojik tutulum şekli, vasküler NBS veya ekstra aksiyal NBS olarak da bilinen serebral venöz sinüs trombozudur (CVST). CVST, erişkin BH popülasyonunda NBS'li hastaların %20'sinde görülür (160), oysa pediatrik NBS popülasyonunda en sık görülen nörolojik tutulum şeklidir (177).

NBS sıklıkla multipl sklerozun (MS) ayırıcı tanısında ve genç erişkinlerde, özellikle bilinen sistemik semptom ve bulgularının yokluğunda inme sırasında dahil edilir. MS'te sık görülen optik nörit, duyusal semptomlar ve omurilik tutulumu NBS'de nadir görülür. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları NBS'den farklıdır; MS'te daha belirgin, daha küçük beyin sapı lezyonları, hemisferlerde daha periventriküler ve oval lezyonlar görülür (78).

Spinal kord tutulumu, nöromyelitis optika spektrum bozukluğuna (NMOSD) benzer şekilde, daha geniş NBS lezyonlarına kıyasla, MS'te birkaç vertebra segmentinden daha nadir görülür (144, 194). Bununla birlikte, NMOIgG Ab, NBS miyelitinde negatiftir. BOS aynı zamanda daha belirgin pleositoz ve parankimal NBS'deki oligoklonal bantlar için MS ile karşılaştırıldığında düşük oranda pozitiflik oranıyla farklı modeller ortaya koymaktadır (143).



Şekil 2.3. Behçet hastalığında nörolojik tutulum (158)

2.1.5.4. DAMAR TUTULUMU

Vasküler tutulum özellikle hastalığın başlangıcında daha genç yaşta olan erkek hastalar arasında daha ağır seyreder. Venöz damarlar arteriyel damarlardan daha çok etkilenir. Arteriyel damarlardaki enflamatuar süreç genellikle akut ve yıkıcı vaskülit nedeniyle anevrizmalara yol açar. Kanama, venöz trombozdan ziyade arteriyel anevrizmaların belirtisidir. Öte yandan, yoğun yapışık trombüs oluşumu, tromboembolizmde bir artış olmadan venöz damar tutulumunun tipik bulgusudur. BH'deki trombozun patogenezine prokoagülan bir durumdan ziyade damar duvarının iltihaplanması neden olur (41). Venöz ve pulmoner arter tutulumu genellikle hastalığın başlamasından sonraki 5 yıl içinde ortaya çıkar ve arteriyel tutulum, hastalık seyri sırasında daha sonra gelişme eğilimindedir. BH hastalarda %10'u ISG kriterlerinden önce ilk olarak vasküler tutulum görülmektedir (171). Yüksek akut faz reaktanları ve ateş, BH'de vasküler tutulumun ortak özellikleridir (154).

Venöz tromboz

Alt ekstremiteler derin ven trombozunun (DVT) en sık yerleşim yeridir. Bacaklardaki DVT genellikle BH hastalarının ilk vasküler olayıdır (171).

BH kaynaklı DVT, BH olmayan nedenlerden dolayı oluşan DVT'den ayırmada yararlı olan bazı özelliklere sahiptir. Erkeklerde, hastalığın başlangıcında genç yaş ve derin proksimal ve yüzeyel venlerin bilateral devamlı tutulumu BH'yi düşündürmektedir. Seyri daha fazla relaps ve kollateral oluşumu ve trombüsün daha az reanalizasyonu ile farklıdır (153).

İnferior vena kavanın (IVC), infrahepatik, hepatik ve suprahepatik tüm parçaları tutulabilir. IVC trombozu olan hastalar karın ağrısı ve alt ekstremite şişmesi ile kendini gösterir. Fiziksel muayenede abdominal kollateral damarlar görünür hale gelir (157). Superior vena cava trombozundaki semptomlar akut-subakut fazda dispne, yüz, boyun ve kol şişmesidir. Düşük nüks oranı sebebiyle iyi huylu bir seyir izlemektedir. Bununla birlikte, kronik faz sırasında plevral efüzyon, şilotoraks ve uyku apne bozukluğu gibi komplikasyonlar görülebilir (157).

Her ne kadar genel popülasyonda Budd-Chiari sendromu (BCS) için hiper pıhtılaştırılabilir koşullar en yaygın risk faktörleri olsa da, BH, özellikle BH için endemik bölgelerde BCS'nin önemli bir nedenidir.

BCS'li bir hastada BH teşhisi esastır, çünkü immünosüpresif tedavi olmadan sadece antikoagülasyonla tedavi edildiğinde mortalite son derece yüksektir. İlginç bir şekilde, bazen asemptomatik hastalara rastlantısal olarak tanı konulabilir ve bu tür hastaların daha iyi bir prognoza sahip olduğu görülebilir (152).

Pulmoner arter tutulumu

Pulmoner arter tutulumu, BH'nin en korkulan komplikasyonudur. Yeni immün baskılayıcılar döneminde bile, mortalite ve morbidite oldukça yüksektir (59). Daha önce belirtildiği gibi, arteriyel tutulum BH'de anevrizmalar veya in situ trombozlar olarak ortaya çıkar (149). İzole pulmoner arter trombozu (PAT) ve in situ trombozu olan veya olmayan pulmoner arter anevrizmaları (PAA) benzer klinik özelliklere ve prognoza sahiptir. Hemoptizi ve dispne en sık görülen ilk semptomlardır, ancak PAT'de daha az görülür. Pulmoner arter tutulumu olan BH hastalarının% 90'ında nodüller, konsolidasyonlar ve boşluklar gibi pulmoner parankimal hastalıklar mevcuttur (155). Bu bulguların mikroskobik vasküler hastalıktan kaynaklandığı kabul edilmiştir (178). PAT veya PAA immünosüpresif tedaviye iyi yanıt verebilirken, bazı hastalar bronşiyal arter genişlemesi nedeniyle takipleri sırasında tekrarlayan hemoptizi ile komplike olabilir (42).

Periferik arter tutulumu

Periferik arter tutulumu, pulmoner arter tutulumundan çok daha az görülür. Bu, venöz damarlar ve pulmoner arterler arasındaki yapıdaki benzerliklerle açıklanabilir (157). En çok abdominal aort ve alt ekstremite arterleri etkilenirken, üst ekstremite, karotid ve serebral arterlerin yanı sıra viseral arterler de etkilenebilir (140). Ekstremitelerdeki periferik arter anevrizmaları ağrılı ve pulsatil kitle olarak kolayca tespit edilebilir (21).

2.1.5.5. KAS-İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU

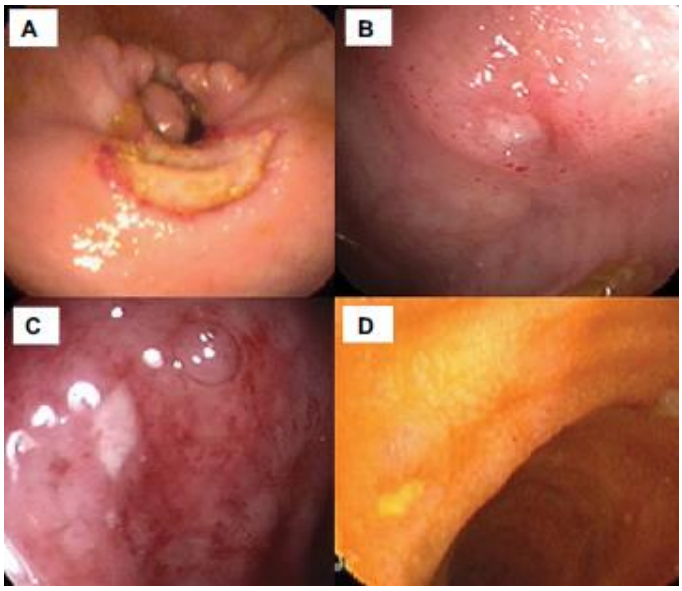
Artrit ve artralji, BH hastaları arasında yaygın olarak, % 40-70 oranında görülen bir bulgudur (12). Eklem tutulumu olan BH hastaları genellikle tekrarlayan, enflamatuar mono veya oligoartrit ile kendini gösterir. Artrit saldırıları kendi kendini sınırlama eğilimindedir ve eroziv artrit nadirdir (196). Diz, el bileği, ayak bileği ve dirsek gibi daha büyük eklemler daha sık tutulsa da, romatoid artritte görüldüğü gibi eller de etkilenebilir (199). PPL, artrit ataklarıyla ilişkili tek eklem dışı komplikasyonudur (44).

BH'nin sakroiliit ile ilişkisine ilişkin bir tartışma oldu. Bununla birlikte, kontrollü çalışmaların çoğu, Behçet hastaları ve kontrolleri arasında sakroiliit prevalansında bir fark bulamamıştır (22, 23, 79, 189). Seronegatif spondiloartropatilerin bir diğer özelliği olan epesopati de, sivilce ve artritli bir Behçet hasta grubunda da yaygındır (61). Romatolojik bozukluklar arasında sık görülen bir kas-iskelet sistemi rahatsızlığı olan fibromiyalji, Behçet hastalarında yaygındır ve hastalık şiddeti ve belirtileri ile ilişkili görünmemektedir (94).

2.1.5.6. GASTROİNTESTİNAL TUTULUM

BH'nin gastrointestinal tutulumu (GIBS), BH'de morbidite ve mortalite ile ilgili ana organ tutulumlarından biridir. Prevalansı belirgin bir coğrafi varyasyon gösterir. Uzak Doğu'da GI tutulum sıklığı Akdeniz ülkelerine göre daha yüksektir (161). Erkekler ve kadınlar eşit derecede etkilenir. GIBS, Crohn hastalığı ile bağırsak bulguları hakkındaki benzer özellikleri paylaşır. Diğer BH belirtilerinin varlığı, bu iki hastalığın ayırt edilmesinde yardımcı olur (64). GIBS'de yaygın olarak görülen perforasyon ve masif kanama vaskülit yapısından dolayıdır. En yaygın tutulum tipi ileoçekal bölgede tek fokal ülserdir. GIBS içindeki tipik ülser şekli yuvarlak veya ovaldir.

Histopatolojik incelemede vaskülitli veya vaskülitli olmayan kronik aktif enflamasyon mevcuttur ve nadiren granülom görülür. Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaca bağlı enteropati ve tüberküloz gibi durumları taklit etmek GIBS tanısı koyulmadan önce göz ardı edilmelidir (63).



Şekil 2.4. Behçet hastalığında özofageal ülser (41)

2.1.6. ETİYOPATOGENEZ

Behçet hastalığının etiyopatogenezi hala bilinmemektedir. Ancak, hem genetik hem de çevresel faktörlerin BH gelişiminde rol oynaması bilinmektedir. BH bir Mendel hastalığı olmasa da, aile birleşimi genetik bir arka planı destekler (55). HLA-B51, BH için en köklü genetik risk faktörüdür (108, 130). Bir meta-analiz, HLA-B51 taşıyıcılarının, etnik kökene bakılmaksızın BH gelişme riskinin yaklaşık altı kat arttığını gösterdi (32). Hastalık ekspresyonu üzerindeki rolünü değerlendiren bir başka meta-analizde HLA-B51 pozitifliği, erkekler arasında daha sık görülmüş ve genital ülserler, oküler ve cilt lezyonları ile korelasyon gösterirken, GI tutulumu için koruyucu bir rolü olduğu görülmüştür (158).

HLAB51 pozitif ve negatif hastalar arasında artmış mortalite ile ilişkili vasküler ve nörolojik tutulum prevalansı farklılık göstermediğinden, yazarlar HLA-B51'in prognostik bir rolü olmadığını öne sürdüler (98). Ek olarak, ERAP1, IL23R ve IL10 varyasyonları gibi HLA dışı ilişkilerin de BH duyarlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (98).

ABD'ye göç eden Japonlar ile Almanya'daki Türk göçmenler arasındaki düşük BH sıklığı çevrenin rolüne işaret ediyor. Bununla birlikte, bu bulgu Fransa'da yapılan popülasyona dayalı bir çalışmada doğrulanmamıştır (66, 112). Çevresel faktörlerin rolünü destekleyen diğer bulgular, Behçet hastalarında, ankilozan spondilit ve enflamatuar bağırsak hastalıkları olan hastalara kıyasla daha düşük bir sosyoekonomik durumdur (156) ve zayıf oral hijyen ile OU'lar arasındaki ilişkidir (139). İlginçtir ki, BH ülserlerine oldukça benzer bir histopatolojiye sahip tekrarlayan aftöz stomatit, yüksek sosyoekonomik gruplar arasında daha yaygındır (29).

2.2. OxLDL

Kolesterol birikimine neden olan ana modifikasyon, LDL'nin oksidasyonudur. LDL'nin oksidasyonu hem protein hem de lipidlerin enzimatik ve enzimatik olmayan yollardan oksidatif değişikliklere uğradığı ve ürünler oluşturduğu karmaşık bir işlemdir. Oksidatif stres koşulları altında, okside LDL (OxLDL) oluşumunun ağırlıklı olarak vasküler duvarın hücre dışı boşluğu içinde meydana geldiği varsayılmaktadır.

OxLDL, kan lökositlerinin (monositler ve T hücreleri) yuvarlanmasına ve adezyonuna aracılık eden birkaç hücre yüzeyi yapışma molekülünün ekspresyonunu indükleyerek endotel hücrelerini (EC'ler) aktive eder; endotele yapışmasından sonra, monositler kemokinlere cevap olarak intimaya göç ederler. Monositler daha sonra, hem makrofaj aktivasyonunda rol oynayan hem de toll benzeri reseptörleri (TLR'ler) düzenleyen makrofajlara, ve çöpçü reseptörlerine (SR) farklılaşırak apoptotik hücre fragmanlarının, bakteriyel endotoksinlerin ve OxLDL'nin hücre içine alımını sağlayarak lipid birikimine ve köpük hücre oluşumuna yol açar (60).

Makrofaj aktivasyonu, proenflamatuar sitokinlerin, reaktif oksijen türlerinin (ROS), matriks bozulmasında rol oynayan proteolitik enzimlerin ve dolayısıyla aterosklerotik plak destabilizasyonunun salınımına yol açar. T hücreleri, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan lokal peptid antijenlerine yanıt verir, aktive olur ve proenflamatuar sitokinleri serbestleştirir (60).

OxLDL, SR-A, SR-BI, CD36 ve lektin benzeri okside düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü-1 (LOX-1) dahil olmak üzere birçok SR'ye bağlanma yoluyla etki eder (1). LOX-1, kısa bir N-terminal sitoplazmik alan, bir transmembran alan, reseptör oligomerizasyonunu düzenleyen bir boyun bölgesi ve ligand bağlanmasında yer alan hücre dışı bir C tipi lektin benzeri hücre alanından oluşan bir tip II integral membran glikoproteinidir (39).

İn vitro, LOX-1 ekspresyonu, tümör nekroz faktörü alfa (TNFa), interlökin-1 (IL-1) ve interferon-gama (IFNy) gibi proenflamatuar sitokinler; anjiyotensin II; endotelin-1; OxLDL ve diğer değiştirilmiş lipoproteinler; serbest radikaller dahil olmak üzere ateroskleroz ile ilgili birçok uyaranla uyarılır (126, 128, 186). In vivo olarak, LOX-1 ekspresyonu, ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabet dahil olmak üzere patolojik koşulların varlığında düzenlenir (upregule) (186). İnsan aterosklerotik lezyonlarında, LOX-1, özellikle aterogenezin erken aşamasında EC'lerde over eksprese edilir; gelişmiş aterosklerotik plaklarda, LOX-1, neovasküler oluşumların EC'lerinde over eksprese edilir (77, 118). Ayrıca, LOX-1 intimal düz kas hücreleri (SMC'ler) ve insan karotis aterosklerotik plaklarındaki makrofajlarda da yüksek oranda eksprese edilir (77). Bu da endotel aktivasyonunda ve köpük hücre oluşumunda LOX-1'in rolünü gösterir.

OxLDL, LOX-1 ile etkileşimin ardından hızlı bir şekilde hücre içine alınır; bu hücre içine alım işlemi, OxLDL'nin reseptöre bağlanmasını önlemekte etkili olan LOX-1 bloke edici antikor ile inhibe edilebilmektedir (39). Kompleks OxLDL-LOX-1'in endositozundan sonra, reseptör OxLDL'den ayrıştırılır ve her ikisi de sitosol içindeki ayrı bölmelere yerleştirilir (176).

2.3. ApoB100

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), serbest ve esterlenmiş kolesterol, trigliseritler, fosfolipidler ve apolipoprotein B-100'ün (ApoB100) tek bir kopyasından oluşan kompleks bir parçacıktır (51). Fizyolojik işlevi, vücuttaki tüm hücrelere kolesterol taşımak olsa da, LDL-K, arterlerin subendotelyal boşluğunda tutulabilmekte ve aterosklerotik plak oluşumuyla sonuçlanan bir patolojik süreci başlatabilmektedir (170). ApoB100, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptörü için liganddır ve LDL-apoB100'ün yüksek plazma düzeyleri, artan koroner arter hastalığı riski ile güçlü şekilde ilişkilidir.

2.4. PCSK9

Proprotein konvertaz subtilisin / kexin tip 9 (PCSK9), 2003 yılında keşfedildikten kısa bir süre sonra, ailesel hiperkolesterolemide PCSK9 geninin over ekspresyonu tanımlanmıştır (1,67). Aynı zamanda, PCSK9 genindeki fonksiyon kaybına yol açan mutasyonun, önemli ölçüde azalmış LDL-K düzeyleri ve kardiyovasküler hastalık için yaşam boyu daha düşük bir risk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26). Bu bulgu, kolesterol homeostazında önemli yeni bir oyuncunun varlığını ortaya koymuş ve PCSK9 biyolojisi alanında yoğun araştırmaları başlatmıştır. Temelde, bu hücre dışı salgı proteini, plazma düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol (LDL-K) konsantrasyonunun merkezi bir düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. PCSK9, hepatik LDL reseptörü (LDLR) ile doğrudan etkileşime girerek, reseptörün lizozomal yıkımını arttırır ve doğal geri dönüşüm döngüsünü bozar. Farelerde PCSK9'un tamamen yok edilmesi, dolaşımda LDL kolesterolünde % 80'e varan düşüşler ve toplam kolesterolde % 40'a varan düşüşlerle ciddi hipokolesterolemi ile sonuçlanmıştır (27, 127, 197). Konvertaz ailesinin dokuzuncu proteini olan PCSK9 enzimi, tek bir genden eksprese edilir. Endoplazmik retikulumda beş segment içeren bir zimojendir ve burada LDLR'ler ile bağlanabilen PCSK9 haline gelir ve Golgiye yönlenir.

Böylece, PCSK9 hepatositlerden dolaşım içine salındığında, proteolitik etkinliğini yitirmiş sadece bağlayıcı bir protein haline gelmiş olur.

PCSK9, hepatositler üzerinde LDL reseptörünü (LDLR) kontrol ederek dolaşımdaki LDL-K düzeylerini doğrudan modüle etmede rol oynar. Karaciğer hücrelerinde üretilen PCSK9 iki süreçte rol oynar: (1) LDL metabolizması ve (2) enflamasyon (7, 47, 167, 184). Fizyolojik olarak, LDLR bir LDL molekülünü bağladığında, reseptör substrat varlığı, bir klatrin kaplı çukur aracılığıyla endositoza maruz kalır (24, 147). Endozomal gelişimin geç evrelerinde, iç pH düşer, LDLR'deki konformasyonel değişiklikleri ve LDLR'nin LDL-K'dan ayrılmasını hızlandırır. Böylece LDLR, diğer LDL moleküllerini dolaşımda bağlayabilmek ve LDL-K'yı etkili bir şekilde azaltmak üzere hepatosit hücre yüzeyine geri dönebilir. LDLR'nin bu geri dönüşümü 150 kez meydana gelebilir ve dolaşımdaki LDL-K'da önemli düşüş sağlar (57,83). PCSK9, LDLR-LDL-K hepatosit yüzey ünitesine LDLR'ye LDLR partikülünün bağladığı yerden farklı bir yere bağlanır. Bu nedenle, LDLR, LDL partikülünden ayrılamaz, üç molekülün tamamı (LDLR, LDL partikülü ve PCSK9) lizozomda parçalanır ve LDLR hücre yüzeyine geri dönemez. Sonuç olarak, LDL dolaşımda daha uzun süre kalır ve LDL-K düzeyi yükselir.

2.5. SORTİLİN

Vps10p (vakuolar protein sıralama proteini) reseptör ailesinin beş üyesinden biri olan sortilin, trans-Golgi ağının (TGN) hücre içi bölümlerinde ve endozomlarda bulunan çok fonksiyonlu bir proteindir (65, 96, 179). Sortilin, endoplazmik retikulumda bir prekürsör olarak sentezlenmektedir ve Golginin son bölmelerinde 44 kalıntı N-terminal propeptidinin furin aracılı yarılmasıyla olgun forma dönüşmektedir (100, 109). Olgun sortilin, büyük bir N-terminal lümen parçası, tek bir transmembran alan, kargo bağlama için bir hücre dışı Vps10p ve bir C-terminal sitoplazmik kuyruktan oluşmaktadır. Sortilin ayrıca, sfingolipid aktivatör proteinleri (SAP'ler), asit sfingomyelinaz ve katepsin D ve H gibi çözünür lizozomal proteinleri lizozomlara da yönlendirmektedir (92, 74). Aynı zamanda, sortilinin yaklaşık %10'u hücre zarında bulunmaktadır. Bu sortilin, çeşitli ligandların reseptör aracılı endositoz ile bağlanmasında ve hücre içine alınmasında görev yapmaktadır (65).

Son yapılan çalışmalar sortilinin lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığını göstermektedir.

Sortilin, çeşitli hücrelerde, hepatositler, makrofajlar, vasküler düz kas hücreleri (VSMC), T lenfositleri ve özellikle lipid metabolizmasında önemli yeri olan adipositlerde eksprese edilmektedir (45, 95, 106, 164).

SORT1 gen ürünü olan Sortilin, endoplazmik retikulumda ve Golgi aparatında olgun forma dönüşmektedir. Sortilinin hepatositlerdeki görevini özetleyen mekanizma Şekil 2.5'te özetlenmiştir (199).

1. Sortilin, Golgi aparatındaki apoB içeren lipoproteinlere bağlanarak bu proteinleri lizozomal yıkıma yönlendirerek VLDL salınımını azaltır.

2. Sortilin, Golgi aparatındaki apoB100 içeren lipoproteinlere bağlanır ve apoB100 içeren lipoproteinlerin oluşumunu ve hepatik salınımını kolaylaştırır. Böylece LDL-K plazma düzeyini arttırır.

