

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SJÖGREN, ROMATOİD ARTRİT VE BEHÇET
HASTALARINDA BK VİRÜSÜN REAL TİME PCR
YÖNTEMİYLE SERO-EPİDEMİYOLOJİK OLARAK
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat TÜRKEN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

ELAZIĞ-2020

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. AHMET KAZEZ

DEKAN

Bu tez tıpta Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. MUSTAFA YILMAZ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. MUSTAFA YILMAZ

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Prof. Dr. Adnan SEYREK

Prof. Dr. Barış Otlar

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda bana destek olan; bitmeyen enerjisi, güçlü adalet duygusu ve çalışkanlığıyla kendime örnek aldığım sayın tez hocam ve mikrobiyoloji anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a;

Tez çalışmamı yaptığım moleküler mikrobiyoloji laboratuvarının olanaklarından yararlanmamı sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Barış OTLU'ya;

Mikrobiyoloji Anabilim öğretim üyeleri sayın hocalarım Prof. Dr. Zulal AŞÇI TORAMAN'a, Prof. Dr. Yasemin BULUT'a ve Prof. Dr. Adnan SEYREK'e, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanları ve arkadaşlarıma;

Örnekleri toplamamda yardımcı olan Romatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA ve başteknisyen Murat AKSOY'a;

Uzmanlık eğitimim süresince hep yanımda olan ve bana en zorlu zamanlarda bile neşeli olmayı hatırlatan annem, babam, biricik eşim Dr. Gülistan TÜRKEN ve oğlum Ali TÜRKEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

SJÖGREN, ROMATOİD ARTRİT VE BEHÇET HASTALARINDA BK VİRÜSÜN REAL TIME PCR YÖNTEMİYLE SERO-EPİDEMİYOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

BK virüs ve JC virüs izole edilen ilk insan polyomavirüsleridirler. BK virüs ilk olarak 1971 yılında İngiltere’de bir virüs araştırma laboratuvarında (Dr. S. Gardner) böbrek transplant hastalarında Cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonunun epidemiyolojisi ile ilgili bir çalışmada saptamıştır. BK virüsünün primer enfeksiyonu genelde asemptomatiktir, bazen hafif ateş, belirgin olmayan üst yolun enfeksiyonu ve akut sistite sebep olabilir. Çoğunluk erken çocukluk döneminde görülür, %65-90 arasında değişen bir seroprevalansı vardır.

Romatoid artrit, en sık rastlanan sistemik otoimmün, simetrik eroziv sinovyal eklem tutulumu yapan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Romatoid artritin etyolojisi halen tam olarak ortaya çıkarılamamıştır. Romatoid artrit enfeksiyöz ajanlar kesin olarak gösterilememiş olsa da bazı enfeksiyöz ajanların primer etken olabileceği ileri sürülmüştür. BK virüs, Mikoplazma, Epstein-Barr virüsü (EBV), CMV ve rubella virüs gibi ajanlar suçlanmış olsa da hiçbiri kesin olarak kanıtlanamamıştır.

Sjögren sendromu, sebebi tam olarak bilinmeyen egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, yavaş ilerleyen kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Sjögren sendromunun etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve viral nedenler araştırılmıştır. Hastalığın patogenezinde 2 teori ileri sürülmüştür; genetik yatkınlık ve virüslerin yol açtığı otoimmünite.

Behçet hastalığı (BH), Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından (1937) oral ve genital ülserasyonlara hipopiyonlu üveitin eşlik ettiği üç semptomlu kompleks olarak tanımlamıştır. Behçet hastalığı hakkında yapılan çalışmalarda etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Söz konusu üç hasta grubundan toplanan örnekler Real-Time PCR ile BK virüs yönünden çalışıldı. Romatoid artrit ve Sjögren sendromu hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı.

BK virüs patogenezinin ortaya çıkması için daha geniş hasta gruplarında çok yönlü çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar sözcükler: BK virüs, Romatoid artrit, Sjögren sendromu, Behçet Hastalığı, Real-Time PCR

ABSTRACT

SERO-EPIDEMIOLOGICAL INVESTIGATION OF BK VIRUS BY REAL TIME PCR IN PATIENTS WITH SJÖGREN, RHEUMATOID ARTHRITIS AND BEHÇET

BK virus and JC virus are the first isolated human polyomaviruses. BK virus was first detected in 1971 at a virus research laboratory in England (Dr. S. Gardner) in a study of the epidemiology of Cytomegalovirus (CMV) infection in renal transplant patients. Primary infection of BK virus is usually asymptomatic, sometimes causing mild fever, unspecified upper airway infection and acute cystitis. The majority are seen in early childhood, with a seroprevalence of 65-90%.

Rheumatoid arthritis is the most common systemic autoimmune, chronic inflammatory disease with symmetrical erosive synovial joint involvement. The etiology of rheumatoid arthritis is still not fully understood. Although infectious agents have not been clearly demonstrated in rheumatoid arthritis, some infectious agents have been suggested to be primary agents. Although agents such as BK virus, Mycoplasma, Epstein-Barr virus (EBV), CMV and rubella virus have been accused, none of them has been proven.

Sjögren's syndrome is a slowly progressive chronic, systemic, autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands of unknown origin. The etiopathogenesis of Sjögren's syndrome is unknown, but genetic, hormonal and viral causes have been investigated. Two theories have been proposed in the pathogenesis of the disease; genetic predisposition and autoimmunity caused by viruses.

Behcet's disease (BH), Turkish dermatologist Dr. Hulusi Behçet (1937) described oral and genital ulceration as a three-symptom complex with hypopionous uveitis. The etiopathogenesis of Behçet's disease has not been fully elucidated.

Samples collected from the three patient groups were analyzed for BK virus by Real-Time PCR. Significant difference was found between rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome patient groups and control groups.

It was concluded that multidimensional studies should be performed in larger patient groups for the emergence of BK virus pathogenesis.

Keywords: BK virus, Rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, Behcet's Disease, Real-Time PCR

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK.....	i
DEKANLIK ONAYI.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
TABLO LİSTESİ	xiv
KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. BK Virüs.....	2
2.1.1. Tarihsel Bilgi	2
2.1.2. BK Virüs Genel Özellikleri ve Replikasyonu.....	4
2.1.3. Yaşam Siklüsü	6
2.1.4. BKV Epidemiyolojisi	8
2.1.5. Klinik	10
2.1.6. Tanı	11
2.1.6.1. Kültür	12
2.1.6.2. Sitolojik Tanı.....	12
2.1.6.3. Serolojik Yöntem	13
2.1.6.4. Elektron Mikroskopi	13
2.1.6.5. Biyopsi	13
2.1.6.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	14
2.2. Romatoid Artrit	15
2.2.1. Epidemiyoloji.....	16
2.2.2. Etyopatogenez.....	16
2.2.2.1. Enfeksiyöz Ajanlar	16
2.2.2.2. Genetik Faktörler	17
2.2.2.3. Cinsiyet ve Hormonlar	19
2.2.2.4. Otoimmünite	19

2.2.2.5. Yaşam Tarzı Faktörleri	20
2.2.3. Fizyopatoloji	20
2.2.4. Klinik Bulgular	22
2.2.4.1. Eklem Bulguları	23
2.2.4.2. Eklem Dışı Bulgular.....	24
2.2.4.3. Deri Altı Nodüller	25
2.2.4.4. Akciğer Tutulumu	25
2.2.4.5. Kalp Tutulumu	26
2.2.4.6. Göz Tutulumu	26
2.2.4.7. Nörolojik Tutulum	27
2.2.4.8. Hematolojik Tutulum.....	27
2.2.4.9. Renal Tutulum.....	28
2.2.4.10. Romatoid Vaskülit	28
2.2.5. Laboratuvar Bulguları.....	28
2.2.6. Radyolojik Bulgular.....	29
2.2.7. Tanı Kriterleri	30
2.2.8. Tedavi	31
2.3. Sjögren Sendromu	32
2.3.1. Tanı ve Tarihçe	32
2.3.2. Epidemiyoloji.....	33
2.3.3. Etiyopatogenez.....	34
2.3.3.1. Genetik Faktörler	34
2.3.3.3. Hormonlar	35
2.3.3.4. Otoantikorlar	35
2.3.4. Patoloji.....	36
2.3.5. Klinik Bulgular	37
2.3.5.1. Glandüler Bulgular.....	37
2.3.5.1.1. Göz Bulguları	37
2.3.5.1.2. Oral Bulgular.....	38
2.3.5.2. Ekstraglandüler Bulgular	39
2.3.5.2.1. Kas İskelet Tutulumu	39
2.3.5.2.2. Akciğer Tutulumu	39
2.3.5.2.3. Deri Bulguları.....	40
2.3.5.2.4. Böbrek Bulguları.....	41
2.3.5.2.5. Diğer Sistem Tutulumları.....	41

2.3.6. Sekonder Sjögren Sendromu	42
2.3.7. Laboratuvar	42
2.3.8. Tanı	43
2.3.9. Ayırıcı Tanı	44
2.3.10. Tedavi	44
2.4. Behçet Hastalığı	45
2.4.1. Epidemiyoloji	45
2.4.2. Etyopatogenez	46
2.4.2.1. Genetik Yatkınlık	46
2.4.2.2. İnfeksiyöz Etkenler	47
2.4.2.3. İmmünolojik Değişiklikler	47
2.4.2.4. Otoimmünite	48
2.4.2.5. Koagülasyon ve Endotelial Aktivasyon	49
2.4.3. Klinik Bulgular	50
2.4.3.1. Oral Ülserler	50
2.4.3.2. Deri ve Mukoza Belirtileri	51
2.4.3.3. Eklem Tutulumu	52
2.4.3.4. Kardiyovasküler Tutulum	52
2.4.3.5. Sinir Sistemi Tutulumu	53
2.4.3.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	54
2.4.3.7. Ürogenital Sistem Tutulumu	54
2.4.3.8. Göz Tutulumu	55
2.4.4. Laboratuvar Bulguları	55
2.4.5. Tanı	56
2.4.6. Tedavi	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM	58
3.1. Kullanılan Malzemeler	58
3.1.1. DNA İzolasyonu Sırasında Kullanılanlar	59
3.1.2. Kit İçeriği	59
3.1.3. Bizim Tarafımızdan Tedarik Edilen Reaktifler ve Ekipmanlar	60
3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	60
3.3.1. Dahili Kontrol	61
3.4.1. Başlamadan Önce Yapılanlar:	62
3.5. İstatistiksel Analiz	65

4. BULGULAR	66
5. TARTIŞMA	77
6. KAYNAKLAR	86
7. ÖZGEÇMİŞ.....	116



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Renal biopside BKV'nin ışık mikroskobisinde görünümü	4
Şekil 2. BK Virion yapısı	5
Şekil 3. BKV'nin konak hücredeki yaşam döngüsü	6
Şekil 4. BKV'nin genom yapısı, replikasyonu ve eksprese olan proteinler	8
Şekil 5. SV-40-LT antijenin dokularda immünohistokimyasal boyanması	14
Şekil 6. Kantitasyon standartlarının (BK Virüsü RG QS 1–4) floresans kanalı Cycling Green içinde saptanması. NTC: Şablon kontrolü yok (negatif kontrol).....	64
Şekil 7. Kantitasyon standartlarının (BK Virüsü RG QS 1–4) eş zamanlı amplifikasyonu ile dahili kontrolün (IC) floresans kanalı Cycling Orange içinde saptanması. NTC: Şablon kontrolü yok (negatif kontrol).....	64
Şekil 8. Hasta plazmalarının (1-96 arası) ve standart derivasyonların (ST1-4) Real Time PCR sonuçları (Pozitif olanlar ST'dir).....	68
Şekil 9. Kontrol grubu 30 hastanın idrar Real Time PCR sonuçları.....	69
Şekil 10. Romatoid Artrit hastası biyolojik ilaç kullanan 15 hastanın idrar Real Time PCR sonuçları.....	71
Şekil 11. Romatoid Artrit hastası biyolojik ilaç kullanmayan 15 hastanın idrar Real Time PCR sonuçları.....	72
Şekil 12. Sjögren sendromu hastası 6 hastanın idrar ve standart derivasyonların (ST1-4) Real Time PCR sonuçları.....	73
Şekil 13. Sjögren Sendromu hastası 24 hastanın grubunun idrar Real Time PCR sonuçları.....	74
Şekil 14. Behçet hastası 30 hastanın idrar Real-Time PCR sonuçları	75

