



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞI FİZYOLOJİSİNDE  
TENASCİN-C'NİN ROLÜ**

**DR. MAHMUD HAYDAR KAPLAN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN - 2022**





**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞI FİZYOLOJİSİNDE  
TENASCİN-C'NİN ROLÜ**

**Dr. Mahmud Haydar KAPLAN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Demet YALÇIN KEHRİBAR**

**SAMSUN – 2022**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamın hazırlık süresince, değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam

Doç. Dr. Demet YALÇIN KEHRİBAR'a,

Asistanlık eğitimimde, her türlü bilgi ve desteği ile bana katkı sağlayan başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramis ÇOLAK olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Tez alışması süresince ve diğer zamanlarda beni her konuda destekleyen, sevgi ve anlayış gösteren, değerli eşim Tuğçe KAPLAN'a

Beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta annem şevkiye KAPLAN ve babam Nuri KAPLAN olmak üzere tüm aileme,

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

Dr. Mahmud Haydar KAPLAN

## **BEYAN**

“*Behçet Hastalığı fizyolojisinde Tenascin-C'nin rolü*” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, 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, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mahmud Haydar KAPLAN

## ÖZET

**Amaç:** Behçet hastalığı (BH), Hulusi Behçet tarafından 1937’de tanımlanmış olan inflamatuvar multisistemik bir hastalıktır. Otoimmün bir hastalık olduğu düşünülen Behçet hastalığı, ataklar halinde olan oral aft ve genital ülserler, artrit, cilt lezyonları, oküler lezyonlar, gastrointestinal ve nörolojik tutulum ile karakterizedir. Etiyolojiye yönelik sebepler arasında enfeksiyöz etkenler, genetik ve immünolojik faktörlerin olduğu belirtilmektedir. Tenascin-C, sağlıklı dokularda sınırlı ekspresyon sergileyen, ancak doku hasarı durumunda ekspresyonu hızla artan, hücre dışı matrisin büyük bir heksameric proteindir. Tenascin-C’nin malignite, tromboz, ateroskleroz ve kalp yetmezliği gibi patolojik durumlarda ekspresyonu yüksek düzeyde olmaktadır. Bu çalışmada, inflamatuvar süreçlerle giden BH’de serumdaki Tenascin-C düzeyinin ve hastalık aktivitesi ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

**Hastalar ve Yöntem:** Çalışmaya 2014 Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterlerini karşılayan, ek hastalığı olmayan 34 hasta ve herhangi bir hastalığı ve aktif enfeksiyonu olmayan 37 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol gruplarından periferik venöz kan örnekleri alındı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, tanı yaşı, klinik bulguları, ilaç ve sigara kullanımı not alındı. CRP, ESH, lökosit, hemoglobin, platelet, üre, kreatinin, AST ve ALT değerleri kaydedildi. Serum Tenascin-C düzeyleri, ticari olarak temin edilebilen HUMAN Tenascin-C ELISA kiti ile ölçüldü.

**Bulgular:** Gruplar arasında yaş (p:0.262) ve cinsiyet (p:0.287) açısından anlamlı fark yoktu. Ortalama serum Tenascin-C seviyeleri hasta grubunda  $10824 \pm 7612$  pg/mL, kontrol grubunda  $27574 \pm 14533$  pg/mL olarak ölçüldü. Serum Tenascin-C seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p:0.000). Hasta grubunda mevcut olan klinik özellikler, ilaç ve sigara kullanımı ile Tenascin-C düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde arada istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi.

**Tartışma ve Sonuç:** Patogenezlerinde doku fibroblastlarının önemli roller üstlendiği RA, SLE ve skleroderma gibi romatolojik hastalıklarda, serum Tenascin-C düzeyinin yüksek saptandığı bilinmektedir. Diğer taraftan çalışmamızda Behçet hastalarında Tenascin-C düzeyi diğer çalışmaların aksine artmamış, hatta sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış düzeyde saptanmıştır. Romatizmal

inflatuar hastalıklar arasındaki Tenascin-C düzeyleri açısından saptanan bu zıtlığın fibroblastik aktivite ile ilişkili olduğu düşünölmektedir. Tenascin-C düzeyinin diğer romatizmal inflamatuvar hastalıklarda artarken Behçet hastalarında azalması, Behçet hastalığı ayırıcı tanısına yardımcı olabileceğini göstermektedir.

## **ABSTRACT**

**Objective:** Behçet's disease is an inflammatory multisystemic disease defined by Hulusi Behçet in 1937. Behçet's disease, which is thought to be an autoimmune disease, is characterized by recurrent oral aphthae and genital ulcers, arthritis, skin lesions, ocular lesions, gastrointestinal and neurological involvement. It is stated that infectious factors, genetic and immunological factors are among the etiological factors. Tenascin-C is a large hexameric protein of the extracellular matrix, with limited expression in healthy tissues, but whose expression is rapidly increased in case of tissue damage. Expression of Tenascin-C is high in pathological conditions such as malignancy, thrombosis, atherosclerosis and heart failure. In this study, it was aimed to investigate the Tenascin-C level in serum and its relationship with disease activity in Behçet's disease with inflammatory processes.

**Patients and Methods:** The study included 34 patients who met the 2014 International Criteria for Behçet's Disease, without any additional disease, and 37 healthy volunteers without any disease or active infection. Peripheral venous blood samples were taken from the patient and control groups. The gender, age, age at diagnosis, clinical findings, drug and smoking use of the patients were noted. CRP, ESR, leukocytes, hemoglobin, platelet, urea, creatinine, AST and ALT values were recorded. Serum Tenascin-C levels were measured with the commercially available HUMAN Tenascin-C ELISA kit.

**Results:** There was no significant difference between the groups in terms of age ( $p:0.262$ ) and gender ( $p:0.287$ ). Mean serum Tenascin-C levels were measured as  $10824 \pm 7612$  pg/mL in the patient group and  $27574 \pm 14533$  pg/mL in the control group. Serum Tenascin-C levels were found to be statistically significantly lower in the patient group compared to the control group ( $p:0.000$ ). When the relationship between clinical features, drug and smoking use and Tenascin-C level in the patient group was examined, no statistically significant difference was observed.

**Discussion and Conclusion:** It is known that serum Tenascin-C level is high in rheumatological diseases such as RA, SLE and scleroderma, in which tissue fibroblasts play an important role in their pathogenesis. However, in our study, Tenascin-C levels in Behçet's patients did not increase, unlike other studies, and even decreased

significantly when compared to the healthy control group. This discrepancy in Tenascin-C levels among rheumatic inflammatory diseases is thought to be related to fibroblastic activity. Tenascin-C levels increase in other rheumatic inflammatory diseases and decrease in Behcet's patients, indicating that it may help in the differential diagnosis of Behcet's disease.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR .....	i
BEYAN .....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar.....	xi
ŞEKİLLER .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Tanım.....	2
2.2 Tarihçe .....	2
2.3 Epidemiyoloji.....	2
2.4 Etiyoloji .....	3
2.4.1 Enfeksiyöz Etkenler .....	3
2.4.2 Genetik Faktörler .....	4
2.4.3 İmmünolojik Değişiklikler .....	5
2.4.4 Endotel Disfonksiyonu ve Tromboz .....	5
2.5 Klinik Bulgular .....	6
2.5.1 Oral Ülserler .....	6
2.5.2 Genital Ülserler.....	6
2.5.3 Oküler Tutulum.....	7
2.5.4 Cilt Bulguları .....	7
2.5.5 Paterji Testi.....	7
2.5.6 Nörolojik Tutulum .....	8
2.5.7 Vasküler Tutulum .....	8
2.5.8 Kardiyak Tutulum .....	8
2.5.9 Gastrointestinal Tutulum.....	9
2.5.10 Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu .....	9
2.5.11 Pulmoner Tutulum .....	9

2.5.12 Renal Tutulum .....	9
2.6 Tanı.....	10
2.7 Tedavi.....	12
2.7.1 Kortokosteroidler .....	12
2.7.2 Kolşisin.....	12
2.7.3 Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar .....	12
2.7.4 Azatıyoprin .....	12
2.7.5 Metotreksat .....	13
2.7.6 Dapson.....	13
2.7.7 Siklosporin.....	13
2.7.8 Siklofosfamid.....	13
2.7.9 Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ).....	14
2.7.10 Anti-TNF Tedavi.....	14
2.8 Tenascin-C.....	14
3. MATERYAL VE METOD .....	17
3.1 Çalışma Popülasyonu .....	17
3.2 Klinik Veriler .....	17
3.3 Kan Örnekleri ve Laboratuvar Verileri .....	18
3.4 İstatistiksel Çalışma.....	18
4. BULGULAR .....	19
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ .....	32
7. KAYNAKLAR.....	33
8. EKLER .....	47
8.1 Etik Kurul Onayı.....	47
8.2 Orjinallik Raporu .....	48

## KISALTMALAR

ALT:	Alanin transaminaz
AST:	Aspartat transaminaz
BH:	Behçet hastalığı
CMV	Sitomegalovirüs
CRP:	C-reaktif protein
EGF-L:	Epidermal büyüme faktörü benzeri
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
FGF:	Fibroblast büyüme faktörü
FMF:	Ailesel Akdeniz Ateşi
HHV	Human Herpes Virüs
HLA:	İnsan lökosit antijeni
HSV	Herpes Simplex Virüs
İCBD:	Uluslararası Behçet hastalığı kriterleri
İFN:	İnterferon
İL:	İnterlökin
İSG:	Uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubu
MPV:	Ortalama platelet hacmi
NLR:	Nötrofil lenfosit oranı
PDGF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PLR:	Platelet lenfosit oranı
RA:	Romatoid Artrit
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
TGF:	Dönüştürücü büyüme faktörü
TLR:	Toll like reseptör

TNF:	Tümör nekroz faktörü
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VWF:	Von willebrand faktör
VZV	Varisella Zoster Virus
WT	Vahşi tip

## TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. ISG Tanı Kriterleri .....	11
Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD) .....	11
Tablo 3. Her iki gruba ait demografik veriler ve laboratuvar değerleri .....	20
Tablo 4. Hasta grubunda bulunan klinik özellikler .....	22
Tablo 5. Hasta grubunda kullanılan ilaçlar .....	22
Tablo 6. Tenascin-C düzeylerinin yaş ve laboratuvar değerleri ile korelasyonu .....	23
Tablo 7. Tenascin-C düzeylerinin hasta grubundaki klinik özelliklerle ilişkisi .....	24
Tablo 8. Tenascin-C düzeylerinin hasta grubunda kullanılan ilaçlarla ilişkisi .....	25

## ŞEKİLLER

### Sayfa

- Şekil 1. Hasta ve kontrol grubuna ait laboratuvar verilerinin grafik gösterimi.....21
- Şekil 2. Tenascin-C düzeylerinin klinik özelliklerle ilişkisi (ns:  $p>0.05$ ) .....24
- Şekil 3. Tenascin-C düzeylerinin kullanılan ilaçlarla ilişkisinin grafik gösterimi .....25

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), tarihte ilk defa 1937 senesinde, bir Türk Dermatolog olan Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış olan inflamatuvar multisistemik bir hastalıktır. Otoimmün bir hastalık olduğu düşünülen Behçet hastalığı, ataklar halinde olan oral aft ve genital ülserler, artrit, cilt lezyonları, oküler lezyonlar, gastrointestinal tutulum ve merkezi sinir sistemi tutulumuyla karakterizedir. Behçet hastalığının etiyolojisi günümüzde halen daha net olarak bilinmemektedir. Etiyolojiye yönelik sebepler arasında enfeksiyöz etkenler, genetik ve immünolojik faktörlerin olduğu belirtilmektedir (1, 2). BH önceki dönemlerde İpek Yolu kıyısında olan ülkelerde görülürken, günümüzde tüm dünyada görülmektedir (3). BH'nin en sık gözlenen bulgusu oral afttır. Oral aft, vakaların %90'ından fazlasında görülür (4). Diğer belirtilerin sıklığı, BH'nin teşhis edildiği bölge ve merkeze bağlıdır.

Tenascin-C, sağlıklı dokularda sınırlı ekspresyon sergileyen, ancak doku hasarı durumunda ekspresyonu hızla artan, hücre dışı matrisin büyük bir heksamerik proteindir. Tipik olarak, ekspresyonu geçicidir, doku onarımı tamamlanana kadar protein temizlenir (5). Bununla birlikte, Tenascin-C 'nin kalıcı ekspresyonu, otoimmün, fibrotik, metabolik hastalıklarla, birçok kanserle ve çok çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir (6). Tenascin-C'nin malignite, tromboz, kalp yetmezliği ve aterosklerotik süreçler gibi patolojik durumlarda ekspresyonu yüksek düzeyde olmaktadır. Karsinogenezde hücre çoğalması, anjiogenez ve invazyon süreçlerinde yer almaktadır. İmmün sistem inhibisyonu, mikroçevre ile büyüme faktörleri veya hücreler arasındaki etkileşimin sağlanması ve hücre büyümesi, migrasyonu ve farklılaşması üzerinde etkisinin olduğu ifade edilmiştir (7).

Çalışmamızda, inflamatuvar süreçlerle giden BH'de serumdaki Tenascin-C düzeyinin ve hastalık aktivitesiyle arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Tanım**

Behçet hastalığı vasküler tutulum, göz tutulumu, cilt tutulumu ve santral sinir sistemi tutulumu ile seyreden inflamatuvar, birden fazla sistemin etkilendiği bir hastalıktır (8). Vasküler tutulum, nörolojik tutulum, kardiyak tutulum, gastrointestinal tutulum, cilt, akciğer ve kas iskelet sistemi tutulumu görülmektedir. Etiyoloji net olarak bilinmemekte olup, atak ve remisyon dönemleri ile devam eden BH, her çaptaki arter ve ven tutulumu yapabilen bir vaskülitir (9).