3. Dolaşımda VLDL'den sentezlenen LDL'nin hepatositlere alımını ve dolaşımdan temizlenmesini arttırır.

4 ve 5, Sortilin, PCSK9 proteinaz ile etkileşime girer ve yüksek afinite ile LDLR'ye bağlanan PCSK9 salgılanmasını kolaylaştırır. LDLR ile LDL alımını azaltarak plazmadaki LDL-K düzeyinin artmasına sebep olur.

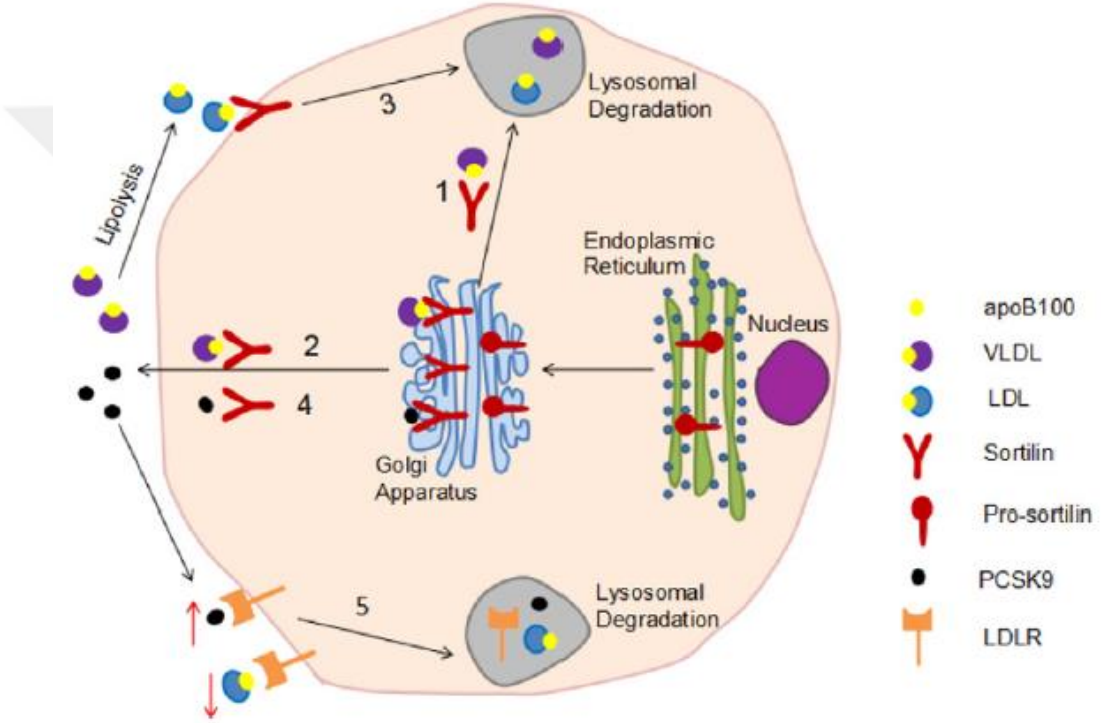
Sonuç olarak, sortilin hepatositlerde VLDL sentezini arttırarak dolaşımda LDL-K konsantrasyonunu arttırmaktadır. PCSK9 salgılanmasını kolaylaştıran sortilin, PCSK9'un LDLR yıkımını arttırmasıyla hepatositlere LDL girişini azaltarak dolaşımdaki LDL-K düzeylerinin artmasına sebep olmaktadır.

Makrofajlarda, kolesterol homeostazı, alım ile çıkış arasındaki oran ile sağlanmaktadır. LDL ve modifiye LDL, makrofajlara, SRA ve CD36, LDLR ve makropinositoz yoluyla alınmaktadır. Bu arada, makrofajlar, ABCA1, ABCG1 ve SR-BI gibi taşıyıcılar yoluyla fazla miktardaki hücre içi kolesterolü hücre dışına taşırlar. Makrofajlardaki sortilin, bu olası altta yatan mekanizmalara etki ederek kolesterol homeostazına katkıda bulunmaktadır (199). Sortilinin makrofajlardaki görevi Şekil 2.6'da gösterilmiştir:

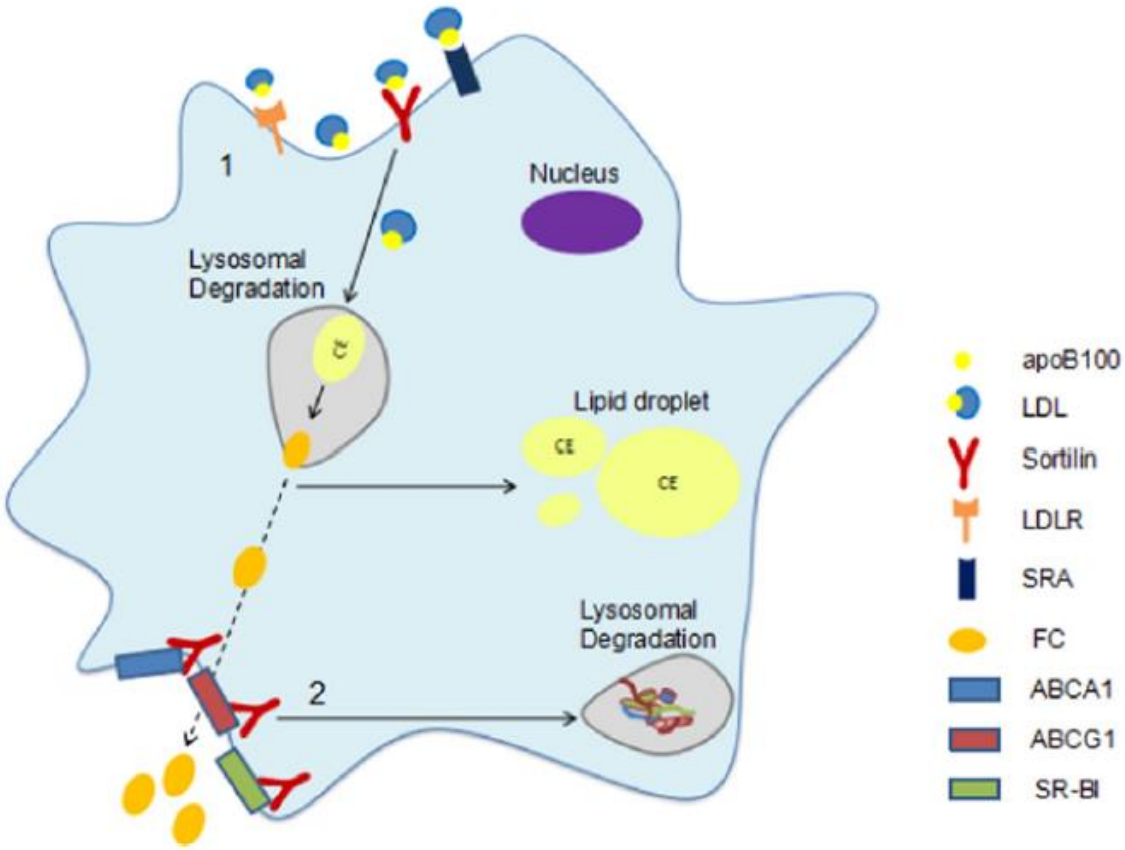
1. Makrofajlarda hücre yüzeyindeki sortilin, LDL'yi bağlayarak LDL alımını, LDL'nin lizozomal degradasyonuyla hücre içi kolesterol içeriğini etkin bir şekilde arttırır.

2. Makrofajlarda hücre yüzeyindeki sortilin ABCA1, ABCG1 ve SR BI gibi hücre içi kolesterolü hücre dışına salınmasını sağlayan taşıyıcıların, lizozomlara yönlenmesini sağlar ve böylece kolesterolün hücre dışına akışının azalmasına sebep olur.

Sonuç olarak, sortilin, lipoprotein türevli kolesterolün alımını arttırır ve hücre içi kolesterolün hücre dışına akışını inhibe ederek makrofajlarda aşırı lipid birikmesini hızlandırarak makrofajlarda köpük hücre oluşumuna sebep olmaktadır (Şekil 2.6).



Şekil 2.5 Hepatik sortilin (199)



Şekil 2.6 Makrofajdaki sortilin (199)

2.6. AKUT FAZ REAKTANLARI

2.6.1. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

Tillet ve Francis tarafından 1930 yılında, pnömokok pnömoni hastalarında streptokok pnömoni hücre duvarının C-polisakkaritiyle etkileşime giren C-reaktif protein (CRP) varlığı saptanmıştır (170). Başlangıçta CRP, serumda C-polisakaritin çökelmesini içeren ve basit bir "pozitif" veya "negatif" yanıt veren Quelling reaksiyonu kullanılarak nitel olarak ölçülmüştür (94). CRP, sitokinlere cevap olarak hepatositler tarafından sentezlenir ve 19 saatlik bir plazma yarı ömrüne sahiptir (12, 79, 122, 171). CRP, doğal immün sistemin ayrılmaz bir parçası olan patern tanıma proteinleri olan pentraksin proteinlerinin bir üyesi olan spesifik olmayan bir akut faz reaktanıdır. Serum CRP düzeyi, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve enflamatuar, enfeksiyöz ve neoplastik hastalıklarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yararlı bir biyolojik belirteçtir. Bu nedenle, CRP'nin ana rollerinden biri, endotoksemi dahil olmak üzere bazı yabancı patojenlerin tanınması ve ortadan kaldırılmasıdır (185). CRP ayrıca nekrotik veya apoptotik hücrelerin temizlenmesinde yardımcı olabilir (50). Rutin olarak organik hastalıkların takibinde, enfeksiyon tedavisine yanıtın izlenmesinde, immünitesi baskılanmış hastalarda araya giren enfeksiyonların belirlenmesinde, akut faz yanıtı olmayan veya hafif yanıtı olan birkaç özel hastalıktaki araya giren enfeksiyonların belirlenmesinde kullanılmaktadır.

CRP, fosfatidilkolin, modifiye düşük yoğunluklu lipoprotein, hasarlı hücre zarı veya apoptotik hücreler gibi ligandlarla bağlandığında, C1q veya faktör H (veya her ikisi) tarafından tanınarak kompleman yolunu aktive etmektedir (122). Son çalışmalar, CRP'nin nötrofil adezyonu, endotel aktivasyonu, sitokin ve nitrik oksit üretimi ve aterosklerozun ilerlemesinde proatrojenik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Serum CRP, enflamatuar, enfeksiyöz ve neoplastik koşullarda hastalık aktivitesi ve terapötik cevap için yararlı bir biyobelirteçtir (178).

High sensitive CRP (hsCRP) analizlerinin geliştirilmesiyle, CRP, osteoartrit (160) ve yenidoğan enfeksiyonlarının teşhisinde (181) ve akut koroner sendromların prognozunda (133), görünürde sağlıklı deneklerde gelecekteki kardiyovasküler olayları (191) öngörmek için yararlı bir enflamasyon biyobelirteci olarak kullanılmaktadır.

Serum CRP düzeyleri, kardiyovasküler olayların gelişmesi riskindeki görünürde sağlıklı erkek ve kadınları tanımlamak için lipid profili ile birlikte ve akut koroner sendromlarda klinik sonuçları öngörmek için kalp troponin I veya T ile birlikte değerlendirilir (191).

Genetik altyapı ve çevre ile etkileşimi, aterosklerozun duyarlılığına ve ilerlemesine ve komplikasyonlarına katkıda bulunabilir. CRP'nin cinsiyet ve etnik gruplar arasında dağılımında önemli bir fark bildirilmemiştir (131).

Tespit edilebilen minimum CRP düzeyi, immünoradyometrik test ile yaklaşık 0.05 mg / L ve 0.007 mg / L'dir (95). Gelecekteki miyokard infarktüsü ve inmeyi öngörmede hsCRP'nin klinik kullanımını inceleyen orijinal çalışmaların çoğunda ELISA testi kullanmıştır.

2.6.2. ERİTROSİT SEDİMANTASYON HIZI (ESH)

ESH, belirli bir süre boyunca (genellikle 60 dakika), milimetre (mm) / saat olarak, eritrositlerin antikoagüle edilmiş kan örneğinin plazmasında sedimantasyon hızını ölçer. Bununla birlikte, santrifüjleme içeren daha yeni yöntemler yaklaşık 5 dakika içinde sonuç verebilmektedir (8, 70). İlk olarak 1897'de Dr. Edmund Faustyn Biernacki tarafından, kanın sedimantasyon hızının bireyler arasında değiştiğini ve kırmızı kan hücrelerinin (RBC'ler) artan fibrinojenlerin varlığında daha hızlı sedimantasyon tespit edilmiştir (54). 1918'de, Dr. Robert Fahraeus, ESH'ın hamile olmayanlara karşı gebe olan kadınlara göre farklılık gösterdiğini ve testi olası bir gebelik göstergesi olarak gördüğünü belirtmiştir (54). 1921'de, Dr. Alf Vilhelm Albertsson Westergren, ESH'ı akciğer tüberkülozu olan hastaların prognozunun laboratuar göstergesi olarak kullanmıştır (182). Dr Westergren ESH testi için bugün hala yaygın olarak kullanılan ve antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanımı da dahil olmak üzere ölçüm standartlarını tanımlamıştır.

Eritrosit sedimantasyon hızı, RBC'lerin kalitesi ve miktarındaki değişimlerin yanı sıra çeşitli plazma proteinlerinin normal kalıplarındaki ve miktarlarındaki değişiklikler dahil olmak üzere çok çeşitli bağışıklık ve bağışıklık dışı faktörlerden etkilenebilir. Sedimantasyon hızını etkileyen hem hücresel hem de hücresel olmayan çeşitli faktörlerin bir sonucu olarak “normal” veya referans aralığını belirlemek zordur.

2.7. ANKİLOZAN SPONDİLİT (AS)

Ankilozan spondilit (AS), çoğunlukla genç erkekleri etkileyen aksiyal iskeletin enflamatuar artritidir (126). Ankilozan spondilit, erkeklerde baskın olan ve ABD'de yaklaşık %0,5 prevalansı olan, 40 yaşından önce başlayan zayıflatıcı bir spinal artritik durumdur (129). Ekstra aksiyal belirtiler arasında akut üveit, periferik artrit, adezit (tendonların kemikler üzerine yerleştiği yerdeki iltihaplanma), sedef hastalığı, aort kökü ve bağırsak iltihabı bulunur (163). Romatolojik kuzeni romatoid artritinin aksine, ankilozan spondilit (AS) enflamatuar eroziv osteopeni ve sıradışı kemik büyümesi görülür. Omurgada, vertebralar arasındaki köprüleme syndesophit oluşumu, nihayetinde ikonik "bambu omurgası" görünümü ile sonuçlanır. Hasta açısından bakıldığında, yıllarca süren ağrı ve sert durma postüründe önemli bir sakatlık ortaya çıkar (14). AS'nin sinsice ilerleyen doğası nedeniyle, semptomların başlangıcı ve tanı arasındaki gecikme 8-10 yıl arasındadır (46). İronik olarak, TNF-α'yı bloke eden biyolojik ajanların sınıfı olan en etkili ilaçlar, en iyi enflamatuar yükün en fazla olduğu hastalıkta erken verilir. AS hastalarının tümü TNF blokerlerine yanıt vermez: Çok merkezli çok fazlı III. Deneylerinde, ASAS20 (dört değerlendirme alanındaki üçünde ≥%20 iyileşme) yanıt oranları %60 düzeyindedir (5, 136). Ayrıca, TNF blokerlerinin ankilozları önleme kabiliyeti tartışma konusu olmakla beraber diyagnostik gecikme ve yetersiz terapötik seçenekler göz önüne alındığında, patogenezinin yeteri kadar bilinmediği görülmektedir (136).

Ankilozan Spondilitin Genetiği

Otoimmün hastalıklar genellikle genetik risk ve çevresel tetikleyicilerin etkileşimi sonucu gelişir. Romatolojik durumlar arasında, AS genetik hastalıklardan biridir. Yüksek monozigotik ikiz uyum (%63) ve ailesel çalışmalar % 90'ın üzerinde bir kalıtım derecesi olduğunu göstermektedir (16). Majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I'in varlığı, insan lökosit antijeni B27 (HLA-B27) alleli genetik risk payını oluşturur. AS'nin dünyadaki farklı popülasyonlardaki prevalansı genellikle HLA-B27 prevalansıyla ilişkilidir (130).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), AS ile ilişki için oldukça önemli olan nonHLA-B genlerde ortak tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP) tanımlamıştır (140). Çoklu genler, interlökin (IL) -17 üretimi için çağrılan Th17 olarak bilinen ve yakın zamanda tanımlanmış bir T yardımcı hücre popülasyonunun gelişimini ve aktivitesini şekillendirir (37). Th17 hücreleri, bağırsak bütünlüğünün korunmasında ve bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarla mücadelede rol oynar. Aynı zamanda multipl skleroz ve artrit dahil olmak üzere birçok deneysel otoimmünite modelinde de yer almıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Behçet Polikliniğinde, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterlerine (192) göre Behçet tanısı ile takip ve tedavi edilen 14 kadın ve 33 erkek olmak üzere toplam 47 hasta, hasta kontrol grubu olarak ankilozan spondilit (AS) tanısı ile takip ve tedavi edilen 4 kadın ve 13 erkek hasta (n=17) ve 9 kadın 8 erkek sağlıklı kontrol grubu (n=17) dâhil edildi.

Behçet hasta grubunun seçiminde göz ve damar dışı ağır komplikasyonu (tromboflebit, nörolojik bulgu, kalp, akciğer, sindirim sistemi, böbrek, karaciğer ve mesane gibi organ tutulumu) olanlar ve komorbid hastalığı (hipertansiyon, diabetes mellitus, kanser, nörolojik ve psikiyatrik hastalık, ciddi sistemik enfeksiyon, kronik organ yetmezliği, genetik hastalık) olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Behçet tanısı ile takip edilen hastalardan 16 herhangi bir organ tutulumu olmayan hasta, 16 göz muayenesi ile üveit tanısı ile takip edilen hasta, 15 vasküler tutulum görülen Behçet hastası dahil edildi. Birebir görüşme yapılarak hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, BH ile ilgili bulgu (genital ülser, göz tutulumu, aft, artrit, deri lezyonları, artralji, tromboflebit, nörolojik ve gastrointestinal tutulum) ve semptomlar kaydedildi.

AS hastaları, Ankilozan Spondilit tanı kriterlerine göre belirlendi. AS hasta kontrol grubu seçiminde hipertansiyon, diabetes mellitus, kanser, sindirim sistemi ve genetik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırmaya, tanı ve çalışma kriterlerine uygun 20 hasta dahil edildi. Her hasta ile birebir görüşme yapılarak hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Araştırmamızın sağlıklı kontrol grubu, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 17 bireyden oluşturuldu.

Sadece göz tutulumu olan Behçet hastaları (n=16)

Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastaları (n=16)

Sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastaları (n=15)

AS kontrol grubu (n=17)

Sağlıklı kontrol grubu (n=17)

Sadece göz tutulumu olan ve herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarından, sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarından, AS tanılı hasta kontrol ve sağlıklı kontrollerden kuru ve EDTA'lı tüp olmak üzere venöz kan örnekleri toplandı. Kanlar bekletilmeden 4000 g'de 8 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum ve plazma örnekleri her bir parametre için ayrı tüplere konuldu ve analizler yapılıncaya kadar -80 ºC'de saklandı. Alınan örneklerde hastaların C-reaktif protein (CRP), sedimantasyon, üre, kreatinin, ALT, AST, HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, Trigliserid, VLDL-Kolesterol (Friedewald formülü ile hesaplanmıştır), Total kolesterol ve hemogram gibi biyokimya parametreleri aynı gün içinde Fikret Biyal Merkez Laboratuvarında otomasyon sistemi ile tayin edildi. -80 ºC saklanan serumlarda Sortilin, oxLDL, PCSK9 ve ApoB100 düzeyleri CTF Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.1. GEREÇLER

Enjektör

8mL'lik jelli kuru kan alma tüpleri

2mL'lik EDTA'lı kan alma tüpleri

Sarı ve mavi mikropipet uçları

100 ve 1000 µL'lik mikropipetler

Mikrosantrifüj tüpleri

ELİZA yıkayıcısı

ELİZA okuyucusu

Yazıcı

Buzdolabı

Derin dondurucu

Santrifüj

Distile su cihazı

Etüv

3.2. KİMYASAL MADDELER

OxLDL ELISA kiti (Elabscience)

ApoB100 ELISA kiti (Elabscience)

Sortilin ELISA kiti (MyBioSource)

PCSK9 ELISA kiti (MyBioSoruce)

3.3. YÖNTEMLER

3.3.1. OxLDL ANALİZİ

Tayini:

Serum OxLDL düzeyinin tayininde ELISA yöntemi kullanıldı. (Human OxLDL (Oxidized Low Density Lipoprotein) ELISA Kit, Elabscience, Katalog Numarası: E-EL-H0124; Intra-Assay: %CV < 7 ve Inter-Assay: %CV < 7)

Prensip:

Bu testte sandviç-ELISA tekniği kullanılmıştır. ELISA plakası insan OxLDL'ye özgü bir antikorla kaplıdır. Örnekler ve standartlar mikro plakaya eklenerek spesifik antikor ile birleşir. Daha sonra, insan OxLDL'ye özgü biyotinile tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı her bir kuyucuğa art arda eklenerek inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkama işlemi yapılarak ortamdan uzaklaştırılır. Her bir kuyucuğa substrat solüsyonu eklenir. Sadece insan OxLDL, biyotinli tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görülür. Reaksiyon, stop solüsyonu eklenerek durdurulur ve sarı renk gözlenir. Optik yoğunluk (OD), spektrofotometrik olarak 450 nm ± 2 nm dalga boyunda ölçülür. OD değeri, insan OxLDL konsantrasyonuna orantılıdır. Numunelerin OD'leri standart eğri ile karşılaştırılarak örneklerdeki insan OxLDL konsantrasyonu hesaplanır.