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. BK virüsünün sistemlere göre sebep olduğu klinik durumlar	11
Tablo 3. Amerikan Romatoloji Birliği Kriterleri	43
Tablo 4. Master Mix hazırlanması.....	62
Tablo 5. PCR tahlilini hazırlama	63
Tablo 6. Demografik veriler	67
Tablo 7. BKV pozitif hastalık gruplarında dağılımı.....	76



KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	American Collage of Rheumatology
AEHA	Anti-endotelyal hücre antikoru
AMA	Anti-mitokondrial antikor
ANA	Antinükleer antikor
Anti-CCP	Sitrülinleşmiş peptit antikoru
Anti-ds-DNA	Anti-dubleks-DNA
ARA	Amerikan Romatizma Cemiyeti
BH	Behçet hastalığı
BKV	BK virüs
BKVN	BK virüs nefropatisi
CMV	Cytomegalovirus
CRP	C reaktif protein
DH	<i>Decoy</i> hücreleri
DIF	Distal interfalangeal
DMARD	Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs
DVT	Derin ven trombozu
EBV	Epstein-Barr virüsü
ELİSA	Enzyme linked immunosorbent assay
eNOS	Endoteliyal nitrik oksit sentaz
ER	Endoplazmik retikulum
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
GİS	Gastrointestinal sistem
HAI	Hemaglutinasyon inhibisyon
HCV	Hepatit C virüsü
HHV-6	Human Herpes Virüs- 6
HLA	Human Lökosit Antijen
HS	Hemorajik sistit

HSV	Herpes Simplex Virüs
HTLV	Human T-lymphotropic virüs
ICAM-1	İntraselüler adezyon molekülü 1
ICTV	Uluslararası virüs taksonomisi
IFA	İmmuflorosan antikor
IFN a	Interferon a
IL-1	İnterlökin 1
IL-2	İnterlökin 2
IL-6	İnterlökin 6
ISG	Uluslararası Çalışma Grubu
JCV	JC virüs
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LT	Laktat Dehidrogenaz
MALT	Mukoza ilişkili lenfoid doku
MHC	Major Histokompatibilite Kompleksi
MKF	Metakarpofalangial
MPyV	Mouse polyomavirüs'ü
MR	Manyetik rezonans
MuPyV	Murine K Virüsü
NBS	Nörobeçet sendromu
NCCR	Non-coding control region
NPD	Negatif prediktif değeri
NSAİİ	Non steroidal antienflamatuar ilaç
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PIF	Proksimal interfalangial
PML	Progresif multifokal lökoensefalopati

PPD	Pozitif prediktif değer
PTPN22	Protein tirozin fosfataz 22
RF	Romatoid faktör
RPTE	Renal proksimal tubul epitel hücreleri
SLE	Sistemik Lupus Eritemasosus
SS	Sjögren Sendromu
st	Small T
SV 40	Simian vacuolating virus 40
TNF	Tümör nekrozis faktör
TPX	Transplantasyon
Treg	Regulator T hücreleri
USG	Ultrasonografi
VZV	Varicella-zoster virüs
VEGF	Vasküler endotelyal growth faktör
QKRAA	Glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Otoimmün hastalıklar, kronik seyreden hastalıklar grubunda önemli bir yere sahiptir. Bu hastalıkların büyük bir kısmının etyolojisi tam olarak bilinmemekte ve sağlık harcamalarında kronik hastalıklar önemli bir noktada bulunmaktadır. Bu durum hastanın yaşam kalitesini de etkilemektedir. Son zamanlarda otoimmün hastalıkların tanısı ve tedavisi için birçok çalışma yapılmaktadır.

Yaptığımız çalışma, romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu (SS) ve Behçet hastalığı (BH) ile BK virüs (BKV) arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamaktadır. Romatolojik hastalıklardan biri olan Sistemik lupus eritematosus ve BK virüs arasında ilişki olduğu Gupta ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yaptıkları çalışmada ileri sürülmüştür. Bu çalışma ışığında RA, SS ve BH ile BKV arasında ilişki olup olmadığı, varsa BKV'nin bu hastalıklardaki etkinlik prevalansının hesaplanması hedeflenmiştir.

Polyomaviridae ailesinden olup insanlarda bazı semptomlara neden olduğu bilinen BKV, *Polyomavirus hominis* olarak da adlandırılır. BKV 1971 yılında böbrek transplantasyonu yapılmış Sudan'lı bir hastanın takibi sırasında idrarından Gardner tarafından izole edilmiştir (1, 2). Virüsün böbrek ve kök hücre transplantasyonu yapılan hastalardaki etkisi artık net olarak tanımlanmış ancak vücudun diğer organlarındaki etkisi tam olarak ortaya konulamamıştır (3, 4, 5).

Pubmed, Turkmedline, Google Akademik veri tabanında yaptığımız araştırmada çalışmamızın dünyada yapılan ender çalışmalardan olduğunu saptadık. Çalışmada 120 hastanın (Kontrol grubu+RA+SS+BH) idrar ve serum örneklerinde Real-Time PCR ile BKV varlığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BK Virüs

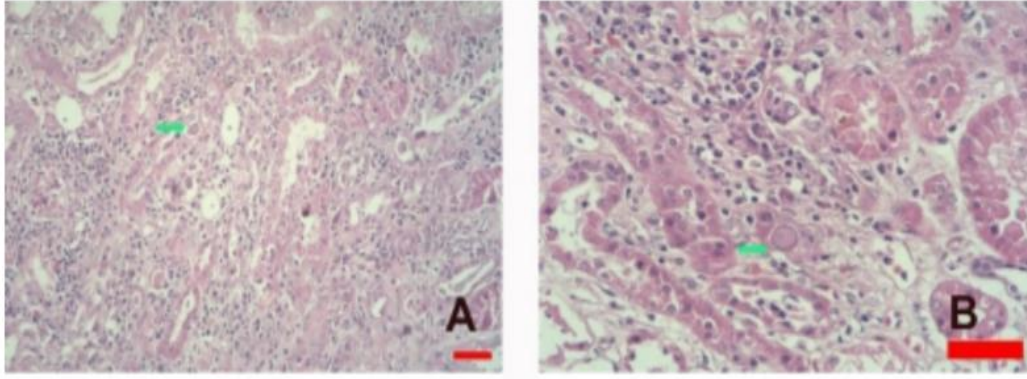
2.1.1. Tarihsel Bilgi

Farelerde ilk polyomavirüs olan Murine K virüsünü (MuPyV) ilk bulan Kilham'dır. Kilham (6) bu virüsü farelerde çok sayıda tümör oluşumuna sebep olan enfektif bir etken olarak tarif etmiştir (1952). Daha sonra ise Gross (7) yeni doğmuş farelerde tümör oluşumuna sebep olan mouse polyomavirüs olan (MPyV) tanımlamıştır (1953). Rhesus maymun böbrek hücrelerinden ise ata polyomavirusu olan Simian vacuolating virus 40 (SV40) (1960) tanımlanmıştır. O yıllarda polio ve adenovirüs aşıları bu hayvanlardan üretiliyordu ve yaklaşık 100 milyon kişiye uygulandı. Onkojenik özelliği olduğu hayvanlarda saptanan SV40 ile kontamine olan aşıların insanlarda benzer şekilde neden olabileceğinden korkulmuş ancak sonra yapılan takiplerde bu durumun gerçekleşmediği gözlenmiştir (8). Daha sonraları polyomaviruslar; kuşgiller, kemirgenler, büyükbaş hayvanlar dahil pek çok omurgalı türünden izole edilmiştir (9).

BK virüs ve JC virüs (JCV) izole edilen ilk insan polyomavirüsleridir. BKV İngiltere'de (1971) bir virüs araştırma laboratuvarında (Dr. S. Gardner) böbrek transplantlı hastalarda Cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonunun yaygınlığı ile ilgili bir çalışmada saptanmıştır. Gardner, renal transplantasyonlu Sudan'lı hastanın takibi sırasında 3.5 ay sonra alınan idrar örneğinde yapılan incelemede viral inklüzyonlar içeren hücreler görmüştür. Dr. A. Field elektron mikroskopi ile yaptığı araştırmada viral partiküllerin papillomavirüs olduğunu düşünmüş, bu bulgular üzerine papillomavirüs belirtisi olan genital siğiller olup

olmadığını araştırmış ancak hastada cerrahi tedaviyi gerektirecek boyutta üreter stenozu olduğunu saptamıştır. Hasta idrar numunesinin maymun ve insan embriyonik böbrek hücre kültürüne ekilmesi sonucu hücrede sitopatik değişiklikler gözlemlenmiş ve bu virüsün papillomavirüsten farklı, yeni bir virüs olduğu anlaşılarak (ilk izole edildiği Sudan'lı hastanın isim baş harflerine izafeten) BK virüs olarak isimlendirmiştir (1). Aynı yıl Hodgkin lenfomalı bir hastanın kliniğinde progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişmesi üzerine yapılan incelemede beyin dokusundan virüs izole edilmiş olup aynı hastanın isminin baş harflerine izafeten JC virüs olarak adlandırılmıştır (11). BKV ve JCV uzun süredir en iyi bilinen iki insan polyoma virüsleridir. Son onbeş yılda ise daha az görülen sekiz yeni polyomavirus tipi daha tanımlanmıştır (8, 9, 10).

Pittsburgh Üniversitesi'nde (1995) renal transplantasyonlu bir hastanın biyopsisinde interstisyel nefrit tanımlanmış ve hastanın örneklerinin histolojik, moleküler incelemelerinde BKV görülmüş ve BKV için yeni döneme girilmiştir (12). Bu tanıdan sonra dünyadaki böbrek transplantasyonlu hastalarda gelişen interstisyel nefrit hastalarında BKV çalışılmış ve pozitif vakalar bildirilmiş (13, 14). İsviçre Basel Üniversitesi'ndeki patologlar yaptıkları retrospektif (1985-1995) çalışmada renal allograft biyopsi örneklerinde BKV saptayamamışlardır. İlerleyen zamanda BKV nefropatili hastalarda artış görülmüş ve bu durumu mikofenolat mofetil, takrolimus ve sirolimus gibi immunsupresif ilaçların kullanımına bağlanmıştır (15).



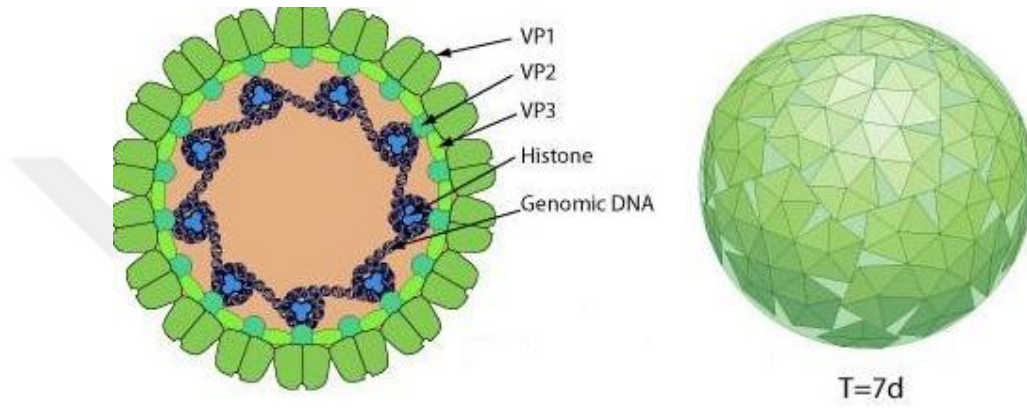
Şekil 1. Renal biopside BKV'nin ışık mikroskopisinde görünümü (16).

2.1.2. BK Virüs Genel Özellikleri ve Replikasyonu

BK virüs, *Papovaviridae* ailesi içinde önceden kendisine çok benzeyen virüsler olan JCV ve SV40 virüsleri ile birlikte yer alır. 2000 yılında *Polyomaviridae* ailesi içinde *Polyomavirus* cinsi sınıfına alınmıştır. Daha sonra 2011 yılında Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) yaptığı çalışmada *Polyomaviridae* ailesini; *Orthopolyomavirus*, *Wukipolyomavirus* ve *Avipolyomavirus* olarak üç cinse ayırmış olup bu sınıflamaya göre *Orthopolyomavirus* cinsi içinde BKV, JCV başlıca olmak üzere primat, kemirici ve diğer memeli polyomavirüsleri bu gruba dahil edilmiştir. Aynı cins içinde yer alan virüs genomları ile %81-84 oranında homoloji gösterdiği saptanmıştır (17).