### **2.2 Tarihçe**

Behçet hastalığının klinik belirti ve bulgularından ilk olarak Hipokrat tarafından milattan önce beşinci yüzyılda bahsedilmiştir (10). 1937’de, Türk dermatoloji uzmanı ve bilim insanı Hulusi Behçet, hastalığı oral ülser, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklit semptomlar üçlüsü ile tanımlamıştır (11). 1941 yılında Jensen, Behçet sendromu tanımını ilk defa kullanmıştır. Aynı zamanda paterji testinin tanı kriterlerinden olduğunu belirtmiştir (12). 1947 yılında Cenevre şehrinde yapılan kongrede Zürih Tıp Fakültesinden Prof. Mischner’in yaptığı öneriyle Dr. Behçet’in buluşu, “Morbus Behcet” (Behçet Hastalığı) olarak isimlendirilmiştir (11). Hastalık sonraki yıllarda Behçet sendromu, Behçet trisemptomu olarak isimlendirilmişse de günümüzde Behçet hastalığı ismi kullanılmaktadır (13).

### **2.3 Epidemiyoloji**

Dünyada en fazla ülkemizde görüldüğü düşünülen Behçet hastalığı ile alakalı çok sayıda epidemiyolojik çalışma yoktur. Behçet hastalığı, en fazla Uzak Doğu, Orta Asya ve Akdeniz ülkelerinde görülür. Bu nedenle “İpek Yolu Hastalığı” olarak da isimlendirilmektedir (14). Bu coğrafi bölgelerde BH insidansının 1/1000 ile 1/10.000 arasında olduğu belirtilmektedir (15). Hastalığın 100.000’de 20 ile 600 aralığındaki prevalansı ile dünyada en yoğun görüldüğü ülke Türkiye’dir. Hastalığın Japonya’dan Ortadoğu’ya, Asya’dan Avrupa’ya İpek Yolu olarak da belirtilen coğrafi bölge üzerinden göç yoluyla yayıldığı düşünülmektedir (16, 17). Bu durum, HLA-B51 başta olmak üzere bazı genetik faktörlerin de bu şekilde taşındığını düşündürmektedir (13). HLA-B51, Behçet hastalığı ile ilgili bilinen en potent antijendir (18). Ancak

epidemioloji üzerine yapılan çalışmalarda, genetik faktörlerle beraber çevresel faktörlerin de hastalık oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmektedir (19). Almanya’da ikamet eden Türk nüfusta, Behçet hastalığının görülme sıklığı, Almanya’da yaşamakta olan Alman vatandaşlardan daha yüksek olup; Türkiye’de yaşamakta olan Türklere daha düşüktür (20). Bu verilere dayanarak Behçet hastalığı sıklığının dünya üzerinde bölgeden bölgeye farklılık göstermesinde genetik faktörlerin yanında çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (21).

Behçet hastalığı çoğunlukla 3. veya 4. dekatta ortaya çıkar (22). Başlangıçta, hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü düşünülse de, son dönemlerdeki çalışmalarda hastalığın kadın ve erkeklerde eşit görüldüğü belirtilmektedir (20). Behçet hastalığında erkek cinsiyet, hastalığın sistemik tutulum ile başlaması, HLA-B51’in pozitif olması ve erken yaşta hastalık başlangıcı, hastalığın daha ağır seyri ile ilişkili iken, hastalık kadınlarda çoğunlukla daha hafif bulgularla seyrederek (23).

Hastalığın kalıtım şekli gösterilememekle beraber ailesel yatkınlık mevcuttur. Aynı aile içinde gözlenme sıklığı dünya genelinde % 2-5 civarında iken; bu oran Türkiye’de % 7.3, Ortadoğu’da % 15 olarak görülmektedir (24). Aile içi vakalar genç hasta grubunda daha fazla görülmektedir. Ailesel vakaların dünya üzerinde en çok Türkiye ve Japonya’da gözlemlendiği bildirilmiştir (25, 26).

## **2.4 Etiyoloji**

Behçet hastalığının etiyolojisi günümüzde net olarak aydınlatılamamıştır. Enfeksiyöz etkenler, kalıtsal ve çevresel faktörler, immünolojik mekanizmalar etiyojide belirtilmektedir. Buna rağmen kesin bir sebep veya risk faktörü olarak gösterilebilecek bir enfeksiyöz etken veya çevresel faktör bulunamamıştır (27).

### **2.4.1 Enfeksiyöz Etkenler**

Viral ajanlardan Human Herpes Virüs (HHV)-6, Herpes Simplex Virüs (HSV), Varisella Zoster Virüs (VZV), Sitomegalovirüs (CMV), Parvovirüs B19 ve Hepatit virüslerinin Behçet Hastalığı etiyojisinde rolünün olduğu düşünülmektedir (28, 29). Bununla beraber şimdiye kadar edinilmiş verilerde, hastalığın sadece Parvovirus B19 ve HSV ile birlikteliği gösterilebilmiştir (30, 31).

Bakteriyel etkenler içinde en fazla suçlanan ajanlar streptokoklardır. Özellikle Streptococcus Sanguinis'in hastalarda oral florada yüksek düzeyde bulunması ve bu hastaların serumlarında Streptococcus Sanguinis'e karşı antikor oluşumu görülmesi sebebiyle ağız içinde tekrarlayan aftların nedeni olabileceği düşünülmektedir (32). Behçet Hastalığı yüksek oranda oral mukozada başladığından dolayı oral mikrobiyal floranın etyopatogeneze rolü olduğu düşünülmektedir (33). Yapılan herhangi bir dental işlem yada tonsillit gibi enfeksiyonların, oral aft ataklarına ve diğer belirtilerin aktif hale gelmesine sebep olduğu gösterilmiştir (34, 35).

#### **2.4.2 Genetik Faktörler**

İnsanları hastalığa yatkın kılan kalıtsal faktörlerin, hastalık oluşumunda önemli bir rolünün olduğu ifade edilmektedir. Hastalarda yapılan aile içi çalışmalarda, genetik altyapının öneminin olduğu belirtilmektedir (25). Hastalığın bazı topluluklarda daha fazla görülmesi, ailevi yatkınlık, HLA B5 / B51 antijeninin bulunması ve göç almış olan topluluklarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar neticesinde etiyolojide genetik faktörlerin etkili olduğu görülmüştür (36).

HLA B51 alelinin içerisinde bulunduğu HLA B5 serotipiyle Behçet hastalığı arasında ilişki bulunduğu belirtilmektedir (37). Hastalıkla ilişkili bulunan alel HLA B51 ve alt tiplerinden HLA B5101'dir. HLA B51'in farklı topluluklardaki hastalarda bulunma sıklığı aynı değildir (38). İpek Yolu üzerinde bulunan topluluklarda HLA B51 bulunma sıklığı daha fazladır. HLA B51, normal popülasyonun % 20'sinde, Behçet hastalarının ise yaklaşık % 54 - 76'sında pozitifdir (39). Türklerde, Behçet hastalarında HLA-B5101 aleli % 45 civarında, HLA-B5108 aleli ise % 25 civarında pozitifdir (40). HLA B51 pozitifliği, hastalığın şiddetli seyrettiği hastalar ve oküler tutulum ile giden hastalarda daha yüksek oranlarda görülmektedir (41).

Behçet hastalığının etyopatogenezinde HLA B51 pozitifliği haricinde; Tümör nekroz faktörü (TNF), MHC class I chain related gene-A (MIC-A) ve İnterlökin-1 (IL-1) gen polimorfizmi, FMF hastalığında sık saptanan MEFV geni M694V varyantı ve CCR1/CCR3, IL-23R, IL-12A, IL-12RB2, IL-10, TNFAIP3, STAT4, FUT2 genlerindeki mutasyonların da etkisinin olabileceği belirtilmiştir (42-44). Faktör V Leiden mutasyonunun, Behçet hastalığında vasküler yapılarda tromboz ve göz tutulumu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (45).

### 2.4.3 İmmünolojik Değişiklikler

Hastalık etyopatogenezinde HSV, mikobakteriler ve bazı streptokoklar tarafından üretilen Isı şok proteinlerinin etkisinin olduğu belirtilmektedir (32). Isı şok proteinleri hücrel membranda mikrobik uyarıcı veya fizyolojik stres durumlarında ekspresyonu artan proteinlerdir (46). Mukozal hücrelere karşı tekrarlayan mikrobik uyarımın Isı şok protein üretiminde artışa neden olduğu ve bu durumun sonucu olarak da genetik olarak duyarlı olan kişilerde T hücrelerinin hasara sebep olduğu düşünülmektedir (47).

Nötrofil hiperreaktivitesinin hastalığın etyopatogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ciltte paterji reaksiyonu oluşmasında, gözde hipopiyan birikiminde, püstüller cilt döküntüleri meydana gelmesinde İL-8, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerle tetiklenen nötrofil hiperreaktivitesi ve infiltrasyonu suçlanmaktadır (48, 49).

Behçet hastalarında bazı immünolojik değişiklikler gözlenmiş olmasıyla beraber patogenez kesin olarak belirlenmiş değildir. BH etyopatogenezinde nötrofiller, T hücreler ve antijen sunan hücrelerin etkili olduğu belirtilmektedir (50). İmmunregülatuar sistemde fonksiyon bozukluğu, dolaşan immün kompleksler ve polimorfonükleer hücrelerde kemotaksi gibi immünolojik olayların hastalığı başlattığı düşünülmektedir. Hastalıkta toplam T hücre sayısında azalma olduğu, doğal killer hücrelerin aktivitesinde azalma olduğu ve B hücre fonksiyonlarında anormallik görüldüğü belirtilmiştir (51, 52).

### 2.4.4 Endotel Disfonksiyonu ve Tromboz

Endotel disfonksiyonu Behçet hastalığında karakteristik bir bulgudur (53). Hastalarda, endotel disfonksiyonundan sorumlu oldukları düşünülen von willebrand faktör (VWF), E-selektin ve trombomodülün düzeylerinin serumda yükseldiği gösterilmiştir (39, 54). Bununla birlikte koagülasyon aktivasyonuna işaret eden faktörlerin artışı ve plazmin oluşumunda azalmaya yol açarak tromboza meyli artıran fibrinoliz inhibitör düzeylerinde artış olduğu belirtilmiştir (55). Yine Behçet hastalarında plazma vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin yükseldiği ve bu düzey yüksekliğinin hastalarda oküler ve vasküler tutulumlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (56). Sonuçta, vaskülit ve tromboz atakları ile giden Behçet hastalığında tromboz eğiliminin sebebi henüz net bir şekilde bilinmemekle

beraber, vaskülit ve inflamasyon kaynaklı endotel hasarıyla birlikte disfonksiyon gösteren prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik faktörlerin de rolünün olduğu belirtilmektedir (57). Behçet hastalarında arteriyel esneklikte azalma ve intima-media kalınlığında artış söz konusudur (58).

## **2.5 Klinik Bulgular**

Behçet hastalığında çeşitli klinik belirtiler görülür. Hastalığın ilk yıllarında semptomlar daha şiddetli ve nöksler daha sık olmaktadır zaman geçtikçe hastalık şiddetinde azalma ve nöksler arasındaki zamanda uzama görülmektedir (59). En sık görülen semptom mukoza-cilt lezyonlarıdır. Sırasıyla en sık gözlenen bulgular oral aft, genital ülser, papülopüstüler lezyonlar, eritema nodosum, paterji reaksiyonu pozitifliği, eklem tutulumu ve göz tutulumudur (1).

### **2.5.1 Oral Ülserler**

Hastaların çoğunda başlangıçta tekrarlayan oral aftöz ülserasyonlar görülür. Ülserler ağrılıdır ve şiddetli vakalarda oral alımı sınırlayarak beslenme bozukluğu oluşturabilir. Yuvarlaktırlar ve boyutları birkaç milimetreden 2 cm'ye kadar değişir. Oral aftlar çoğunlukla skar oluşturmadan iyileşebilmekteyken büyük ülserler skar dokusu bırakabilir. Oral ülserlerin iyileşmesi bir ila üç hafta içinde kendiliğinden gerçekleşir. Bazı hastalarda tekrarlayan lezyonlarla birlikte, sürekli mevcut ülserler görülebilir. Oral ülserler hastalığın ilk ve en sık gözlenen bulgusudur. Yaş ilerledikçe daha az yaygın hale gelebilirler (60). Sigara içenlerde daha az sıklıkta görülür. Hastalarda sigaranın bırakılması ile beraber mukokutanöz semptomlarda ve özellikle oral aftöz lezyonlarda aktivasyon görülebilir(61). Bazı çalışmalarda sigara içenlerde, hiç içmeyenlere kıyasla hastalığın ve klinik bulgularının görülme sıklığının azaldığı belirtilmektedir (62).

### **2.5.2 Genital Ülserler**

Behçet hastalığı için en spesifik lezyon olan genital ülserasyon, hastaların yüzde 75'inde veya daha fazlasında görülür. Ülserler görünüm olarak oral aftlara benzer ve genellikle ağrılıdır (63). Genital ülserler erkeklerde en sık skrotumda ve kadınlarda en sık vulvada görülür. Oral ülserlerden daha az sıklıktadırlar. Oral aftın aksine genital lezyonlarda skar oluşumu siktir. Ülserlere sekonder skrotal skar oluşumu Behçet

hastalığı dışında çok nadirdir. Hastalarda epididimit, salpenjit, varikosel ve diğer genitoüriner inflamatuvar durumlar da ortaya çıkabilir (64, 65).