Çözeltiler:

OxLDL kaplı 96 kuyulu mikroplaka

Standartlar (2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 0 pg/mL)

Konsantre biyotinli tespit antikoru

Konsantre HRP konjugatı

Referans standart ve örnek diluenti

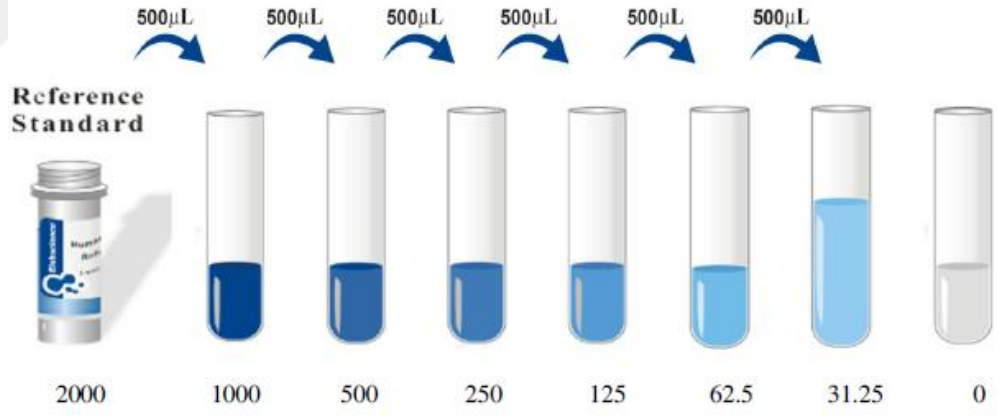
Biyotinli tespit antikor diluenti

HRP konjugat diluenti

Konsantre yıkama solüsyonu, Substrat reaktifi, Stop solüsyonu

Uygulama:

- Kitin içindeki tüm malzemeler kullanılmadan önce oda sıcaklığına (18-25^{o}C) getirildi.
- **Yıkama Tamponu:** 750 mL Yıkama Tamponu hazırlamak için 30 mL Konsantre Yıkama Tamponunu 720 mL deiyonize veya distile suyla seyreltildi.
- **Standart örneklerinin hazırlanması:** Yedi tüp 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 0 pg/mL olarak etiketlendi ve her tüpe 500 µL tampon çözeltisi konuldu. Stok standart çözeltisinden 500 µL 2000 pg/mL'lik tüpe konularak karıştırıldı ve aşağıda gösterildiği gibi seyreltme yapıldı. Kör yerine tampon çözelti kullanıldı.

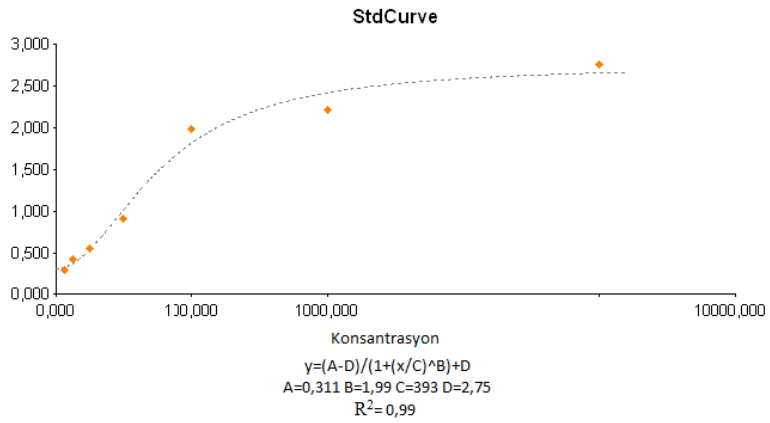


- Standart çözeltiler kuyucuklara 100 µL olarak pipetlendi.
- Örneklerden 100 µL diğer kuyucuklara eklendi.
- 37^{o}C'de 90 dakika plakanın üstü örtülerek inkübe edildi.
- Yıkama yapmadan kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı.
- **Biyotinli antikor çalışma solüsyonunun hazırlanması:** Kullanmadan önce stok tüpünü santrifüjlendi. 100 × Konsantre Biyotinlenmiş Tayin Ab'yi 1 × çalışma çözeltisini Biyotinlenmiş Tayin Ab Seyreltici ile seyreltildi.

- Kuyucuklara 100 µL biyotinli antikor çalışma solüsyonu pipetlendi.
- Plakanın üstü örtülerek 37ºC'de 1 saat inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki sıvı aspire edildi ve her kuyucuğa 3 kere 350 µL yıkama solüsyonu ilave edilip kuyu içeriği aspire edildi.
- **HRP-konjugat solüsyonunun hazırlanması:** 100 × Konsantre HRP Konjugatı, 1x Konsantre HRP Konjugat Seyreltici ile çalışma çözeltisine seyreltildi.
- Kuyucuklara 100 µL HRP-konjugat solüsyonu eklendi.
- Plaka örtülerek 37ºC'de 30 dakika inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki sıvı aspire edildi ve her kuyucuğa 5 kere 350 µL yıkama solüsyonu ilave edilip kuyu içeriği aspire edildi.
- 90 µL substrat reaktifi kuyucuklara eklendi ve üstü kapatılarak karanlıkta, 37ºC'de 15 dakika inkübe edildi.
- 50 µL stop solüsyonu eklendi.
- 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik okuma yapıldı.

Hesap:

Standart ve örneklerin absorbanslarından kör'ün absorbansı çıkarıldı. X-ekseni üzerinde standart konsantrasyon ve y ekseni üzerinde OD değerleri yerleştirilerek log-log dört parametreli bir lojistik fonksiyon kalibrasyon eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonları kalibrasyon eğrisinden hesaplandı.



3.3.2. APOB100 ANALİZİ

Tayini:

Serum ApoB100 düzeyinin tayininde ELISA yöntemi kullanıldı. (Human ApoB (Apolipoprotein B) ELISA Kit, Elabscience, Katalog Numarası: E-EL-H0464; Intra-Assay: %CV < 5.7 ve Inter-Assay: %CV < 6.29)

Prensip:

Bu testte sandviç-ELISA tekniği kullanılmıştır. ELISA plakası insan ApoB100'e özgü bir antikorla kaplıdır. Örnekler ve standartlar mikro plakaya eklenerek spesifik antikor ile birleşir. Daha sonra, insan ApoB100'e özgü biyotinile tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı her bir kuyucuğa art arda eklenerek inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkama işlemi yapılarak ortamdan uzaklaştırılır. Her bir kuyucuğa substrat solüsyonu eklenir. Sadece insan ApoB100, biyotinli tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görülür. Reaksiyon, stop solüsyonu eklenerek durdurulur ve sarı renk gözlenir. Optik yoğunluk (OD), spektrofotometrik olarak 450 nm ± 2 nm dalga boyunda ölçülür. OD değeri, insan ApoB100 konsantrasyonuna orantılıdır. Numunelerin OD'leri standart eğri ile karşılaştırılarak örneklerdeki insan ApoB100 konsantrasyonu hesaplanır.

Çözeltiler:

ApoB100 kaplı 96 kuyulu mikroplaka

Standartlar (5000, 2500, 1250, 625, 312.5, 156.25, 78.13, 0 ng/mL)

Konsantre biyotinli tespit antikoru

Konsantre HRP konjugatı

Referans standart ve örnek diluenti

Biyotinli tespit antikor diluenti

HRP konjugat diluenti

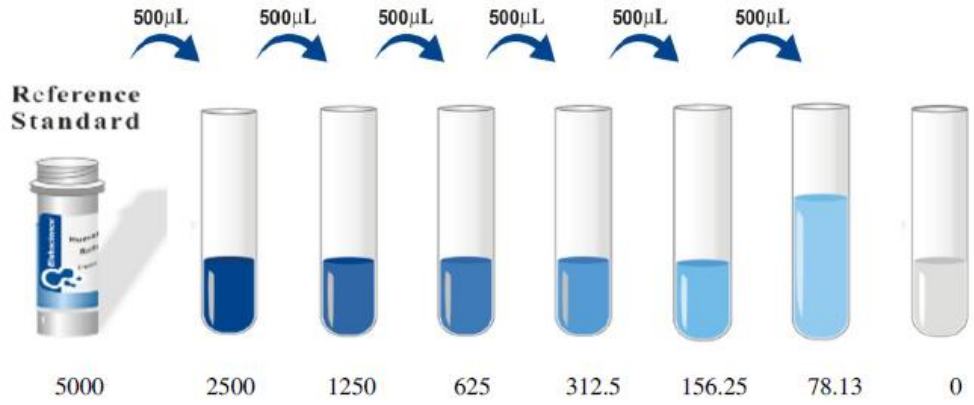
Konsantre yıkama solüsyonu

Substrat reaktifi

Stop solüsyonu

Uygulama:

- Kitin içindeki tüm malzemeler kullanılmadan önce oda sıcaklığına (18-25^{o}C) getirildi.
- Yıkama solüsyonu, standart solüsyonu, biyotin bağlı antikor solüsyonu, konjugat solüsyonu kitte önerildiği şekilde hazırlandı.
- **Yıkama Tamponu:** 750 mL Yıkama Tamponu hazırlamak için 30 mL Konsantre Yıkama Tamponunu 720 mL deiyonize veya distile suyla seyreltildi.
- **Standart örneklerinin hazırlanması:** Yedi tüp 5000, 2500, 1250, 625, 312.5, 156.25, 78.13, 0 pg/mL olarak etiketlendi ve her tüpe 500 µL tampon çözeltisi konuldu. Stok standart çözeltisinden 500 µL 5000 ng/mL'lik tüpe konularak karıştırıldı ve aşağıda gösterildiği gibi seyreltme yapıldı. Kör yerine tampon çözelti kullanıldı.

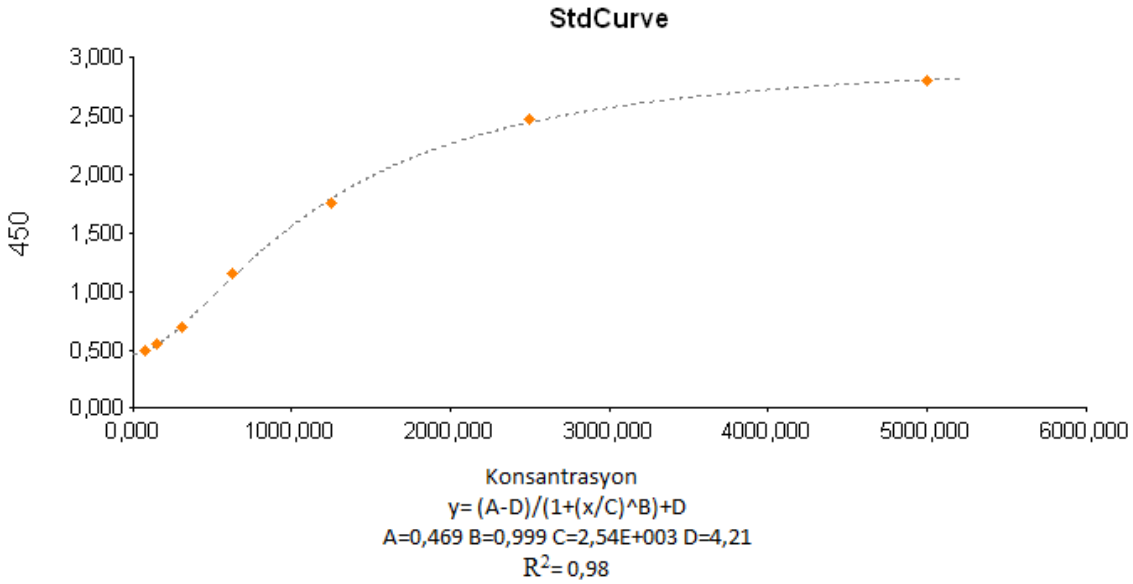


- Standart solüsyonu, ilk iki kuyucuğa 100 µL olarak yan yana eklendi.
- Örneklerden 100 µL diğer kuyucuklara eklendi.
- 37^{o}C'de 90 dakika plakanın üstü örtülerek inkübe edildi.
- Yıkama yapmadan kuyucuklardaki sıvı uzaklaştırıldı.
- **Biyotinli antikor çalışma solüsyonunun hazırlanması:** Kullanmadan önce stok tüpünü santrifüjlendi. 100 × Konsantre Biyotinlenmiş Tayin Ab'yi 1 × çalışma çözeltisini Biyotinlenmiş Tayin Ab Seyreltici ile seyreltildi.
- Kuyucuklara 100 µL biyotinli antikor çalışma solüsyonu pipetlendi.
- Plakanın üstü örtülerek 37^{o}C'de 1 saat inkübe edildi.

- Kuyucuklardaki sıvı aspire edildi ve her kuyucuğa 3 kere 350 µL yıkama solüsyonu ilave edilip kuyu içeriği aspire edildi.
- **HRP-konjugat solüsyonunun hazırlanması:** 100 × Konsantre HRP Konjugatı, 1x Konsantre HRP Konjugat Seyreltici ile çalışma çözeltisine seyreltildi.
- Kuyucuklara 100 µL HRP-konjugat solüsyonu eklendi.
- Plaka örtülerek 37ºC'de 30 dakika inkübe edildi.
- Kuyucuklardaki sıvı aspire edildi ve her kuyucuğa 5 kere 350 µL yıkama solüsyonu ilave edilip kuyu içeriği aspire edildi.
- 90 µL substrat reaktifi kuyucuklara eklendi ve üstü kapatılarak karanlıkta, 37ºC'de 15 dakika inkübe edildi.
- 50 µL stop solüsyonu eklendi.
- 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik okuma yapıldı.

Hesap:

Standart ve örneklerin absorbanslarından kör'ün absorbansı çıkarıldı. X-ekseni üzerinde standart konsantrasyon ve y ekseni üzerinde OD değerleri yerleştirilerek log-log dört parametreli bir lojistik fonksiyon kalibrasyon eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonları kalibrasyon eğrisinden hesaplandı.



3.3.3. SORTİLİN ANALİZİ

Tayini:

Serum sortilin düzeyinin tayininde ELISA yöntemi kullanıldı. (Human SORT (Sortilin) ELISA Kit, MyBioSource, Katalog Numarası: MBS2606182; Intra-Assay: %CV < 8 ve Inter-Assay: %CV < 12)

Prensip:

Bu testte sandviç-ELISA tekniği kullanılmıştır. ELISA plakası insan Sortilin'e özgü bir antikorla kaplıdır. Örnekler ve standartlar mikro plakaya eklenerek spesifik antikor ile birleşir. Daha sonra, insan Sortilin'e özgü biyotinile tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı her bir kuyucuğa art arda eklenerek inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkama işlemi yapılarak ortamdan uzaklaştırılır. Her bir kuyucuğa substrat solüsyonu eklenir. Sadece insan sortilin, biyotinli tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görülür. Reaksiyon, stop solüsyonu eklenerek durdurulur ve sarı renk gözlenir. Optik yoğunluk (OD), spektrofotometrik olarak 450 nm ± 2 nm dalga boyunda ölçülür. OD değeri, insan sortilin konsantrasyonuna orantılıdır. Numunelerin OD'leri standart eğri ile karşılaştırılarak örneklerdeki insan sortilin konsantrasyonu hesaplanır.

Çözeltiler:

SORT antikoru kaplı 96-kuyulu mikroplaka

Biyotin bağlı SORT antikoru

Enzim konjugatı

Standartlar (10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.312, 0.156 ng/mL)

Enzim diluenti

Antikor diluenti

Standart diluenti

Örnek diluenti

Yıkama solüsyonu

Stop solüsyonu

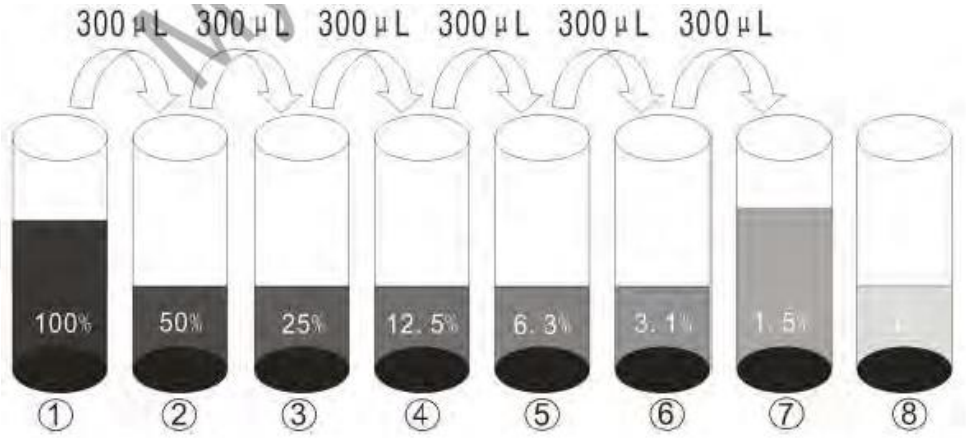
Renk reaktifi A

Renk reaktifi B

Renk reaktifi C

Uygulama:

- Kitin içindeki tüm malzemeler kullanılmadan önce oda sıcaklığına (18-25ºC) getirildi.
- Reaktifler, örnekler ve standartlar kitte önerildiği şekilde hazırlandı.

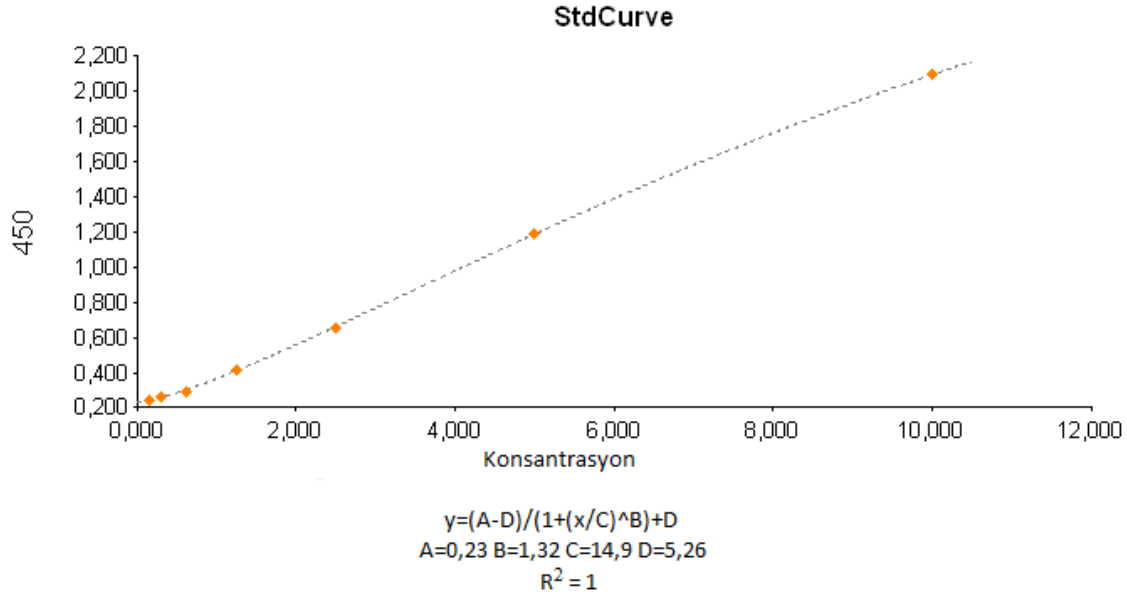


- Örneklerden ve standartlardan 100 µL kuyucuklara eklendi.
- Plakanın üstü örtülerek 37ºC'de 90 dakika inkübe edilir.
- Biyotinli antikor solüsyonu kullanılmadan 30 dakika önce hazırlandı.
- Plaka 2 kere yıkandı.
- Kuyuucuklara 100 µL biyotinli antikor solüsyonu eklendi.
- Plakanın üstü örtülerek 37ºC'de 60 dakika inkübe edilir.
- Enzim konjugatı kullanılmadan 30 dakika önce hazırlandı.
- Plaka 3 kere yıkandı.
- Kuyucuklara, kör kuyucuğu hariç, 100 µL enzim konjugatı eklendi.
- Plakanın üstü örtülerek 37ºC'de 30 dakika inkübe edildi.
- Plaka 5 kere yıkandı.
- Her bir kuyucuğa 100 µL renk reaktifi eklendi.
- Plakanın üstü kapatılarak karanlıkta 37ºC'de 30 dakika inkübe edildi.

- Kuyucuklara 100 µL Renk reaktifi C pipetlendi.
- 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik okuma yapıldı.

Hesap:

Standart ve örneklerin absorbanslarından kör'ün absorbansı çıkarıldı. Her bir standart konsantrasyonu x-eksenine, standartlara ait absorbanslar y-eksenine OD değerleri yerleştirilerek 4-parametreli lineer kalbirasyon eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonları kalibrasyon eğrisinden hesaplandı.



3.3.4. PCSK9 ANALİZİ

Tayini:

Serum PCSK9 düzeyinin tayininde ELISA yöntemi kullanıldı. (Human PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9) ELISA Kit, MyBioSource, Katalog Numarası: MBS2605274; Intra-Assay: %CV < 8 ve Inter-Assay: %CV < 12)

Prensip:

Bu testte sandviç-ELISA tekniği kullanılmıştır. ELISA plakası insan PCSK9'a özgü bir antikorla kaplıdır. Örnekler ve standartlar mikro plakaya eklenerek spesifik antikor ile birleştirilir. Daha sonra, insan PCSK9'a özgü biyotinile tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı her bir kuyucuğa art arda eklenerek inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkama işlemi yapılarak ortamdan uzaklaştırılır. Her bir kuyucuğa substrat solüsyonu eklenir.

Sadece insan PCSK9, biyotinli tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklar mavi renkte görülür. Reaksiyon, stop solüsyonu eklenerek durdurulur ve sarı renk gözlenir.

Optik yoğunluk (OD), spektrofotometrik olarak 450 nm ± 2 nm dalga boyunda ölçülür. OD değeri, insan PCSK9 konsantrasyonuna orantılıdır. Numunelerin OD'leri standart eğri ile karşılaştırılarak örneklerdeki insan PCSK9 konsantrasyonu hesaplanır.