BKV ikozahedral kapsidli, zarfsız, 40.5-44 nm çapında, 3-5 10^6 dalton molekül ağırlığında, 72 kapsomerden oluşan, çembersel çift iplikli DNA virüsüdür. BKV'nin yapısal proteinleri kapsidinde bulunur. Bunlar; VP1, VP2 ve VP3'tür. VP1 pentamerler şeklinde kapsidin dış kısmında bulunur (şekil 2). VP1 beş molekülün dış kısmına, iç kısmına ise VP2 veya VP3 yerleşir. Kapsidin yapısındaki her üç proteinin de DNA bağlayan bölgeleri vardır. Merkezde bulunan, konak hücreden kazanılan histonların etrafında sarılı olan viral, dairesel

DNA'ya yani viral minikromozoma tutunurlar (18, 19, 20, 21, 22). Elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalar boş Polyomavirüs kapsidlerinin içinde VP1 moleküllerinin kendiliğinden kümелendiğini göstermiştir (23). Yapısının %88'ini protein, %12'sini (başka kaynaklarda %10 DNA+%90 protein) DNA oluşturur (24).

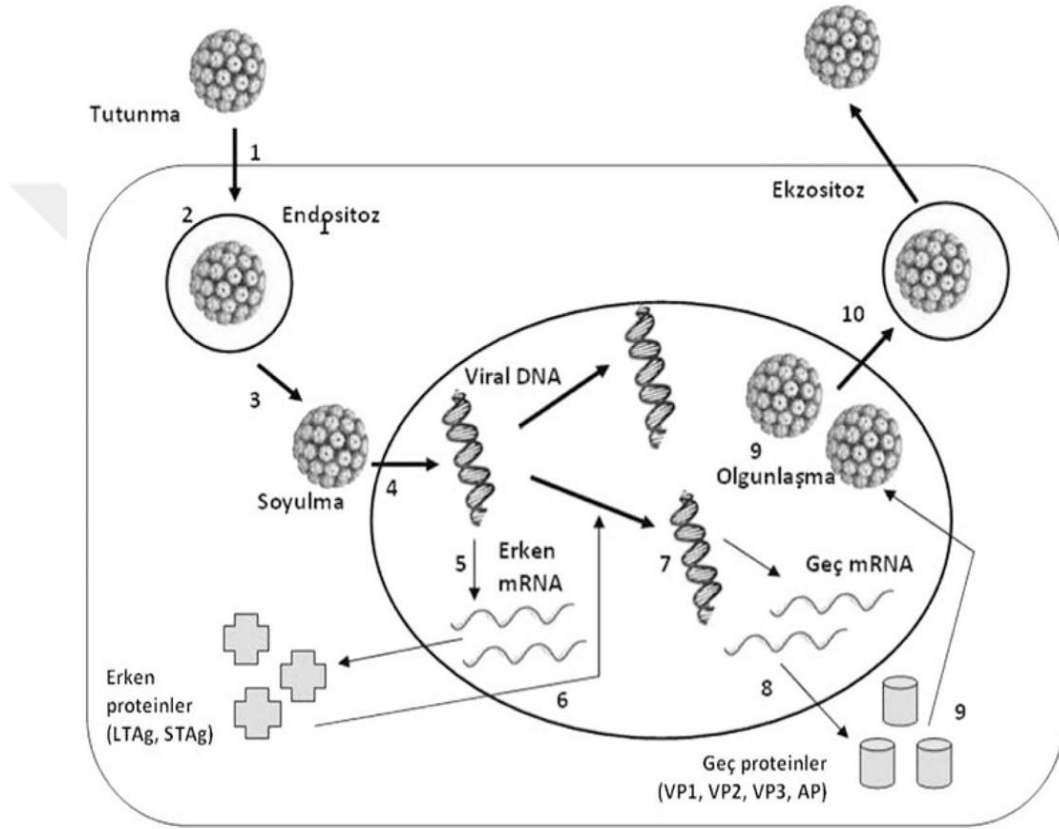


Şekil 2. BK Virion yapısı (25).

BK virüsünün genomu aşağı yukarı 5kb büyüklüğünde, çift zincirli, sirküler 2 DNA'dan oluşur. DNA üzerinde üç gen bölgesi bulunur. Bunlar erken gen bölgesi, geç gen bölgesi ve kodlama yapmayan kontrol gen bölgesidir (non-coding control region; NCCR). Erken gen bölgesi large T (LT) ve small t (st) antijenlerini; geç gen bölgesi ise yapısal kapsid proteinleri olan VP1, VP2 ve VP3 ile yapısal olmayan bir protein olan agnoproteini kodlar. Erken ve geç bölgeleri ayıran NCCR erken, geç genlerin replikasyon orijinlerini, erken ve geç genlerin çift taraflı promoter elemanlarını, konak hücre transkripsiyon faktörlerinin ve LT antijenin bağlanma bölgelerini içerir. Polyomavirüs enfeksiyonu gelişiminde LT antijeninin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. (16, 18, 27, 28, 29).

2.1.3. Yaşam Siklüsü

BK virüsü, persistan veya litik enfeksiyon yoluyla hastalık oluşturabilmek ve çoğalmak için uygun bir konak hücrelerine girer. Uygun konak hücreleri vücutta farklı doku veya organlarda bulunur. Replikasyon ve reaktivasyon yapabildiği hücreler böbrek ve üriner traktus hücreleridir.



Şekil 3. BKV'nin konak hücredeki yaşam döngüsü (18).

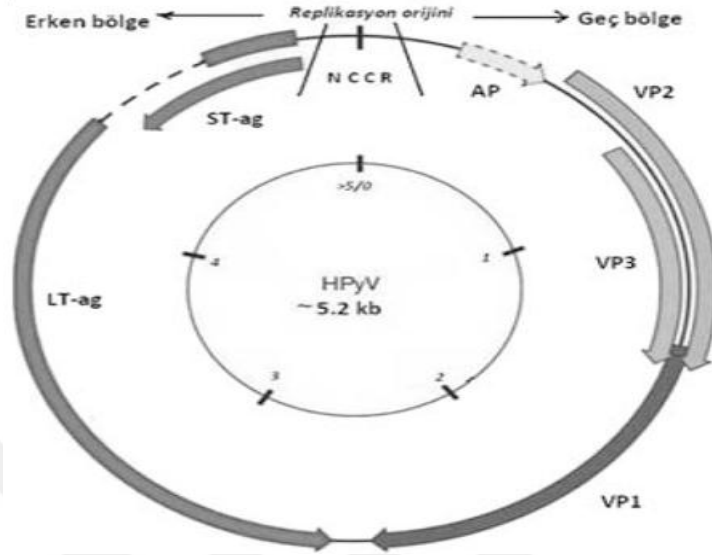
BK virüs, hücre zarı üzerindeki glikoproteinlere, azot bağı ile bağlı sialik asite ve/veya gangliozidlere tutunur (30). Reseptöre bağlandıktan sonra BKV, kaveol tipi endositozla hücre içine girer. Kaveol kolesterolden zengin plazma membranında kaveolin proteinlerinden oluşmuş mikrodomanlerin invajinasyonudur (şekil 3) (31). BKV'nin reseptöre bağlanması ve endositoz yoluyla hücre içine alınımı, JCV ve SV40'nin izlediği yoldan farklıdır. Ancak,

endoplazmik retikuluma (ER) ulaşma ve sonrasındaki hücre içindeki aşamalar her üç virüs için de benzer şekildedir (32, 33).

BK virüs renal proksimal tubul epitel hücrelerinde (RPTE) asit ortamda değişime uğradıktan sonra hücre içine geçiş yapar. Hücre içine alınan BKV mikrotübüller vasıtasıyla ER'a götürülür (34). Tüm polyomaviruslar için geçerli olduğu düşünülen ER yoluyla taşınmanın en önemli avantajı kapsidin soyulmasını kolaylaştıran şaperonları, disülfid izomerazları ve redüktazları içermesidir. Ayrıca virionun nükleusa yolculuğuna devam edebilmesi için gerekli etkileşimler ve konformasyonel değişiklikler de ER'de gerçekleşir (35). Dış kapsidin soyulması ile VP2 ve VP3 proteinleri ortaya çıkar ve importinler vasıtasıyla nükleusa geçişi sağlar, bunun sonucunda nükleusta replikasyon başlar (36).

BK virüs LT antijenin DNA helikaz fonksiyonu dışında konak hücreye bağlı olarak replike olur. Erken bölge replike olduktan sonra; LT antijen, st antijen ve trunke tümör antijeni (Trunc-Tag)'nin ekspresyonuna neden olur. LT antijen molekülleri dodekamerik bir kompleks oluşturarak, NCCR bölgesine bağlanarak helikaz görevi görür ve DNA'nın açılması ile replikatif eylemi başlatır. Erken bölge transkripsiyonunda saat yönünün ters istikametinde gittikten sonra, saat yönünde geç bölge genleri transkripsiyon etmeye başlar. Kapsid proteinleri VP1, VP2 ve VP3'ün translasyonu sitoplazmada olur ve agnoproteinin yardımıyla nükleusa taşınırlar ve virion nükleusta biraraya gelir (18, 20, 28, 37). Viral partiküller nükleusta elektron mikroskobu ile kristal benzeri yapılar halinde, ışık mikroskopunda ise nükleer inklüzyon cisimcikleri olarak görülürler. İdrarda atılan "decoy hücreleri" (DH) hücrenin lizisi ile ekstraselüler boşluğa dökülen nükleus içinde yeni oluşmuş viriyonlardır (16, 26, 38).

BK virüsün genom yapısı, replikasyonu ve kodlanan proteinler Şekil 4'te ifade edilmiştir.



Şekil 4. BKV'nin genom yapısı, replikasyonu ve eksprese olan proteinler (18)

2.1.4. BKV Epidemiyolojisi

BK virüsün geçiş yolunun tonsiller dokuda yüksek viral DNA varlığından dolayı respiratuvar veya oral yolla olduğu düşünülmektedir. Dört ile on yaş arası dönemde %65-90'a varan seropozitiflik oranı mevcuttur. İnsandan insana bulaşı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca BKV tür spesifik olup hayvan rezervuarı yoktur (16, 26, 27, 39).

BK virüsü çevresel koşullara oldukça dirençli olduğundan infekte insan atıklarıyla kontamine toprak ve sular BKV'nin en önemli rezervuarı kabul edilmektedir. Bu durum feko-oral bulaşın ilişkili olduğunu göstermektedir (16, 19, 28).

Kordon kanı örneklerinde BKV immunoglobulinin (IgM), fetal ve plasental doku materyalinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile BKV

DNA'sının saptanmış olması transplasental geçişin de olabileceğini düşündürmektedir. Kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ise diğer bulaş yollarıdır (18, 19, 27).

BK virüsün iki farklı formu vardır. NCCR bölgesindeki DNA sekansındaki değişiklikler sonucu oluşan Archetype virüs ve yeniden şekillenmiş (rearranged form) formu. Archetype virüsün NCCR bölgesindeki bazı sekans bloklarının delesyona uğraması ve/veya duplike olması ile rearranged oluşur. Archetype virüs BKV hastalığı olan kişilerin idrarında ve geçici reaktivasyon dönemindeki sağlıklı kişilerin idrarlarından sıklıkla izole edilirler. Rearranged formu ise daha çok BKV ilişkili hastalığı olan bireylerin serumlarında izole edilmektedir. Bulaşan formun archetype virüs olduğu ve in vivo koşullarda dönüşüp rearranged forma dönüştüğü ihtimali olduğu da savunulmaktadır (26).

BK virüsün kapsid proteinlerinden biri olan VP1'in, virüsün konak hücreye penetre olmasında rol oynayan 61-83. amino asitleri olduğu bölgelerdeki sekans farklılıklarına göre dört genotipe (I, II, III, IV) ayrılmıştır (40). Genotip I en sık rastlanan genotip olup, subtiplerinden I/b-2 Avrupa ve Amerika'daki insanlarda görülürken, I/c-2 daha sık Asya'daki insanlarda görülmüştür (41). BKV dört alt serotipe ayrılmış olsa da pratikte genotip sistemi kullanılmaktadır (26).

Transplantasyondan sonra idrarda ve kanda BKV saptanmaktadır (28). Sağlıklı bireylerde BK virüs izolasyonun %20, immunsupresyon durumunda ise %10-60 arası olduğu bildirilmiştir (29). Takrolimus, mikofenolat mofetil gibi immunsupresiflerin kullanımında BKV prevelansı artmaktadır (27). Kemik iliği, böbrek transplantasyonlu ve hamile kadınların idrarında BKV izole edilebilir (13, 31).