### **2.5.3 Oküler Tutulum**

Behçet hastalarının %70-85'inde oküler tutulum görülür. Göz tutulumu en sık majör morbidite sebebidir. Tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %25'inde körlüğe kadar ilerler (66). Hastalık başlangıcında tutulum tek taraflı olabilir ancak hastaların %90'nında bilateral tutulum olur. Hastalarda ilk bulgu genellikle periorbital ağrı ve fotofobidir (28, 67). Erkeklerde ve genç popülasyonda daha sık görülür. Yine genç ve erkeklerde daha şiddetli seyrederek (68). Kötü prognozu gösteren bir tablodur. Türkiye ve Japonya'da oküler tutulum diğer toplumlara göre daha siktir (69). Hastalıkta ilk bulguların görülmesinden sonra ortalama 2 yıl içerisinde ortaya çıkar (69, 70). Göz tutulumu geç olursa prognoz daha iyi olur. 10 sene içerisinde görme kaybı gelişme riski erkek cinsiyette yaklaşık %30, kadın cinsiyette yaklaşık %17'dir (71).

### **2.5.4 Cilt Bulguları**

Behçet hastalarının %75'inden fazlasında cilt lezyonları görülür. Deri bulguları değişkendir. Akneiform lezyonlar, papülo-vezikülo-püstüller döküntüler, psödofolikülit, tromboflebit, nodüller, eritema nodosum, eritema multiforme benzeri lezyonlar görülebilir. Eritema nodosum lezyonlarının biyopsisinde, lezyonların yarısında orta damar vaskülit ile birlikte septal pannikülit ortaya çıkar (72). Akneiform lezyonlar, hastalık ilişkili artriti olanlarda daha sık görülebilir (73, 74). Bu lezyonlar, akneden ayırt edilemeyen ve aknenin papülopüstüller lezyonları ile karakteristik mikrobiyolojik florayı paylaşan papül ve püstüllerden oluşur (75).

### **2.5.5 Paterji Testi**

Paterji testi, lokal cilt hasarlanmasına, eritematöz papüler ya da püstüller cevabı gösterir. 20 gauge iğneyle cilt delindikten sonra 48 saat içinde oluşan papül veya püstül benzeri lezyon olarak tanımlanır (66). Endurasyon olmadan yalnızca eritem oluşumu pozitiflik olarak değerlendirilmez. İmmünsüpresif ajan yada steroid kullanımı testin negatiflik ihtimalini artırır (76). Paterji pozitifliği, Behçet hastalığı bulunan, endemik bölgelerdeki hastalarda (% 50-75), Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'daki hastalardan

(%10-20) daha siktir (77). Paterji testi pozitiflik ihtimali yaş ilerledikçe azalmakla beraber, testin duyarlılığı nispeten yüksektir (78).

### **2.5.6 Nörolojik Tutulum**

Nörolojik tutulum, Behçet hastalarının % 10'undan azında görülür (79). Santral ve periferik sinir sistemi tutulumu olabilir. Beyin sapı, omurilik, sağ ve sol hemisfer tutulumları daha sık görülür. Spinal sinir kökleri, periferik sinir ve kas tutulumu daha nadirdir (80). Hastalığın başlamasından yaklaşık 5 sene sonra ortaya çıktığı belirtilmektedir (81). Erkek cinsiyette daha sık görülür. Kötü prognoz göstergesidir. En sık görülen semptom baş ağrısıdır. Baş ağrısı, nörolojik tutulumu olan hastaların %80'inde görölmektedir (82).

### **2.5.7 Vasküler Tutulum**

Behçet hastalığının çoğu klinik belirtisinin vaskülitte bağlı olduğu düşünölmür. Behçet hastalığı hem arteriyel hem de venöz sistemde, her boyuttaki kan damarlarını tutabilir. Behçet hastalığında vasküler tutulum, en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Özellikle pulmoner arter anevrizması BH'de sık görölmekle birlikte yaklaşık %25 gibi yüksek bir ölüm oranı taşır ve bu yüzden erken teşhis önemlidir (83). Behçet hastalığında vasküler tutulum erkek cinsiyette daha sık görölmektedir (84).

En sık vasküler tutulum, çoğunlukla alt ekstremitelerde görölen venöz tromboz gelişimidir. Derin ven trombozu genellikle büyük damarlarda görölmektedir. İliofemoral ven, vena kava superior, vena kava inferior, dural sinüs, hepatik vasküler yapılar gibi farklı lokalizasyonlarda da görölebilir (85).

### **2.5.8 Kardiyak Tutulum**

Kalp tutulumu Behçet hastalığında çok nadir görölmektedir. Koroner vaskülit, perikardit, miyokardit, endokardit, kapak hastalığı, intrakardiyak tromboz ve miyokardiyal anevrizma şeklinde görölebilir (86).

### **2.5.9 Gastrointestinal Tutulum**

Behçet hastalığının gastrointestinal tutulum belirtileri karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve kanamayı içerir. Gastrointestinal tutulum inflamatuvar bağırsak hastalıklarından özellikle crohn hastalığı ile sık karışır ve ayırt etmek zor olabilir, çünkü diğer klinik belirtiler ve semptomlar da benzerdir. Bazı hastalarda gastrointestinal ülserasyonlar görülür ve intestinal perforasyon meydana gelebilir. Ülserasyonlar gastrointestinal sistem boyunca her yerde bulunabilir, ancak en sık terminal ileum, çekum ve çıkan kolonda görülmektedir (87, 88).

### **2.5.10 Kas ve İskelet Sistemi Tutulumu**

Behçet hastalarında kas ve iskelet sistemi tutulumu sık gözlenir. Hastaların yaklaşık %70'inde artrit ve artralji olarak görülür (89). Çoğunlukla simetrik ya da asimetrik olabilen monoartiküler tutulum olur. Poliartiküler tutulum nadirdir (90). Artrit, ataklar şeklinde olur. Birkaç hafta içinde eklemde deformite oluşmadan geriler. En sık tutulum diz, ayak ve el bilekleri, dirsek eklemlerinde görülür. Eklem tutulumunda eklemde hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik olur (91).

### **2.5.11 Pulmoner Tutulum**

Behçet hastalarında pulmoner arter anevrizması, akciğer volüm kaybı, iyi tanımlanmış opasiteler ve nodüler veya retiküler dansiteler dahil radyolojik anormallikler gösterilmiştir. Çeşitli patolojik bulgular arasında pulmoner enfarktüs, kanama, organize pnömoni ve eozinofilik pnömoni yer alır (92). Diğer akciğer bulguları plevral efüzyon, pulmoner arterit veya venülit, bronşiyal stenoz, apse, obstrüktif hava yolu hastalığı, kronik bronşit ve fibrozistir (93).

### **2.5.12 Renal Tutulum**

Behçet hastalığında böbrek tutulumu diğer vaskülit türlerine göre daha az sıklıkta görülür ve genellikle daha az şiddetlidir. Renal tutulumu olan hastalarda proteinüri, hematüri veya hafif böbrek yetmezliği olabilir, bu durum ilerleyen dönemlerde nadiren de olsa son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Hastaların yaklaşık %10'unda proteinüri ve/veya hematüri ortaya çıksa da, ciddi renal lezyonlar nadirdir (94).

En sık tutulum glomerulonefrit olarak görülür ve genelde asemptomatik seyreder. Amiloidoz gelişimi, böbrek tutulumunun en ciddi şeklidir ve böbrek yetmezliğine sebep olabilmektedir (95).

## 2.6 Tanı

Birçok romatolojik hastalıkta, karakteristik bir klinik bulgu veya laboratuvar bulgusu yoktur. BH tanısında c-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) gibi akut faz reaktanlarında yükselme yol gösterici olabilir, ancak ESH ve CRP her atakta yükselmez. Akut inflamatuvar hastalığı olan hastalarda tam kan sayımı evrensel olarak analiz edilir. Ortalama platelet hacmi (MPV), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranı (PLR), inflamatuvar durumlarda bir yol gösterici olarak önem kazanmaktadır. Bazı çalışmalarda NLR'nin hastalarda, sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (96). NLR ile ilgili yapılan çalışmalar, tanının net konamadığı ve hastalık şüphesinin devam ettiği durumlarda tedaviye karar vermek için kullanılabilecek bir parametre olabileceğini düşündürmektedir (97).

Paterji testi, BH için oldukça spesifik bir testtir, ancak paterji testi pozitifliği yaşam dekatları boyunca giderek azalmaktadır. Paterji testinin duyarlılığı zaman içinde %64,2'den %35,8'e düşerken, özgüllük %86,6'dan %98,4'e yükselmiştir (78). Duyarlılık önemli ölçüde azalmasına rağmen, özgüllükteki iyileşme son derece değerlidir.

1990 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG), 7 ülkedeki 12 merkezden 914 tane hastanın verilerini inceleyerek Behçet Hastalığı tanı kriterlerini tanımlamıştır (63). ISG kriterleri, daha önce belirtilmiş olan kriterlere göre % 92 duyarlılık ve % 97 özgüllük oranıyla güvenilir bir tanı koydurucu performansa sahiptir (98). ISG kriterlerine göre, oral aft ile beraber iki bulgunun bir arada olması ile tanı koyulabilir. Bahsedilen bulgular tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. ISG Tanı Kriterleri

Oral Ülser	Yılda 3 veya daha fazla sayıda tekrarlayan minör, majör ve herpetiform aftlar
Oral ülsere ilaveten aşağıdaki 4 bulgudan 2'sinin olması;	
Genital Ülser	Hekim ya da hasta tarafından görülen ülser ya da skar oluşması
Oküler Lezyonlar	Ön üveit, arka üveit, retinal vaskülit ya da biyomikroskop muayenesinde vitreal hücre
Deri Lezyonları	Eritema nodosum, psödofollikülit, papülopüstüller ve akneiform lezyonlar
Paterji Testi	24-48 saat içerisinde hekim tarafından gözlenen püstül

Behçet Hastalığı için Uluslararası Kriterler 2014 yılında yeniden düzenlenmiştir. Bu yeni kriterlerde oral ülser, genital ülser ve oküler tutulum bulguları 2'şer puan; deri lezyonları, vasküler tutulum bulguları ve sinir sistemi tutulumu bulguları 1'er puan olarak değerlendirilmektedir. Toplamda 4 veya daha yüksek puan, Behçet hastalığı tanısı koydurur (99).

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD)

Klinik Bulgu	Puan
Oral Ülser	2
Genital Ülser	2
Göz Tutulumu	2
Cilt Lezyonları	1
Vasküler Tutulum	1
Nörolojik Tutulum	1
Pozitif Paterji Testi	1

## **2.7 Tedavi**

Behçet hastalığı tedavisinde hedefler; cilt ve mukoza lezyonları ile ilgili semptomları kontrol altına almak ve tedavi etmek, ağrıyı ve fonksiyonel kaybı azaltmak, aktif inflamasyonu baskılamak, atak sıklık ve şiddetini düşürmek, organ hasarını önlemektir (100). Organ tutulumu olup olmamasına, hastalığın şiddetine ve süresine, hastanın yaş ve cinsiyetine bağlı olarak tedavi seçimi belirlenir (101).

### **2.7.1 Kortikosteroidler**

Kortikosteroidler, Behçet hastalığında sık kullanılan ilaçlardır. Kısa süreli kullanımı yarar sağlar ancak uzun vadede kullanımında yan etki potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Behçet Hastalığı tedavisinde kortikosteroid kullanılması ile alakalı çok sayıda kontrollü çalışma bulunmamaktadır (102). Kortikosteroid ilaç tedavisi ile akut inflamasyon baskı altına alınabilir, fakat nöks önlenemez. Bu yüzden genelde bir başka immünsüpresif ilaç ile kombine edilerek kullanılır (28).

### **2.7.2 Kolşisin**

Kolşisin, anti-inflamatuar bir bitki alkaloididir. Mikrotübül oluşum inhibisyonu ile nötrofil kemotaksisini engeller. Cilt bulguları ve artrit tedavisinde sık tercih edilir. Kolşisin, özellikle kadın cinsiyette eritema nodozum ve genital ülser tedavisinde etkilidir (103). Sık karşılaşılan yan etkiler diyare, bulantı, kusma, karaciğer fonksiyon testi bozukluğu ve kemik iliğinde baskılanmadır. Bu yüzden kolşisin kullanımı olan hastalarda tam kan sayımı ve biyokimya takibi yapılmalıdır (15).

### **2.7.3 Nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar**

Behçet hastalığında nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, eklem ağrıları olan hastalarda ağrının kontrol altına alınması amacıyla kullanılabilir (102).

### **2.7.4 Azatiyoprin**

Azatiyoprin, pürin sentezinde inhibisyona neden olan bir merkaptopürin türevidir. Özellikle arka üveiti olan hastalarda kortikosteroid ilaçlarla beraber ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir (104). Azatiyoprin gastrointestinal tutulum,

damar tutulumu ve nörolojik tutulumu olan hastalarda da etkilidir (105). Bununla beraber oral aft, genital ülser, artrit ve trombozu engellemede yararlıdır. Behçet hastalarında azatiyoprin tedavisi, uzun vadede prognozu iyileştirir (106).

### **2.7.5 Metotreksat**

Metotreksat, Behçet hastalığında oküler tutulum tedavisinde kullanılır. Metotreksat kullanımı olan hastalarda hematolojik ve diğer yan etkilerin önlenmesi için günlük veya haftalık folik asit kullanımı gerekir. Metotreksat ve prednizolon ile arka üveit tedavisi 15 yıla kadar takip edilen 682 hastada değerlendirilmiş ve bulgularda iyileşme görülmüştür (107).

### **2.7.6 Dapson**

Dapson, nötrofil göç ve fonksiyonunu değiştirir (108). Yapılan bir çalışmada dapson tedavisi alan hastalarda oral aft ve genital ülser sıklığında ve süresinde önemli ölçüde azalma olduğu görülmüştür (109).

### **2.7.7 Siklosporin**

Siklosporin düşük dozda (2 ila 5 mg/kg/gün) posterior üveiti olan hastalarda etkilidir ve tedavide infliksimab'a alternatif olarak azatiyoprin ve glukokortikoidler ile birlikte kullanılabilir (110). Siklosporin'e bağlı yan etkiler yaygındır. Siklosporin tedavisi alan Behçet hastalarının yaklaşık yarısında, siklosporin dozu azaltıldığında geri dönüşümlü olan serum kreatinin konsantrasyonunda yükselme görülmüştür (110). Nörotoksisite de sıklıkla görülür ve hastalıkla ilişkili nörolojik tutuludan ayırt etmek zor olabilir. Bu nedenle nörolojik tutulumu olan hastalarda siklosporin daha az tercih edilir (111).