Çözeltiler:

PCSK9 antikoru kaplı 96-kuyulu mikroplaka

Biyotin bağlı PCSK9 antikoru

Enzim konjugatı

Standartlar (200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12 ng/mL)

Enzim diluenti

Antikor diluenti

Standart diluenti

Örnek diluenti

Yıkama solüsyonu

Stop solüsyonu

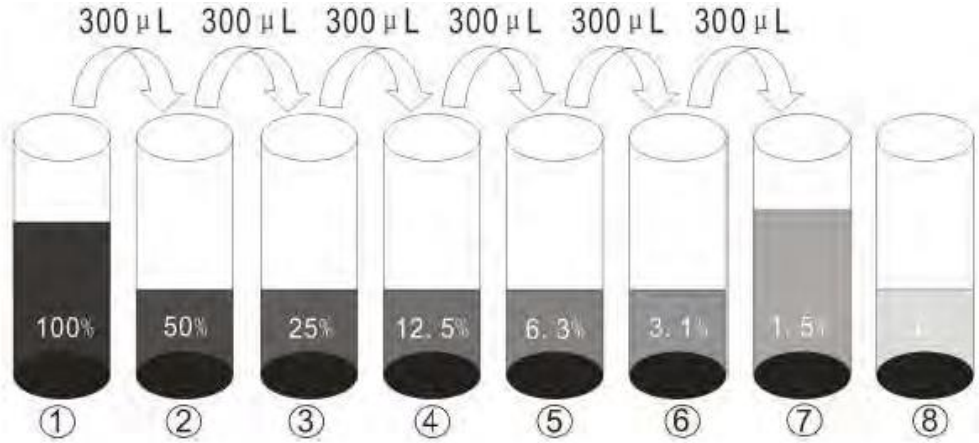
Renk reaktifi A

Renk reaktifi B

Renk reaktifi C

Uygulama:

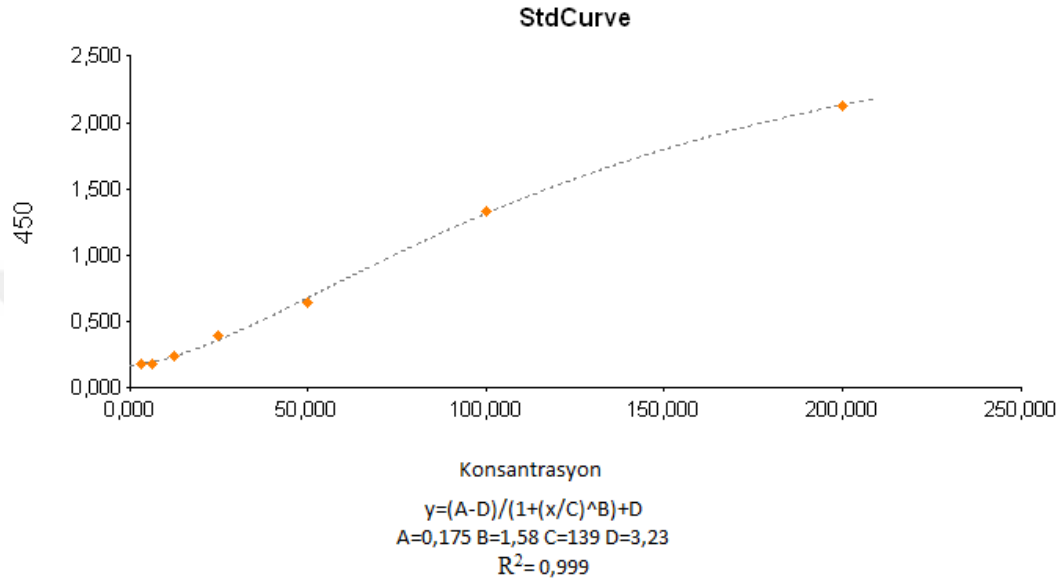
- Kitin içindeki tüm malzemeler kullanılmadan önce oda sıcaklığına (18-25^{o}C) getirildi.
- Reaktifler, örnekler ve standartlar kitte önerildiği şekilde hazırlandı.



- Örneklerden ve standartlardan 100 µL kuyucuklara eklendi.
- Plakanın üstü örtülerek 37ºC'de 90 dakika inkübe edilir.
- Biyotinli antikor solüsyonu kullanılmadan 30 dakika önce hazırlandı.
- Plaka 2 kere yıkandı.
- Kuyuucuklara 100 µL biyotinli antikor solüsyonu eklendi.
- Plakanın üstü örtülerek 37ºC'de 60 dakika inkübe edilir.
- Enzim konjugatı kullanılmadan 30 dakika önce hazırlandı.
- Plaka 3 kere yıkandı.
- Kuyucuklara, kör kuyucuğu hariç, 100 µL enzim konjugatı eklendi.
- Plakanın üstü örtülerek 37ºC'de 30 dakika inkübe edildi.
- Plaka 5 kere yıkandı.
- Her bir kuyucuğa 100 µL renk reaktifi eklendi.
- Plakanın üstü kapatılarak karanlıkta 37ºC'de 30 dakika inkübe edildi.
- Kuyucuklara 100 µL Renk reaktifi C pipetlendi.
- 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik okuma yapıldı.

Hesap:

Standart ve örneklerin absorbanslarından kör'ün absorbansı çıkarıldı. Her bir standart konsantrasyonu x-eksenine, standartlara ait absorbanslar y-eksenine yerleştirilerek 4-parametreli lineer kalbirasyon eğrisi çizildi. Örneklerin konsantrasyonları kalibrasyon eğrisinden hesaplandı.



4. BULGULAR

Sağlıklı kontrol grubunda ölçülen biyokimyasal parametrelerin değerleri ve bireylerin demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Ankilozan Spondilit (AS) kontrol grubunda ölçülen biyokimyasal parametrelerin değerleri ve bireylerin demografik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında ölçülen biyokimyasal parametrelerin değerleri ve hastaların demografik özellikleri Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Sadece göz tutulumu olan Behçet hastalarında ölçülen biyokimyasal parametrelerin değerleri ve hastaların demografik özellikleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında ölçülen biyokimyasal parametrelerin değerleri ve hastaların demografik özellikleri tablo 4.5'de gösterilmiştir.

"Sağlıklı kontrol, AS ve Behçet hastalarına ait ortalama ± SD değerleri ve ANOVA Posthoc Tukey ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları" Tablo 4.6'te ve "Herhangi bir organ tutulumu olmayan, sadece göz tutulumu olan ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarına ait ortalama ± SD değerleri ve ANOVA Posthoc Tukey ile istatistiksel karşılaştırma sonuçları" Tablo 4.7'da gösterilmiştir.

Yaş ortalaması (yıl), sağlıklı kontrol grubunda 39 ± 18, AS hasta kontrol grubunda 45 ± 10, Behçet hasta grubunda 37 ± 10 olarak saptandı.

CRP (mg/L), sağlıklı kontrol grubunda 1,77 ± 1,10, AS hasta kontrol grubunda 3,48 ± 4,6, Behçet hasta grubunda 4,5 ± 4,7 bulunmuştur. Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında 5,85 ± 6,45, sadece göz tutulumu olan Behçet hastalarında 4,53 ± 4,28 ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında 3,09 ± 1,65 olarak saptanmıştır. CRP, total Behçet hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlılık sınırına yakın yüksek ($p<0,065$), herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,045$).

Sedimantasyon 1.saat (mm), sağlıklı kontrol grubunda 6,17 ± 3,45, AS hasta kontrol grubunda 11,24 ± 14,63, Behçet hasta grubunda 11,72 ± 15,70 bulunmuştur. Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında 10,75 ± 11,85, sadece göz

tutulumu olan Behçet hastalarında 12,91 ± 20,52 ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında 11,47 ± 14,34 olarak saptanmıştır.

Total Kolesterol (mg/mL), sağlıklı kontrol grubunda 164,17 ± 23,57, AS hasta kontrol grubunda 195,76 ± 47,86, Behçet hasta grubunda 190,98 ± 35,41 bulunmuştur. Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında 194,6 ± 32,5, sadece göz tutulumu olan Behçet hastalarında 183,7 ± 43,6 ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında 194,9 ± 29,4 olarak saptanmıştır. TK, Behçet ($p<0,030$) ve AS hastalarında ($p<0,040$) sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur

LDL-K (mg/mL), sağlıklı kontrol grubunda 96,82 ± 20,49, AS hasta kontrol grubunda 123,12 ± 38,7, Behçet hasta grubunda 122,34 ± 28,7 bulunmuştur. Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında 125,5 ± 29,8, sadece göz tutulumu olan Behçet hastalarında 119,1 ± 34,9 ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında 122,5 ± 20,7 olarak saptanmıştır. LDL-K, total Behçet hastalarında($p<0,01$), herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında ($p<0,06$) ve AS hastalarında ($p<0,035$) sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

HDL-K (mg/mL), sağlıklı kontrol grubunda 54,12 ± 11,82, AS hasta kontrol 0grubunda 51,47 ± 10,68, Behçet hasta grubunda 49,05 ± 14,21 bulunmuştur. Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında 48,8 ± 10,2, sadece göz tutulumu olan Behçet hastalarında 46,3 ± 10,1 ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında 52,28 ± 20,6 olarak saptanmıştır.

Trigliserid (mg/mL), sağlıklı kontrol grubunda 81,3 ± 27,8, AS hasta kontrol grubunda 105,47 ± 42,3, Behçet hasta grubunda 98,43 ± 37,60 bulunmuştur. Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında 101,7 ± 46,6, sadece göz tutulumu olan Behçet hastalarında 91,6 ± 24,2 ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında 102,2 ± 40,2 olarak saptanmıştır.

OxLDL (pg/mL), sağlıklı kontrol grubunda 453,64 ± 139,0, AS hasta kontrol grubunda 572,18 ± 148,0, Behçet hasta grubunda 443,37 ± 143,02 bulunmuştur. Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında 516,3 ± 102,4, sadece göz tutulumu olan Behçet hastalarında 503,6 ± 131,8 ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında 301,28 ± 74,2 olarak saptanmıştır. OxLDL, AS hasta kontrol grubunda Behçet hastalarına ($p<0,01$), sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarına ($p<0,001$) ve sağlıklı kontrol grubuna ($p<0,05$) göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Aynı zamanda sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında ($p<0,01$) sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

ApoB100 (ng/mL), sağlıklı kontrol grubunda 1090,16 ± 316,15, AS hasta kontrol grubunda 1339,04 ± 347,3, Behçet hasta grubunda 1067, 05 ± 339,40 bulunmuştur. Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında 1255,0 ± 284,1, sadece göz tutulumu olan Behçet hastalarında 1140,0 ± 272,8 ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında 789,0 ± 288,16 olarak saptanmıştır. ApoB100, AS hasta kontrol grubunda total Behçet grubuna ($p<0,02$) ve sadece damar tutulumu olan hastalara ($p<0,001$) göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

Sortilin (ng/mL), sağlıklı kontrol grubunda 7,45 ± 1,07, AS hasta kontrol grubunda 10,70 ± 1,72, Behçet hasta grubunda 9,053 ± 1,34 bulunmuştur. Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında 9,8 ± 1,3, sadece göz tutulumu olan Behçet hastalarında 8,7 ± 1,07 ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında 8,7 ± 1,4 olarak saptanmıştır. Sortilin, total Behçet hastalarında ($p < 0,001$) ve hiçbir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında ($p < 0,001$) sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda, AS hasta kontrol grubunda sağlıklı kontrollere ($p<0,001$), total Behçet hasta grubuna, sadece göz tutulumu olan Behçet hasta grubuna ($p<0,002$) ve sadece damar tutulumu olan Behçet hasta grubuna ($p<0,002$) göre anlamlı yüksek saptanmıştır.

PCSK9 (ng/mL), sağlıklı kontrol grubunda 0,58 ± 0,12, AS hasta kontrol grubunda 0,92 ± 0,25, Behçet hasta grubunda 0,8 ± 0,17 bulunmuştur. Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında 0,8 ± 0,14 sadece göz tutulumu olan Behçet hastalarında 0,85 ± 0,15 ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında 0,7 ± 0,2 olarak saptanmıştır. PCSK9, total Behçet hastalarında ($p<0,001$), herhangi bir organ tutulumu olmayan ($p<0,002$) ve sadece göz tutulumu olan ($p<0,001$) Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptanmıştır. AS hasta kontrol grubunda da sağlıklı kontrollere ($p<0,001$), total Behçet hasta grubuna ($p<0,05$) ve sadece damar tutulumu olan Behçet hasta grubuna ($p<0,01$) göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.1 Sağlıklı kontrol grubunda demografik özellikler ile saptanan biyokimyasal parametrelerin ortalama ± standart sapma değerleri

Hasta (n=17)	Cinsiyet	Yaş	CRP (mg/dL)	Sedimentasyon 1.saat (mm)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL-K (mg/dL)	HDL-K (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	VLDL-K (mg/dL)	Sortilin (ng/mL)	PCSK9 (ng/mL)	OXLDL (pg/mL)	APOB100 (ng/mL)
N. K.	E	30	3	5	24	0,75	18	11	126	71	44	56	11	6,84	0,75	541,80	1242,42
Y. C.	K	68	0,6	8	42	0,79	26	18	140	81	49	110	22	6,47	0,73	528,01	1344,08
M. K.	E	30	3,5	5	23	0,84	21	33	158	96	43	88	18	8,57	0,62	596,64	1088,07
Ş. T.	K	28	2,2	8	20	0,52	14	13	115	65	40	48	10	6,29	0,58	346,62	853,36
B. A. S.	E	22	1,1	8	36	0,94	18	34	177	118	41	89	18	8,17	0,53	460,95	1093,67
S. K.	K	19	1,3	10	23	0,81	14	8	155	91	50	69	14	6,7	0,65	485,13	1124,32
C. D.	K	27	2,5	11	19	0,54	16	14	168	90	62	80	16	7,84	0,56	663,23	1044,92
İ. D. A.	E	19	1,4	1	22	0,76	20	36	177	89	74	70	14	6,23	0,32	228,19	445,21
S. T.	K	26	0,7	5	19	0,78	15	9	162	87	64	54	11	6,34	0,5	518,96	1412,60
S. P.	K	38	3,5	11	20	0,5	11	8	156	85	61	50	10	6,76	0,58	485,50	1075,45
H. Y.	E	69	0,6	9	19	0,7	15	13	204	125	69	49	10	7,14	0,62	485,50	1144,09
H. Ç.	E	66	0,9	2	30	0,84	27	27	190	114	48	141	28	9,49	0,57	198,88	470,93
A. D	E	32	0,6	1	35	0,86	24	37	170	96	53	103	21	7,55	0,39	296,48	824,04
O. Ö.	E	26	2,6	5	21	0,91	16	18	144	85	42	86	17	7,94	0,42	288,17	1152,28
G. H.	K	56	0,2	9	22	0,6	23	26	176	87	76	64	13	8,56	0,61	455,63	1074,03
F. Y.	K	48	2,5	1	24	0,72	12	12	206	136	45	125	25	7,47	0,73	664,64	1512,082
D. T.	K	61	2,8	6	40	0,68	13	14	209	130	59	100	20	7,18	0,65	467,62	1631,251
ORTALAMA		**39**	**1,8**	**6,2**	**25,8**	**0,7**	**17,8**	**19,5**	**166,6**	**96,8**	**54,1**	**81,3**	**16,4**	**7,4**	**0,6**	**453,6**	**1090,2**
STD SAPMA		**18**	**1,1**	**3,3**	**7,5**	**0,1**	**4,8**	**10,1**	**26,0**	**19,9**	**11,5**	**26,9**	**5,3**	**0,9**	**0,1**	**134,8**	**306,7**

Tablo 4.2 Ankilozan spondilit hastalarında demografik özellikler ile saptanan biyokimyasal parametrelerin ortalama ± standart sapma değerleri

Hasta (n=17)	Cinsiyet	Yaş	CRP (mg/dL)	Sedimentasyon 1.saat (mm)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL-K (mg/dL)	HDL-K (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	VLDL-K (mg/dL)	Sortilin (ng/mL)	PCSK9 (ng/mL)	OXLDL (pg/mL)	APOB100 (ng/mL)
S. Y.	K	64	3,22	18	42	0,49	18	11	206	120	69	86	17	11,8	1,22	521,64	1556,04
Y. A.	E	48	14,87	17	29	0,8	17	13	130	87	34	44	9	8,48	0,84	645,53	1478,86
A. D.	E	43	3,48	9	28	0,9	20	35	225	152	45	138	28	12,22	1	914,41	1824,33
H. T.	K	59	1,84	17	33	0,89	20	28	214	124	67	114	23	13,36	1,15	497,43	1446,57
E. B.	K	53	3,19	8	16	0,64	24	14	243	161	61	105	21	11,39	1,13	729,40	2183,12
C. G.	E	50	0,61	3	32	0,95	16	17	157	84	58	77	15	12,07	0,72	655,12	1319,66
S. K.	E	39	1,28	5	31	1,08	16	16	164	96	58	50	10	11,47	1,27	696,32	1360,61
C. Ö.	E	48	1,2	2	34	1,05	18	24	223	153	35	174	35	11,82	0,94	710,72	1455,93
M. A. K.	E	48	0,68	8	25	0,93	22	29	223	143	44	180	36	13,35	0,91	467,58	964,76
G. Y.	E	32	2,09	8	37	0,94	15	13	217	128	64	123	25	9,31	1,32	355,81	939,41
T. B.	E	41	0,77	8	24	0,9	20	28	178	104	47	135	27	9,72	0,74	480,78	1103,82
K. C.	K	45	1,39	4	22	0,57	14	17	198	123	53	111	22	9,27	0,81	316,17	875,56
E. K.	E	46	7,16	8	27	0,7	16	17	174	116	45	65	13	9,25	0,42	426,39	1121,94
M. K.	E	56	1,11	11	17	0,82	39	30	313	223	60	148	30	9,53	0,97	582,50	1332,56
F. T.	E	34	14,88	12	37	0,96	18	35	207	139	43	124	25	8,1	0,57	571,41	1354,51
Ö. K.	E	27	0,79	3	38	0,86	17	12	112	54	46	60	12	8,766	0,63	583,72	1572,83
M. U.	E	38	0,53	3	38	0,94	22	26	144	86	46	59	12	12,051	0,96	572,18	873,11
ORTALAMA		**45**	**3,5**	**8,5**	**30,0**	**0,8**	**19,5**	**21,5**	**195,8**	**123,1**	**51,5**	**105,5**	**21,2**	**10,7**	**0,9**	**572,2**	**1339,0**
STD SAPMA		**9,7**	**4,5**	**5,0**	**7,3**	**0,2**	**5,5**	**8,0**	**46,4**	**37,5**	**10,4**	**41,1**	**8,3**	**1,7**	**0,2**	**143,5**	**336,9**

Tablo 4.3 Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastalarında demografik özellikler ile saptanan biyokimyasal parametrelerin ortalama ± standart sapma değerleri

Hasta (n=16)	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Yılı	CRP (mg/L)	Sedimentasyon 1.saat (mm)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL-K (mg/dL)	HDL-K (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	VLDL-K (mg/dL)	Sortilin (ng/mL)	PCSK9 (ng/mL)	OXLDL (pg/mL)	APOB100 (ng/mL)
B. K.	E	44	23	0,95	4	31	0,86	26	24	206	123	52	153	31	9,33	0,83	595,54	1150,23
S. Ç.	K	34	9	2,09	3	23	0,56	20	11	183	113	43	137	27	9,35	0,79	409,25	822,68
S. Ç.	K	39	21	1,52	10	24	0,62	15	14	166	82	70	70	14	9,23	0,81	485,63	1350,84
H. K.	K	52	13	8,73	9	28	0,73	16	11	248	172	40	182	36	13,99	1,04	516,57	1107,88
Z. Y.	E	57	26	20,80	6	35	0,85	17	15	195	132	53	50	10	10,10	1,16	384,44	958,06
H. B.	E	27	3	21	9	21	0,82	16	21	142	86	46	48	10	9,07	0,86	666,92	2060,49
A. G.	E	36	5	1,57	8	25	0,83	14	12	175	115	48	58	12	9,08	0,71	760,11	1494,26
A. U.	K	28	14	3,67	8	20	0,56	22	24	228	150	46	162	32	9,58	0,96	565,58	1386,58
K. Ö.	K	35	4	4,84	17	17	0,6	12	13	168	96	47	125	25	8,92	0,66	532,38	1253,67
A. E.	E	28	5	0,94	9	22	0,78	19	15	200	141	42	85	17	9,85	0,69	546,27	964,39
M. Ç.	E	38	8	6,61	4	37	1,11	16	14	179	120	45	70	14	10,25	0,73	391,33	1056,68
A. S.	E	26	8	5,24	7	30	0,9	18	16	166	112	43	57	11	8,39	0,7	507,33	1299,53
M. İ.	K	46	15	9,15	20	33	0,64	15	19	190	98	73	96	19	9,25	0,9	530,11	1242,11
N. Ç.	K	43	9	4,23	11	31	0,71	18	12	196	133	52	55	11	8,92	0,83	419,60	1228,05
Y. K.	E	24	7	1,62	2	30	0,91	18	35	200	144	33	115	23	10,69	0,83	415,91	1241,10
F. K.	K	44	10	0,69	10	24	0,61	27	19	271	191	47	164	33	10,64	0,67	533,97	1462,67
ORTALAMA		**38**		**5,9**	**8,6**	**26,9**	**0,8**	**18,1**	**17,2**	**194,6**	**125,5**	**48,8**	**101,7**	**20,3**	**9,8**	**0,8**	**516,3**	**1255,0**
STD SAPMA		**9,7**		**6,3**	**4,6**	**5,6**	**0,1**	**3,9**	**6,2**	**31,5**	**28,8**	**9,8**	**45,1**	**8,9**	**1,3**	**0,1**	**99,2**	**275,0**

Tablo 4.4 Göz tutulumu olan Behçet hastalarında demografik özellikler ile saptanan biyokimyasal parametrelerin ortalama ± standart sapma değerleri

Hasta (n=16)	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Yılı	CRP (mg/dL)	Sedimentasyon 1.saat (mm)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL-K (mg/dL)	HDL-K (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	VLDL-K (mg/dL)	Sortilin (ng/mL)	PCSK9 (ng/mL)	OXLDL (pg/mL)	APOB100 (ng/mL)
N. G.	E	34	9	0,95	6	18	0,99	18	17	140	93	26	105	21	8,53	0,68	571,82	959,36
Ö. G.	E	41	1	1,49	5	37	0,87	21	30	184	116	52	80	16	8,52	0,67	499,05	1036,51
Ç. Y.	K	62	23	13,98	4	52	0,85	17	12	258	188	43	134	27	11,58	1,18	477,06	888,96
T. Ş.	E	35	8	8,25	10	28	0,79	27	37	182	122	39	105	21	9,19	0,75	495,75	1712,77
M. Ö.	K	58	16	2,42	6	32	0,864	20	28	210	126	63	106	21	9,31	0,74	871,82	1674,51
Z. Ö.	K	36	8	1,22	19	19	0,59	16	11	149	95	41	66	13	8,55	0,69	635,80	1266,70
N. D.	K	38	17	1,09	17	21	0,67	21	14	152	87	48	87	17	7,76	0,95	636,13	1256,47
D. Ş.	K	41	16	13,86	18	33	0,73	22	20	197	128	54	73	15	7,89	0,96	387,11	806,64
F. B.	E	21	1	5,80	8	21	0,7	16	31	152	93	44	76	15	8,92	0,89	349,79	1200,24
M. B.	E	35	10	3,92	7	24	0,85	15	40	228	137	64	135	27	8,68	0,92	378,66	854,91
M. B.	E	39	7	6,01	9	37	0,76	24	11	124	68	46	48	10	10,15	0,82	441,15	1118,46
A. S.	K	29	13	0,78	7	19	0,65	18	15	245	174	49	109	22	7,41	0,84	411,27	1118,68
M. A.	E	42	4	3,31	8	25	0,76	13	14	204	138	47	94	19	8,87	0,71	443,33	1157,85
T. G.	E	53	5	1,23	3	36	0,79	13	9	237	164	53	102	20	7,73	1,14	544,47	1312,21
F. C.	E	26	6	2,64	7	29	0,82	19	12	151	96	42	66	13	7,71	0,85	526,17	1106,01
S. Y.	E	31	10	5,63	7	36	0,9	22	30	126	80	30	80	16	7,77	0,81	388,25	768,15
ORTALAMA		**39**		**4,5**	**8,8**	**29,2**	**0,8**	**18,9**	**20,7**	**183,7**	**119,1**	**46,3**	**91,6**	**18,3**	**8,7**	**0,9**	**503,6**	**1139,9**
STD SAPMA		**11**		**4,1**	**4,7**	**8,9**	**0,1**	**3,8**	**9,9**	**42,2**	**33,8**	**9,8**	**23,4**	**4,7**	**1,0**	**0,1**	**127,6**	**264,1**