2.1.5. Klinik

BK virüsünün primer enfeksiyonu genelde asemptomatiktir. Primer enfeksiyon hafif ateş, belirgin olmayan üst yolun enfeksiyonu ve akut sistite sebep olabilir. Çoğunlukla erken çocukluk evresinde klinik belirti verir. Toplumda %65-90 arasında değişen seroprevalansı vardır (15, 19, 26, 39). BKV; ürotelyal hücreler, mononükleer hücrelerde, servikal skuamöz epitel hücreleri ile prostat glandüler epitel hücreleri ve tükürük salgı bezinin hücrelerinde latent kalabilmektedir. BKV bazı çalışmalarda tonsiller dokuda saptanmış bu durum mukoza ilişkili lenfoid dokuda da latent kalabildiği fikrini ileri sürdürmüştür. Sağlıklı insanlarda ömür boyu semptomsuz kalabileceği de varsayılmaktadır (15,19).

İmmun sistem baskılanmış bireylerde BKV reaktif olarak çeşitli klinik tablolara neden olmaktadır. Renal transplantlı hastalarda BK virüs nefropatisine (BKVN), üreter tıkanıklığına ve kemik iliği transplantasyonlu hastalarda ise hemorajik sistit (HS)'e neden olur. SLE'li bireylerde ve AIDS'lilerde BKV reaktivasyona ve hastalığa neden olmakta; hepatit, meningoensefalit, retinit, pnömoni, nefrite yol açabilmektedir (18, 19, 26, 42). BKV'nin oluşturduğu klinik tablolar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. BK virüsünün sistemlere göre sebep olduğu klinik durumlar (22).

Tutulan Sistem	Tutulmuş şekli	Klinik
Solunum sistemi	Primer enfeksiyon	ÜSYE
	İmmün baskılanma	Pnömoni
Mesane	Primer enfeksiyon	Hemorajik sistit
	İmmün baskılanma (KİT)	Hemorajik sistit
Böbrek	İmmün baskılanma (Renal transplantasyon)	İntertisyel böbrek hastalığı Üreter tıkanıklığı Graft kaybı
Santral sinir sistemi	İmmün baskılanma (AIDS)	Menenjit Ensefalit
Göz	İmmün baskılanma	Retinit
Sindirim sistemi	İmmün baskılanma	Kolit
Endotel	İmmün baskılanma	Vaskülit

Nefropati; BKV, renal transplantasyonda(tpx) risk faktörüdür, bu hastaların izlenmesi önemlidir. Renal tpx'den sonra BKV reaktivasyonu oluştuğunda ilk bulgu virüridir. Virüri (BKV yükü> 7 log₁₀ genom ekivalan (geq) / ml) ilerleyip viremi ve BKNV'sine neden olur. Renal tpx'ten sonra BKV'ye bağlı allograft kaybı prevalansı %10-80 civarındadır (19, 44, 45).

BK virüs nefropatisi oluşumunda; diyabet, ileri yaş, erkek cinsiyet, transplantasyon öncesinde BKV seronegatifliği veya BKV spesifik antikor düzeyinde düşüklük risk faktörleridir (16, 26, 45).

2.1.6. Tanı

BK virüs tanısı için hücre kültürü, sitolojik inceleme, biyopsi, serolojik yöntem ve moleküler yöntemler gibi birçok farklı teknik kullanılmaktadır.

2.1.6.1. Kültür

BK virüs'un hücre kültüründe üretilmesi mümkün olsa da, geleneksel hücre kültür ortamlarında uzun süren üremeden dolayı tanıda kullanımı pratik değildir. Fare böbrek hücrelerinde inokülasyondan 18 gün sonra sitopatik etki gözlenmeye başlar, *vero* hücre kültürlerinde ise sitopatik etkinin gözlenmesi 1-3 ay sürer. İnsan embriyonik böbrek hücrelerinde öldürücü etkisi ortalama 5 günde oluşmakta ve kültür spesifik bir tanı yöntemi olmasına rağmen tanı süresi çok uzun ve pahalı olması sebebiyle uygulamada kullanılmamaktadır (27, 46).

2.1.6.2. Sitolojik Tanı

Enfekte aktif BKV olan hücreler idrarda 'kuş gözü' görünümü verirler, bunlar '*decoy*' hücreleri (DH) olarak bilinir. DH'nin orjini enfekte renal tübüler hücrelerdir. Ayırıcı tanıda; malignite, Adenovirüs ve JCV, CMV, gebelik, diabet varlığı vb. düşünülmelidir. BK virüs her zaman idrarda sitolojik değişiklik göstermez. BK virüs enfekte hücre papanicolau (PAP), hematoksilen-eozin veya giemsa ile boyamada çekirdeğinde büyük, geniş, bazofilik inklüzyon varlığı ile tanınır. Ayrıca her BK vir sinde sitolojik değişim gözlenmez (20, 28, 47, 48).

BK virüs nefropatili tüm hastalarda idrarda DH'leri görülür ve PAP boyasıyla boyanmış yaymaların patolojik incelemesinde saptanmıştır. DH'nin görülmesi viral reaktivasyonu gösterse de her zaman BKVN tanısını koydurmaz. Viral reaktivasyonda hemorajik sistit veya geçici vir ri olabilir. Ayrıca hemorajik sistit, vir ri, BKVN arasında viral yük farkı olduğu gözlemlenmiştir (37, 47). Böbrek tpx'li hastalarda vir ri saptanması durumunda hastalar takip edilmeli, 4 haftada bir kan ve idrarda viral yük ölümü yapılmalıdır (19, 45).

2.1.6.3. Serolojik Yöntem

BK virüs tanısında serolojik yöntem olarak; hemaglutinasyon inhibisyon (HAI), immunfloresan antikor (IFA) ve Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kullanılmaktadır. BKV’de bu testler sensitif ve spesifiktir. Virüsün latent dönemi olması ve başka polyomaviruslarla çapraz-reaksiyon oluşturabilmesi IgG saptanmasında, reaktivasyonda ise IgM’nin değerlendirilmesinde zorluklara neden olmaktadır (19, 27).

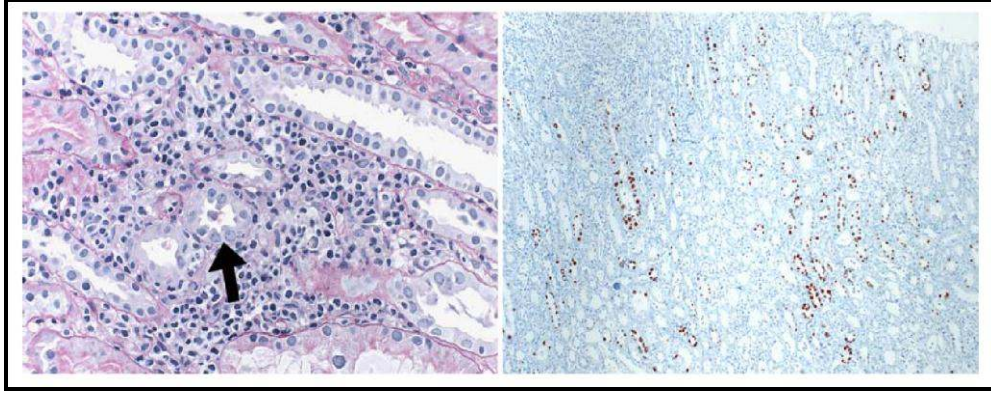
2.1.6.4. Elektron Mikroskopi

Virionların gösterilmesinde, elektron mikroskopi yöntemi pahalı olduğundan pratikte çok kullanılmaz. Enfekte hücreler elektron mikroskopunda 30-50 nm çap civarında, intranükleer agregatlar şeklinde görülür. İmmünohistokimyasal testler ve gerçek zamanlı (Real-time) PCR yöntemi duyarlılık ve fiyat bakımından daha avantajlıdır (38, 49).

2.1.6.5. Biyopsi

BK virüsünün sitopatik etkisinin böbrekte gösterilmesinde biyopsi, altın standart olup özgüllüğü yüksektir (18, 50). BKVN’sinde mikroskopik tanıda enfekte renal tubuler epitelyum ve üretral hücre nükleusu içinde bazofilik inklüzyon, yer değiştirmiş kromatin görülebilir. Tubuler nekroz, atrofi ve fibrozis saptanabilir (19). Fokal tutulum yapma özelliği olması sebebiyle böbrek biyopsisinde yalancı negatiflik oranı %34 civarındadır (47).

İmmünohistokimyasal boyama; dokularda BKV'nin oluşturduğu sitopatik etkiyi diğer virüslerin (adenovirus, herpes virus) etkisinden ayırt etmek için kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan doğrulama yöntemi BKV ve JCV-LT antijen ile çapraz reaksiyon vererek tüm polyomavirüs enfeksiyonlarını gösterebilen SV-40-LT antijeninin dokularda immünohistokimyasal olarak gösterilmesidir (Şekil 5) (37, 39, 50). Bu boyama yöntemi sitolojik çalışmalarda da sorunsuz olarak kullanılabilir. LT antijenini tek bir hücrede pozitif saptanması polyomavirüs nefropatisi tanısı koydurur.



Şekil 5. SV-40-LT antijenin dokularda immünohistokimyasal boyanması (51).

2.1.6.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

İdrar, kan ve BOS sıvısında BKV DNA'sı saptanabilir. Duyarlılığı %100, spesifikliğı %88 ve negatif prediktif değeri (NPD) %100'dür. Plazmada ve idrarda PCR ile BKV DNA çalışılması renal transplantasyon sonrası BKV replikasyonun takibinde güvenilirdir (44, 52, 53).

Polimeraz zincir reaksiyonu testinde polyomavirüsler genomu yüksek benzerlik gösterir. BKV ayrımı için VP1 messenger RNA RT-PCR'da denenmiştir. Yapılan çalışmada bir yıl süresince 428 hasta, transplantasyondan sonra takipleri sırasında VP1 RNA bakılmış, serum BKV DNA PCR testi ile VP1 RNA sonuçları kıyaslandığında bu testin sensitivitesinin %50, spesifitesinin ise %85 olduğu saptanmıştır. Çalışılan farklı yöntem idrar DNA sonucuna göre daha az yanlış pozitif sonuca neden olsa da serum viral DNA testinin yerini dolduracak oranda başarılı olmamıştır (54).

BK virüs'ün serumda yüksek konsantrasyonlara ulaşması pek görülmez. İdrarda ise viral yük >7 log düzeyine ulaşır. Bu sebeple idrarda BKV pozitifliği daha sık saptanır. Kanda BKV NPD'i %100 iken, PPD'i %50 civarındadır (55, 56). Hemorajik sistit ve üreteral stenozda ise kanda genelde BKV saptanamaz (47).

2.2. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), sistemik tutulum ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalık sinovyal eklemleri simetrik olarak tutup kronik seyreder (57, 58). Eklemlerde eroziv inflamasyona neden olur. Oluşan bu inflamasyon tedavi edilmezse eklemlerde hasar, deformasyon ve maluliyete sebep olduğu hatta tedaviye rağmen ölüme neden olabileceği bildirilmiştir (59, 60). Sir Alfred Baring Garrod (61, 62) (1859) ilk kez romatoid artrit adını kullanmış daha sonra Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA) tarafından da kabul edilmiştir (1941).

2.2.1. Epidemiyoloji

Romatoid artrit prevalansı dünyada %1-2 arasındadır, yaş ilerledikçe bu oran artar. 4-5. dekatlarda ise pik yapar (63, 64, 65). RA kadınlarda, erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülmekte olup cinsiyet farkı ileri yaşlarda azalır (66).

2.2.2.Etyopatogenez

Romatoid artrit etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır (67). Genetik olarak yatkın kişiler olduğu düşünülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde RA görülme sıklığı çift yumurta ikizlerine oranla daha fazladır. Romatoid artritli hastaların 1. derece akrabalarında RA görülme riski 1,5 (birbuçuk) kat daha yüksektir. Etiyolojide genetiğe ek olarak enfeksiyöz ajanlar, immün sistem bozuklukları, cinsiyet, travma, tütün maruziyeti, emosyonel durum, endokrin ve metabolik faktörler gibi başka faktörlerin de rol aldığı düşünülmektedir (68, 69).