### **2.7.8 Siklofosfamid**

Siklofosfamid tedavisi Behçet hastalığında nörolojik tutulumda kullanabilir (102). Ayrıca üveit tedavisinde tercih edilebilir ancak hemorajik sistit, akciğer fibrozisi, renal toksisite ve infertilite gibi yan etkileri vardır. Yan etki görülmesi durumunda genellikle anti-TNF tedaviye geçilir (112).

### **2.7.9 Interferon-alfa (IFN- $\alpha$ )**

İnterferon, immün sistem düzenleyici özelliği olan bir sitokindir. İnterferon-alfa tedavisi oral aftlarda süreyi ve ağrıyı azaltır. Aynı zamanda genital ülser ve cilt bulgularının sıklığını önemli derecede azaltmaktadır (113). İnterferon-alfa, kortikosteroid ilaç ve immünsüpresif bir ajan ile beraber kullanıldığında şiddetli üveit tedavisinde etkilidir (114). Kullanımında grip benzeri semptomlar, lökopeni ve depresyon gibi yan etkiler görülebilir ve bu yan etkiler ilacın kullanımını sınırlar. İnterferon-alfa, azatiyoprin ile birlikte kullanıldığında lökopeni riskinde önemli bir artış olur (115).

### **2.7.10 Anti-TNF Tedavi**

Tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörü olan ajanlardan infliksimab, adalimumab ve etanercept tedavilerinin Behçet hastalarında başarılı olduğu belirtilmektedir. TNF inhibisyonunun, standart immünsüpresif tedavilere dirençli, şiddetli hastalıkta ve standart immünsüpresif tedaviye bir kontrendikasyonu olan veya tolere edemeyen hastaların tedavisinde önemli bir yerinin olduğu düşünülmektedir (116).

Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında, infliksimab tedavisinin oküler atak sıklığını azalttığı ve görme keskinliğini iyileştirdiği gösterilmiştir (117, 118).

Adalimumab tedavisinin üveit, genital ülser, kranial tutulum ve pulmoner arter anevrizması olan Behçet hastalarında yararlı olabileceği belirtilmektedir (119-122).

Etanercept tedavisinin oral aft, genital ülser, cilt lezyonları, artrit ve oküler tutulumu olan Behçet hastalarında yararlı olabileceği belirtilmiştir (123, 124).

### **2.8 Tenascin-C**

Tenascin-c, sağlıklı dokularda sınırlı ekspresyon sergileyip doku hasarı durumunda ekspresyonu hızla artan, hücre dışı matrisin büyük bir heksamerik proteindir. Ekspresyonu geçicidir, doku onarımı tamamlanana kadar protein temizlenir (5). Embriyonik gelişimde özellikle kök hücre gibi hücresel döngünün hızlı olduğu yapılarda yüksek düzeyde ölçülebilir (125). Tenascin-C ekspresyonu, genelde hasarlanmış doku bölgesi ile sınırlıdır. Doku onarımı yapıldıktan sonra seviyesi normale döner. Bununla beraber Tenascin-C 'nin devamlı yüksek seyri otoimmün,

fibrotik, metabolik hastalıklarla, birçok kanserle ve çok çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir (6). Tenascin-C'nin malignite, tromboz, kardiyak yetmezlik ve aterosklerotik süreçler gibi patolojik durumlarda ekspresyonu yüksek düzeyde olmaktadır. Karsinogenezde hücre çoğalması, angiogenez ve invazyon süreçlerinde yer almaktadır. İmmün sistem inhibisyonu, mikroçevre ile büyüme faktörleri veya hücreler arasındaki etkileşimin sağlanması ve hücre büyümesi, migrasyonu ve farklılaşması üzerinde etkisinin olduğu ifade edilmiştir (7).

Tenascin-C, doku hasarında inflamatuvar süreçlerde de fibrotik süreçlerde de rol alır. Tenascin-C'nin pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar özelliklerinin bazı sitokinler aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (126, 127). Tenascin-C'nin hücre hasarının erken dönemlerini göstermede etkili olduğu ve inflamasyonun derecesi ile orantılı olarak görüldüğü belirtilmektedir (128, 129).

Tenascin-C, yapı olarak; Tenascin düzeneği alanı, epidermal büyüme faktörü benzeri (EGF-L) tekrarları, FNIII benzeri tekrarları ve fibrinojen benzeri halka yapıları olmak üzere 4 alan içerir (125). Bu alanların her biri, hücre yüzey reseptörleri ve diğer hücre dışı bileşenler dahil olmak üzere farklı bağlanma bölgeleri ile etkileşime girebilmektedir. Tenascin-C geni 9q33 kromozomu üzerindedir ve 9'u (her biri bir fibronektin tip III alanını kodlayan) alternatif olarak eklenebilen 29 ekzon içerir. Alternatif ekleme, değişken sayıda FNIII tekrarı içeren birkaç farklı Tenascin-C formuyla sonuçlanır. FNIII tekrarlarının sekizi yapısal olarak ifade edilir (FNIII 1-8) ve 9'u alternatif olarak eklenebilir (FNIIIA1-D) (130). Tenascin-C FNIII alanının, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve farklı birçok büyüme faktörüne karşı yüksek bir afinitesi vardır (131). Tenascin-C, FBG integrinlere bağlanır ve TLR4'ü aktive eder (132). Bu, Tenascin-C'nin hücre göçü, hücre bağlanması, hücre yayılması, fokal yapışma, hücre hayatta kalması, matris montajı ve proinflamatuvar sitokin sentezi dahil olmak üzere çok çeşitli işlevlerde yer almasını sağlar (125). Normalde Tenascin-C, embriyogenez sırasında belirgin olarak sentezlenirken, sağlıklı yetişkin dokusunda sınırlı miktarda bulunur. Bununla birlikte yara iyileşmesi ve dinamik doku yeniden şekillenmesi sırasında geçici olarak miktarı yüksek düzeylere çıkar. Kanser, romatoid artrit ve fibroz gibi çeşitli kronik patolojik

durumlarda ve kimyasal veya mekanik bir yaralanmaya yanıt olarak persistan Tenascin-C birikimi ortaya çıkar (130).

Tenascin-C ekspresyonu, çeşitli inflamatuvar sitokinler, TGF- $\beta$  ve PDGF gibi büyüme faktörleri, integrinler ve oksidatif ve/veya mekanik stres tarafından indüklenir. Ayrıca TCF/LEF, Nf $\kappa$ B ve c-Jun, Ets, Sp1 ve Prx-1 gibi sinyal yollarının da Tenascin-C transkripsiyonunu indüklediği belirtilmektedir (133). Yapılan çalışmalarda, dermal fibroblastlardaki TGF- $\beta$  artışı Smad3/4, Sp1, Ets1 ve CBP/p300 yolları aracılığıyla Tenascin-C transkripsiyonunu indüklediği gösterilmiştir (134, 135). Diğer taraftan Tenascin-C gen ekspresyonunun diğer bir önemli düzenleyicisi de PDGF olup bunu PI3K/AKT sinyali aracılığıyla yapmaktadır (133, 136, 137). Kardiyak fibroblastlarda, Tenascin-C ekspresyonunun, fibrozisin patogenezinin önemli sitokinleri olan anjiyotensin II, TGF $\beta$ 1 ve PDGF tarafından indüklendiği gösterilmiştir (138). Diğer taraftan kortikosteroid tedaviler, kemik iliği stromal hücrelerinde Tenascin-C ekspresyonunu güçlü bir şekilde baskılamaktadır (133).

### **3. MATERYAL VE METOD**

#### **3.1 Çalışma Popülasyonu**

Çalışmamıza 2021 ve 2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji ve Genel Dahiliye Bilim Dalları polikliniklerine başvuran, 2014 Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterlerini (ICBD) karşılayan, ek hastalığı olmayan, 18 yaşının üzerinde gönüllü, yeni tanı ve/veya takipli 34 hasta dahil edildi. Gebelik, emzirme, diyabet, hipertansiyon, alerji öyküleri olanlar ve aktif enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubuna, 18 yaşının üzerinde, herhangi bir hastalığı olmayan, aktif enfeksiyonu olmayan, sağlıklı gönüllülerden oluşan 37 kişi dahil edildi. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27/10/2021 tarihli, B.30.2.ODM.0.20.08/646-423 sayılı ve OMÜ KA EK 2021/491 karar nolu yazısı ile onayı alındı. Katılımcılara çalışma anlatıldı. Sözlü ve yazılı onamları alındı.

#### **Çalışmaya dahil edilme şartları**

1. 18-65 yaşları arasında olunması
2. İletişim kurulabilecek bilişsel fonksiyonlara sahip olunması
3. 2014 Behçet Hastalığı Kriterlerini karşılayan hastalar
4. Çalışmaya alınmayı kabul eden kişiler

#### **Çalışmaya alınmama kriterleri**

1. Ek romatolojik hastalık bulunması
2. Diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı gibi sistemik hastalık bulunması
3. Gebelik, emzirme, alerji öyküsü bulunması
4. Malignite öyküsü bulunması
5. Aktif enfeksiyon durumu olması

#### **3.2 Klinik Veriler**

Hastaların isim soyisim bilgileri, cinsiyeti, yaşı, tanı yaşı, oral ve genital ülser öyküsü, cilt bulguları, geçirilmiş tromboz öyküsü, üveit öyküsü, artrit öyküsü, paterji testi sonucu, ilaç ve sigara kullanımını not alındı. Hasta ve kontrol grubunun detaylı

anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. CRP, ESH, lökosit, hemoglobin, platelet, üre, kreatinin, AST ve ALT değerleri kaydedildi.

### **3.3 Kan Örnekleri ve Laboratuvar Verileri**

Çalışmaya alınan kişilerin periferik venöz kan örnekleri 3000 xg'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında -80°C'de muhafaza edildi. Değerlendirme gününde numuneler oda sıcaklığında eritildi.

Hasta ve kontrol gruplarının -80°C'de muhafaza edilen serum örneklerinden Tenascin-C düzeyleri, tarafımızca ticari olarak temin edilen HUMAN Tenascin-C ELISA (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi) kiti (Sunred Biological Technology Co., Kat. No. 201-12-1415, Şangay, Çin) kullanılarak ölçüldü. Enzimatik reaksiyonlar, otomatik bir mikropilaka fotometresinde ölçüldü. Tenascin-C konsantrasyonları, numunelerin optik yoğunluğunun standart eğriyle karşılaştırılmasıyla belirlendi. Kitin ölçüm aralığı 200-60000 pg/mL idi. Tüm ölçümler üreticinin talimatlarına göre yapıldı.

Ayrıca, poliklinik muayenesi esnasında rutin olarak bakılan ESH, CRP, beyaz küre, hemoglobin, platelet, üre, kreatinin, AST ve ALT değerleri kaydedildi.

### **3.4 İstatistiksel Çalışma**

İstatistiksel analizde "IBM SPSS for Windows Version 22.0" programından yararlanıldı. Sayısal değişkenlerde veriler ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri ve klinik bulgularına ait sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Behçet hastalığındaki klinik bulguların Tenascin-C düzeyi ile ilişkisi; değişkenlerin dağılımının normal olması durumunda t testi ile, normal olmaması durumunda ise Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Veriler arasındaki ilişkiler, değişkenlerin dağılımı normal olduğunda Pearson korelasyon testiyle, normal olmadığında ise Spearman's korelasyon testiyle incelendi. İstatistiksel anlamlılık  $P<0.05$  olarak kabul edildi.