Tablo 4.5 Vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında demografik özellikler ile saptanan biyokimyasal parametrelerin ortalama ± standart sapma değerleri

Hasta (n=15)	Cinsiyet	Yaş	Hastalık Yılı	CRP (mg/L)	Sedimentasyon 1.saat (mm)	Üre (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	Total Kolesterol (mg/dL)	LDL-K (mg/dL)	HDL-K (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	VLDL-K (mg/dL)	Sortilin (ng/mL)	PCSK9 (ng/mL)	OXLDL (pg/mL)	APOB100 (ng/mL)
A. Z. S.	E	16	2	3,82	2	25	0,68	13	12	163	88	60	73	14,6	8,39	0,71	297,08	1024,15
E. E.	E	22	3	3,23	6	21	0,73	38	20	201	123	66	62	12,4	8,09	0,67	266,81	786,17
A. T.	E	24	2	0,85	3	18	0,81	14	8	147	101	39	37	7,4	11,51	0,77	336,28	1173,34
F. E. D.	E	33	10	4,28	3	24	0,97	27	26	196	127	48	103	20,6	7,07	0,55	383,84	1034,25
A. İ.	E	38	11	2,43	3	25	0,81	23	18	177	117	49	53	10,6	8,06	0,68	221,48	501,18
H. İ.	E	45	5	2,32	22	32	0,75	13	15	164	103	42	97	19,4	8,6	0,67	301,10	597,90
R. G.	E	45	8	2,18	3	20	0,87	14	19	247	172	46	146	29,2	8,5	0,58	421,79	1469,60
S. O.	E	28	7	6,07	2	28	0,98	28	35	196	138	34	118	23,6	8,88	0,67	247,62	775,07
T. T.	E	33	5	6,17	36	45	1,2	13	10	204	132	50	112	22,4	8,4	0,66	222,35	738,94
N. E.	E	44	19	3,48	35	17	0,83	24	18	183	115	48	100	20	8,61	0,59	229,06	917,46
M. A.	E	33	9	3,42	12	26	0,86	21	18	189	123	48	90	18,02	7,63	0,83	235,60	566,28
K. T.	E	37	1	3,52	2	35	1,05	18	28	210	147	34	147	29,4	9,42	0,67	397,72	623,02
C. A.	E	45	5	3,01	11	26	0,9	20	19	192	126	47	95	19	12,06	1,3	310,40	689,94
A. D. S.	E	49	25	0,72	13	45	0,6	11	21	260	101	120	197	39,4	7,25	0,81	418,62	419,16
A. A.	E	34	10	0,86	2	26	0,8	14	8	195	124	53	103	21	8,8	0,74	229,45	517,38
ORTALAMA		**36,5**		**3,1**	**10,3**	**27,5**	**0,9**	**19,4**	**18,3**	**194,9**	**122,5**	**52,3**	**102,2**	**20,5**	**8,8**	**0,7**	**301,3**	**788,9**
STD SAPMA		**8,04**		**1,6**	**11,3**	**8,2**	**0,1**	**7,3**	**7,2**	**28,4**	**20,0**	**19,9**	**38,8**	**7,8**	**1,3**	**0,2**	**71,7**	**278,4**

Tablo 4.6 Sağlıklı Kontrol, AS ve Behçet Hasta Gruplarının Ortalama ± SD Değerleri ve ANOVA Post hoc Tukey İle İstatistiksel Karşılaştırma Sonuçları

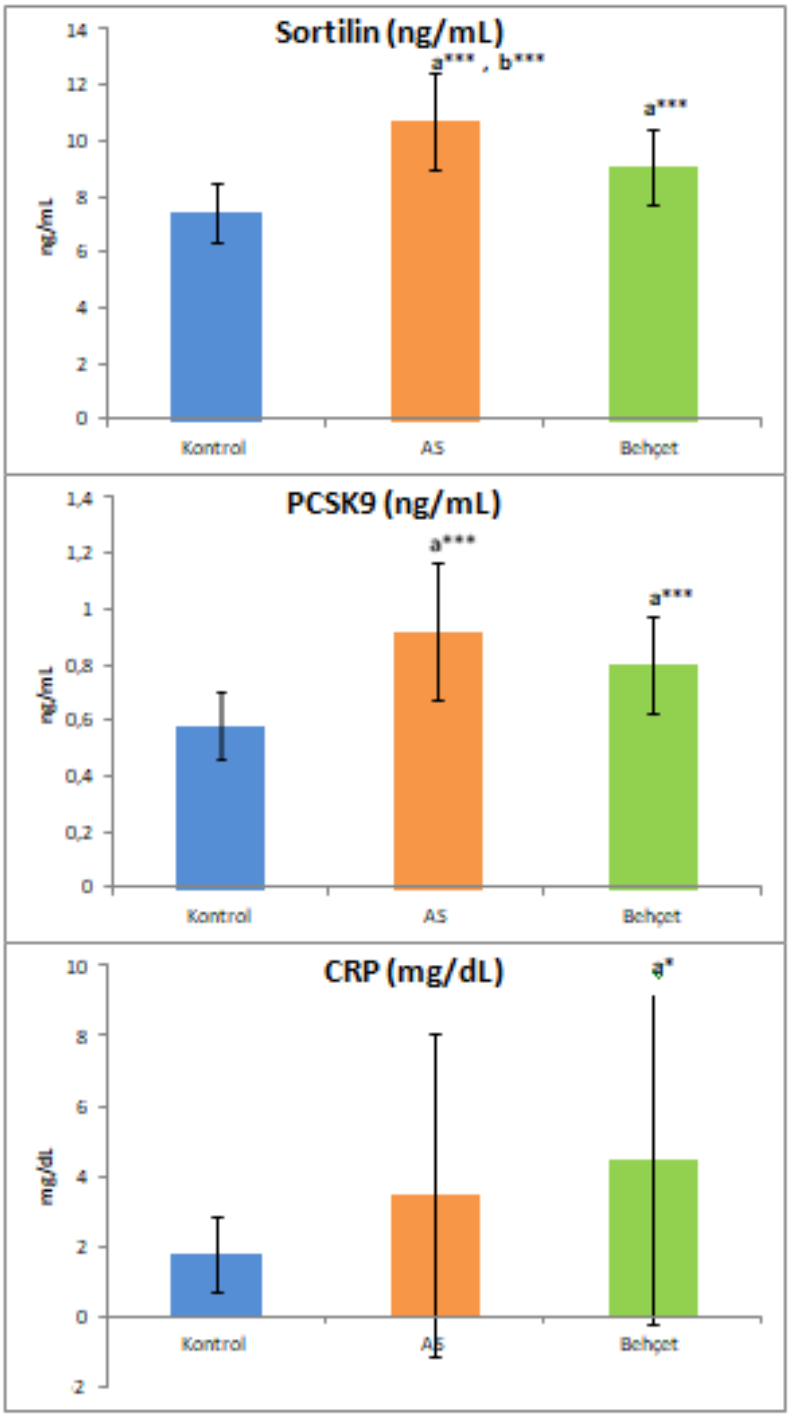
	Kontrol (n=17) ORT ± STD	**AS (n=17) ORT ± STD**	**BEHÇET (n=47) ORT ± STD**	**ANOVA post hoc Tukey**
CRP (mg/dL)	1,77 ± 1,10	3,48 ± 4,6	4,5 ± 4,7	b: p < 0,065
Sedimantasyon 1.saat (mm)	6,2 ± 3,5	11,23 ± 14,63	11,72 ± 15,70	
Total Kolesterol (mg/mL)	164,17 ± 23,57	195,76 ± 47,86	190,98 ± 35,41	a: p < 0,040 b: p < 0,030
LDL-K (mg/mL)	96,82 ± 20,49	123,12 ± 38,7	122,34 ± 28,7	a: p < 0,035 b: p < 0,01
HDL-K (mg/mL)	54,12 ± 11,82	51,47 ± 10,68	49,05 ± 14,21	
Trigliserid (mg/mL)	81,3 ± 27,8	105,47 ± 42,3	98,43 ± 37,60	
OxLDL (pg/mL)	453,64 ± 139,0	572,18 ± 148,0	443,37 ± 143,02	a: p < 0,05 c: p < 0,01
ApoB-100 (ng/mL)	1090,16 ± 316,15	1339,04 ± 347,3	1067, 05 ± 339,40	c: p < 0,02
Sortilin (ng/mL)	7,45 ± 1,07	10,70 ± 1,72	9,053 ± 1,34	a: p < 0,001 b: p < 0,001 c: p < 0,001
PCSK9 (ng/mL)	0,58 ± 0,12	0,92 ± 0,25	0,8 ± 0,17	a: p < 0,001 b: p < 0,001 c: p < 0,05

a = Sağlıklı Kontrol vs AS, b = Sağlıklı Kontrol vs Behçet, c = AS vs Behçet

Tablo 4.7 Sağlıklı Kontrol, AS, Herhangi Bir Organ Tutulumu Olmayan, Göz Tutulumu Olan Ve Vasküler Tutulumu Olan Behçet Hasta Gruplrının Ortalama ± SD Değerleri Ve ANOVA Post hoc Tukey İle İstatistiksel Karşılaştırma Sonuçları

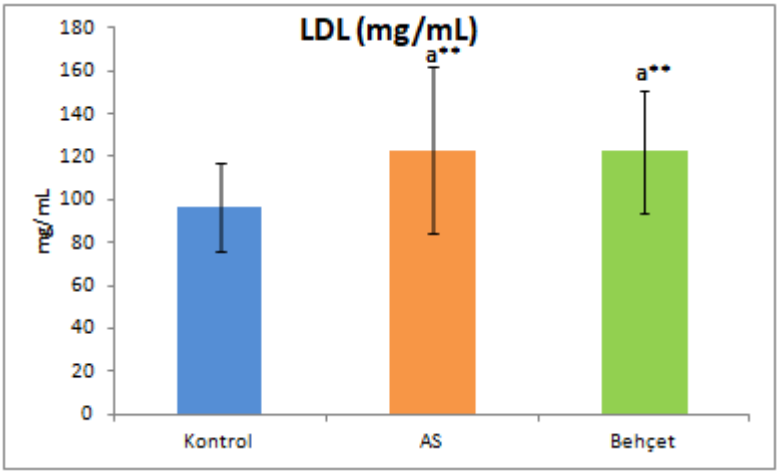
			BEHÇET HASTALARI (n=47)			
	Kontrol (n=17) ORT ± STD	**AS (n=17) ORT ± STD**	**Herhangi Bir Organ Tutulumu Olmayan Behçet (n=16) ORT ± STD**	**Göz Tutulumu Olan Behçet (n=16) ORT ± STD**	**Vasküler Tutulumu Olan Behçet (n=15) ORT ± STD**	**ANOVA post hoc Tukey**
CRP (mg/dL)	1,76 ± 1,10	3,47 ± 4,59	5,85 ± 6,45	4,53 ± 4,28	3,09 ± 1,65	b: p < 0,07
Sedimantasyon 1.saat (mm)	6,17 ± 3,45	11,24 ± 14,63	10,75 ± 11,85	12,91 ± 20,52	11,47 ± 14,34	
Total Kolesterol (mg/mL)	166,6 ± 26,8	195,8 ± 47,9	194,6 ± 32,5	183,7 ± 43,6	194,9 ± 29,4	
LDL-K (mg/mL)	96,82 ± 20,5	123,12 ± 38,7	125,5 ± 29,8	119,1 ± 34,9	122,5 ± 20,7	b: p < 0,06
HDL-K (mg/mL)	54,12 ± 12,0	51,5 ± 10,7	48,8 ± 10,2	46,3 ± 10,1	52,28 ± 20,6	
Trigliserid (mg/mL)	81,3 ± 27,8	105,5 ± 42,3	101,7 ± 46,6	91,6 ± 24,2	102,2 ± 40,2	
OxLDL (pg/mL)	453,6 ± 139,0	572,18 ± 148,0	516,3 ± 102,4	503,6 ± 131,8	301,28 ± 74,2	a: p < 0,05 d: p < 0,01 g: p < 0,001
ApoB-100 (ng/mL)	1090,2 ± 316,1	1339,0 ± 347,3	1255,0 ± 284,1	1140,0 ± 272,8	789,0 ± 288,16	d: p < 0,05 g: p < 0,001
Sortilin (ng/mL)	7,46 ± 1,1	10,7 ± 1,72	9,8 ± 1,3	8,7 ± 1,07	8,7 ± 1,4	a: p < 0,001 b: p < 0,001 f: p < 0,002 g: p < 0,002
PCSK9 (ng/mL)	0,58 ± 0,12	0,92 ± 0,25	0,8 ± 0,14	0,85 ± 0,15	0,7 ± 0,2	a: p < 0,001 b: p < 0,002 c: p < 0,001 g: p < 0,01

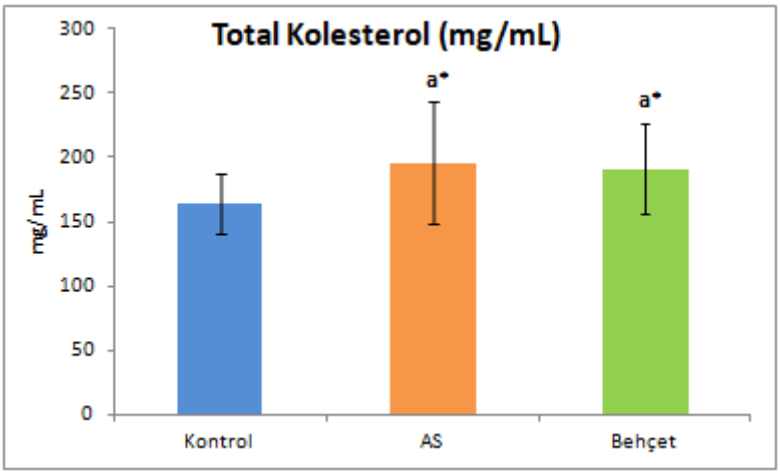
a= Sağlıklı Kontrol vs AS
b= Sağlıklı Kontrol vs Herhangi bir org. Tut. Olm. Behçet
c= Sağlıklı Kontrol vs Göz Tutulumu olan Behçet
d= Sağlıklı Kontrol vs Vasküler Tutulumu olan Behçet
e= AS vs Herhangi bir org. Tut. Olm. Behçet
f= AS vs Göz Tutulumu olan Behçet
g= AS vs Vasküler Tutulumu olan Behçet



Şekil 4.1 Çalışma gruplarında; Sortilin, PCSK9 ve CRP Ortalama ± Standart Sapma Değerleri

a: vs Kontrol, b: vs Behçet
*p < 0,05 , ***p < 0,001





Şekil 4.2 Çalışma gruplarında; LDL-K ve Total Kolesterol Ortalama ± Standart Sapma Değerleri

a: vs Kontrol

*p < 0,05 , **p < 0,01

4.1. KORELASYON BULGULARI

Toplam Behçet hastaları, herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hastaları, sadece göz tutulumu olan Behçet hastaları ve sadece vasküler tutulumu olan Behçet hastaları ile AS hasta ve sağlıklı kontrollerden elde edilen veriler arasında saptanan Pearson korelasyon katsayıları ve anlamlılık dereceleri aşağıdaki gibi bulundu.

"Sağlıklı Kontrol" grubunda;

- Sortilin ile TG (r=0,542 p=0,024) ve VLDL-K (r=0,544 p=0,024) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- PCSK9 ile ApoB100 (r=0,596 p=0,012, orta düzeyde) ve OxLDL (r=0,665 p=0,004, yüksek düzeyde) arasında pozitif korelasyon bulundu.
- ApoB100 ile OxLDL (r=0,715 p=0,001) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- Total Kolesterol ile LDL-K (r=0,918 p=0,000) arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- LDL-K ile trigliserid (r=0,524 p=0,031) ve VLDL-K (r=0,526 p=0,030) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu.

"AS Hasta" grubunda;

- Sortilin ile CRP arasında (r= -0,546 p=0,023) negatif korelasyon bulundu.
- PCSK9 ile HDL-K (r=0,602 p=0,011) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- ApoB100 ile OxLDL (r=0,739 p=0,001) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- Total Kolesterol ile LDL-K (r=0,976 p=0,000, çok yüksek düzeyde), TG (r=0,736 p=0,001, yüksek düzeyde) ve VLDL-K (r=0,740 p=0,001, yüksek düzeyde) arasında pozitif korelasyon bulundu.
- LDL-K ile TG (r=0,709 p=0,001) ve VLDL-K (r=0,715 p=0,001) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.

- CRP ile sedimantasyon (r=0,528 p=0,033) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu.

“Behçet Hasta” grubunda;

- Sortilin ile PCSK9 (r=0,410 p= 0,004, orta düzeyde) (Şekil 4.3) ve

  LDL-K (r=0,309 p=0,034, zayıf ilişki) (Şekil 4.4) arasında pozitif korelasyon bulundu.

- PCSK9 ile CRP (r=0,416 p=0,004) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu. (Şekil 4.5)
- OxLDL ile ApoB100 arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu (r=0,720 p=0,000).
- Total Kolesterol ile HDL-K (r=0,346 p= 0,017, zayıf ilişki), LDL-K (r=0,875 p=0,000, çok yüksek ilişki), TG (r=0,722 p=0,000, yüksek ilişki) ve VLDL-K (r=0,724 p=0,000, yüksek ilişki) arasında pozitif korelasyon bulundu.
- LDL-K ile TG (r=0,531 p=0,000, orta düzeyde ilişki) ve VLDL-K (r=0,533 p=0,000, orta düzeyde ilişki) arasında pozitif korelasyon bulundu.

“Herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet Hasta” grubunda;

- Sortilin ile TK (r=0,654 p=0,006, yüksek düzeyde ilişki), LDL-K (r=0,663 p=0,005, yüksek düzeyde ilişki), TG (r=0,545 p=0,029) ve VLDL-K (r=0,543 p=0,030) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- PCSK9 ile CRP (r=0,620 p=0,010) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- ApoB100 ile OxLDL (r=0,649 p=0,006) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- Total Kolesterol ile LDL-K (r=0,931 p=0,000, çok yüksek düzeyde), TG (r=0,743 p=0,001) ve VLDL-K (r=0,744 p=0,001) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.

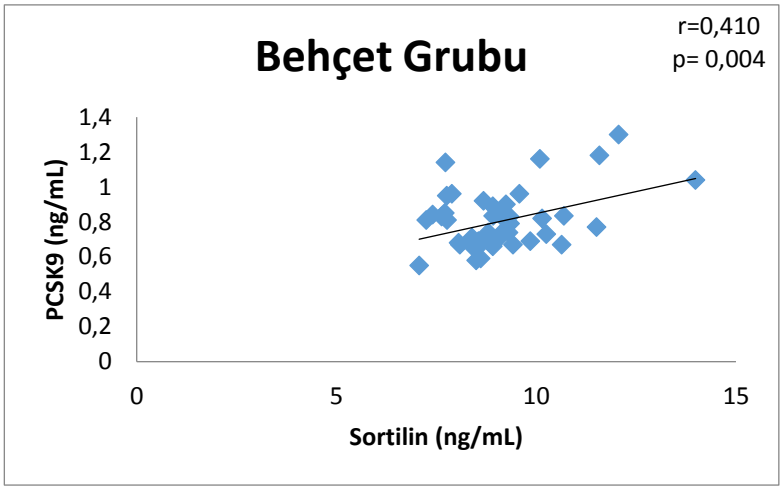
- LDL-K ile TG (r=0,588 p=0,017) ve VLDL-K (r=0,588 p=0,017) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- HDL-K ile sedimantasyon arasında (r=0,592 p=0,016) orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu.

"Sadece göz tutulumu olan Behçet Hasta" grubunda;

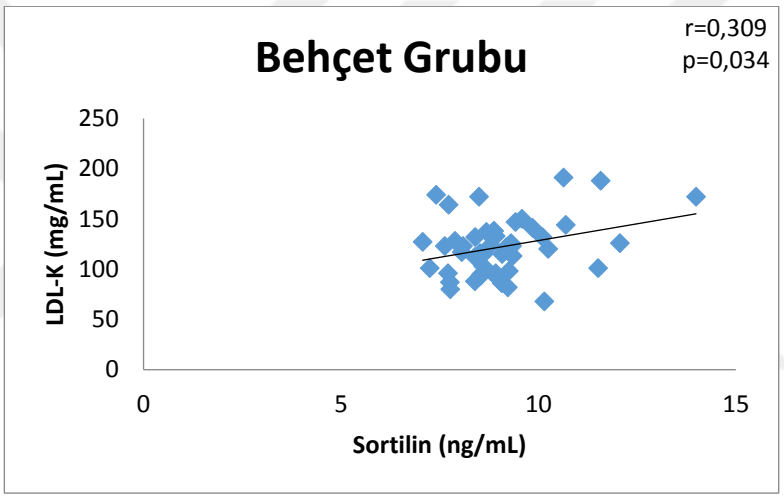
- Sortilin ile CRP (r=0,512 p=0,042) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu. (Şekil 4.6)
- PCSK9 ile LDL-K (r=0,516 p=0,041) (Şekil 4.7), TK (r=0,509 p=0,044) ve CRP (r=0,511 p=0,043) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- ApoB100 ile OxLDL (r=0,623 p=0,010) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- Total Koletesterol ile LDL-K (r=0,976 p=0,000, çok yüksek düzeyde), HDL-K (r=0,578 p=0,019, orta düzeyde), TG (r=0,754 p=0,001, yüksek düzeyde) ve VLDL-K (r=0,761 p=0,001, yüksek düzeyde) arasında pozitif korelasyon bulundu.
- LDL-K ile TG (r=0,733 p=0,001) ve VLDL-K (r=0,747 p=0,001) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.