2.2.2.1. Enfeksiyöz Ajanlar

Romatoid artrit enfeksiyöz ajanlar kesin olarak gösterilememiş olsa da bazı enfeksiyöz ajanların primer etken olabileceği bildirilmiştir. Eklemlerdeki peptidoglikanların, bazı mikrobiyal ajanlardakine benzer olduğu gösterilmiştir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde enfeksiyöz ajana karşı bağışıklık yanıt geliştiğinde eklem sinovyasına karşı doğal yanıt da tetiklenir ve sinovit gelişimi ile otoimmün yanıt gelişmesine yol açabilir (69, 70). Virüsler ve bazı bakteriler de RA etyolojisinden sorumlu tutulmuştur. BKV, HTLV, CMV, mikoplazma, parvovirüs ve rubella virüs gibi etkenler sorumlu tutulmuş olsa da hiçbirisi kesin olarak kanıtlanamamıştır (71, 72, 73). RA ile Epstein-Barr virüsü (EBV) arasında

bir bağ olduğu ileri sürülmüştür. EBV'ye karşı gelişen poliklonal B lenfositlerinin romatoid faktör (RF) yapımına neden olduğu görülmüş ve RA'lı hastaların sinovyumlarında EBV viral RNA'sı saptanmıştır. Aynı şekilde Parvovirüs B19 RNA'sıda RA'lı eklem sinovyasında gösterilmiştir (74).

2.2.2.2. Genetik Faktörler

Yukarda da bahsedildiği gibi RA etyolojisinde genetik faktörlerin de etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak monozigotik ikizlerin yalnızca %15-20'sinde RA'in birlikte görülmesi genetik dışında bazı faktörlerin de hastalığın gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir (63, 72).

Hastalıkla en çok ilişkili olan Human Lökosit Antijen (HLA) olarak da adlandırılan Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) allelleridir. HLA genlerinden HLA sınıf I ile RA'in zayıf ilişkileri varken, HLA sınıf II ile sıkı bir ilişkisi vardır. Altıncı kromozomda bulunan HLA sınıf II'den HLA-DR1 ve DR4'ün varlığı hastalıkla en çok ilişkili bulunan allellerdir. MHC sınıf 2 molekülleri fagositik hücrelerden CD4+ T hücrelere yabancı moleküllerin sunulmasında görev alırlar (63, 75). İkiz olan RA'lı hastalarda en sık görülen allel HLA DRB1 allelidir. HLA DR4 pozitif bulunan RA'lı hastalarda hastalık daha agresif bir prognoz izlemektedir. Kontrol bireylerinin %28'inde, RA'sı olan hastaların ise %70'inde HLA DR4 pozitifliği saptanmıştır. Amerika ve Avrupa'da yaşayan beyazlarda HLA DR4 ile ilişki saptanmıştır (72).

HLA molekülü iki zincirden oluşmaktadır. Bunlar; polimorfik olmayan alfa (α) ve çok yüksek derecede polimorfik olan beta (β) zinciridir. RA'ya yatkınlıktan β zincirlerindeki aminoasitler sorumludur (63, 86). Bu epitopun

dizilimi glutamin-lösin-arjinin-alanin-alanin (QKRAA) olup ‘Ortak Epitop’ adını alır. RA’te Ortak Epitop etkisi hakkında farklı modeller ileri sürülmektedir;

- 1) Otoreaktif T hücrelerinin timusta pozitif ve negatif seleksiyona uğraması
- 2) Regulator T hücrelerinin (Treg) vücuttaki oranının değişmesi
- 3) Mikrobiyal antijenler ve self antijenden kaynaklı aritrojenik peptitlerin ortaya çıkması
- 4) Mikrobiyal antijenler ile ortak epitop arasında moleköl benzerliğı olması ve T hücrelerinin hedefinin saptırılması (59, 78)

Romatoid artrit HLA dışı genlerde de genetik risk bildirilmiş ve son yıllarda HLA dışı genlerle ilgili incelemeler çalışılmıştır. Bu incelemeler akraba olanlar, akrabalık ilişkisi olmayan olgular ve kontrol grubu kullanılarak yapılmıştır. Protein tirozin fosfataz 22 (PTPN22)’deki gen çeşitliliğı ile R620W (620. gendeki arjinin (R) ve triptofan (W) protetinlerinin anlamsız değişimi) arasında ilişki olduğu çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır. Bu gen heterozigot taşındığında hastalık riski iki kat, homozigot taşındığında ise 4 kat artmaktadır. PTPN22 geninin aktivasyonu ile üretilen hücre içi tirozin fosfataz, T hücre aktivasyonunu engeller. R620W geni ise T hücre reseptörü sinyal eşiğı etkinliğini düzenleyen enzim aktivitesini artırır. Timusta T hücre negatif seleksiyonu etkilenir ve otoreaktif T hücrelerinde artış olur (68, 69). İnterlökin 1 (IL-1), tümör nekrozis faktör (TNF) reseptörlerinin genleri RA ile ilişkili genler olduğu gösterilmiştir (79).

HLA B1 alleli eksprese edilen kişilerde sigara kullanımı ile RA riskinin arttığı gösterilmiştir (80).

2.2.2.3. Cinsiyet ve Hormonlar

Romatoid artrit in kadınlarda erkeklere göre insidansı 2-3 kat daha yüksek olup menapoz öncesi kadınlarda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Bu durumun hormonal ve üreme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (63, 81). Yapılan bir çalışmada, gebelik esnasında RA riskinin düştüğü, doğumdan sonraki 12 ay içinde ise artmış olduğu saptanmıştır. RA'lı gebe kadınların çoğunda remisyon, postpartum dönemde ise alevlenmeler görülebilir. Bu korunma gebelik boyunca IL-10, TGF-beta gibi inhibitör etkiye sahip sitokinlerin salınımı veya hücre sel yanıtındaki değişiklikler nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (82, 83).

Östrojen ve progesteronun da immun sistem üzerinde etkileri vardır. Östrojenin, B hücre apoptozunu azaltarak otoimmun klonların artmasını sağladığı, T hücrelerinde ise dengeleyici etkisi olduğu bildirilmiştir. Östrojen genelde immun sistemi aktive eder. Ayrıca Th1 üzerinde ise baskılayıcı etkisi vardır. Androjenlerin ise immun sistem üzerinde baskılayıcı rolü olduğu kabul edilir (84).

Romatoid artritli kadınlarda ve erkeklerde testosteron ve dehidroepiandrosteron düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Ancak kadınlarda hastalıktan önce androjen düzeylerinin yüksek olmaması aradaki ilişkiyi ortaya çıkarmaktan uzaktır (85).

2.2.2.4. Otoimmünite

Romatoid faktör, RA ile en ilişkili olan ve ilk tanımlanan otoantikordur (86, 87). RA'lı hastaların %80'inde pozitif olan RF antikor u Ig G'nin Fc parçasına karşı oluşur (81).

Anti-siklik sitrülline peptid (Anti-CCP), RA'nın erken tanısı için kullanılır. Sitrülinlenme (arjinin→sitrülin dönüşümü), RA gelişimine sebep olan otoimmün cevabın başlamasında önemli bir aşamadır (88, 89). RA tanısı için anti-CCP ve RF'nin eş zamanlı pozitifliği güçlü bir bulgudur (89, 90).

RA'lı hastalarda kollajen komponentlerine (fillagrin, kalpastatin) karşı otoantikorlar oluşur (72).

2.2.2.5. Yaşam Tarzı Faktörleri

Çalışmalarda RA oluşumunu etkileyen faktörler içerisinde yaşam tarzı alışkanlıklarının da olduğu tespit edilmiştir. Diyetle ilgili çalışmalarda ise zeytin yağı, balık yağı ve vitamin C'den zengin meyve kullanımının RA'ya karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (91, 92).

Romatoid artritli hastalarda sitrülinleşmiş peptit antikoru (anti-CCP) oluşumu sigara kullanımı ile artar. Bu konuda ileri sürülen mekanizma, hava yolunda inflamasyon gelişmesi ve doğal immün yanıtın artması ile peptidlerin sitrullenmesidir. Ortak epitop taşıyıcıları bu duruma hassastır ve bunun kronik hale gelmesi Anti-CCP antikoru oluşumuna neden olmaktadır (93).

2.2.3. Fizyopatoloji

Eklemde sinovyumun iki önemli fonksiyonu vardır; eklem kıkırdığının beslenmesini sağlamak ve eklem sürtünmesiz hareketini sağlamak. Romatoid artritte immün aktivasyonun sonucunda sinovyum ve eklem altı kıkırdak doku etkilenir (94).

Hastalığın erken evresinde mikrovasküler hasar, sinovyum çevreleyen hücrelerde artış ve mononükleer hücrelerin damar çevresine invazyonu izlenir.

Bu durum kronikleşirse sinovyumda bir dizi değişiklik (ödem, damarlarda proliferasyon ve angiogenezis) görülür. Kronik evrede sinovial hücreler on kat olabilir (63, 72). Çoğalma sırasında makrofajlar, B lenfositler, CD4+T lenfositler ve plazma hücreleri eklem bölgesinde toplanır. Aynı zamanda eklemde kemik ile kıkırdak arasında sinovyum hipertrofisi oluşur, bu görünüme ‘pannus’ adı verilir. Pannustaki hücreler matriks metalloproteinazları sentezler ve komşu eklem kıkırdağını erezyona uğratar. Bu olaylar sürekli olursa eklemde kalıcı kalsifikasyon, fibrozis ve ankiloz oluşur (69). RA’da anjiogeneizde rol oynayan ana hücreler; makrofaj, fibroblast ve lenfositlerdir (106).

Romatoid artritte hem hümmoral hem de hücrenel cevap etkindir. Hücrenel immunitede tetikleyici antijen (enfeksiyöz ajanlar) rol alır. CD4+ T hücreleri ortamda daha aktif rol alır. Aktive CD4+ T lenfositleri başlıca interlökin 2 (IL-2) ve interferon gama (INF- γ) sitokinlerini salgılar. Aynı zamanda T lenfosit, makrofaj ve fibroblast da aktive olur. Eklem aralığındaki makrofajlar; IL-1, TNF- α ve birçok çeşit mediyatör salınımına neden olur. Bu olaylar sonucunda proinflatuar sitokinler olan TNF, IL-1 ve IL-6 aşırı derecede salınmış olur (72, 97, 98, 99).

IL-1, T hücrelerinin IL-2 salınımında, IL-6 salınımı ise akut faz proteinlerinin yapımında, prostasiklin, endotel hücreleri, nötrofil-endotel temasını, fibroblastların kollajen yapımını ve kemik rezorbsiyonunu aktive eder. TNF- α , ağrı oluşumu ve kemik rezorbsiyonunda görev alır. Makrofajlar ise; başta oksijen radikalleri olmak üzere nitrik oksit, metalloproteinaz ve prostoglandin gibi maddeler üreterek kıkırdağa zarar verirler (100).

T hücreleriyle beraber B hücreleri de RA'da görev alır. B lenfositleri hem antijen sunumu yaparak hem de otoantikorlar sentezleyerek RA patogenezinde katkı sağlarlar. Fibroblastlar ise eklem matriks elemanlarını lizis edebilen enzimler üreterek bu olaylarda görev alır (63, 72).

2.2.4. Klinik Bulgular

Kronik gidişatı olan RA'nın birbirinden farklı klinik başlangıç şekli vardır. Bu nedenle eklem yakınmaları, detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır (101). Akut tutulum varsa gün içindeki değişimleri öğrenilmelidir. RA aynı zamanda sistemik bir hastalıktır. Eklem dışında kas, hematolojik sistem, akciğer, kalp, göz, böbrek, damarlar olmak üzere birçok organı tutulum görülebilir. Bunlarla beraber ateş ve kilo kaybı gibi bulgular da klinikte izlenebilir (102, 103, 104).

Eklem semptomları genelde akut, subakut veya kronik bir gidişat izler. Eklem ağrısı, eklemlerde şişlik haftalar, aylar içinde belirti verir. Hastalık zaman içinde geçici ataklar şeklinde mono veya poliartrit bulgular gösterir. Hastaların yarısında RF ve anti-CCP antikorları hastalığın klinik bulgularından 4-5 yıl önce laboratuvar bulgusu olarak görülebilir. Bu durum hastalığın nasıl karmaşık bir yol izlediğini gösterir (104, 105). Bazen haftalarca süren sabah tutukluğu, artralji ve eklemlerde şişlik gelişebildiği gibi bazı hastalarda aniden başlayan poliartiküler eklem tutulumu olur. Bu durum palindromik romatizma ile karışır. Nadiren de monoartrit görülebilir (69).