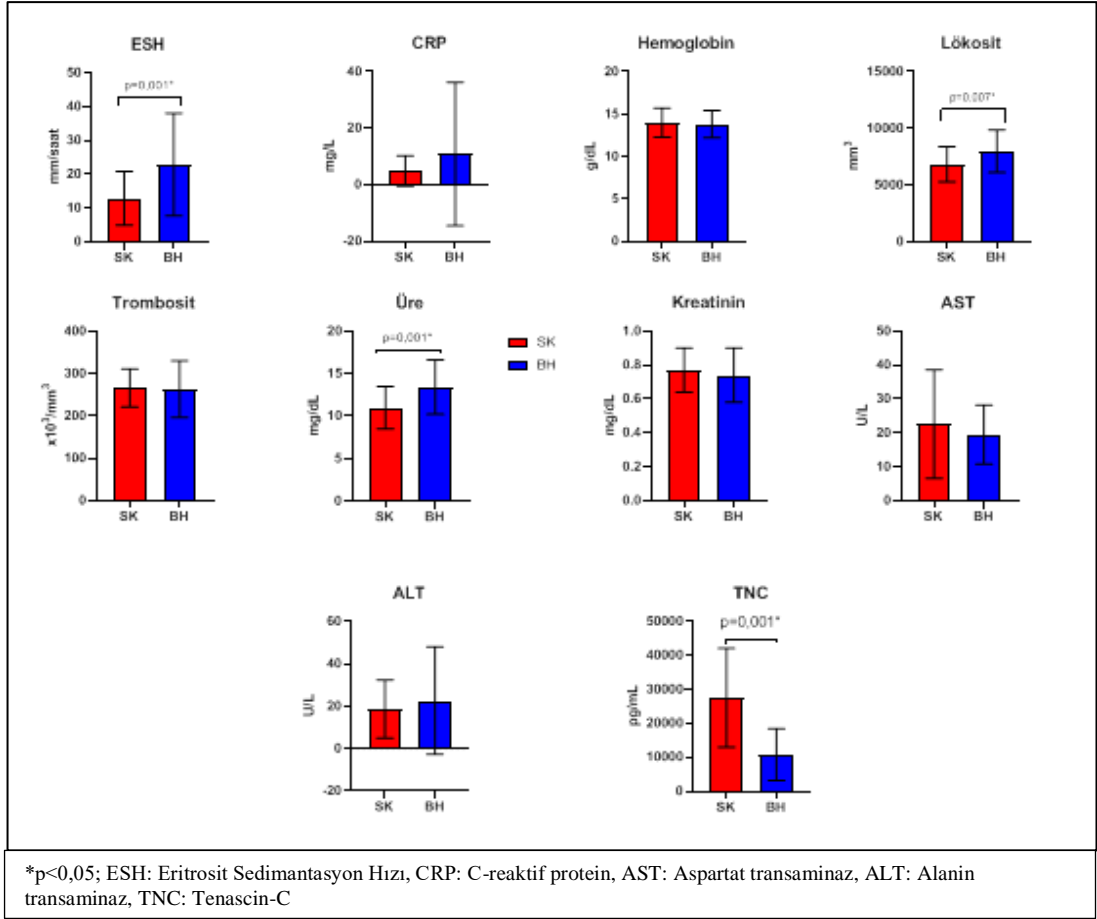
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Behçet hastalığı tanısı konmuş 34 hasta ile 37 sağlıklı kontrolden oluşan toplam 71 kişi alındı. Hasta grubunda 15 kadın (%44) ve 19 erkek (%56) vardı. Kontrol grubunda 21 kadın (%57) ve 16 erkek (%43) bulunuyordu. Hastaların yaş ortalaması  $31.5 \pm 8.2$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $29.6 \pm 5.3$  olarak saptandı. İki grubun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, ESH ortalama değeri hastalarda  $22.9 \pm 15.2$  mm/saat iken, kontrol grubunda  $12.9 \pm 8$  mm/saat olarak görüldü. CRP ortalaması hastalarda  $10.9 \pm 25.4$  mg/dl iken, bu değer kontrol grubunda  $4.9 \pm 5.4$  mg/dl olarak bulundu. Lökosit sayısı ortalaması  $\text{mm}^3$ 'de hasta grubunda  $7977 \pm 1875$ , kontrol grubunda  $6836 \pm 1559$  olarak saptandı. Hemoglobin değeri ortalaması hastalarda  $13.8 \pm 1.6$  g/dL, kontrol grubunda  $14.0 \pm 1.7$  g/dL, trombosit sayısı ortalaması hasta grubunda  $\text{mm}^3$ 'de  $263000 \pm 67000$ , kontrol grubunda  $266000 \pm 45000$  olarak saptandı. Üre değeri ortalaması hasta grubunda  $13.4 \pm 3.2$  mg/dL, kontrol grubunda  $11 \pm 2.5$  mg/dL, kreatinin ortalaması hasta grubunda  $0.74 \pm 0.16$  mg/dL, kontrol grubunda  $0.77 \pm 0.13$  mg/dL olarak görüldü. AST ortalaması hastalarda  $19.5 \pm 8.7$  U/L, kontrol grubunda  $22.6 \pm 16$  U/L, ALT ortalaması hastalarda  $22.7 \pm 25.4$  U/L, kontrol grubunda  $18.7 \pm 13.7$  U/L olarak bulundu. Tenascin-C değeri ortalaması hasta grubunda  $10824 \pm 7612$  pg/mL, kontrol grubunda  $27574 \pm 14533$  pg/mL olarak görüldü.

Gruplar arasında yaş (p:0.262), cinsiyet (p:0.287), CRP (p:0.165), hemoglobin (p:0.547), trombosit (p:0.872), kreatinin (p:0.333), AST (p:0.315) ve ALT (p:0.418) değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. ESH (p:0.001), lökosit sayısı (p:0.007), üre değeri (p:0.001) ve Tenascin-C düzeyleri (p:0.000) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü. Hasta ve kontrol gruplarına ait demografik veriler ve laboratuvar değerleri tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Her iki gruba ait demografik veriler ve laboratuvar değerleri

	<b>Sağlıklı Kontrol</b>	<b>Behçet Hastalığı</b>	<b>P değeri</b>
Yaş (Yıl)	29.6±5.3	31.5±8.2	0.262
Cinsiyet (K/E)	21/16	15/19	0.287
ESH (mm/saat)	12.9±8	22.9±15.2	0.001
CRP (mg/L)	4.9±5.4	10.9±25.4	0.165
Lökosit (/mm <sup>3</sup> )	6836±1559	7977±1875	0.007
Hemoglobin (g/dL)	14.0±1.7	13.8±1.6	0.547
Platelet (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	266±45	263±67	0.872
Üre (mg/dL)	11±2.5	13.4±3.2	0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.77±0.13	0.74±0.16	0.333
AST (U/L)	22.6±16	19.5±8.7	0.315
ALT (U/L)	18.7±13.7	22.7±25.4	0.418
Tenascin-C (pg/mL)	27574±14533	10824±7612	0.000
ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat transaminaz ALT: Alanin transaminaz			



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubuna ait laboratuvar verilerinin grafik gösterimi

Hastaların klinik bulguları incelendiğinde 34 hastanın tamamında oral ülser, 27'sinde genital ülser, 12'sinde eritema nodosum, 23'ünde papülopüstüler lezyon, 10'unda paterji pozitifliği, 3'ünde artrit, 12'sinde vasküler tutulum, 15'inde üveit, 12'sinde sigara kullanımı mevcuttu. Hasta grubunda bulunan klinik özellikler tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. Hasta grubunda bulunan klinik özellikler

<b>Klinik Özellik</b>	<b>n:34</b>	<b>%</b>
Oral Ülser	34	100
Genital Ülser	27	79.4
Eritema Nodosum	12	35.2
Papülopüstüler Lezyon	23	67.6
Paterji	10	29.4
Artrit	3	8.8
Vasküler Tutulum	12	35.2
Üveit	15	44.1
Sigara Kullanımı	12	35.2

Tedavide hastaların 14'ü azatiyoprin, 15'i kolşisin, 9'u infliksimab, 4'ü adalimumab, 4'ü prednizolon, 4'ü metil prednizolon kullanmaktaydı.

Tablo 5. Hasta grubunda kullanılan ilaçlar

<b>Kullanılan ilaç</b>	<b>n:34</b>	<b>%</b>
Azatiyoprin	14	41.1
Kolşisin	15	44.1
İnfliksimab	9	26.4
Adalimumab	4	11.7
Prednizolon	4	11.7
Metil prednizolon	4	11.7

Tüm çalışma grubunda Tenascin-C düzeyleri yaş, ESH, CRP, lökosit sayısı, hemoglobin, platelet, üre, kreatinin ve ALT değerleri ile korele değildi. Tenascin-C düzeyi, AST değeri ile korele bulundu (p:0.037). Tenascin-C düzeylerinin yaş ve laboratuvar değerleri ile korelasyonu tablo 6'da gösterilmiştir.

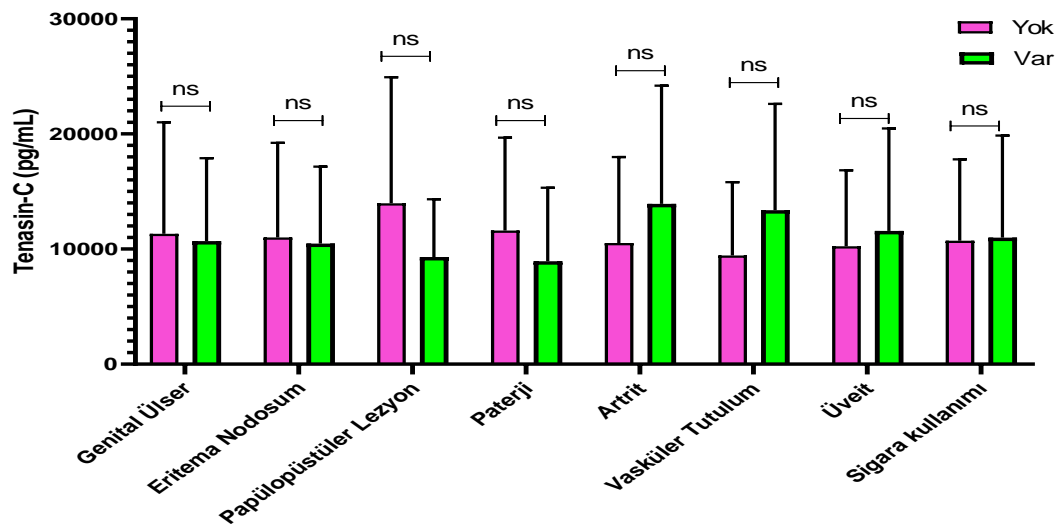
Tablo 6. Tenascin-C düzeylerinin yaş ve laboratuvar değerleri ile korelasyonu

	<b>r değeri</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	-0.182	0.128
ESH	-0.105	0.383
CRP	0.062	0.607
Lökosit	-0.115	0.339
Hemoglobin	-0.013	0.914
Platelet	-0.005	0.965
Üre	-0.208	0.082
Kreatinin	0.156	0.193
AST	0.248	0.037
ALT	0.076	0.530
ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz		

Hasta grubunda mevcut olan klinik özelliklerle Tenascin-C düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, genital ülseri olan ve olmayan hastalarda Tenascin-C düzeyi karşılaştırıldığında arada anlamlı fark görülmedi (p:0.677). Eritema nodosum bulgusu olan ve olmayan hastalarda Tenascin-C düzeyleri kıyaslandığında aralarında anlamlı fark görülmedi (p:0.929). Papülopüstüler lezyonu olan ve olmayan hastaların Tenascin-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (p:0.913). Paterji testi pozitifliği olan ve olmayan hastaların Tenascin-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (p:0.467). Artrit bulgusu olan ve olmayan hastaların Tenascin-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (p:0.318). Vasküler tutulumu olan ve olmayan hastaların Tenascin-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (p:0.466). Üveit'i olan ve olmayan hastaların Tenascin-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (p:0.607). Sigara kullanan ve kullanmayan hastalarda Tenascin-C düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmedi (p:0.763). Tenascin-C düzeylerinin hasta grubunda bulunan klinik özelliklerle ilişkisi tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Tenascin-C düzeylerinin hasta grubundaki klinik özelliklerle ilişkisi

Klinik Özellik	Tenascin-C düzeyi (pg/mL)	P değeri
Genital Ülser	Yok (7)	11330±9674
	Var (27)	10693±7201
Eritema Nodosum	Yok (22)	11012±8219
	Var (12)	10482±6682
Papülopüstüler Lezyon	Yok (11)	13978±10950
	Var (23)	9316±5006
Paterji	Yok (24)	11610±8059
	Var (10)	8940±6393
Artrit	Yok (31)	10525±7459
	Var (3)	13917±10279
Vasküler Tutulum	Yok (22)	9435±6380
	Var (12)	13372±9229
Üveit	Yok (19)	10236±6607
	Var (15)	11570±8910
Sigara kullanımı	Yok (22)	10729±7062
	Var (12)	10999±8864



Şekil 2. Tenascin-C düzeylerinin klinik özelliklerle ilişkisi (ns: p>0.05)

İlaç kullanımı ile Tenascin-C düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, kolşisin kullanan ve kullanmayan kişilerin Tenascin-C düzeyleri karşılaştırıldığında, arada istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi (p:0.537).

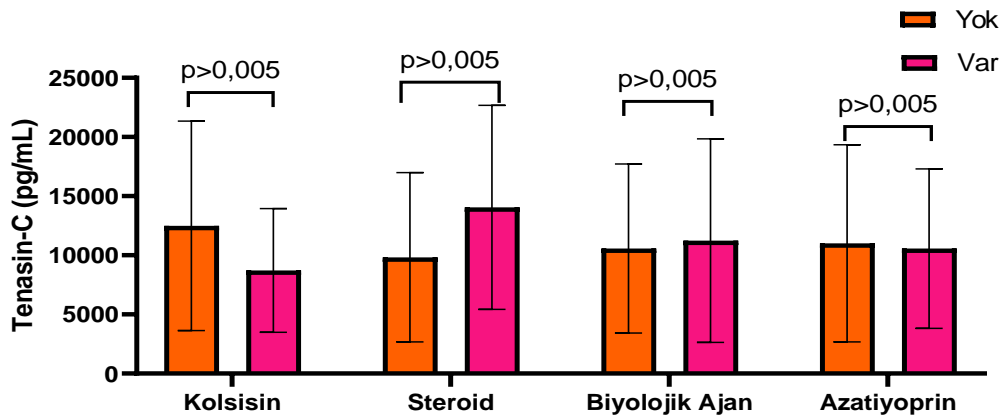
Steroid (prednizolon ve metil prednizolon) kullanan ve kullanmayan kişilerin Tenascin-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (p:0.368).

Biyolojik ajan (infliksımab ve adalimumab) kullanan ve kullanmayan kişilerin Tenascin-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (p:0.834).

Azatiyoprin kullanan ve kullanmayan kişilerin Tenascin-C düzeyleri arasında anlamlı fark görülmedi (p:0.904). Tenascin-C düzeylerinin hasta grubunda kullanılan ilaçlarla ilişkisi tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Tenascin-C düzeylerinin hasta grubunda kullanılan ilaçlarla ilişkisi

İlaç		Tenascin-C düzeyi (pg/mL)	P değeri
Kolşisin	Yok (19)	12489±8850	0.537
	Var (15)	8716±5230	
Steroid	Yok (26)	9831±7164	0.368
	Var (8)	14055±8618	
Biyolojik Ajan	Yok (21)	10568±7141	0.834
	Var (13)	11240±8605	
Azatiyoprin	Yok (20)	11007±8337	0.904
	Var (14)	10564±6736	



Şekil 3. Tenascin-C düzeylerinin kullanılan ilaçlarla ilişkisinin grafik gösterimi

## 5. TARTIŞMA

Oral aft, genital ülser ve oküler tutulum ile karakterize olan Behçet hastalığı, eklem tutulumu, cilt tutulumu, nörolojik tutulum ve gastrointestinal tutulumların da sık görüldüğü sistemik bir vaskülitir. Etyopatogenez kesin olarak bilinmemekle beraber hastalığın patogenezindeki en yaygın düşünce, genetik açıdan duyarlı kişilerde bir enfektif ajan tarafından tetiklenen derin bir inflamatuvar cevap oluşumudur.