"Sadece vasküler tutulumu olan Behçet Hasta" grubunda;

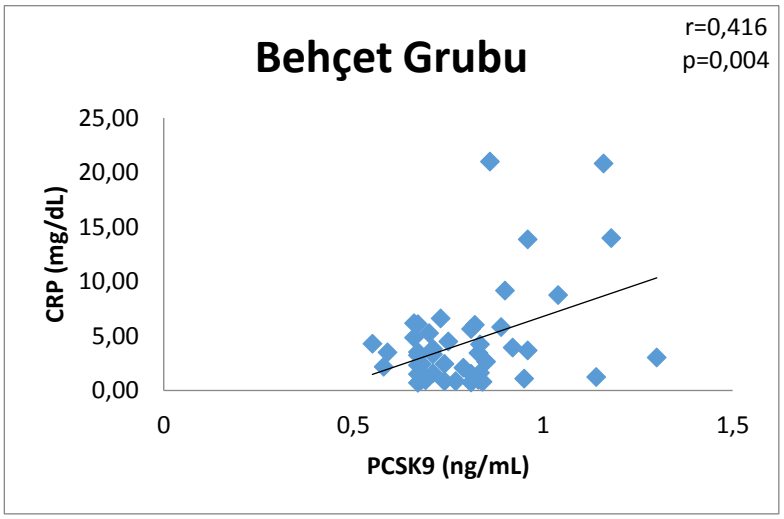
- Sortilin ile PCSK9 (r=0,641 p=0,010) arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- OxLDL ile TG (r=0,554 p=0,032) ve VLDL-K (r=0,551 p=0,033) arasında orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu.
- Total Kolesterol ile LDL-K (r=0,537 p=0,039, orta düzeyde), HDL-K (r=0,556 p=0,031, orta düzeyde), TG (r=0,859 p=0,000) ve VLDL-K (r=0,859 p=0,000) arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon bulundu.



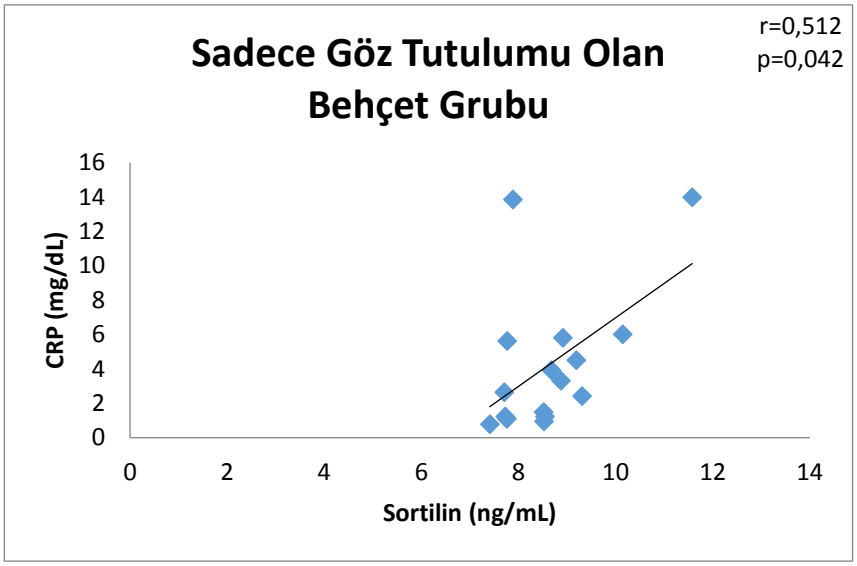
Şekil 4.3 Behçet Hastalarında Sortilin- PCSK9 değerleri arasındaki ilişki



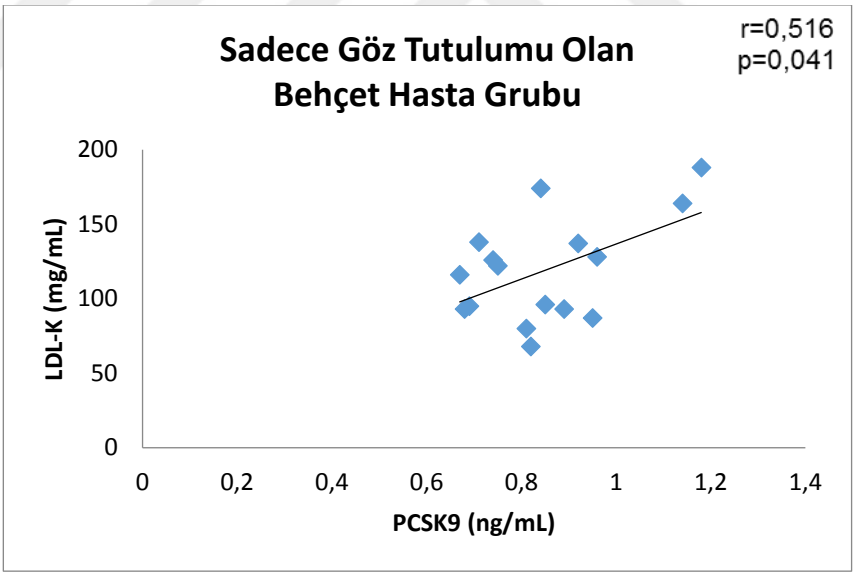
Şekil 4.4 Behçet Hastalarında Sortilin- LDL-K değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.5 Behçet Hastalarında PCSK9-CRP değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.6 Sadece Göz Tutulumu Olan Behçet Hastalarında Sortilin- CRP değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.7 Sadece Göz Tutulumu Olan Behçet Hastalarında PCSK9-LDL-K değerleri arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı (BH), oftalmik, dermatolojik ve nörolojik bulgular, mukokutanöz lezyonlar, artrit ve kardiyovasküler sistem tutulumu ile karakterize multisistemik ve tekrarlayan kronik enflamatuar bir hastalıktır. Histopatolojisi vaskülite dayanmaktadır. Vasküler enflamasyon genellikle trombüs ile ilişkilidir ve trombüs damar duvarına sıkıca yapışmaktadır (105). Vazo vasorum etrafındaki nötrofilik bir vaskülit, BH için tipiktir (48, 105, 172). Bununla birlikte, yapılan çeşitli histolojik analizlerde vaskülit için karakterize bir yapı tanımlanamamıştır. Hastalığın patogenezi tamamen belirli değildir ancak genetik duyarlılık, tetikleyici faktörler ve immüpatogenezin BH gelişiminde belirleyici bir rol oynadığı bildirilmiştir (123). BH'de göz tutulumu, nörolojik tutulum, damar tutulumu, kardiyovasküler tutulum ve gastrointestinal tutulum gibi organ tutulumları görülmektedir.

Serum lipid profilindeki lipoprotein ve lipid peroksidasyonundaki değişiklikler birçok kronik enflamatuar hastalıkta gösterilmiştir. Bu değişikliklerin sitokin aracılı olduğu görülmektedir. Kronik enflamatuar hastalıklarda akut faz cevabı (APR) sırasında bulunan lipid metabolizmasının karakteristik bozuklukları, artmış serum trigliseritleri (TG) ve total kolesterol (TK) konsantrasyonları, azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve fosfolipid konsantrasyonlarıdır. Benzer değişiklikler Behçet hastalığında da bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında ateroskleroz riskine katkıda bulunan birçok faktör olduğu gösterilmiştir. Bunların arasında, adezyon molekülleri, sitokinler gibi enflamatuar mediatörler ve yaş, yüksek tansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri bulunmaktadır. Framingham çalışma verilerinden HDL-K düzeyinin düşmesinin, LDL-K düzeyinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık (KVH) riski için bağımsız bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir (53). HDL-K düzeylerindeki azalma sistemik lupus eritematozus (SLE) (97, 165) ve romatoid artrit (RA) (120) gibi diğer kronik enflamatuar hastalıklarda geleneksel olmayan risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

Bu tez çalışmasında, Behçet hastalarında rutin lipid parametreleri, CRP, ESH, oxLDL, ApoB100, Sortilin ve PCSK9 parametreleri ankilozan spondilitli hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmiştir.

Hastalığın enflamatuar temeli ve otoimmünite ile ilişkisinin anlaşılabilmesi için otoimmün ve enflamatuar bir hastalık olan ankilozan spondilit hasta kontrol grubu olarak seçilmiş, Behçet hasta grubu, herhangi bir organ tutulumu olmayan, yalnızca göz tutulumu olan ve yalnızca vasküler tutulumu olan hastalar şeklinde gruplandırılarak sortilin ve PCSK9'un Behçet hastalığındaki lipid metabolizmasına ve enflamatuar sürece etkisi ile bu parametrelerin göz ve vasküler tutulumla ilişkisi sorgulanmıştır.

Mitamura ve ark. (103) Behçet hastalarında yaptıkları bir çalışmada, HDL-K düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını, VLDL-K ve LDL-K düzeylerinin arttığını, ancak TK düzeylerinin değişmediğini bildirmişlerdir. Örem ve arkadaşlarının (116) yapmış olduğu çalışmada ise, TK ve LDL-K düzeylerinin yüksek, TG ve HDL-K düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Örem ve ark. yaptığı bir başka çalışmada TK, LDL-K, TG düzeylerinin Behçet hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğunu, HDL-K düzeylerinin ise anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir (117).

Çalışmamızda LDL-K ve TK düzeyleri Behçet hastalarında sağlıklı kontrol hastalarına göre daha yüksek, HDL-K ve TG düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuçlarımız Açıkgöz ve arkadaşlarının (2) ile Örem ve arkadaşlarının yaptıkları (117) LDL-K ve TK düzeylerini yüksek bulduğu, HDL-K ve TG düzeylerinde anlamlılık saptamadığı çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. LDL-K ve TK düzeylerindeki artış Behçet hastalığında ateroskleroz ve koroner kalp hastalığının insidansı ve prevalansında rol oynadığını düşündürmektedir.

LDL'nin oksidatif olarak modifiye edilmesiyle oluşan ve aterojenik bir lipoprotein olan OxLDL'nin endotel disfonksiyona yol açtığı bilinmektedir (10, 117, 161, 162). OxLDL, karaciğer ve ekstrahepatik dokulardaki reseptörler tarafından tanınamaz; bunun yerine makrofajlarda bulunan çöpçü reseptörleri tarafından alınarak kontrolsüz lipid birikimi, köpük hücresi oluşumu ve damar duvarında aterom plaklarına sebep olduğu bilinmektedir (10, 115, 161, 162).

Orem ve ark. (115) OxLDL antikor düzeylerini analiz ettikleri bir çalışmada Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek oxLDL otoantikor düzeyleri saptamışlardır. Karaciğerde sentezlenen ApoB-100, lipoproteinlerden VLDL-K, IDL-K ve LDL-K'nın yapısında yer almaktadır. Yapısal rolünün yanında diğer bir fonksiyonu da LDL reseptörü için ligand olmasıdır. ApoB-100, lipoprotein parçacıklarının yapısal bütünlüğünün korunmasında ve LDLR ile etkileşimlerinin kontrol edilmesinde özel bir rol oynamaktadır (43). ApoB-100, LDLR'ye bağlanmaktan sorumludur (146). Genetik bozuklukta ailesel defektif apoB-100'de, hiperkolesterolemi ve erken ateroskleroza sebep olan dolaşımda yüksek LDL-K düzeyleri görülür (69). Transgenik farelerde apoB'nin aşırı sentezi LDL ve diğer apo B içeren lipoproteinlerin düzeyinde artışa yol açtığı, bunun da ateroskleroza duyarlılığı arttırdığını bildirmişleridir (34).

Çalışmamızda Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre ApoB-100 ve OxLDL düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak AS hasta kontrol grubunda sağlıklı kontrol ve Behçet hasta grubuna göre OxLDL düzeyleri anlamlı yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

Anormal plazma lipid düzeylerinin pek çok hastalıkta önemli bir etken olduğu bilinmektedir ve dislipidemili bireylerin çoğalması plazma lipid düzeyinin kontrolünde rol oynayan anahtar genlerin daha fazla tanımlanmasına neden olmuştur (43, 69, 74, 146). Çeşitli kanıtlar, 1p13.3 lokusundaki SORT1 geninin, LDL-K düzeyi ve ateroskleroz riskinin önemli bir modülatörü olduğunu göstermektedir. Sortilin, makrofaj, hepatosit, adiposit, yağ ve karaciğerde yoğun şekilde eksprese edilmektedir (19, 74, 110, 139). Makrofajlardaki sortilin LDL'nin hücre içine alınmasına ve lipidlerin hücre içi birikimine sebep olmaktadır. GWAS, SORT1 geninin lipid metabolizması, özellikle plazma LDL-K düzeyi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (19, 183, 72, 73). 100.000'in üzerinde Avrupa kökenli kişiyi içeren Global Lipid Genetik Konsorsiyumu, 1p13 lokusunun bu Avrupa popülasyonlarında plazma LDL-K düzeyi ile en güçlü ilişkiye sahip olduğunu doğrulamıştır.

Ayrıca 1p13 lokusundaki SORT1 gen ekspresyonunun artışının, Welcome Trust Case Consortium'da lipid metabolizması bozukluklarına atfedilen koroner arter hastalığı (KAH) için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (139).

SORT1'in aşırı ekspresyonu veya knockdown fare modellerinden elde edilen deney sonuçları, sortilin ekspresyonunun plazma kolesterol düzeylerinde bir artışa yol açtığını göstermektedir. Kjolby ve ark. wilde tip (WT) farelere kıyasla SORT1 - / - farelerde plazma LDL-K ve total kolesterol düzeylerini daha az bulmuşlardır. SORT1 - / - ve LDLR - / - double-knockout bırakılmış (DKO) farelerde de benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Sortilin ekspresyonu eksikliği, plazma LDL-K ve TK azaltırken, SORT1'in karaciğere özgü adenoviral aşırı ekspresyonu, plazma LDL-K ve trigliseritlerde önemli bir artışa neden olmaktadır (74). Sortilin ve lipid metabolizması arasında güçlü bir pozitif ilişki olduğuna dair kanıtlar bazı in vitro hücre kültürü deneylerinde de bildirilmiştir. Patel ve ark. kemik iliğinden elde edilen izole makrofajlar SORT1 + / + ve SORT1 - / - farelerden elde edilmiştir ve SORT1 eksikliğinin hücre içi LDL alımını azalttığını göstermişlerdir. HeLa-TREx hücrelerinde sortilin aşırı ekspresyonu, hücre yüzeyindeki sortilin miktarını ve hücre içi LDL miktarını belirgin şekilde artırmaktadır (81). Sonuçlar, makrofajlarda aşırı SORT1 ekspresyonunun LDL alımında bir artışa yol açtığını göstermiştir (43).Yüksek sortilin ekspresyonunun aterosklerotik lezyonların ve plazma LDL-K düzeylerinin yükünü artırabildiği de görülmüştür. Karaciğerde sortilin, çeşitli mekanizmalar yoluyla LDL-K'nın plazma düzeylerini arttırmakta ve böylece dolaşımda LDL-K düzeyini arttırmaktadır. Hücre içi bir yönlendirme reseptörü olan sortilin, apoB-100 ile etkileşime girerek hepatik VLDL biyosentezi ve salımını kolaylaştırmaktadır. Sortilin eksikliğinin aterosklerotik lezyonları azalttığı ve plazma LDL-K düzeyini düşürdüğü şüphesizdir (74).

Sortilin ve plazma kolesterol düzeyleri arasında tam tersi bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. SORT1 cDNA'yı kodlayan adeno-bağlantılı virüs (AAV) vektörleri enjekte edilen WT ve LDLR - / - farelerde, sortilin hepatik ekspresyonu, LDL-K'nın kandan daha hızlı temizlenmesine yol açtığı bildirilmiştir (69).

Sortilin eksikliği, SORT1 - / - farelerde apoE düzeylerini değiştirmekte ve böylelikle beyin damarlarında ateroskleroz ile pozitif bir ilişki içinde olan sülfatidlerin veya sülfatlanmış galaktocerebrositlerin birikmesine sebep olmaktadır (19,20). Strong ve ark. ayrıca CHO hücrelerinde ve IdlD hücrelerinde SORT1'in aşırı ekspresyonunun LDL-K klirensini arttırdığını göstermiştir (164). SORT1 aşırı ekspresyonunun plazma LDL-K düzeyini düşürdüğünü ve sortilin eksikliğinin plazma kolesterol düzeyini arttırdığını öne süren birkaç deneysel çalışma ve insan GWAS verileri ile paradoksal görünmektedir. Bu çelişkili sonuçlar, kullanılan deneysel modellerdeki ve lipid metabolizmasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (25). Alternatif olarak, SORT1 geninin aşırı ekspresyonu veya eksikliğinin diğer lipid genlerinin ve gen ürünlerinin ekspresyonunun yıkımına neden olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Ayrıca, sortilin fonksiyonunun geniş repertuvarı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Sortilin, lipid genlerinin birçok proteinini bağlamakta, ekspresyon ve fonksiyonlarını düzenlemekte, sonrasında da lipid metabolizmasını etkilemektedir.

Bütün bu bulguların sonucunda ortak görüş ise sortilinin lipid metabolizmasına dahil olduğu ve ateroskleroz gelişimine katkı sağladığı yönündedir.

Çalışmamızda Behçet hasta grubunda sağlıklı kontrollere ve AS hasta kontrol grubuna göre sortilin düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Behçet hastaları organ tutulumu olmayan, göz tutulumu olan ve vasküler tutulumu olan hastalar olmak üzere gruplandırıldığında sortilin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre, AS hasta kontrol ve herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hasta grubunda anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Sortilinin sadece göz tutulumu olan Behçet hasta grubunda ve sadece damar tutulumu olan Behçet hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlılık eğiliminde yüksek bulunmuş olması sortilinin Behçet hastalığında vasküler komplikasyonlara yol açtığını düşündürmektedir. Yapılan literatür araştırmalarında Behçet hastalığında dolaşımdaki sortilin düzeylerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sadece kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıklara ait çalışmalar bulunmakla beraber bu çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olması parametrenin yeterli değerlendirilememesine sebep olmaktadır. Ancak Behçet hasta grubunda, sortilinin PCSK9 ve LDL-K arasında pozitif korelasyon görülmüş olması sortilinin hepatik VLDL sentezini arttırarak dolaşımda LDL-K düzeyini arttırdığı bulgusu ile uyumludur.

Proprotein konvertaz ailesinin üyesi olan proprotein konvertaz subtilisin / kexin 9 (PCSK9), kolesterol homeostazının düzenlenmesinde rolü olduğu belirtilmiştir (186). Çalışmalar, PCSK9'un düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörünün (LDLR) yıkımında önemli bir fonksiyona sahip olduğunu göstermiş; hepatik kolesterol alımında düşüş ve dolaşımdaki düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterolde (LDL-K) bir artışa sebep olduğu bildirilmiştir (11, 159). Böylece PCSK9, yeni kolesterol düşürücü ilaçların ve ateroskleroz için terapötik müdahalelerin geliştirilmesinde popüler bir hedef olarak ortaya çıkmıştır (91, 147). Birkaç klinik çalışma ayrıca PCSK9'un aterosklerotik enflamasyonda rol oynadığını ileri sürmüştür: (i) serum PCSK9 düzeyleri, serum LDL kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak koroner plak iltihabı ile doğrusal olarak ilişkili olduğu (25); (ii) başlangıçtaki yüksek PCSK9 plazma düzeyleri, akut koroner sendromlu hastaların akut fazındaki yüksek C-reaktif protein düzeyleri ile ilişkili olduğu (49); (iii) plazma PCSK9 düzeyleri, koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda beyaz kan hücresi sayımı ve alt küme düzeyleri ile bağımsız olarak ilişkili olduğu (93); ve PCSK9'un KAH üzerindeki etkilerine lipidler (yaklaşık% 20) ve enflamasyon (yaklaşık% 15) aracılık ettiği belirtimiştir (92).

Hipotiroidinin, tiroid kanserli hastalarda PCSK9 ekspresyonunu arttırdığı ve hipotiroidinin LDL ve apolipoprotein B konsantrasyonlarındaki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda lipodistrofinin kadınlarda PCSK9 konsantrasyonlarını arttırdığı ve lipodistrofiyi tedavi etmek için kullanılan leptinin, plazma PCSK9 konsantrasyonunu LDL-K konsantrasyonuna paralel olarak azalttığı gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada PCSK9'un aterosklerotik lezyon iltihabı üzerinde doğrudan bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, PCSK9 ekspresyonun, proenflamatuar faktörlerle up regüle edildiği ve enflamasyonu pozitif olarak düzenlediği belirtilmiştir. Birlikte ele alındığında, bu bulgular PCSK9'un aterosklerotik enflamasyonda anahtar rol oynayabileceğini desteklemektedir (15, 40, 45, 52, 85, 180).

Çalışmamızda PCSK9 düzeyleri Behçet hasta grubunda sağlıklı kontrol grubu ve AS hasta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p \leq 0,000$, $p \leq 0,045$). Behçet hastalığı alt gruplara ayrıldığında, sağlıklı kontrol grubuna göre herhangi bir organ tutulumu olmayan Behçet hasta grubunda ($p \leq 0,001$) ve yalnızca göz tutulumu olan Behçet hasta grubunda ($p \leq 0,000$) anlamlı yüksek saptanmış ancak yalnızca damar tutulumu olan Behçet hasta grubunda anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı zamanda, Behçet hastalarında PCSK9 ile sortilin ve göz tutulumu olan Behçet hastalarında PCSK9 ile TK ve LDL-K arasında pozitif korelasyon bulgusu, sortilinin LDLR'ye bağlanan proteinaz PCSK9 ile etkileşime girerek LDLR'nin hücre içi lizozomal degredasyonunu tetikleyip plazma LDL-K düzeyini daha da arttığı görüşünü desteklemektedir. Ayrıca, LDL-K yüksekliğinin Behçet hastalığında kardiyovasküler komplikasyon yönündeki görüşünü de desteklemektedir.

Son zamanlarda, PCSK9 sepsiste, patojen lipid klirensi ve doğal immün yanıtın düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır (179, 180). Normal düzeylerdeki PCSK9'un hepatositlerde bakteriyal endotoksin klirensine etkisi yoktur. Ancak sepsiste olduğu gibi PCSK9 konsantrasyonu artarsa LDL-R yoluyla gerçekleşen bakteriyal endotoksin klirensini inhibe eder. Son yıllarda, sepsis ve septik şokta PCSK9 inhibisyonu teröpatik hedef olarak gösterilmiştir.

Çalışmamızda enflamatuar parametreler olan CRP düzeylerinin Behçet hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlılık sınırına yakın yüksek olduğu görülmüştür ($p \leq 0,065$). Bu durum, ilaç tedavisi alan Behçet hastalarının bir kısmının remisyonda diğerlerinin ise remisyon başlangıcında olması ile açıklanabilir ve Behçet hastalarının remisyon durumu göz önüne alınarak gruplandırılırsa bu farkın istatistiksel açıdan anlamlılık kazanabileceğini düşündürmektedir.