2.2.4.1. Eklem Bulguları

Romatoid artrit fizik muayenesinde en sık bulgu eklem tutulumu olup hastalığın erken dönem bulgusu, proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerde fuziform şişliktir. Geç dönemde eklemde şekil bozuklukları görülür. RA’da genelde distordial eklemler tutulur. Eklemlerin başlangıç semptomu; hafif ağrı, şişlik ve hassasiyettir. Hastalarda önemli yakınmalardan biri ve inflamatuvar seyirli olduğunu gösteren sabah kalktığında görülen eklemler ve çevresinde tutukluk hissidir. Sabah tutukluluğu genelde bir saatten daha uzun sürer (60, 106).

Romatoid artrit erken dönemde başlıca proksimal interfalangial ve metakarpofalangial (MKF) eklemleri tutar. Bu eklemler RA’nın spesifik tuttuğu yerlerdir. Distal interfalangial (DIF) eklemler nadiren tutulum gösterir. Hastalığın seyri sırasında dirsek, diz, ayak bileği ve omuz eklemleri de olaya katılır. Temporomandibuler, sternoklavikuler eklemler ve atlantookspital eklem dışında servikal intervertebral eklemlerde tutulum nadiren olur. RA’da kol ve bacakta eklem tutulumları genelde simetriktr. Elde çeşitli belirtiler olabilir; parmaklarda ulnar deviasyon, MKF eklemlerde subluksasyonu, PIF eklemlerde hiperekstansiyon (kuğu boynu deformitesi) veya hiperfleksiyon (düğme iliği deformitesi), elde hareket kabiliyeti azalması görülebilir. Hastada elde duyu ve motor sinir muayeneleri dikkatle yapılmalıdır. Çünkü elde komplikasyon olarak ulnar ve median sinirlerde nöropati gelişebilir (60, 106).

Romatoid artrit omuz eklemi tutulumunda da çeşitli komplikasyonlara neden olur. Omuz eklemi sinoviti sinsidir. Bu eklemde şişliğini tesbit etmek fizik muayenede zordur. Ancak tutulum çok ilerleyip rotator cuff’da yırtık oluşturup glenohumoral eklemdeki efüzyon, subakromial alana geçerse eklem şişliği fizik

muayenede saptanabilir. Bu nedenle omuz eklemi tutulumunda acil tedavi gerekir. Kalça tutulumunun da aynı şekilde tanısı zordur çünkü erken dönemde kalça tutulumu asemptomatiktir (72).

Fizik muayenede diz tutulumunda şişlik kendini bariz belli eder. RA'lı hastaların %15'inde karşımıza çıkar. Komplikasyon olarak Baker kisti görülür. Baker kisti fazla miktarda diz efüzyonunda dizin arka tarafına herniye olur. Derin ven trombozu (DVT) ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ultrason ile Baker kisti ve DVT ayrımı yapılabilir. Ayak bileği tibiotalar eklem tutulumunda ise ileri aşamalarda tarsal tünele basıya neden olarak nörapatiye sebep olur. Posterior tibialis tendonunda 'Frank rüptürü' olduğunda topukta valgus deformitesi izlenir. MTF eklem tutulumunda ise geç dönemde çekiç parmak deformitesi görülür (72, 106).

Hastalığın geç döneminde görülen ense ağrısı ve boyunda sabah katılığı gibi belirtiler, C2 vertebraının odontoid çıkıntısını sabitleyen C1 vertebraının transvers ligamanının tenosinoviti nedeniyle oluşur. Buna bağlı olarak ensede sertlik görülür. İnflamasyonun devam etmesi durumunda odontoid çıkıntıda erozyon, transvers ligamanda rüptür ve servikal miyelopati komplikasyonları görülür. Aksiyel tutulum nadir olup üst servikal tutulum görülür, alt lomber omurgada ise tutulum olmaz (106).

2.2.4.2. Eklem Dışı Bulgular

Romatoid artritli hastalarda eklem dışı belirtiler %50 oranında görülür (103). Eklem dışı bulgusu olan hastalarda (vaskülit, perikardit, plörit, amiloidoz

ve Felty sendromu vb komplikasyonlarda) hayat kalitesi düşer (107). Eklem dışı belirtiler RF pozitif olanlar ve sigara kullananlarda daha sıktır (108, 109).

2.2.4.3. Deri Altı Nodüller

Dirseğin ekstansör yüzeyi, el sırtı, oksipital bölge, sakrum, aşil tendonu gibi yüzeyle teması olan yerlerde görülür. Ağrısız, sert, 1-2 milimetreden 1-2 santimetreye kadar değişebilen boyutlarda, bulunduğu bölgedeki periosta yapışık olup az hareketli olan şişliklerdir (106, 110). RA'lı hastalar da %20-30 görülen bu şişlikler RF (+) olan hastalarda sık görülür (72). Büyüklükleri ile hastalık aktivitesi arasında sıkı bir ilişki olduğu belirtilmiştir (106).

2.2.4.4. Akciğer Tutulumu

Romatoid artritte akciğer tutulumu genelde asemptomatiktir; en sık tutulum plörezi şeklinde olur. RA ile hastalık süresi ilişkisiz olup erkeklerde kadınlardan daha agresif seyreder. Otopsi yapılan RA'lı hastaların %50'sinde plevral tutulum saptanmış olsa da klinikte tanı konulabilen olgu %10'dur (108, 110). Romatoid plevral effüzyon laktat dehidrogenaz konsantrasyonu, protein konsantrasyonu yüksek ve hücre içeriği fazla olduğundan dolayı eksuda yapısındadır (123).

Parankimal nodüller, seropozitif RA'lı hastalarda görülür ve asemptomatiktir. RA tedavi edildiğinde pulmoner nodüllerin klinik seyrinde çoğunlukla düzelme görülür. RA tedavisinde kullanılan ilaçların (metotrexat, altın, dpenicillamine) akciğer komplikasyonlarına yol açabileceği de akılda tutulmalıdır (81, 100).

2.2.4.5. Kalp Tutulumu

Romatoid artrit kalpte çeşitli komplikasyonlara (vaskülit, nodül gelişimi, serozit, fibrozit ve valvülit gibi) neden olur. RA'da kalpte en sık tutulum şekli perikardit olup genelde asemptomatiktir. Ancak otopsi çalışmalarında RA'lı hastaların %50'sinde tutulum olduğu gösterilmiştir (100, 101).

Romatoid artrit kalpte daha az sıklıkla myokardit görülür, genelde bu da asemptomatik olup nadiren diastolik fonksiyon bozulur (100, 102). Ayrıca fibrozis ve nodül gelişimi ileti sistemini bozabilir. Kapak tutulumu ekokardiyografide gösterilmiştir, ancak hemodinamik bozukluğa neden olmaz. Romatoid vaskülitte bağlı olarak koroner arterler de tutulabilirler (106).

2.2.4.6. Göz Tutulumu

Sıklıkla görülen göz tutulum şekli keratokonjunktivitis sikkadır ve tutulum oranı %10 civarındır. Genelde geç dönemde görülür ve hastalığın şiddeti ile ilişkisi yoktur. Sıklıkla kuru göz ile belirti verir; semptomlar gözlerde karıncalanma, yabancı madde varlığı hissi ve muköz akıntı gibi bulgular verebilir. Tedavisi semptomatiktir (81, 100).

Sklerit RA'da daha seyrek görülür ancak kötü seyirlidir. Görmeyi etkiler ve hastalık aktivitesi ile paralel seyreder. İleri olgularda en son skleromalasi (mavi sklera) gelişir, tedaviye dirençlidir. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar akciğer komplikasyonlarına neden olabilmesinin yanında gözde de yan etkiye sebep olabilir (106, 110).

2.2.4.7. Nörolojik Tutulum

Romatoid artritte nörolojik tutulum çeşitli şekillerde olabilir; servikal vertabrada tutulum, tuzak ve periferik nöropati, vaskülit oluşumuna bağlı mononöritiks multipleks vb (110). RA'lı hastalarda nadiren de genel olarak duyu ve motor nöropati görülür. RA'da bazı eklemlerde sinovite bağlı tuzak nöropatisi görülür. Her nöropatiyi RA'nın direkt tutulumu olarak görmemek gerekir. Sıklıkla el ve ayaktaki; ulnar, median, tibialis posterior ve radial sinirin posterior interoseöz dalı tutulur (81). C1-C2 vertebralardaki sinovit zamanla vertebralarda subluksasyona neden olup bundan dolayı nörolojik komplikasyonlar gelişir.

2.2.4.8. Hemotolojik Tutulum

Romatoid artritte anemi birçok nedenle görülebilir. Kan kaybı, ilaca bağlı hemolitik anemi, kemik iliği baskılanması, kötü beslenme, demir kullanımında bozukluk anemiye sebep olabilir. Anemi genelde normokrom, normositerdir. Aktif RA'da trombositoz ve lenfadenopati sık görülen bulgudur. Ayrıca Non-Hodgkin lenfoma görülme oranında da artış görüldüğü bildirilmiştir (113).

Felty sendromu, RA'da görülebilen bir geç dönem komplikasyonudur. Klinik olarak splenomegali, lökopeni tipiktir. Ancak bacak yaraları, karaciğer büyümesi, lenf büyümesi ve trombosit sayısında azalma da görülebilir. Bu hastalarda enfeksiyonlara yatkınlık vardır. HLA DR4 pozitif kişilerde klinik bulgular daha belirgindir (106, 110).

2.2.4.9. Renal Tutulum

Romatoid artritte renal tutulum nadirdir. Histopatolojik olarak hafif seyirli membranöz glomerülonefrit ve kullanılan ilaçlara bağlı (altın, siklosporin-A, d-penisillamin) amiloidoz görülebilir. RA'da nefrotik sendromlu hastaların çoğunda amiloidoz geliştiği bildirilmiştir (110, 114).

2.2.4.10. Romatoid Vaskülit

Vaskülit genelde geç dönemde görülür. Hastalığın başlangıcında görülmesi hastalığın gidişatının kötü olacağının göstergesidir. Laboratuvar bulguları pozitif olan ve ileri derecede RA'sı olanlarda görülür (74, 135). Tipik olarak küçük damarlarda tutulum izlenir ve sıklıkla tırnak dibinde tromboz, parmak uçlarında nekroz ve bacak yaralarına neden olabilir. Vasa nervorum tutulumunda ise nöropatlere sebep olabilir (81).

2.2.5. Laboratuvar Bulguları

Tanı koymak, sistemlerin tutulumu ve tedaviyle hastalığın gidişatı ile toksisiteyi değerlendirmek için kullanılır. RA tanısında iki otoantikor kullanılır; RF ve anti-CCP. Romatoid faktör, IgG Fc kısmına karşı gelişmiş IgA, IgG, IgM yapısında otoantikordur. Yapılan çalışmalarda sağlıklı insanların %5'inde RF, RA'lı hastaların ise %60-80'inde pozitif saptanmıştır. Dolayısıyla RF, RA için spesifik bir belirteç değildir. RA şiddeti ile RF yüksekliği paralel seyreder (89,106). RA tanısında kullanılan diğer otoantikor olan sitrülenlenmiş peptidlere karşı sentezlenen anti-CCP antikoruna RA için en spesifik belirteç olduğu kabul edilmiştir. Anti-CCP'nin sensitivitesi %70, spesifitesi ise %95'dir. RF ve anti-

CCP hastalıkta eklem bulguları çıkmadan 10 yıl önce saptanabilir. Ancak bazı hastalarda ise seronegatifdir (115, 116).

Hastalığın aktivitesini değerlendirmede sıklıkla ESH ve CRP kullanılır. Hastanın kliniği ile uyumluysa hastalığın aktif olduğunu düşünürüz. CRP yüksekliği kötü prognoza işaret eder (106, 110). RA'lı hastaların %20-30'unda ANA pozitif saptanmıştır. RF ve ANA pozitif birlikteliği olan hasta bireylerde eklem dışı bulguların görülme olasılığı artar (103).

Romatoid artritli hastalarda sinovyal sıvı analizi tanı koydurucu değildir, ancak ayırıcı tanıda kritik öneme sahiptir. Sinovyal sıvı analizinde enfeksiyöz ajan veya kristal görülebilir. RA'da eklem tutulumunda sinovyal sıvı viskozitesi genelde azalır, protein yoğunluğu artar, glukoz normal veya minimal azalır. Lökosit sayısı 5000/μl -50000/μl arasında olup çoğunlukla nötrofil hakimiyeti vardır (103).