Tenascin-C, doku hasarı durumunda ekspresyonu artan hücre dışı matrisin bir heksamerik proteindir. Tenascin-C' nin devamlı yüksek seyri otoimmün, fibrotik, metabolik hastalıklarla, birçok kanserle ve çok çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir.

Biz bu çalışmada; Behçet hastalığında Tenascin-C'nin serum düzeyini ve Tenascin-C düzeyinin hastaların laboratuvar değerleri, klinik bulguları ve tedavi durumları ile arasındaki ilişkisini araştırmayı, hastalarda serum Tenascin-C düzeyinin yüksek saptanması durumunda tanı ve tedavide yeni protokollerin geliştirilebilmesi açısından literatüre katkı sunmayı amaçladık.

Çalışmamızda; Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun serum Tenascin-C düzeyleri karşılaştırıldığında, Behçet hastalarında serum Tenascin-C düzeyinin daha düşük olduğu görüldü. Literatüre bakıldığında romatolojik hastalıklar ile serum Tenascin-C seviyesinin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcut olmakla birlikte Behçet hastalığında bu tarz bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızın bu yönü ile Behçet hastalığında serum Tenascin-C düzeyleri ile hastalık ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışma olduğu düşünülmektedir.

Behçet hastalığı, yaşamda çoğunlukla üç veya dördüncü dekatta ortaya çıkar (139). Epidemiyolojik veriler değerlendirildiğinde, çalışmamızda hastalarımızın tanı yaşı 23.9 yıl olup, literatür verileriyle uyumlu idi. Yapılan ilk çalışmalarda hastalığın erkek cinsiyette daha yaygın görüldüğü belirtilmekle birlikte son dönemlerdeki çalışmalar hastalığın kadınlarda ve erkeklerde eşit görüldüğünü göstermektedir. Hastalığın iki cinsiyette eşit olarak görüldüğü bildirilse de erkeklerde daha kötü prognozla seyrettiği belirtilmektedir. Tursen ve ark. tarafından Türkiye'de yapılan bir çalışmada, Behçet hastalığının kadınları ve erkekleri eşit olarak etkilediği görülmüştür (140). Bizim çalışmamızda ise kadın/erkek oranının 0.8 olduğu görüldü.

Çalışmamızda Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda Tenascin-C düzeylerinin yaş, laboratuvar değerleri, klinik özellikler ve hastaların kullandığı ilaçlarla ilişkisini inceledik. Tenascin-C seviyelerinin Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı. Hastaların klinik özellikleri ve kullandıkları ilaçları ile Tenascin-C seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

Bubova ve ark.'ın 61 Ankilozan Spondilit (AS) hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında AS hastalarının serum Tenascin-C seviyesinin yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Tenascin-C seviyesi hastalık aktivitesi ile korele bulunmama ile birlikte kronik yapısal spinal değişiklikleri yansıtır olabileceği düşünülmüştür (141). Gupta ve ark. tarafından AS hastalarında Tenascin-C'nin serum ve sinoviyal sıvı düzeylerini inceleyen 36 hasta ve 39 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında, ortalama serum Tenascin-C düzeyleri AS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek ve Tenascin-C seviyeleri ESH ile korele bulunmuştur. Ölçülen sinoviyal sıvı Tenascin-C düzeyi ise serum değerlerine göre daha düşük düzeyde saptanmıştır. Çalışma sonucunda serum Tenascin-C seviyelerinin AS hastalarında yükseldiği ve erken hastalıkta inflamasyonun belirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (142). Bizim çalışmamızda sistemik bir vaskülit olan Behçet hastalığında serum Tenascin-C düzeyine bakıldı. Hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre serum Tenascin-C düzeyleri daha düşük bulundu. Bu durum, Behçet hastalığı patogenezinin ankilozan spondilit patogenezinin farklı olması ile ilişkili olabilir. Ankilozan spondilit kronik seyirli, inflamasyon oluşturan ve özellikle tutulan vertebralarda fibrozis ve kronik yapısal hasar ile sonuçlanan romatolojik bir hastalıktır. Diğer taraftan BH'deki inflamasyon, kronik seyir göstermeyen ve eklemlerde yapısal deformite oluşturmeyen bir seyir izlemektedir. Bu durum Tenascin-C'nin eklemlerde kronik yapısal hasarı gösterebilen bir biomarker olabileceğini düşündürmektedir.

Chevalier ve ark. tarafından yapılan çalışmada, osteoartrit ve romatoid artrit (RA) tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda eklem kıkırdağında Tenascin-C ekspresyonu değerlendirilmiş ve Tenascin-C'nin artritik kıkırdakta arttığı, normal kıkırdakta zayıf ekspresyona edildiği görülmüştür (143). Chevalier ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise Tenascin-C'nin normal kıkırdak yapısında mevcut olup osteoartritik kıkırdakta artış gösterdiği, normal ve osteoartritik kıkırdakta Tenascin-C

varlığı ve dağılımının proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 beta'dan etkilendiği gösterilmiştir (144). Cutolo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, Tenascin-C seviyelerinin RA'lı hastalarda eklem erozyonları ile korele olduğu belirtilmiş olup Tenascin-C'nin RA'nın erken tanı ve tedavisinde önemli rolü olabileceği düşünülmüştür (145). Bu çalışmalardan yola çıkarak, Tenascin-C'nin eklemlerde kronik inflamasyona yanıt olarak gelişen yapısal hasar durumlarında yükseldiği gözlenirken, çalışmamızda BH'de sağlıklı kontrol grubundan bile daha düşük düzeylerde çıkması ilgi çekicidir ve bu konu üzerine yapılacak ileri çalışmalar ile olası mekanizmaların daha ayrıntılı aydınlatılabileceği düşünülmektedir.

Zavada ve ark. tarafından 59 sistemik lupus eritematozus (SLE) tanılı hasta ve 65 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada SLE hastaları ile kontrol grubunun serum Tenascin-C seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiş olup, aktif hastalığı olan SLE hastalarında Tenascin-C seviyelerinin sağlıklı kontrol grubu ve hastalığı aktif olmayan SLE hastalarından anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda Tenascin-C'nin hastalığa özgü olmadığı, ancak SLE aktivitesini ve immünsupresif tedaviyi artırma ihtiyacını öngörebileceği belirtilmiştir. Böylece Tenascin-C'nin, SLE'de aktiviteye özgü yararlı bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceği düşünülmüştür (146).

Tenascin-C ekspresyonları, skleroderma hastalarında hem etkilenen dokuda hem de dolaşımda önemli ölçüde yükselmiştir (147, 148). Makhluף ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada sklerodermalı hastaların hastalıktan etkilenen dokusunda Tenascin-C düzeyinin yüksek görüldüğü ve bunun yüksek IL-4 seviyesinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Sklerodermalı ve sağlıklı fibroblastlar arasında Tenascin-C ekspresyonunda veya sitokinlerin Tenascin-C ekspresyonu üzerindeki etkilerinde farklılık gözlemlenmemesine rağmen, sklerodermalı hastaların etkilenen cildinde hem IL-4, hem de Tenascin-C 'nin yüksek seviyede mevcut olduğu gözlemlenmiştir. Buna göre, sklerodermalı hastaların etkilenen dokusunda bulunan yüksek Tenascin-C seviyesinin, mevcut yüksek IL-4 seviyesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (149). Sistemik sklerozda; kalıcı organ fibrozunun sürdürülmesinden sorumlu faktörler bilinmemekle beraber ortaya konan kanıtlar, skleroderma patogenezinde toll like reseptörler (TLR'ler)'in olduğunu göstermektedir. Bhattacharyya ve ark. tarafından yapılan çalışmada endojen TLR aktivatörlerinin

ekspresyonu, etki mekanizması ve sklerodermalı hastalarda deride, deri fibroblastlarında ve fare organ fibroz modellerinde patojenik rolü araştırılmıştır. Skleroderma cilt biyopsisi numunelerinde, serum ve skleroderma fibroblastlarında ve farelerden alınan fibrotik cilt dokularında Tenascin-C seviyelerinin yükseldiği belirtilmiştir. Ekzojen Tenascin-C, TLR4 sinyal yoluyla kollojen gen ekspresyonunu ve miyofibroblastta farklılaşmayı indükler. Tenascin-C knock-out farelerde, cilt ve akciğer fibrozunun zayıfladığı ve fibroz çözünürlüğünün hızlandığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, Tenascin-C 'yi, sklerodermada ekspresyonu artan ve TLR4'e bağlı fibroblast aktivasyonunu yönlendiren ve kalıcılığı ile fibroz çözünürlüğünü engelleyen endojen bir tehlike sinyali olarak tanımlamaktadır. Bu fibrotik döngünün başlıca sorumlusunun Tenascin-C olduğu kanıtlanmıştır (150). BH'de iç organlarda yapısal hasar sonucu son dönem organ yetmezliği olmamakta ve organlarda fibrozis görülmemektedir. Sonuç olarak BH patogenezinde fibroblastların önemli bir rol üstlenmemesi Tenascin-C seviyesinin artmamasını açıklayabilir.

Pek çok çalışma, Tenascin-C'nin hayvan modellerinde doku fibrozunu ilerlettiğini göstermiştir. Örneğin, El-Karef ve ark.'larının, konkanavalin A'nın intravenöz enjeksiyonları ile indüklenen immün aracılı hepatit modelinde, Tenascin-C 'nin karaciğer fibrozuna katkısını araştırmış ve Tenascin-C knock-out farelerin vahşi tip (WT) ile karşılaştırıldığında daha az fibrotik ve inflamatuvar yanıt gösterdiğini saptamıştır (151). Ayrıca, rekombinant Tenascin-C tedavisi, hepatik stellat hücrelerinin migrasyonunu ve tip I kollojen üretimini TGF- $\beta$ 1 ve  $\alpha$ 9 $\beta$ 1 integrin sinyal yoluyla arttırmaktadır (152). Sonuçta Tenascin-C, hepatik fibrozun ilerlemesi sırasında hepatik stellat hücrelerinin toplanmasını, sitokinlerin ve TGF- $\beta$ 'ların salınımını arttırarak, inflamatuvar ve fibrotik reaksiyonları tetiklemekte ve karaciğer fibrozunun progresyonuna neden olmaktadır (151). Bununla birlikte, Tenascin-C eksikliği olması durumunda, hepatik iskemi/reperfüzyon hasar modelinde, lökositlerin bozulmuş migrasyonu ve IL-1 $\beta$ , IL-6, CXCL2 ve matris metalloproteinaz-9'un azalmış ekspresyonu sonucu karaciğer rejenerasyonunda iyileşme ve karaciğer hasarında azalma olduğu görülmüştür (153). Yine intratrakeal bleomisin ile indüklenen akut akciğer hasarı modelinde, WT farelerinin hasarlı dokularının alveolar septal duvarlarında Tenascin-C'nin önemli ölçüde arttığı gözlemlenmiştir. Buna karşılık, Tenascin-C knock-out farelerin TGF- $\beta$  aktivasyonunun bozulduğu, akciğer kollojeninde, miyofibroblast farklılaşmasında ve intranükleer Smad2/3'de azalma

sonucu interstisyel fibrozdan korundukları görülmüştür (154, 155). Ayrıca Tenascin-C'nin miyokard fibrozundaki rolü üzerine pek çok çalışma yapılmış ve Tenascin-C'nin ana kaynağının hasarlı kardiyomiyositlerin çevresindeki interstisyel fibroblastlar olduğu saptanmıştır. Ratlarda miyokard enfarktüsü modelinde, koroner ligasyondan 24 saat sonra interstisyel fibroblastlardan Tenascin-C eksprese edildiği ve 14. günde bu ekspresyonun kaybolduğu belirtilmiştir (156). Miyokarda iyileşme süreci sırasında, fibroz gelişiminin efektör hücresi olan  $\alpha$ -düz kas aktin-pozitif miyofibroblastların, hasarlı miyokard çevresinde Tenascin-C ile birlikte yerleştiği görülmüştür. İnterstisyel hücreler tarafından erken dönemden itibaren sentezlenen Tenascin-C, miyofibroblastlara farklılaşmayı indükler ve otokrin ve parakrin etkiler ile hasarlı bölgelere migrasyonu sağlar. Hem elektrik ile hem de anjiotensin II ile uyarılan miyokard fibroz modellerinde Tenascin-C eksikliği, fibrotik süreçte azalmaya neden olmuştur (157, 158). Bu modellerde Tenascin-C tarafından hızlandırılmış makrofaj göçü ve artan proinflamatuvar/profibrotik sitokinler ve integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3/FAK-Src/NF- $\kappa$ B'nin artmış ekspresyonları saptanmıştır. Yonebayashi ve ark.'ı kalpte Tenascin-C 'yi aşırı eksprese eden transgenik fareler üretmiştir. Bu farelerde miyokard enfarktüsünden sonraki akut evrede proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunun belirgin olarak arttığı ve ilişkili olarak yine bu farelerde ölüm oranlarının önemli ölçüde arttığı görülmüştür (159). Kronik inflamatuvar durumlarda inflamasyon-antiinflamasyon dengesi inflamasyon lehine bozulmakta ve inflamasyon kronisite kazanmaktadır. Diğer taraftan Behçet hastalığında kronik bir inflamasyon durumu söz konusu değildir ve anti-inflamatuvar faktörler kronisite kazanmayı engellemektedir. Bu faktörler BH'de Tenascin-C düzeylerinin sağlıklı kontrollerden bile düşük olmasını açıklayabilir. Ayrıca sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, BH'de Tenascin-C düzeyinin düşük olmasının bir nedeni de BH'de alevlenmelerden bağımsız olarak kronik kullanılan anti-inflamatuvar tedaviler olabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Bu çalışma kesitsel bir çalışma olup, sebep sonuç ilişkisi kurmakta yetersizdir. Tenascin-C düzeyini etkilediği düşünülen obezite, ilaç kullanımı gibi diğer faktörler de çalışmadan izole edilebilseydi daha iyi olurdu. Yine çalışmamızda güç analizleri 70-80 toplam hasta sayısını iki grup için yeterli bulmakla birlikte hastalık grubunda alt grup analizlerinde Tenascin-C düzeyinin ilişkilerini göstermede örnek sayısı yetersiz kalmış olabilir. Bununla birlikte