Buna ilaveten, Behçet hastalarında CRP ile PCSK9 arasında pozitif korelasyon bulunması, Behçet hastalığındaki enflamasyonun PCSK9 düzeyini arttırdığını göstermektedir. Bizim bulgularımız ve sepsiste elde edilen bulgular, PCSK9'un enflamatuar bir hastalık olan Behçet hastalığında önemli bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Sortilinin plazma LDL-K düzeyini arttırdığını ve PCSK9'un aterosklerotik lezyonlarda artmış olduğunu bildiren çalışmaların varlığı bu parametrelerin BH'de kardiyovasküler komplikasyon belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağının belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Abifadel, M., Varret, M., Rabès, J. P., Allard, D., Ouguerram, K., Devillers, M., … Boileau, C. (2003). Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nature Genetics*. https://doi.org/10.1038/ng1161
2. Acikgoz, N., Kurtoğlu, E., Yagmur, J., Kapicioglu, Y., Cansel, M., & Ermis, N. (2017). Elevated Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Endothelial Dysfunction in Behçet Disease. *Angiology*. https://doi.org/10.1177/0003319717704748
3. Alborn, W. E., Cao, G., Careskey, H. E., Qian, Y. W., Subramaniam, D. R., Davies, J., … Konrad, R. J. (2007). Serum proprotein convertase subtilisin kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol. *Clinical Chemistry*. https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.091280
4. Alpsoy, E., Zouboulis, C., & Ehrlich, G. E. (2007). Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal*. https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.4.573
5. Anandarajah, A., & Ritchlin, C. T. (2005). Treatment update on spondyloarthropathy. *Current Opinion in Rheumatology*. https://doi.org/10.1097/01.bor.0000159926.42761.dd
6. Atmaca, L. S. (1989). Fundus changes associated with Behçet's disease. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. https://doi.org/10.1007/BF02169409
7. Baitsch, D., Bock, H. H., Engel, T., Telgmann, R., Müller-Tidow, C., Varga, G., … Nofer, J. R. (2011). Apolipoprotein e induces antiinflammatory phenotype in macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.222745
8. Batlivala, S. P. (2009). Focus on Diagnosis: The Erythrocyte Sedimentation Rate and the C-reactive Protein Test. *Pediatrics in Review*. https://doi.org/10.1542/pir.30-2-72
9. Behcet, H. Uber rezidivierende, aphthose, dürch ein Virus verursachte Geshwure am Munde, am Auge und an den Genitalien. (1937). *Dematologische Wochenschrift*.
10. Berliner, J. A., Navab, M., Fogelman, A. M., Frank, J. S., Demer, L. L.,

Edwards, P. A., … Lusis, A. J. (1995). Atherosclerosis: Basic mechanisms: Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.9.2488

11. Betteridge, D. J. (2013). Cardiovascular endocrinology in 2012: PCSK9 - An exciting target for reducing LDL-cholesterol levels. *Nature Reviews Endocrinology*. https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.254
12. Bicer, A. (2012). Musculoskeletal findings in behcet's disease. *Pathology Research International*. https://doi.org/10.1155/2012/653806
13. Bonitsis, N. G., Luong Nguyen, L. B., Lavalley, M. P., Papoutsis, N., Altenburg, A., Kötter, I., … Zouboulis, C. C. (2014). Gender-specific differences in Adamantiades-Behçet's disease manifestations: An analysis of the german registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology (United Kingdom)*. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu247
14. Boonen, A., & Severens, J. . (2002). Ankylosing spondylitis: what is the cost to society, and can it be reduced? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. https://doi.org/10.1053/berh.2002.0244
15. Boyd, J. H., Fjell, C. D., Russell, J. A., Sirounis, D., Cirstea, M. S., & Walley, K. R. (2016). Increased Plasma PCSK9 Levels Are Associated with Reduced Endotoxin Clearance and the Development of Acute Organ Failures during Sepsis. *Journal of Innate Immunity*. https://doi.org/10.1159/000442976
16. Brown, M. A., Kennedy, L. G., MacGregor, A. J., Darke, C., Duncan, E., Shatford, J. L., … Wordsworth, P. (1997). Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis and Rheumatism*. https://doi.org/10.1002/art.1780401015
17. Calamia, K. T., Wilson, F. C., Icen, M., Crowson, Cy. S., Gabriel, S. E., & Kremers, H. M. (2009). Epidemiology and clinical characteristics of behcet's disease in the us: A population-based study. *Arthritis Care and Research*. https://doi.org/10.1002/art.24423
18. Canuel, M., Lefrancois, S., Zeng, J., & Morales, C. R. (2008). AP-1 and retromer play opposite roles in the trafficking of sortilin between the Golgi apparatus and the lysosomes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.12.015
19. Carlo, A.-S., Gustafsen, C., Mastrobuoni, G., Nielsen, M. S., Burgert, T., Hartl,

D., … Willnow, T. E. (2013). The Pro-Neurotrophin Receptor Sortilin Is a Major Neuronal Apolipoprotein E Receptor for Catabolism of Amyloid- Peptide in the Brain. *Journal of Neuroscience*. https://doi.org/10.1523/jneurosci.2425-12.2013

20. Carlo, A. S. (2013). Sortilin, a novel APOE receptor implicated in Alzheimer disease. *Prion*. https://doi.org/10.4161/pri.26746
21. Ceyran, H., Akçali, Y., & Kahraman, C. (2003). Surgical treatment of vasculo-Behçet's disease: A review of patients with concomitant multiple aneurysms and venous lesions. *Vasa - Journal of Vascular Diseases*.
22. Chamberlain, M. A., Robertson, R. J. (1993). A controlled study of sacroiliitis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol.*
23. Chang, H. K., Lee, D. H., Jung, S. M., Choi, S. J., Kim, J. U., Choi, Y. J., … Won, K. S. (2002). The comparison between Behçet's disease and spondyloarthritides: does Behçet's disease belong to the spondyloarthropathy complex? *Journal of Korean Medical Science*. https://doi.org/10.3346/jkms.2002.17.4.524
24. Chapman, M. J., Stock, J. K., & Ginsberg, H. N. (2015). PCSK9 inhibitors and cardiovascular disease: Heralding a new therapeutic era. *Current Opinion in Lipidology*. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000239
25. Cheng, J. M., Oemrawsingh, R. M., Garcia-Garcia, H. M., Boersma, E., van Geuns, R. J., Serruys, P. W., … Akkerhuis, K. M. (2016). PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010
26. Cohen, J. C., Boerwinkle, E., Mosley, T. H., & Hobbs, H. H. (2006). Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease . *New England Journal of Medicine*. https://doi.org/10.1056/nejmoa054013
27. Cohen, J., Pertsemlidis, A., Kotowski, I. K., Graham, R., Garcia, C. K., & Hobbs, H. H. (2005). Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nature Genetics*. https://doi.org/10.1038/ng1509
28. Colvard, D. M., Robertson, D. M., O'Duffy, J. D. (1977). The ocular manifestations of Behc¸et's disease. *Arch Ophthalmol.*
29. Crivelli, M. R., Aguas, S., Adler, I., Quarracino, C., & Bazerque, P. (1988).

Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*. https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1988.tb00556.x

30. Davatchi, F., Chams-Davatchi, C., Ghodsi, Z., Shahram, F., Nadji, A., Shams, H., … Sadeghi-Abdolahi, B. (2011). Diagnostic value of pathergy test in Behcet's disease according to the change of incidence over the time. *Clinical Rheumatology*. https://doi.org/10.1007/s10067-011-1694-5
31. Davatchi, F., Sadeghi, Abdollahi, B., … Chams-Davatchi, C. (2015). The saga of diagnostic/classification criteria in Behcet's disease. *Int J Rheum Dis.*
32. Davatchi, F., Shahram, F., Chams-Davatchi, C., Shams, H., Nadji, A., Akhlaghi, M., … Abdollahi, B. S. (2010). Behcet's disease: From east to west. *Clinical Rheumatology*. https://doi.org/10.1007/s10067-010-1430-6
33. de Menthon, M., Lavalley, M. P., Maldini, C., Guillevin, L., Mahr, A. (2009). HLAB51/ B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheumatol.*
34. Demirkesen, C., Tüzüner, N., Mat, C., Senocak, M., Büyükbabani, N., Tüzün, Y., & Yazici, H. (2001). Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *American Journal of Clinical Pathology*. https://doi.org/10.1309/GCTH-0060-55K8-XCTT
35. Demirkesen, Cuyan, Öz, B., & Göksel, S. (2010). Behçet's disease: Pathology. In *Behçet's Syndrome*. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5641-5_13
36. Direskeneli, H., Saruhan-Direskeneli, S. Disease Mechanisms. (2010). In Yazici Y, Yazici H (eds) Behçet's Syndrome 1th edn, pp 243- 264. New York: Springer.
37. Diveu, C., McGeachy, M. J., & Cua, D. J. (2008). Cytokines that regulate autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*. https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.09.003
38. Draude, G., Hrboticky, N., & Lorenz, R. L. (1999). The expression of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) on human vascular smooth muscle cells and monocytes and its down-regulation by lovastatin. *Biochemical Pharmacology*. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00313-X

39. Dunn, S., Vohra, R. S., Murphy, J. E., Homer-Vanniasinkam, S., Walker, J. H., & Ponnambalam, S. (2008). The lectin-like oxidized low-density-lipoprotein receptor: a pro-inflammatory factor in vascular disease. *Biochemical Journal*. https://doi.org/10.1042/bj20071196
40. Dwivedi, D. J., Grin, P. M., Khan, M., Prat, A., Zhou, J., Fox-Robichaud, A. E., … Liaw, P. C. (2016). Differential expression of PCSK9 modulates infection, inflammation, and coagulation in a murine model of sepsis. *Shock*. https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000682
41. Esatoglu, S. N., Kutlubay, Z., Ucar, D., Hatemi, I., Uygunoglu, U., Siva, A., & Hatemi, G. (2017). Behçet's syndrome: Providing integrated care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. https://doi.org/10.2147/JMDH.S93681
42. Esatoglu, S. N., Seyahi, E., Ugurlu, S., Gulsen, F., Akman, C., Cantasdemir, M., … Hamuryudan, V. (2016). Bronchial artery enlargement may be the cause of recurrent haemoptysis in Behçet's syndrome patients with pulmonary artery involvement during follow-up. *Clinical and Experimental Rheumatology*.
43. Esser, V., Limbird, L. E., Brown, M. S., Goldstein, J. L., & Russell, D. W. (1988). Mutational analysis of the ligand binding domain of the low density lipoprotein receptor. *Journal of Biological Chemistry*.
44. Fatemi, A., Shahram, F., Akhlaghi, M., Smiley, A., Nadji, A., & Davatchi, F. (2017). Prospective study of articular manifestations in Behçet's disease: five-year report. *International Journal of Rheumatic Diseases*. https://doi.org/10.1111/1756-185X.12633
45. Feingold, K. R., Moser, A. H., Shigenaga, J. K., Patzek, S. M., & Grunfeld, C. (2008). Inflammation stimulates the expression of PCSK9. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.07.023
46. Feldtkeller, E., Khan, M., van der Heijde, D., van der Linden, S., & Braun, J. (2003). Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International*. https://doi.org/10.1007/s00296-002-0237-4

47. Ferri, N., Tibolla, G., Pirillo, A., Cipollone, F., Mezzetti, A., Pacia, S., … Catapano, A. L. (2012). Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) secreted by cultured smooth muscle cells reduces macrophages LDLR levels. *Atherosclerosis*. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.026
48. Fresko, I., Melikoglu, M., … Tunc, R. Behcet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment in Vasculitis by Gene V. (2002). Ball, S. Louis Bridges ed. Oxford University Press, USA; 1st edition.
49. Gencer, B., Montecucco, F., Nanchen, D., Carbone, F., Klingenberg, R., Vuilleumier, N., … Mach, F. (2016). Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv637
50. Gershov, B. D., Kim, S., Brot, N., Elkon, K. B., & Gershov, D. (2000). C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *The Journal of Experimental Medicine*.
51. Gisterå, A., Hermansson, A., Strodthoff, D., Klement, M. L., Hedin, U., Fredrikson, G. N., … Ketelhuth, D. F. J. (2017). Vaccination against T-cell epitopes of native ApoB100 reduces vascular inflammation and disease in a humanized mouse model of atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine*. https://doi.org/10.1111/joim.12589
52. Giunzioni, I., Tavori, H., Covarrubias, R., Major, A. S., Ding, L., Zhang, Y., … Fazio, S. (2016). Local effects of human PCSK9 on the atherosclerotic lesion. *Journal of Pathology*. https://doi.org/10.1002/path.4630
53. Gordon, T., Castelli, W. P., Hjortland, M. C., Kannel, W. B., & Dawber, T. R. (1977). High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *The American Journal of Medicine*. https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90874-9
54. Grzybowski, A., & Sak, J. J. (2011). Who discovered the erythrocyte sedimentation rate? *Journal of Rheumatology*. https://doi.org/10.3899/jrheum.101312

55. Gul, A., Inanc, M., Ocal, L., Aral, O., & Konice, M. (2000). Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Annals of the Rheumatic Diseases*. https://doi.org/10.1136/ard.59.8.622
56. Gul, A., Ohno, S. Genetics of Behçet's disease. (2010). In Yazici, Y., Yazici, H. (eds) Behçet's Syndrome 1th edn, pp 265-276. NewYork: Springer.
57. Gupta, S. (2016). Development of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and the clinical potential of monoclonal antibodies in the management of lipid disorders. *Vasc Health Risk Manag.*
58. Gürler, A., Boyvat, A., & Türsen, Ü. (1997). Clinical Manifestations of Behçet's Disease: An Analysis of 2147 Patients. *Yonsei Medical Journal*. https://doi.org/10.3349/ymj.1997.38.6.423
59. Hamuryudan, V., Er, T., Seyahi, E., Akman, C., Tüzün, H., Fresko, I., … Yazici, H. (2004). Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *American Journal of Medicine*. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.05.027
60. Hansson, G. K. (2005). Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. https://doi.org/10.1056/nejmra043430
61. Hatemi, G., Fresko, I., Tascilar, K., & Yazici, H. (2008). Increased enthesopathy among Behçet's syndrome patients with acne and arthritis: An ultrasonography study. *Arthritis and Rheumatism*. https://doi.org/10.1002/art.23450
62. Hatemi, G., Yazici, Y., Yazici, H. (2013). Behcet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.*
63. Hatemi, I., Esatoglu, S. N., Hatemi, G., Erzin, Y., Yazici, H., Celik, A. F. (2016). Characteristics, treatment, and long-term outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's Syndrome: a strobe-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Medicine (Baltimore).*
64. Hatemi, I., Hatemi, G., Celik, A. F., Melikoglu, M., Arzuhal, N., Mat, C., … Yazici, H. (2008). Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behçet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*.
65. Hermey, G. (2009). The Vps10p-domain receptor family. *Cellular and Molecular Life Sciences*. https://doi.org/10.1007/s00018-009-0043-1

66. Hirohata, T., Kuratsune, M., Nomura, A., Jimi, S. (1975). Prevalence of Behcet's syndrome in Hawaii. With particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. *Hawaii Med J.*
67. Humphries, S. E., Whittall, R. A., Hubbart, C. S., Maplebeck, S., Cooper, J. A., Soutar, A. K., … Neil, H. (2006). Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: Relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *Journal of Medical Genetics*. https://doi.org/10.1136/jmg.2006.038356
68. Hutchinson, W. L., Koenig, W., Fröhlich, M., Sund, M., Lowe, G. D. O., & Pepys, M. B. (2000). Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clinical Chemistry*.
69. Innerarity, T. L., Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., Bersot, T. P., Krauss, R. M., Vega, G. L., … McCarthy, B. J. (1990). Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *Journal of Lipid Research*.
70. Janson, L., Tischler, M. (2012). The Big Picture: Medical Biochemistry. New York, NY: McGraw-Hill.
71. Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Minami, M., Murase, T., Sawamura, T., … Hashimoto, N. (1999). Expression of Lectinlike Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Online*. https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.24.3110
72. Kathiresan, S., Melander, O., Guiducci, C., Surti, A., Burtt, N. P., Rieder, M. J., … Orho-Melander, M. (2008). Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nature Genetics*. https://doi.org/10.1038/ng.75
73. Kathiresan, S., Willer, C. J., Peloso, G. M., Demissie, S., Musunuru, K., Schadt, E. E., … Cupples, L. A. (2009). Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nature Genetics*. https://doi.org/10.1038/ng.291
74. Kjolby, M., Andersen, O. M., Breiderhoff, T., Fjorback, A. W., Pedersen, K. M., Madsen, P., … Nykjaer, A. (2010). Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metabolism*. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.08.006

75. Kjolby, M., Nielsen, M. S., & Petersen, C. M. (2015). Sortilin, Encoded by the Cardiovascular Risk Gene SORT1, and Its Suggested Functions in Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports*. https://doi.org/10.1007/s11883-015-0496-7
76. Koçer, N., Islak, C., Siva, A., Saip, S., Akman, C., Kantarci, O., & Hamuryudan, V. (1999). CNS involvement in Neuro-Behcet syndrome: An MR study. *American Journal of Neuroradiology*.
77. Kotevoglu, N., Tasbasi, I., & Bekiroglu, N. (2004). Computed Tomography Does Not Support Sacroiliitis as a Feature of Beh??et Disease: A Metaanalytic Review [1]. *Journal of Clinical Rheumatology*. https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000111298.67743.08
78. Krause, I., Molad, Y., Mitrani, M., & Weinberger, A. (2000). Pathergy reaction in Behcet's disease: Lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression. *Clinical and Experimental Rheumatology*.
79. Kuller, L. H., Tracy, R. P., Shaten, J., & Meilahn, E. N. (1996). Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol*. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a008963
80. Kural-Seyahi, E., Fresko, I., Seyahi, N., Ozyazgan, Y., Mat, C., Hamuryudan, V., … Yazici, H. (2003). The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine*. https://doi.org/10.1097/00005792-200301000-00006
81. Kutlubay, Z., Mat, C., Aydin, Ö., Demirkesen, C., Calay, Ö., Engin, B., … Yazici, H. (2015). Histopathological and clinical evaluation of papulopustular lesions in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*.
82. Lagace, T. A., Curtis, D. E., Garuti, R., McNutt, M. C., Sahng, W. P., Prather, H. B., … Horton, J. D. (2006). Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. *Journal of Clinical Investigation*. https://doi.org/10.1172/JCI29383
83. Lagor, W. R., & Millar, J. S. (2010). Overview of the LDL receptor: Relevance to cholesterol metabolism and future approaches for the treatment of coronary heart disease. *Journal of Receptor, Ligand and Channel Research*.

84. Lambert, G., Charlton, F., Rye, K. A., & Piper, D. E. (2009). Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis*. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.010
85. Lan, H., Pang, L., Smith, M. M., Levitan, D., Ding, W., … Liu L. (2010). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) affects gene expression pathways beyond cholesterol metabolism in liver cells, *J. Cell Physiol.*
86. Lee, E. S, Bang, D., Lee, S. (1997). Dermatologic manifestation of Behcet's disease. *Yonsei Med J.*
87. Lee, S. S., Yoon, H. J., Chang, H. K., & Park, K. S. (2005). Fibromyalgia in Behçet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clinical and Experimental Rheumatology*.
88. Lefrancois, S., Zeng, J., Hassan, A. J., Canuel, M., & Morales, C. R. (2003). The lysosomal trafficking of sphingolipid activator proteins (SAPs) is mediated by sortilin. *EMBO Journal*. https://doi.org/10.1093/emboj/cdg629
89. Levitan, I., Volkov, S., & Subbaiah, P. V. (2010). Oxidized LDL: Diversity, Patterns of Recognition, and Pathophysiology. *Antioxidants & Redox Signaling*. https://doi.org/10.1089/ars.2009.2733
90. Li, S., Guo, Y. L., Xu, R. X., Zhang, Y., Zhu, C. G., Sun, J., … Li, J. J. (2014). Association of plasma PCSK9 levels with white blood cell count and its subsets in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.001
91. Li, S., & Li, J.-J. (2014). PCSK9: A key factor modulating atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. https://doi.org/10.5551/jat.27615
92. Li, S., Zhang, Y., Xu, R. X., Guo, Y. L., Zhu, C. G., Wu, N. Q., … Li, J. J. (2015). Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 as a biomarker for the severity of coronary artery disease. *Annals of Medicine*. https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1042908
93. Linsel-Nitschke, P., Heeren, J., Aherrahrou, Z., Bruse, P., Gieger, C., Illig, T., … Erdmann, J. (2010). Genetic variation at chromosome 1p13.3 affects sortilin mRNA expression, cellular LDL-uptake and serum LDL levels which translates to the risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.034

94. Litao, M. K. S., & Kamat, D. (2014). Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: How Best to Use Them in Clinical Practice. *Pediatric Annals*. https://doi.org/10.3928/00904481-20140924-10
95. Macy, E. M., Hayes, T. E., & Tracy, R. P. (1997). Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: Implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clinical Chemistry*.
96. Maldini, C., Lavalley, M. P., Cheminant, M., de menthon, M., & Mahr, A. (2012). Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: Systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology*. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker428
97. Manger, K., Kusus, M., Forster, C., Ropers, D., Daniel, W. G., Kalden, J. R., … Manger, B. (2003). Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE. *Annals of the Rheumatic Diseases*. https://doi.org/10.1136/ard.62.9.846
98. Mat, M. C., Goksugur, N., Engin, B., Yurdakul, S., & Yazici, H. (2006). The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: A prospective study. *International Journal of Dermatology*. https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02859.x
99. Matsuo, T., Itami, M., Nakagawa, H., & Nagayama, M. (2002). The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behçet's syndrome. *British Journal of Ophthalmology*. https://doi.org/10.1136/bjo.86.2.140
100. Mazella, J., Zsurger, N., … Navarro, V. (1998). The 100-kDa neurotensin receptor is gp95/ sortilin, a non-G-protein-coupled receptor. *J. Biol. Chem.*
101. Melikoglu, M., Fresko, I., Mat, C., Ozyazgan, Y., Gogus, F., Yurdakul, S., … Yazici, H. (2005). Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: A double blind, placebo controlled study. *Journal of Rheumatology*.
102. Mendes, D., Correia, M., Barbedo, M., Vaio, T., Mota, M., Gonçalves, O., & Valente, J. (2009). Behçet's disease - a contemporary review. *Journal of Autoimmunity*. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.011
103. Mitamura, T., Ohno, S., Ariga, H., Ohsaka, T., Iwasaki, N., Matsuda, H. (1988). Lipoprotein cholesterol concentrations in patients with Behçet's Disease. *Clin Chim Acta.*

104. Mizuki, N., Meguro, A., Ota, M., Ohno, S., Shiota, T., Kawagoe, T., … Inoko, H. (2010). Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nature Genetics*. https://doi.org/10.1038/ng.624

105. Mogulkoc, N., Burgess, M. I., & Bishop, P. W. (2000). Intracardiac thrombus in Behcet's disease: A systematic review. *Chest*. https://doi.org/10.1378/chest.118.2.479

106. Mortensen, M. B., Kjolby, M., Gunnersen, S., Larsen, J. V., Palmfeldt, J., Falk, E., … Bentzon, J. F. (2014). Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*. https://doi.org/10.1172/JCI76002

107. Muendlein, A., Geller-Rhomberg, S., Saely, C. H., Winder, T., Sonderegger, G., Rein, P., … Drexel, H. (2009). Significant impact of chromosomal locus 1p13.3 on serum LDL cholesterol and on angiographically characterized coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.040

108. Mumcu, G., Ergun, T., Inanc, N., Fresko, I., Atalay, T., Hayran, O., & Direskeneli, H. (2004). Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology*. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh236

109. Munck, Petersen, C., Nielsen, M. S., … Jacobsen, C. (1999) Propeptide cleavage conditions sortilin/neurotensin receptor-3 for ligand binding, *EMBO J*.