2.2.6. Radyolojik Bulgular

Romatoid artrit tanısında radyolojik bulgular çok önemlidir. Hastalığın erken dönemlerinde el-ayak tutulumunu gösteren eklem grafileri spesifik olmayıp tanı koydurucu değildir. El-ayakta önlü arkalı duruştaki grafilerde ellerde proksimal interfalangial ve metakarpofalangial, ayaklarda ise metatarsofalangial eklemlerine komşu yerlerde periartiküler osteopeni görülür. RA'da eklemlere komşu kemikte erezyon sonucu simetrik olarak eklem aralıkları daralır; sıklıkla triquetrum ve pisiform kemikte başlar. Bu durum RA'da tipiktir. Kontrol altına alınamazsa, geç dönemde eklemlerde subluksasyon ve eklem çizgisinin kaybolması görülür.

Ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans (MR) kemik harabiyetinin erken tespiti ve inflamasyonu direkt grafiden daha erken gösterir. USG ve MR, Baker kistini göstermede değerlidir. Kemik sintigrafisi hastalığın nasıl bir gidişatta olduğunu göstermede faydalı bir görüntüleme yöntemidir, ancak pratikte kullanıma girmemiştir (106, 117).

2.2.7. Tanı Kriterleri

Romatoid artrit sistemik tutulumlarla ilerleyen bir hastalıktır. Bu yüzden direkt tanısını koyacak klinik, radyolojik veya serolojik bir yöntem yoktur. Hastalığın tanısını koymak için klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin ortak değerlendirilmesi gerekir. 1987’de American Collage of Rheumatology (ACR) kriterleri getirilmiştir.

1987 ACR RA Sınıflandırma Kriterleri

1. Sabah tutukluğu (eklem ve çevresinde > 1 saat)
2. En az üç eklemden artrit (PİF, MKF, MTF, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği)
3. En az bir el ekleminde artrit (el bileği, MKF, PİF)
4. Simetrik artrit (1-4 en az 6 hafta+)
5. Romatoid nodül
6. Serumda RF saptanması (normalde < %5)
7. Radyolojik lezyon (erozyon, dekalsifikasyon-el/el bileği) (tanı 4/7 kriter).

Romatoid artrit tanısında uzun süre 1987 ACR kriterleri kullanılmıştır. 2010 yılında ACR’nin tanıdaki yetersizliği nedeniyle, ACR/EULAR (Annual European Congress of Rheumatology) yaptığı ortak çalışma ile yeni sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir (Tablo2) (118, 119).

Tablo 2. 2010 klasifikasyon kriterleri

2010 ACR / EULAR RA Kriterleri	Puan
1-Tutulan eklem sayısı	1
1 orta büyük eklem	2
2-10 orta-büyük eklem	3
1-3 küçük eklem (+/- büyük eklem)	4
4-10 küçük eklem (+/- büyük eklem)	5
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	
2-Seroloji	
RF (-), CCP (-)	0
Düşük titrede (+) RF veya düşük titrede (+) CCP	2
Yüksek titrede (+) RF veya yüksek titrede (+) CCP	3
3-Akut faz reaktanları	
Normal CRP ve normal ESR	0
Yüksek CRP ve yüksek CRP	1
4-Semptomların süresi	
<6 hafta	0
>6 hafta	1
*Büyük eklemler omuzlar, kalçalar, dizler, ayak bilekleridir. *Küçük eklemler el bilekleri, MKF eklemler, PİF eklemler, MTF eklemlerdir. *Düşük pozitif değer, normalin üst katından daha yüksek fakat 3 katından daha az olan değerlerdir. *Yüksek pozitif değer, normalin üst sınırından 3 kat daha fazla olan değerlerdir.	

2.2.8. Tedavi

Romatoid artrit tedavisinde temel amaç erken ve etkili tedavi, tedavinin sürekliliği, eklemleri korumak ve remisyondur. RA'da komplikasyonlar genelde başlangıcından itibaren iki yıl içinde gerçekleşir, bu sebeple erken tanı yapılması ve agresif tedavi başlanması önemlidir. Hastalığın erken döneminde tedaviye yanıt iyidir ancak uzun süre hasta olanlarda tedaviye yanıt az olur. RA'da temel amaç hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Bunu sağlamak için sadece ilaç tedavisi değildir. Yeterli hastayı düzenli bir şekilde takip altına almak gereklidir.

En iyi tedavi şeklini verebilmek için hastayı iyi tanımalıyız. RA ilaçları birinci ve ikinci basamak olarak ayrılır. Birinci basamak olan nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar sadece ağrıyı kesmeye yöneliktir, hastalığın aktivitesine etkisi yoktur. İkinci basamak ilaçlar DMARD gurubu (Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs) ilaçlardır. Bunlar direkt hastalığa etki ederler. Etkisi geç başlar, geç biter. Hastalarda erozyonların çıkmasını önler. Günümüzde bu ilaçlara tanı konulduğu anda başlanması önerilmektedir. Tedavide hastalığın evresi, yaş ve prognostik faktörler önemlidir. Kortikosteroidler her iki grup dışında değerlendirilir. Yani bu hastalıkta (RA) ilaçları üç gruba ayrılabilir; NSAİİ, kortikosteroid ve DMARDS. Kullanılan ilaçların etkisi 6-8 hafta içinde görürüz; etkiliyse tedaviye devam edilir, hastalık remisyona girince ilaç kesilmez en düşük dozda devam edilir ancak bilinen tüm bu ilaçlar hastalığı tam düzeltmez. Bu nedenle RA’da remisyon sırasında da bu ilaçların kullanımına devam edilmesi önerilmektedir (110, 120, 121, 122).

2.3. Sjögren Sendromu

2.3.1. Tanı ve Tarihçe

Sjögren sendromu (SS), etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, dış salgı bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile seyreden, kronik, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalığın başlıca bulguları ağız ve göz kuruluğudur. Bu bulgularla birlikte pek çok organ etkilenebilir. Sjögren sendromu tek başına görülürse primer SS, altta yatan başka hastalıkla beraber görülürse sekonder SS olarak tanımlanılır. Altta yatan hastalıklar genelde RA ve SLE olarak kabul edilmektedir (124).

İlk olarak Polonyalı cerrah Johann Mikulicz Radecki (1892) 42 yaşında ağız ve göz kuruluğu şikayeti ile başvuran bir çiftçide palpasyon ile bilateral parotis ve lakrimal bez boyutlarında artış saptamış ve histolojik olarak yoğun, küçük ve yuvarlak hücre infiltrasyonu dikkatini çekmiş, bu klinik duruma ‘Mikulicz sendromu’ adını vermiştir. 1933 yılında İsveçli bir oftalmolog tezinde sikka bulguları olan hastalarda artritis bulgularını belirtmiştir. İlk olarak keratit ve tükürük bezi büyümesinin (1953 yılında Morgan ve Castleman) birlikte olduğunu belirtmiş ve bu durum ‘keratokonjonktivitis sikka’ olarak tanımlanmış. Daha sonra ise ‘Sjögren sendromu’ daha fazla kabul edilmiştir. SS’i (1965) primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmış, Chisholm ve Mason adlı iki bilim adamı tarafından (1968) yaptıkları çalışmada tükürük bezinin histopatolojik evrelemesi yapılmıştır (125, 126).

2.3.2. Epidemiyoloji

Sjögren sendrom prevalansı %0,5-5 aralığında olup 4. ve 5. dekadlar arası kadınlarda daha sık tanı konulmaktadır. Hastaların %50’si primer SS (pSS) şeklinde bildirilmiştir (126, 127). Türkiye’de yapılan prevalans çalışmasında, primer SS prevalansı, Amerika-Avrupa Uzlaşısı Grubu (AECG, American-European Consensus Group) kriterlerine göre %0,72, Avrupa kriterlerine göre ise %1,56 olarak saptanmıştır. İzmir’de yapılan bir çalışmada, birinci basamak sağlık merkezine (aile hekimliği) başvuran 3000 hastada AECG kriterlerine göre pSS tüm popülasyonda %0,21, kadınlarda %0,38, erkeklerde ise saptanmamıştır. Bu verilere göre Türk toplumunda pSS sıklığının daha az olduğu kanaatine varılmıştır (128, 129, 130).

2.3.3. Etyopatogenez

Sjögren sendromunun etyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamakla birlikte genetik, hormonal ve viral nedenler araştırılmıştır (126). Hastalığın patogenezinde 2 teori ileri sürülmüştür; genetik yatkınlık ve virüslerin yol açtığı otoimmünite. Virüsler (EBV vb.), yüksek düzey interferon a (IFN a) üretimine neden olduğu ve bunun sonucu olarak otoreaktif T lenfositleri ile B lenfositlerin çoğaldığını savunmaktadır. Diğer ileri sürülen teori ise SS'e genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörler ile hastalığın tetiklendiği ve böylelikle hastalığın ortaya çıktığını savunan teoridir. Virüsler çevresel faktörler arasında en ilişkili faktör olduğu düşünülmektedir (HHV-6, HCV, EBV, HIV, HTLV, CMV) (131, 132, 133). Kadınlarda SS'in sık görülmesi ise östrojen hormonunun etkisine bağlanmaktadır (133).

2.3.3.1. Genetik Faktörler

Sjögren sendromunda genetik yatkınlığın etkisi ve HLA ile ilişkisi (HLA-B8, HLADR3 ve HLA-DRw52) çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (127, 135). SS'in aynı ailede iki veya daha fazla fertlerinde bildirilmesi, ikizlerde görülmesi genetik yatkınlığın etkili olduğunu desteklemektedir (127, 136).

2.3.3.2. Virüsler

Sjögren sendromu etyolojisinde virüsler olabileceği ileri sürülmüş fakat kesin ilişki gösterilememiştir. Latent olarak yerleşen virüslerin tükürük bezinde hastalığı tetikleyebileceği düşünülmüş ve özellikle Epstein-Barr virüsü (EBV) ve hepatit C virüsü (HCV) üzerinde yoğunlaşmıştır (137). EBV'ye bağlı hastalık

geçirildikten sonra SS hastalığı gelişmesi ve hasta serumlarında antikor titrelerinin yüksek bulunması EBV'nin etyolojide etkisini düşündürmüştür. Human T-lymphotropic virüs (HTLV) ve Human Immunodeficiency Virus (HIV) etyolojide etkisi olabilecek diğer virüsler olarak düşünülmektedir (138).

2.3.3.3. Hormonlar

Kadınlarda SS erkeklere göre 9 kat daha fazla görülür. Bu farkın cinsiyet hormonlarından kaynaklandığı düşünülmektedir (136, 139). Bir başka çalışmada farelerde östrojen hormonunun B lenfosit gelişimini arttırdığı, otoreaktif B lenfositlerini apopitozdan koruduğu gösterilmiştir (140).

2.3.3.4. Otoantikorlar

Otoantikorlar hem pSS'te, hem de sSS'te bulunur. Anti-Ro ve Anti-La otoantikorları SS'te genelde birlikte görülür ve tanı koymada yardımcıdır. SS'li hastalarında anti-Ro antikorları %60-80, anti La antikorları ise %40-60 pozitiflik gösterir (136, 141).

Anti-Ro ve Anti-La antikorlarının pozitif olmasıyla beraber hastaların üçte ikisinde RF ve antinükleer antikor (ANA) pozitifdir (127). Tüm bu otoantikorlar dışında SS'te alfa-fodrin proteinine, proteozomal yapının üyelerine ve karbonik anhidraz enzimine karşı antikorlarla anti-M3 reseptör antikorları ve antifosfolipid antikorları da saptanmıştır (141, 142). SS'li hastalarda ayrıca poliklonal hipergammaglobulinemi, pSS'li hastaların minör tükürük bezi biyopsilerinde proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6 gibi interlökinlerin varlığı gösterilmiştir (143, 144, 145).

2.3.4. Patoloji

Sjögren sendromunun en önemli özelliği gland dokusunda odaklar (foci) olarak bilinen, tükürük bezlerinde lenfositten zengin fokal mononükleer hücrelerin sayısal artışıdır. Hücre artışında ağırlık CD4+T lenfositlerinde olup makrofaj ve dendritik hücreler de yer alır. Bu yapılar zamanla işlevsel olan glandüler dokunun yerine geçerek tükürük bezinin hipofonksiyonel olmasına neden olur (127, 146, 147, 148).