Behçet hastalarında Tenascin-C düzeyini değerlendiren ilk çalışma olması ve diğer romatizmal hastalıklarda yüksek bulunduğu halde çalışmamızda düşük bulunmasının ulaştığımız sonuçlar açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ

Ankilozan spondilit, RA, SLE ve sklerodermannın aksine, Behçet hastalığı kronik seyir göstermeyip, alevlenmeler ile karakterize bir hastalıktır. SLE ve sklerodermada tutulan organlarda son dönem organ hasarı gelişmekte olup, normal dokunun yerini fibrotik doku almaktadır. Yine sistemik sklerozda cilt fibroblastları deri fibrozunun başlıca sorumlusudur. Diğer taraftan romatoid artritte ise sinoviyal fibroblastlar eklem hasarının efektör hücreleridir. Ancak Behçet hastalığı patogenezinde fibroblastların önemli bir görevi yoktur ve iç organlarda son dönem organ hasarı gelişmemekte ve böbrek ve akciğer fibrozundan bahsedilmemektedir. Önceki bölümde bahsedilen çalışmalar Tenascin-C'nin yara iyileşmesinde ve doku fibrozunda rol aldığını göstermektedir. Çalışmamızda Behçet hastalığında serum Tenascin-C düzeyinin artmaması ve hatta anlamlı olarak azalmış düzeyde saptanmasının, Behçet hastalığının patogenezinin farklı olması, doku fibrozunun görülmemesi ve hastalığın kronik seyirden çok alevlenmeler ile seyreden ve kalıcı eklem hasarına yol açmayan bir hastalık olması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak; daha önce patogenezinde doku fibroblastlarının önemli roller üstlendiği RA, SLE ve skleroderma gibi romatolojik hastalıklarda, Tenascin-C düzeyinin yüksek saptandığı bilinmektedir. Diğer taraftan çalışmamızda Behçet hastalarında Tenascin-C düzeyi diğer çalışmaların aksine artmamış, hatta sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalmış düzeyde saptanmıştır. Romatizmal inflamatuvar hastalıklar arasındaki Tenascin-C düzeyleri açısından saptanan bu zıtlığın fibroblastik aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tenascin-C düzeyinin diğer romatizmal inflamatuvar hastalıklarda artarken Behçet hastalarında azalması, Behçet hastalığı ayırıcı tanısına yardımcı olabileceğini göstermektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Aytuğar E, Pekiner FN. Behçet hastalığı. *Clinical and Experimental Health Sciences*. 2011;1(1):65-73.
2. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *The Journal of the American Dental Association*. 2003;134(2):200-7.
3. Davatchi F. Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(12):2057-8.
4. Davatchi F, Shahram F, CHAMS-DAVATCHI C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *International journal of rheumatic diseases*. 2010;13(4):367-73.
5. Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Tenascins: regulation and putative functions during pathological stress. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2003;200(4):488-99.
6. Udalova IA, Ruhmann M, Thomson SJ, Midwood KS. Expression and immune function of tenascin-C. *Critical Reviews™ in Immunology*. 2011;31(2).
7. Karabulut S, Karabulut M, Alış H, Tambaş M, Kapan S, Köneş O, et al. Pankreas Adenokarsinomunda Serum Tenascin-C Düzeyi Potansiyel Bir Biyobelirteç Midir? *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2016;12(2):76-82.
8. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7(1):1-6.
9. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(5):820-2.
10. Feigenbaum A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *The British journal of ophthalmology*. 1956;40(6):355.
11. Jensen T. Sur les ulcerations aphteuses de la muqueuse de la bouche et de la peau genital combines avec les symptoms oculares (syndrome Behçet). *Acta Dermatol Venerol*. 1941;22:64-79.
12. Dilsen N. History and development of Behçet's disease. *Revue du Rhumatisme (English Ed)*. 1996;63(7-8):512-9.
13. Verity D, Marr J, Ohno S, Wallace G, Stanford M. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue antigens*. 1999;54(3):213-20.

14. Önder M. Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm. 2009;43.
15. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease—a contemporary review. Journal of autoimmunity. 2009;32(3-4):178-88.
16. Yalçın B, Seçkin HY, Kalkan G, Takci Z, Önder Y, ÇITIL R, et al. Investigation of Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis frequency: the highest prevalence in Turkey. Balkan medical journal. 2016;33(4):390-5.
17. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: etyopatogeneizde yeni kavramlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2007;3(9):8-14.
18. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Archives of ophthalmology. 1982;100(9):1455-8.
19. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. New England Journal of Medicine. 1999;341(17):1284-91.
20. Zouboulis CC, editor Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. Annales de Medecine Interne; 1999: SPPIF-MASSON SERVICE.
21. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behcet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. Anais brasileiros de dermatologia. 2017;92:452-64.
22. Alpsoy E. Behcet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. The Journal of dermatology. 2016;43(6):620-32.
23. Alpsoy E, Elpek GO, Yilmaz F, Ciftcioglu MA, Akman A, Uzun S, et al. Androgen receptor levels of oral and genital ulcers and skin pathergy test in patients with Behçet's disease. Dermatology. 2005;210(1):31-5.
24. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical Manifestations of Behçet's Disease: An Analysis of 2147 Patients. Behçet's Disease: Springer; 2001. p. 171-5.
25. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. Annals of the rheumatic diseases. 2000;59(8):622-5.
26. Nishiyama M, Nakae K, Kuriyama T, Hashimoto M, Hsu Z-N. A study among related pairs of Japanese patients with familial Behçet's disease: group comparisons by interval of disease onsets. The Journal of rheumatology. 2002;29(4):743-7.

27. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Medical microbiology and immunology*. 2003;192(3):149-55.
28. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Survey of ophthalmology*. 2005;50(4):297-350.
29. Borlu M. Behçet hastalığında etyopatogenez. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2007;16(1):63-72.
30. Baskan E, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology*. 2007;32(2):186-90.
31. Pay S. Behçet hastalığı: Etiyoloji ve patogenez. *T Klin J Int Med Sci*. 2005;1:10-8.
32. Önder M, Gürer M. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2001;15(2):126-36.
33. Mumcu G, Ergun T, Inanc Na, Fresko I, Atalay T, Hayran O, et al. Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology*. 2004;43(8):1028-33.
34. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):444-54.
35. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(6):1029-30.
36. Fietta P. Behcet's disease: familial clustering and immunogenetics. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(4):S.
37. Ohno S, Asanuma T, Sugiura S, Wakisaka A, Aizawa M, Itakura K. HLA-Bw51 and Behcet's disease. *Jama*. 1978;240(6):529-.
38. Demirseren DD, Ceylan G, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arman A, et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behcet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Molec Res*. 2014;13(3):4788-96.
39. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clinical rheumatology*. 2010;29(11):1211-6.

40. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, et al. Sequencing-based typing of HLA-B\* 51 alleles and the significant association of HLA-B\* 5101 and-B\* 5108 with Behçet's disease in Greek patients. *Tissue antigens*. 2002;59(2):118-21.
41. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogenezi Güncel Bilgiler. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
42. Calabrò A, Caterino AL, Elefante E, Valentini V, Vitale A, Talarico R, et al. One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):357-72.
43. Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, Erzin Y, Celik AF. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behçet's syndrome refractory to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):S129-37.
44. Karasneh J, Hajeer A, Barrett J, Ollier W, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology*. 2003;42(7):860-4.
45. Chamorro A-J, Marcos M, Hernández-García I, Calvo A, Mejia J-C, Cervera R, et al. Association of allelic variants of factor V Leiden, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase with thrombosis or ocular involvement in Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(5):607-16.
46. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Hernández CJ, Riebeling-Navarro C, Zavala AN, et al. Etiopathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(4):241-5.
47. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's disease. *European Journal of Dermatology*. 2008;18(5):489-98.
48. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(7):2291-5.
49. Boyvat A. Behçet hastalığının etiyopatogenezi. *T Klin J Dermatol*. 2004;14:15-21.

50. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease pathophysiology: a contemporary review. *Autoimmunity Highlights*. 2016;7(1):1-12.
51. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu R, Adachi K, Miura Y, Nakane A, et al. Natural killer cell numbers and function in peripheral lymphoid cells in Behçet's disease. *British Journal of Dermatology*. 1985;113(3):313-8.
52. Suzuki N, Shimizu J. *The Immunopathology of Behçet's Disease*. Behçet's Disease: Springer; 2015. p. 21-39.
53. Kayıkçıoğlu M, Aksu K, Hasdemir C, Keser G, Turgan N, Kültürsay H, et al. Endothelial functions in Behçet's disease. *Rheumatology International*. 2006;26(4):304-8.
54. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):291-6.
55. HAZNEDAROGILU İ, Özcebe O, Özdemir O, Celik I, DüNDAR S, Kirazli Ş. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *Journal of internal medicine*. 1996;240(4):181-7.
56. Cekmen M, Evereklioglu C, Er H, Inalöz H, Doganay S, PhD YT, et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. *International journal of dermatology*. 2003;42(11):870-5.
57. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):517-20.
58. Alan S, Ulgen MS, Akdeniz S, Alan B, Toprak N. Intima-media thickness and arterial distensibility in Behçet's disease. *Angiology*. 2004;55(4):413-9.
59. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nature Reviews Rheumatology*. 2018;14(2):107-19.
60. Smith EL, Yazici Y. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's syndrome. UpToDate [updated on 2311. 2020].
61. Soy M, Erken E, Konca K, Ozbek S. Smoking and Behçet's disease. *Clinical rheumatology*. 2000;19(6):508-9.

62. Lee Y, Lee J, Lee S, Lee J, Yu D, Han K, et al. Association between smoking and Behçet's disease: a nationwide population-based study in Korea. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(11):2114-22.
63. Wechsler F, Davatchi F. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *The Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
64. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behçet's disease. *The Journal of urology*. 2000;163(2):487-9.
65. Cho Y-H, Jung J, Lee K-H, Bang D, Lee E-S, Lee S. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. *The Journal of urology*. 2003;170(4 Part 1):1231-3.
66. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei medical journal*. 2007;48(4):573-85.
67. Yilmaz S, Karadag O, Yazisiz V, Altun B, Gezer M, Karaman M, et al. Systemic involvements and preferred treatments in a large cohort of Behçet's disease. *Rheumatology international*. 2013;33(12):3025-30.
68. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Ozdemir O, Melikoglu M, et al., editors. *Atherosclerosis in Behçet's syndrome*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2008: Elsevier.
69. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: from East to West. *Clinical rheumatology*. 2010;29(8):823-33.
70. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):423-7.
71. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(3):373-80.
72. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *American journal of clinical pathology*. 2001;116(3):341-6.
73. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hızlı N. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(11):1074-6.

74. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(11):2393-6.
75. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, et al. The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(11):1450-2.
76. Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of Behçet disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2012;20(5):324-35.
77. Assar S, Sadeghi B, Davatchi F, Ghodsi SZ, Nadji A, Shahram F, et al. The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease. *Reumatologia*. 2017;55(2):79.
78. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behçet's disease according to the change of incidence over the time. *Clinical rheumatology*. 2011;30(9):1151-5.
79. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *The Lancet Neurology*. 2009;8(2):192-204.
80. Alpsyoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *International journal of dermatology*. 1998;37(11):839-42.
81. Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon M, Depaz R, Le Thi Huong Boutin D, et al. Long-Term Outcome of Neuro-Behçet's Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(5):1306-14.
82. Hadfield M, Aydin F, Lippman H, Sanders K. Neuro-Behçet's disease. *Clinical neuropathology*. 1997;16(2):55-60.
83. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tüzün H, Fresko I, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *The American journal of medicine*. 2004;117(11):867-70.
84. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabalı M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzen D, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Wiley Online Library*; 2006.
85. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(1):24-31.

86. Geri G, Wechsler B, Isnard R, Piette J-C, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine*. 2012;91(1):25-34.
87. Cheon JH, Kim WH. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Current opinion in rheumatology*. 2015;27(1):24-31.
88. Valenti S, Gallizzi R, De Vivo D, Romano C. Intestinal Behçet and Crohn's disease: two sides of the same coin. *Pediatric Rheumatology*. 2017;15(1):1-8.
89. Bicer A. Musculoskeletal findings in Behçet's disease. *Pathology research international*. 2012;2012.
90. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Altaç M, et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):505-15.
91. Karaoğlan B. Behçet Hastalığında Klinik Bulgular ve Lokomotor Sistem Tutulumu. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2008;54(1).
92. Uzun O, Erkan L, Akpolat I, Findik S, Atıcı AG, Akpolat T. Pulmonary involvement in Behçet's disease. *Respiration*. 2008;75(3):310-21.
93. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease. *Chest*. 2005;127(6):2243-53.
94. Altıparmak M, Tanverdi M, Pamuk Ü, Tunç R, Hamuryudan V. Glomerulonephritis in Behçet's disease: report of seven cases and review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2002;21(1):14-8.
95. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak Ö, Cirit M, et al., editors. Renal Behçet's disease: an update. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2008: Elsevier.
96. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *International journal of rheumatic diseases*. 2018;21(12):2180-7.
97. Shadmanfar S, Masoumi M, Davatchi F, Shahram F, Akhlaghi M, Faezi ST, et al. Correlation of clinical signs and symptoms of Behçet's disease with platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). *Immunologic Research*. 2021;69(4):363-71.

98. Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behcet's syndrome. *Drugs*. 2012;72(17):2223-41.
99. Disease ITftRotICfBs, Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia K, Crook J, Sadeghi-Abdollahi B, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the european Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):338-47.
100. Goker B, Goker H. Current therapy for Behçet's disease. *American journal of therapeutics*. 2002;9(5):465-70.
101. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, Özyazgan Y, Tüzün Y. Behçet's syndrome: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2013;31(4):352-61.
102. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2014;5(3):112-34.
103. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal Ö, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(11):2686-92.
104. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(6):808-18.
105. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(5):281-5.
106. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome. Effects on long-term prognosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40(4):769-74.
107. Davatchi F, Shams H, Shahram F, Nadji A, Chams-Davatchi C, Sadeghi Abdollahi B, et al. Methotrexate in ocular manifestations of Behcet's disease: a longitudinal study up to 15 years. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2013;16(5):568-77.
108. Wolf R, Tuzun B, Tuzun Y. Dapsone: unapproved uses or indications. *Clinics in Dermatology*. 2000;18(1):37-53.

109. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *The Journal of dermatology*. 2002;29(5):267-79.
110. Sajjadi H, Soheilian M, Ahmadi H, Hassanein K, Parvin M, Azarmina M, et al. Low dose cyclosporin-A therapy in Behcet's disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 1994;10(3):553-60.
111. Sakane T, Takeno M. Novel approaches to Behçet's disease. Expert opinion on investigational drugs. 2000;9(9):1993-2005.
112. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(3):291-311.
113. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Archives of dermatology*. 2002;138(4):467-71.
114. Kötter I, Dürk H, Eckstein A, Zierhut M, Fierlbeck G, Saal J. Erosive arthritis and posterior uveitis in Behcet's disease: treatment with interferon alpha and interferon gamma. *Clinical and experimental rheumatology*. 1996;14(3):313-5.
115. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. 2002;4(11 Suppl):928-30.
116. Stuebiger N, Hazirolan D, Pleyer U, Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP (2010) Anti-TNF Agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* [PMID: 21168186]. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011;249(9):1273-5.
117. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, Keino H, Namba K, Kaburaki T, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1877-84.
118. Tanaka H, Sugita S, Yamada Y, Kawaguchi T, Iwanaga Y, Kamoi K, et al. Effects and safety of infliximab administration in refractory uveoretinitis with Behcet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2010;114(2):87-95.
119. Lee S-W, Lee S-Y, Kim K-N, Jung J-K, Chung W-T. Adalimumab treatment for life threatening pulmonary artery aneurysm in Behçet disease: a case report. *Clinical rheumatology*. 2010;29(1):91-3.

120. Bawazeer A, Raffa LH, Nizamuddin. Clinical experience with adalimumab in the treatment of ocular Behçet disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2010;18(3):226-32.
121. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, Mennillo G. Successful treatment of recalcitrant genital ulcers of Behçet's disease with adalimumab after failure of infliximab and etanercept. *Clinical and experimental rheumatology*. 2009;27(2 Suppl 53):S112.
122. Belzunegui J, López L, Paniagua I, Intxausti J, Maiz O. Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro-Behçet's disease. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2008;26(4):S133.
123. Curigliano V, Giovinale M, Fonnesu C, Cerquaglia C, Verrecchia E, Turco S, et al. Efficacy of etanercept in the treatment of a patient with Behçet's disease. *Clinical Rheumatology*. 2008;27(7):933-6.
124. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(1):98-105.
125. Giblin SP, Midwood KS. Tenascin-C: form versus function. *Cell adhesion & migration*. 2015;9(1-2):48-82.
126. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T. Interaction between cell and extracellular matrix in heart disease: multiple roles of tenascin-C in tissue remodeling. *Histology and histopathology*. 2004.
127. Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2009;1793(5):888-92.
128. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, Inglis J, Trebaul A, Chan E, et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nature medicine*. 2009;15(7):774-80.
129. Wallner K, Li C, Shah PK, Wu K-J, Schwartz SM, Sharifi BG. EGF-Like domain of tenascin-C is proapoptotic for cultured smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(8):1416-21.
130. Midwood KS, Chiquet M, Tucker RP, Orend G. Tenascin-C at a glance. *Journal of cell science*. 2016;129(23):4321-7.

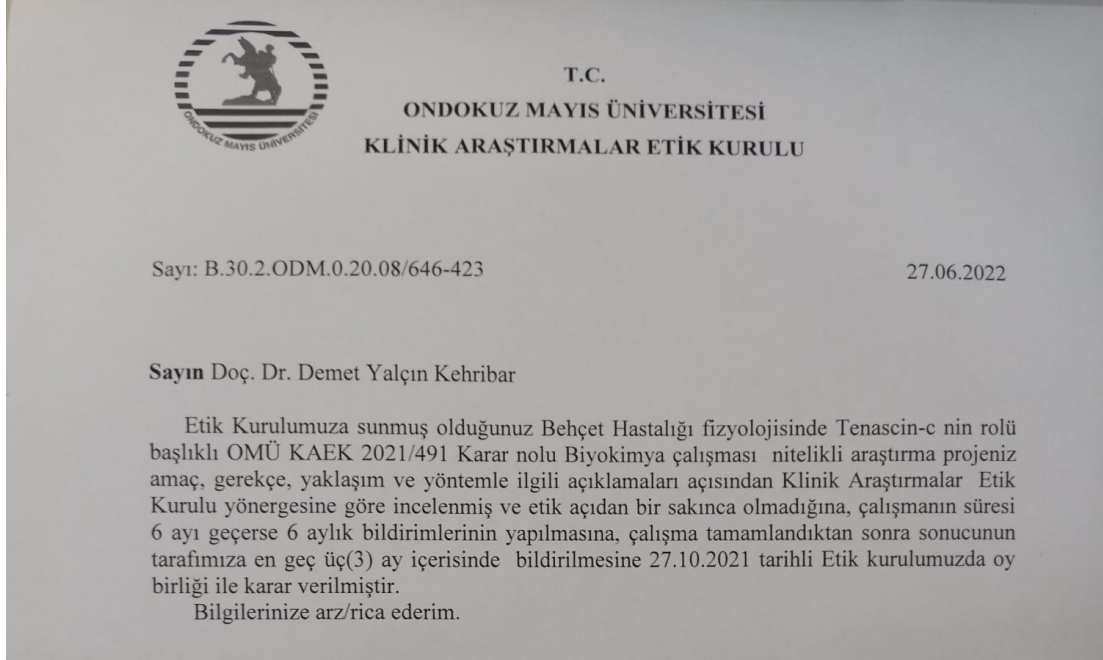
131. De Laporte L, Rice JJ, Tortelli F, Hubbell JA. Tenascin C promiscuously binds growth factors via its fifth fibronectin type III-like domain. *PloS one*. 2013;8(4):e62076.
132. Piccinini AM, Zuliani-Alvarez L, Lim JM, Midwood KS. Distinct microenvironmental cues stimulate divergent TLR4-mediated signaling pathways in macrophages. *Science signaling*. 2016;9(443):ra86-ra.
133. Chiovaro F, Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Transcriptional regulation of tenascin genes. *Cell adhesion & migration*. 2015;9(1-2):34-47.
134. Mettouchi A, Cabon F, Montreau N, Dejong V, Vernier P, Gherzi R, et al. The c-Jun-induced transformation process involves complex regulation of tenascin-C expression. *Molecular and cellular biology*. 1997;17(6):3202-9.
135. Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Trojanowska M, Tamaki K. Tenascin-C upregulation by transforming growth factor- $\beta$  in human dermal fibroblasts involves Smad3, Sp1, and Ets1. *Oncogene*. 2004;23(9):1656-67.
136. Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Trojanowska M, Tamaki K. Upregulation of tenascin-C expression by IL-13 in human dermal fibroblasts via the phosphoinositide 3-kinase/Akt and the protein kinase C signaling pathways. *Journal of investigative dermatology*. 2006;126(3):551-60.
137. Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Trojanowska M, Tamaki K. Platelet derived growth factor induced tenascin-C transcription is phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent and mediated by Ets family transcription factors. *Journal of cellular physiology*. 2006;206(3):718-27.
138. Midwood KS, Hussenet T, Langlois B, Orend G. Advances in tenascin-C biology. *Cellular and molecular life sciences*. 2011;68(19):3175-99.
139. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(6):783-9.
140. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *International journal of dermatology*. 2003;42(5):346-51.
141. Bubová K, Prajzlerova K, Hulejova H, Gregova M, Mintálová K, HUŠÁKOVÁ M, et al. Elevated tenascin-C serum levels in patients with axial spondyloarthritis. *Physiological research*. 2020;69(4):653.

142. Gupta L, Bhattacharya S, Aggarwal A. Tenascin-C, a biomarker of disease activity in early ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(5):1401-5.
143. Chevalier X, Groult N, Larget-Piet B, Zardi L, Hornebeck W. Tenascin distribution in articular cartilage from normal subjects and from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(7):1013-22.
144. Chevalier X, Claudepierre P, Groult N, Godeau G-J. Influence of interleukin 1 beta on tenascin distribution in human normal and osteoarthritic cartilage: a quantitative immunohistochemical study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(10):772-5.
145. Cutolo M, Soldano S, Paolino S. Potential roles for tenascin in (very) early diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019.
146. Závada J, Uher M, Svobodová R, Olejárová M, Hušáková M, Ciferská H, et al. Serum tenascin-C discriminates patients with active SLE from inactive patients and healthy controls and predicts the need to escalate immunosuppressive therapy: a cohort study. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):1-11.
147. Brissett M, Veraldi KL, Pilewski JM, Medsger Jr TA, Feghali-Bostwick CA. Localized expression of tenascin in systemic sclerosis-associated pulmonary fibrosis and its regulation by insulin-like growth factor binding protein 3. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(1):272-80.
148. Inoue K, Jinnin M, Hara Y, Makino K, Kajihara I, Makino T, et al. Serum levels of tenascin-C in collagen diseases. *The Journal of Dermatology*. 2013;40(9):715-9.
149. Makhluף HA, Stepniakowska J, Hoffman S, Smith E, LeRoy EC, Trojanowska M. IL-4 upregulates tenascin synthesis in scleroderma and healthy skin fibroblasts. *Journal of investigative dermatology*. 1996;107(6):856-9.
150. Bhattacharyya S, Wang W, Morales-Nebreda L, Feng G, Wu M, Zhou X, et al. Tenascin-C drives persistence of organ fibrosis. *Nature communications*. 2016;7(1):1-14.
151. El-Karef A, Yoshida T, Gabazza E, Nishioka T, Inada H, Sakakura T, et al. Deficiency of tenascin-C attenuates liver fibrosis in immune-mediated chronic hepatitis in mice. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. 2007;211(1):86-94.

152. Ma J-C, Huang X, Shen Y-W, Zheng C, Su Q-H, Xu J-K, et al. Tenascin-C promotes migration of hepatic stellate cells and production of type I collagen. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2016;80(8):1470-7.
153. Kuriyama N, Duarte S, Hamada T, Busuttill RW, Coito AJ. Tenascin-C: a novel mediator of hepatic ischemia and reperfusion injury. *Hepatology*. 2011;54(6):2125-36.
154. Estany S, Vicens-Zygmunt V, Llatjós R, Montes A, Penín R, Escobar I, et al. Lung fibrotic tenascin-C upregulation is associated with other extracellular matrix proteins and induced by TGF $\beta$ 1. *BMC pulmonary medicine*. 2014;14(1):1-9.
155. Carey WA, Taylor GD, Dean WB, Bristow JD. Tenascin-C deficiency attenuates TGF- $\beta$ -mediated fibrosis following murine lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2010;299(6):L785-L93.
156. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T, Ishiyama S, Shimojo T, Ohta Y, et al. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Laboratory investigation*. 2001;81(7):1015-24.
157. Tamaoki M, Imanaka-Yoshida K, Yokoyama K, Nishioka T, Inada H, Hiroe M, et al. Tenascin-C regulates recruitment of myofibroblasts during tissue repair after myocardial injury. *The American journal of pathology*. 2005;167(1):71-80.
158. Shimojo N, Hashizume R, Kanayama K, Hara M, Suzuki Y, Nishioka T, et al. Tenascin-C may accelerate cardiac fibrosis by activating macrophages via the integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3/nuclear factor- $\kappa$ B/interleukin-6 axis. *Hypertension*. 2015;66(4):757-66.
159. Yonebayashi S, Tajiri K, Hara M, Saito H, Suzuki N, Sakai S, et al. Generation of transgenic mice that conditionally overexpress Tenascin-C. *Frontiers in immunology*. 2021;12:539.

## 8.EKLER

### 8.1 Etik Kurul Onayı



## 8.2 Orjinallik Raporu

### ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

### PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://acikerisim.dicle.edu.tr">acikerisim.dicle.edu.tr</a> Internet	2%
2	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> Internet	1%
3	<a href="http://acikerisim.ybu.edu.tr:8080">acikerisim.ybu.edu.tr:8080</a> Internet	1%
4	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Crossref	1%
5	<a href="http://www.klimikdergisi.org">www.klimikdergisi.org</a> Internet	< 1%
6	<a href="http://core.ac.uk">core.ac.uk</a> Internet	< 1%
7	Guclu, Metin. "Diyabetik Retinopatide Konvansiyonel Inflamasyon Parametreleri Ile Inflamatuvar Sitokin Duzeylerinin Karsilastirilmesi", Bursa Uludag University ProQuest	< 1%
8	<a href="http://www.selcukmedj.org">www.selcukmedj.org</a> Internet	< 1%