110. Musunuru, K., Strong, A., Frank-Kamenetsky, M., Lee, N. E., Ahfeldt, T., Sachs, K. V., … Rader, D. J. (2010). From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus. *Nature*. https://doi.org/10.1038/nature09266

111. Ni, X., & Morales, C. R. (2006). The lysosomal trafficking of acid sphingomyelinase is mediated by sortilin and mannose 6-phosphate receptor. *Traffic*. https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2006.00429.

112. Nielsen, M. S., Jacobsen, C., … Olivecrona, G. (1999). Sortilin/neurotensin receptor-3 binds and mediates degradation of lipoprotein lipase. *J. Biol. Chem.*

113. Nussenblatt, R. B., Whitcup, S. M., Palestine, A. G. (1996). Behçet's disease. In: Nussenblatt RB, Whitcup SM, Palestine AG, editors. Uveitis: fundamentals and clinical practice. St Louis: Mosby.

114. Nykjaer, A., Lee, R., Teng, K. K., Jansen, P., Madsen, P., Nielsen, M. S., … Petersen, C. M. (2004). Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature*. https://doi.org/10.1038/nature02319

115. Örem, A., Çimşit, G., Değer, O., Vanizor, B., & Karahan, S. C. (1999). Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in patients with Behcet's disease. *Dermatology*. https://doi.org/10.1159/000018122

116. Örem, A., Efe, H., Deger, O., Cimsit, G., Uydu, H. A., Vanizor, B. (1997). Relationship between lipid peroxidation and disease activity in patients with Behçet's Disease. *J Dermatol Sci.*

117. Örem, A., Emre Yandi, Y., Vanizor, B., Çimşit, G., Uydu, H. A., & Malkoç, M. (2002). The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydroperoxide levels, total antioxidant status, antioxidant enzyme activities, and endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease. *Clinical Biochemistry*. https://doi.org/10.1016/S0009-9120(02)00290-4

118. Ozyazgan, S., Uzun, H., Onal, B., Tuzcu, A., Ugurlu, S., Andican, G. (2013). Lectin-like oxidised LDL receptor-1 as a marker of endothelial dysfunction in behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.*

119. Ozyazgan, Y., Ucar, D., Hatemi, G., & Yazici, Y. (2015). Ocular Involvement of Behçet's Syndrome: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. https://doi.org/10.1007/s12016-014-8425-z

120. Pahor, A., Hojs, R., Gorenjak, M., & Rozman, B. (2006). Accelerated atherosclerosis in pre-menopausal female patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*. https://doi.org/10.1007/s00296-006-0176-6

121. Patel, K. M., Strong, A., Tohyama, J., Jin, X., Morales, C. R., Billheimer, J., … Rader, D. J. (2015). Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. *Circulation Research*. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305811

122. Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *Journal of Clinical Investigation*. https://doi.org/10.1172/JCI200318921

123. Pineton de Chambrun, M., Wechsler, B., Geri, G., Cacoub, P., & Saadoun, D. (2012). New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmunity Reviews*. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.026

124. Pirillo, A., Reduzzi, A., Ferri, N., Kuhn, H., Corsini, A., & Catapano, A. L. (2011). Upregulation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) by 15-lipoxygenase-modified LDL in endothelial cells. *Atherosclerosis*. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.006

125. Pirillo, A., Uboldi, P., Ferri, N., Corsini, A., Kuhn, H., & Catapano, A. L. (2012). Upregulation of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) expression in human endothelial cells by modified high density lipoproteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.10.020

126. Ranganathan, V., Gracey, E., Brown, M. A., Inman, R. D., & Haroon, N. (2017). Pathogenesis of ankylosing spondylitis-recent advances and future directions. *Nature Reviews Rheumatology*. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.56

127. Rashid, S., Curtis, D. E., Garuti, R., Anderson, N. N., Bashmakov, Y., Ho, Y. K., … Horton, J. D. (2005). Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. https://doi.org/10.1073/pnas.0501652102

128. Remmers, E. F., Cosan, F., Kirino, Y., Ombrello, M. J., Abaci, N., Satorius, C., … Gül, A. (2010). Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nature Genetics*. https://doi.org/10.1038/ng.625

129. Reveille, J. D. (2014). An update on the contribution of the MHC to as susceptibility. *Clinical Rheumatology*. https://doi.org/10.1007/s10067-014-2662-7

130. Reveille, J. D., & Weisman, M. H. (2013). The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *American Journal of the Medical Sciences*. https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318294457f

131. Ridker, P. M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.*

132. Ridker, P. M., Cushman, M., Stampfer, M.J., Tracy, R.P., Hennekens, C.H. (1997). Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.*

133. Rifai, N., & Ridker, P. M. (2001). High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clinical Chemistry*.

134. Rogers, R. S. (1997). Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behcet's disease. *Yonsei Med J.*

135. Rotondo, C., Lopalco, G., Iannone, F., Vitale, A., Talarico, R., Galeazzi, M., … Cantarini, L. (2015). Mucocutaneous Involvement in Behçet's Disease: How Systemic Treatment Has Changed in the Last Decades and Future Perspectives. *Mediators of Inflammation*. https://doi.org/10.1155/2015/451675

136. Rudwaleit, M., Listing, J., Brandt, J., Braun, J., & Sieper, J. (2004). Prediction of a major clinical (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. https://doi.org/10.1136/ard.2003.016386

137. Saadoun, D., Asli, B., Wechsler, B., Houman, H., Geri, G., Desseaux, K., … Cacoub, P. (2012). Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: A series of 101 patients. *Medicine*. https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3182428126

138. Sakane, T., Takeno, M., Suzuki, N., Inaba, G. (1999). Behcet's disease. *New Eng J Med.*

139. Samani, N. J., Erdmann, J., Hall, A. S., Hengstenberg, C., Mangino, M., Mayer, B., … Schunkert, H. (2007). Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine*. https://doi.org/10.1056/nejmoa072366

140. Sarin, R., Wu, X., & Abraham, C. (2011). Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. https://doi.org/10.1073/pnas.1017854108

141. Saruhan-Direskeneli, G., Yentür, S. P., Mutlu, M., Shugaiv, E., Yesilot, N., Kürtüncü, M., & Akman-Demir, G. (2013). Intrathecal oligoclonal IgG bands are infrequently found in neuro-behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*.

142. Sawamura, T., Kume, N., Aoyama, T., Moriwaki, H., Hoshikawa, H., Aiba, Y., … Masaki, T. (1997). An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature*. https://doi.org/10.1038/386073a0

143. Saylan, T., Mat, C., Fresko, I., Melikoglu, M. (1999). Behcet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol.*

144. Schmidt, V., & Willnow, T. E. (2016). Protein sorting gone wrong - VPS10P domain receptors in cardiovascular and metabolic diseases. *Atherosclerosis*. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.027

145. Schunkert, H., König, I. R., Kathiresan, S., Reilly, M. P., Assimes, T. L., Holm, H., … Samani, N. J. (2011). Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nature Genetics*. https://doi.org/10.1038/ng.784

146. Segrest, J. P., Jones, M. K., De Loof, H., & Dashti, N. (2001). Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *Journal of Lipid Research*.

147. Seidah, N. G., Awan, Z., Chrétien, M., & Mbikay, M. (2014). PCSK9: A key modulator of cardiovascular health. *Circulation Research*. https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301621

148. Sequeira, F., & Daryani, D. (2011). The oral and skin pathergy test. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. https://doi.org/10.4103/0378-6323.82399

149. Seyahi, E. (2016). Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.08.002

150. Seyahi, E., Caglar, E., Ugurlu, S., Kantarci, F., Hamuryudan, V., Sonsuz, A., … Yazici, H. (2015). An outcome survey of 43 patients with Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.10.014

151. Seyahi, E., Cakmak, O. S., Tutar, B., Arslan, C., Dikici, A. S., Sut, N., … Yazici, H. (2015). Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behcet Syndrome. *Medicine (United States)*. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001899

152. Seyahi, E., Karaaslan, H., Ugurlu, S., & Yazici, H. (2013). Fever in Behçet's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*.

153. Seyahi, E., Melikoglu, M., Akman, C., Hamuryudan, V., Ozer, H., Hatemi, G., … Yazici, H. (2012). Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: A series of 47 patients. *Medicine*. https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318242ff37

154. Seyahi, E., Ugurlu, S., … Seyahi, N. (2004). A survey of socioeconomic status in Behçet's Syndrome. *Clin Exp Rheumatol.*

155. Seyahi, E., & Yazici, H. (2015). Behçet's syndrome: Pulmonary vascular disease. *Current Opinion in Rheumatology*. https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000131

156. Seyahi, E., & Yurdakul, S. (2011). Behçet's syndrome and thrombosis. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.026

157. Siva, A., & Saip, S. (2009). The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *Journal of Neurology*. https://doi.org/10.1007/s00415-009-0145-6

158. Skef, W., Hamilton, M. J., & Arayssi, T. (2015). Gastrointestinal behçet's disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i13.3801

159. Soutar, A. K. (2011). Unexpected roles for PCSK9 in lipid metabolism. *Current Opinion in Lipidology*. https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e32834622b5

160. Spector, T. D., Hart, D. J., Nandra, D., Doyle, D. V., Mackillop, N., Gallimore, J. R., & Pepys, M. B. (1997). Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis and Rheumatism*. https://doi.org/10.1002/art.1780400419

161. Steinberg, D. (1997a). Lewis A. Conner Memorial Lecture: Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation*. https://doi.org/10.1161/01.CIR.95.4.1062

162. Steinberg, D. (1997b). Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *Journal of Biological Chemistry*. https://doi.org/10.1074/jbc.272.34.20963

163. Stolwijk, C., Essers, I., Van Tubergen, A., Boonen, A., Bazelier, M. T., De Bruin, M. L., & De Vries, F. (2015). The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: A population-based matched cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205253

164. Strong, A., Ding, Q., Edmondson, A. C., Millar, J. S., Sachs, K. V., Li, X., … Rader, D. J. (2012). Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism. *Journal of Clinical Investigation*. https://doi.org/10.1172/JCI63563

165. Svenungsson, E., Jensen-Urstad, K., Heimbürger, M., Silveira, A., Hamsten, A., De Faire, U., … Frostegård, J. (2001). Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. https://doi.org/10.1161/hc4101.097518

166. Tabas, I., Williams, K. J., & Borén, J. (2007). Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: Update and therapeutic implications. *Circulation*. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676890

167. Tang, Z., Jiang, L., Peng, J., Ren, Z., Wei, D., Wu, C., … Liu, L. (2012). PCSK9 siRNA suppresses the inflammatory response induced by oxLDL through inhibition of NF-κB activation in THP-1-derived macrophages. *International Journal of Molecular Medicine*. https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1072

168. Tascilar, K., Melikoglu, M., Ugurlu, S., Sut, N., Caglar, E., & Yazici, H. (2014). Vascular involvement in behceţ's syndrome: Aretrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (United Kingdom)*. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu233

169. Teslovich, T. M., Musunuru, K., Smith, A. V., Edmondson, A. C., Stylianou, I. M., Koseki, M., … Kathiresan, S. (2010). Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. https://doi.org/10.1038/nature09270

170. Tillett, W. S., & Francis, T. (1930). SEROLOGICAL REACTIONS IN PNEUMONIA WITH A NON-PROTEIN SOMATIC FRACTION OF PNEUMOCOCCUS. *The Journal of Experimental Medicine*.

171. Tracy, R. P., Lemaitre, R. N., Psaty, B. M., Ives, D. G., Evans, R. W., Cushman, M., … Kuller, L. H. (1997). Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.6.1121

172. Tüzün, H., Beşirli, K., Sayin, A., Vural, F. S., Hamuryudan, V., Hizli, N., … Yazici, H. (1997). Management of aneurysms in Behcet's syndrome: An analysis of 24 patients. *Surgery*. https://doi.org/10.1016/S0039-6060(97)90284-1

173. Tveten, K., Strøm, T. B., Cameron, J., Berge, K. E., & Leren, T. P. (2012). Mutations in the SORT1 gene are unlikely to cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.026

174. Twigg, M. W., Freestone, K., Homer-Vanniasinkam, S., & Ponnambalam, S. (2012). The LOX-1 scavenger receptor and its implications in the treatment of vascular disease. *Cardiology Research and Practice*. https://doi.org/10.1155/2012/632408

175. Uluduz, D., Kürtüncü, M., Yapici, Z., Seyahi, E., Kasapçopur, O., Özdoğan, H., … Siva, A. (2011). Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology*. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318238edeb

176. Uygunoğlu, U., Pasha, M., Saip, S., & Siva, A. (2015). Recurrent longitudinal extensive transverse myelitis in a neuro-Behçet syndrome treated with infliximab. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. https://doi.org/10.1179/2045772314y.0000000209

177. Uzun, O., Erkan, L., Akpolat, I., Findik, S., Atici, A. G., & Akpolat, T. (2008). Pulmonary involvement in Behçet's disease. *Respiration*. https://doi.org/10.1159/000101954

178. Verma, S., Wang, C. H., Li, S. H., Dumont, A. S., Fedak, P. W. M., Badiwala, M. V., … Stewart, D. J. (2002). A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000029802.88087.5E

179. Walley, K. R., Francis, G. A., Opal, S. M., Stein, E. A., Russell, J. A., & Boyd, J. H. (2015). The central role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in septic pathogen lipid transport and clearance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0876CI

180. Walley, K. R., Thain, K. R., Russell, J. A., Reilly, M. P., Meyer, N. J., Ferguson, J. F., … Boyd, J. H. (2014). PCSK9 is a critical regulator of the innate immune response and septic shock outcome. *Science Translational Medicine*. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008782

181. Wasunna, A., Whitelaw, A., Gallimore, R., Hawkins, P. N., & Pepys, M. B. (1990). C-reactive protein and bacterial infection in preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. https://doi.org/10.1007/BF02009664

182. Westergren, A. (1926). The technique of the red cell sedimentation rate. *Am Rev Tuber.*

183. Willer, C. J., Sanna, S., Jackson, A. U., Scuteri, A., Bonnycastle, L. L., Clarke, R., … Abecasis, G. R. (2008). Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nature Genetics*. https://doi.org/10.1038/ng.76

184. Wu, C. Y., Tang, Z. H., Jiang, L., Li, X. F., Jiang, Z. S., Liu, L. S. (2012). PCSK9 siRNA inhibits HUVEC apoptosis induced by ox-LDL via Bcl/Bax–caspase9–caspase3 pathway. *Mol Cell Biochem.*

185. Xia, D., & Samols, D. (2002). Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein are resistant to endotoxemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2575

186. Xu, S., Ogura, S., Chen, J., Little, P. J., Moss, J., & Liu, P. (2013). LOX-1 in atherosclerosis: Biological functions and pharmacological modifiers. *Cellular and Molecular Life Sciences*. https://doi.org/10.1007/s00018-012-1194-z

187. Yazici, H., Pazarli, H., & Yurdakul, S. (1984). 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*. https://doi.org/10.1136/ard.43.6.783

188. Yazici, H., Tuzlaci, M., & Yurdakul, S. (1981). A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. https://doi.org/10.1136/ard.40.6.558

189. Yazici, H., Tuzun, Y., & Tanman, A. B. (1985). Male patients with Behcet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clinical and Experimental Rheumatology*.

190. Yazici, Hasan. (2009). Diagnostic versus classification criteria: A continuum. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*.

191. Yeh, E. T. H., & Willerson, J. T. (2003). Coming of age of C-reactive protein: Using inflammation markers in cardiology. *Circulation*. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000053731.05365.5A

192. Yesilot, N., Mutlu, M., Gungor, O., Baykal, B., Serdaroglu, P., & Akman-Demir, G. (2007). Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. *European Journal of Neurology*. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01754.

193. Yurdakul, S., Hamuryudan, V., Fresko, I., Yazıcı, H. (2011). Behçet's syndrome. In Hochberg, M. C., Silman, A. J., Smolen, Y. S., Weinblatt, M. E., Weisman, M. H. (eds) Rheumatology 5th edn, pp 1575- 1581. Philadelphia: Mosby Elsevier.

194. Yurdakul, S., Yazici, H., & Tuzun, Y. (1983). The arthritis of Behcet's disease: A prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. https://doi.org/10.1136/ard.42.5.505

195. Yurdakul, Sebahattin, & Yazící, Y. (2010). Epidemiology of Behçet's syndrome and regional differences in disease expression. In *Behçet's Syndrome*. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5641-5_3

196. Yurtkuran, M., Yurtkuran, M., … Alp, A. (2006). Hand involvement in Behcet's disease. *Joint Bone Spine.*

197. Zaid, A., Roubtsova, A., Essalmani, R., Marcinkiewicz, J., Chamberland, A., Hamelin, J., Tremblay, M., Jacques, H., Jin, W., Davignon, J., Seidah, N. G., Prat, A. (2008) Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology*.

198. Zamir, E., Bodaghi, B., Tugal-Tutkun, I., See, R. F., Charlotte, F., Wang, R. C., … Rao, N. A. (2003). Conjunctival ulcers in Behçet's disease. *Ophthalmology*. https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00265-3

199. Zhong, L. Y., Cayabyab, F. S., Tang, C. K., Zheng, X. L., Peng, T. H., & Lv, Y. C. (2016). Sortilin: A novel regulator in lipid metabolism and atherogenesis. *Clinica Chimica Acta*. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.06.013

200. Zouboulis, C C. (1999). Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Annales de Medecine Interne*.

201. Zouboulis, Christos C., Kötter, I., Djawari, D., Kirch, W., Kohl, P. K., Ochsendorf, F. R., … Orfanos, C. E. (1997). Epidemiological Features of Adamantiades-Behçet's Disease in Germany and in Europe. *Yonsei Medical Journal*. https://doi.org/10.3349/ymj.1997.38.6.411

FORMLAR

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bu araştırma; teşhisi size konulmuş olan "Behçet Hastalığı" ile ilgili yapılacak olan bilimsel bir araştırmadır. Araştırma kapsamında sizden kan örneği ve yine kanınızdan elde edilecek olan serum ve plazma örneği alınacaktır. Alınan örneklerinizden, Behçet Hastalığı ile ilişkisi olduğunu düşündüğümüz Sortilin adlı protein ile birlikte oxLDL, ApoB100, PCSK9 ELISA tekniği ile serum düzeyi belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Bu araştırmaya katılacak 16 gönüllü hiçbir organ tutulumu olmayan, 16 sadece göz tutulumu olan, 15 sadece vasküler tutulumu olan Behçet hasta, 17 ankilozan spondilitli hasta ve 17 sağlıklı birey olacağını tahmin etmekteyiz.

Çalışmamız için sizden alınacak kan örnekler; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Dâhiliye Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Behçet Polikliniğinde alınacaktır. Örneklerinize ait yapılacak olan genetik incelemeler ve Biyokimyasal işlemler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapılacaktır.

Bu araştırmada kullanılacak kan örneklerinizde yapılacak ölçümler için ne sizden ne de Sosyal Güvenlik Kurumundan bir ücret talep edilmeyecektir.

Size uygulanan rutin tedavileriniz dışında size, bu çalışmaya özgü herhangi bir ek tedavi uygulanmayacaktır.

Sizden beklenen herhangi bir ilaç ya da yaşam koşulları ile ilgili bir kısıtlama yoktur.
Bu araştırmanın sonuçları tedavi protokollerinizde herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmaya katılımınız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın ve hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu tarafınızdan imzalandıktan sonra orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimimize izin vermiş sayılacaksınız. Ancak ilgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlarınız gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers (beklenmeyen ters etki) olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için temasa geçebileceğiniz kişi ile bu kişiye günün 24 saatinde erişebileceği telefon numarası ve mail adresi aşağıda bulunmaktadır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Bu araştırma için verdiğim kan örneklerinin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Hastanın

Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırmacı Prof. Dr. Yılmaz Özyazgan

Tel:

Mail:

İmza

ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 10/11/2017-423733

BENNAESEF

T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Yüksek Lisans Öğrencisi Şeydanur TURGUT'un etik kurul kararı A-16

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Z.Gülnur ANDİCAN'ın** danışmanlığında **Yüksek Lisans Öğrencisi Şeydanur TURGUT'un** yürütücülüğünde **Prof.Dr.Yılmaz ÖZYAZGAN, Prof.Dr.Vedat HAMURYUDAN ve Prof.Dr.Gülen HATEMİ'nin** yardımcılıklarında **"Göz Tutulumu Olan ve Olmayan Behçet Hastalarında Serum Sortilin Düzeylerinin Lipit Metobolizması ile İlişkisi"** başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **07 Kasım 2017** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK
Başkan V.

e-İmzalı
Prof. Dr. Emine Gülderen ŞAHİN
Bölüm Başkanı

NOT:Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun ve Bilimsel Araştırma Projeleri Desteği onay belgesinin Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak İçin:http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BENNAESEF

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Oğuz SOYDANER Dahili : 22300
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Faks : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

GÖZ TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN BEHÇET HASTALARINDA SERUM SORTİLİN DÜZEYLERİNİN LİPİD METABOLİZMASI İLE İLİŞKİSİ

ORIJINALLIK RAPORU

%6	%3	%2	%4
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCI ÖDEVLERI

BIRINCIL KAYNAKLAR

1	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
2	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	%1
4	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
5	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1
7	tsn.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Ondokuz Mayıs Universitesi	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Şeydanur	**Soyadı**	Turgut
Doğ.Yeri	Kadıköy	**Doğ.Tar.**	28.04.1991
Uyruğu	TC	**TC Kim No**	58942335100
Email	seydanuurkantoglu@gmail.com	**Tel**	0534-896-94-16

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa	2015-
Lisans	Fatih Üniversitesi Biyoloji (tam burslu, ingilizce)	2015
Lise	Üsküdar Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	Çok iyi	orta	iyi		73,75

***Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Microsoft Office	Çok iyi
SPSS	İyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Edebiyat, Sinema, Müzik