Tükürük ve gözyaşı bezlerinde bulunan muskarinik M3 reseptörlerine karşı otoantikorlar saptanmıştır. Bu antikorlar agonist bölgelere bağlanıp fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. (149). Ağız kuruluşunu değerlendirmede tanı koydurucu patolojik bulgu, minör tükürük bezi biyopsileri ile elde edilir. Alt dudak orta hattan normal görünümlü mukozadan 5-10 glandi içeren biyopsi alınır. Örneklerde lenfosit infiltrasyonun gösterilmesi ve fokus skoru hesaplanması ile tanı konur. Periduktal veya perivasküler bölgede 4 mm²'lik biopsi alanında yaklaşık olarak 50 lenfosit içeren fokal agregatların sayısı fokus skorunu gösterir (Sınıf 0: normal, Sınıf 1: hafif, Sınıf 2: orta derece mononükleer hücre infiltrasyonu, Sınıf 3: bir fokus varlığı, Sınıf 4: birden çok fokus varlığını ifade eder.) Sınıf 3 ve 4 varlığı SS tanısını kuvvetle destekler bulgulardır (138).

Sonuçta hastalık fizyopatolojisinin birincil hedefi glandüler bezlerinin yıkımı ile son bulan otoimmün bir ekzokrinopati olarak değerlendirilmiştir. Epitelde atrofi ve ilerleyen fibrozis SS'in patogenezeine katkıda bulunmuş olur (150).

2.3.5. Klinik Bulgular

Sjögren sendromu birçok organı tutar, ilk tutulumlar genelde organa spesifik değildir. Hastalığın temel bulguları göz ve ağız kuruluğudur. Hastalık geniş bir tutulum gösterir; otoimmün ekzokrinopati dışında; akciğer, böbrek, deri, karaciğer ve sinir sistemini de tutabilir (151, 152, 153). SS'te klinik belirti veren bulgular glandüler ve ektraglandüler olup klinik bulgular tam olarak altı yılda gelişir (200).

2.3.5.1. Glandüler Bulgular

2.3.5.1.1. Göz Bulguları

Sjögren sendromunda gözdeki en belirgin tutulum şekli göz kuruluğudur. Hastalarda gözyaşı bezi tutulur, buna bağlı olarak göz kuruluğu gelişir. Göz kuruluğu; gözde yanma, olma hissi, kaşınma hissi, kızarıklık, fotofobi (ışığa karşı hassaslık), kum kaçma veya yabancı cisim batma hissi verir. Görme keskinliğinde azalmaya neden olur. Hatta daha da ilerlerse sekonder infeksiyonlar (stafilokok, streptokok), perforasyon ve göz kaybına neden olabilir (144, 154, 155). Tanı için 'Schirmer' testi kullanılır; Whatman kurutma kağıdı her iki alt göz kapağına yerleştirilip 5 dk bekletilir. 5 mm'den az ıslanması gözyaşının azaldığını gösterir. Oküler hasarda korneada floresein testi, konjunktivada Rose Bengal ve lizamin yeşili boya testleri kullanılır. Bir anilin bileşimi olan Rose Bengal boya testi bir damla alt göz kapağına damlatıldıktan sonra kornea ve konjunktiva muayene edilir, boyalı kırmızı noktaların sayımı yapılarak tanı konulmaya çalışılır (138).

2.3.5.1.2. Oral Bulgular

Sjögren sendromunda en belirgin klinik bulgu ağız kuruluğu (kserostomi) olup hastalarda tükürük bezi tutulumuna bağlı olarak tükürük üretimi azalır (156, 157). Ağız kuruluğuna bağlı bazı bulgular belirir; ağızda tat değişikliği, kuru yiyeceklerin yutulmasında zorluk, konuşmada güçlük, diş çürüklerine neden olur. Tükürük miktarının azalması pH değişikliğine, dolayısıyla antibakteriyel etkinliğin kaybolmasına ve bu nedenle dişlerde çürümeye sebep olur. Yüksek oranda tükürük azlığı olan SS'li hastalarda, ağız florasında *St. mutans*, *Lactobacillus spp* ve *C. albicans* artar. Oral mukoza atrofiye gider ve özelliğini kaybeder. Aynı zamanda tat ve koku duyusu da azalır veya bozulur (156, 158).

Primer Sjögren'li hastalarda (%60 oranında) bilateral veya unilateral parotis bezi şişliği görülür. Parotis bezi ağrısız olup lastik kıvamındadır. Hastalarda tükürük akıcılığının azalması nedeniyle taş oluşma riski artar ve bu durum enfeksiyon gelişimine neden olabilir (156, 159). Sekonder SS'te tükürük bezi büyümesi görülmez. Hastalarda LAP görülebilir. Bu durumda lenfomadan şüphelenilmelidir (158, 160).

Tükürük bezlerinin etkinliğini göstermek için siyalometri, siyalografi, sintigrafi, parotis bezinin US görüntülerinin incelemesi ve tükürük sıvısı elektroforezi gibi testler kullanılır. Siyalometri sabah uygulanır, tükürük bezinin uyarılmamış ve uyarılmış şekilde hızını ölçer. Tükürük bezi biyopsisi daha çok alt dudak orta hatta uygulanır ve biyopsi en az 5 minör tükürük bezi içermelidir (138).

2.3.5.2. Ekstraglandüler Bulgular

Sjögren sendromunda ağız ve göz tutulumu dışındaki tutulumlarda 1/3 oranında görülür (124, 161). Klinik olarak hastalarda halsizlik, yorgunluk, ateş, miyalji görülebilir. Sistemik olarak tuttuğu organa göre non-visseral (cilt, artralji, myalji) ve visseral (akciğer, karaciğer, böbrek, gastrointestinal sistem, endokrin, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi) olarak iki gruba ayrılır (162).

2.3.5.2.1. Kas İskelet Tutulumu

Primer SS hastaların kas iskelet bulguları (%54-84) görülmekte olup artropati, simetrik, intermittan, nonerozif ve poliartralji şeklinde karşımıza çıkar. Genelde ayak eklemleri tutulur (163). RF, SS'li hastaların %40'ında pozitif olup genelde eklem tutulumuyla beraberdir. Antisiklik sitruline peptid antikor pozitifliği nadiren görülür (164).

Sjögren sendromunda kas güçsüzlüğü proksimalden başlar distale doğru ilerler; inflamatuvar miyopati şeklinde görülebilir (165). SS hastalarının 1/3'ünde kas ağrısı ve güçsüzlüğü görülür bu şikayetlere rağmen, kas enzimlerinde çok ciddi değişiklikler görülmez (166). Sıkka semptomları ile beraber olan kas zayıflığı ve yüksek kas enzimleri varlığı durumunda altta başka hastalıkların da olabileceğini de akılda tutulmalıdır (167).

2.3.5.2.2. Akciğer Tutulumu

Sjögren sendromunda akciğer tutulumunun yüksek (%75) olduğu bildirilmiştir. En sık tutulum şekli subklinik diffuz interstiyel akciğer hastalığı

şeklindedir (160). sSS'te ve Anti-Ro pozitifliğinde ekstraplandüler belirti ile birlikte akciğer tutulumu daha sık görülür (169, 172).

Akciğer tutulumu çoğu zaman semptom vermeyebilir. SS'te pulmoner lenfoma, bronşektazi, bronşit, bronşiyolit, pnömoni, bronş ilişkili lenfoid doku (BALT) hücrelerinde artış, pulmoner HT, pulmoner fibrozis de görülebilir (171).

2.3.5.2.3. Deri Bulguları

Sjögren sendromunda deri bulguları vaskülitik ve vaskülitik olmayan diye ikiye ayrılabilir. En sık görülen kserozis olup diğerleri reynoud sendromu, kütanöz vaskülit ve annuler eritemdir (167).

Kseroziste önemli bulgu kuru ve pullu deridir. En çok alt ekstremitte ve aksiller bölgede ki cilt tutulur. Ciltteki kuruluğun sebebi hala tam olarak ortaya konulamamış olup tedavide topikal yumuşatıcılar kullanılır. Vaskülitik olmayan diğer cilt lezyonları vitiligo, kütanöz lenfoma, granüloma annulare, kütanöz amiloidozis, eritema multiforme ve nodozum gibi lezyonlardır (173, 176).

Sjögren sendromlu hastaların %5'inde vaskülit semptomları görülür. Anti-Ro pozitif olan vakalarda deri vaskülit sıklıkla beraber görülür. Lezyonlar çoğunlukla küçük damar tutulumunda görülen palpabl purpurik döküntüler şeklindedir. Vasküler tutulum sıklıkla alt ekstremitte izlenmekte olup genellikle lökositoklastik vaskülit, ürtikeryal vaskülit şeklinde karşımıza çıkar. Raynoud fenomeni hastaların %30-40'ında görülüp artrit, vaskülit, pulmoner fibrozis ve ANA ile ilişkilidir (176, 177).

2.3.5.2.4. Böbrek Bulguları

Sjögren sendromunda böbrek bulguları hastaların %5'inde görülür, bu bulgular interstisyel nefrit ve tübüler fonksiyon bozukluğu şeklindedir. İnterstisyel nefrit poliüri, nefrojenik diabetes insipitus, Fanconi sendromu, hipokalemiye neden olabilir (178). Distal tübüler asidoza sebep olup böbrek taşı ve nefrokalsinozise yatkınlık oluşabilir. Bu bulgular ortaya çıkınca erken dönemde tedavi uygulanmalıdır (138).

2.3.5.2.5. Diğer Sistem Tutulumları

Sjögren sendromu gastrointestinal sistemde çeşitli komplikasyonlara neden olur. Farenks ve özefagusta kuruluk ile motilite bozukluğu görülür (201). Kronik atrofik gastrit, hepatomegali, otoimmün hepatit, otoimmün pankreatit ise (IgG4 ilişkili) diğer nadir komplikasyonlardır. Laboratuvar testlerinde çeşitli bulgular görülebilir; karaciğer enzimlerinde artış, alkalen fosfatazda artış, anti-mitokondrial antikor (AMA) pozitifliği görülebilir (158). SS'li hastalarda çölyak hastalığının sık görüldüğü ve HCV pozitif olan hastalarda ise SS'in görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (136).

Sjögren sendromlu hastalarda hematolojik tutulum da (anemi, lökopeni, trombositopeni, monoklonal gammopati, lenfoproliferatif gammopatiler) görülebilir (179). B ve T hücre proliferasyonu nedeniyle lenfoma görülme olasılığı artar. SS'te normal insana göre lenfoma gelişme olasılığı 44 kat fazladır (180, 181, 182). En sık görülen lenfoma ise mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT)'dur (183).

Sjögren sendromunda tiroide yapısal, hormonal anormallikler veya otoantikor oluşumu görülebilir (%10-70) (184).

Periferik, kranial ve santral sinir sistemi tutulumları, işitme kaybı, periferik nöropati görülebilir. Sensorinöral işitme kaybı, fasial sinir tutulumu, mononöropati multiplaks, karpal tunel sendromu, otonom nöropati ve demiyelinizan nöropati gelişebilir (185).

2.3.6. Sekonder Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu başka hastalıklarla beraber görüldüğünde sekonder Sjögren sendromu adını alır. En sık RA ile birlikte olmakla beraber SLE, skleroderma, mikst bağ dokusu hastalığı, primer biliyer siroz, miyozit, vaskülit, tiroidit, kronik aktif hepatit, mikst kryoglobulinemi ile birlikte görülebilmektedir (138).

2.3.7. Laboratuvar

Sjögren sendromlu hastalarda tam kan sayımında anemi ve 1/3'ünde lökopeni görülür. Anemi görülmesi durumunda akla kronik hastalık anemisi veya atrofik gastrit akla gelmelidir (202). Lökositoz durumunda lenfomayı dışlamak gerekir. Trombositopeni durumunda ise SLE olma olasılığı düşünülmelidir. ESH ve CRP yüksekliği SS'e spesifik değildir, hastaların %80'inde ESH yüksekliği görülür (186, 187). Hastalarda otoantikor pozitifliği de görülür. En sık saptanan otoantikor ANA'dır (%70'inde pozitif). RF, anti-La ve anti-Lo da hastalarda pozitif olabilir (186, 188, 189).

Sjögren sendromunda görülen kserostomi tanısında tükürük bezi sintigrafisi, parotis bezi sialografisi, sialometri ve Saxon testi, keratokonjonktivitis sikkada ise Schirmer testi, Rose Bengal testi ve göz yaşı fluorescein kırılma zamanı (gözyaşı bütünlülüğü değerlendirilir) kullanılır (158). SS şüphesi ve tükürük bezi

hacim artışına neden olan diğer hastalıklardan ayırımında tükürük bezi tutulumunu göstermek için tükürük bezi biyopsisi kullanılır (190).

2.3.8. Tanı

Sjögren sendromu başlangıcı spesifik değildir. Hastalık ekstraplandüler bulgular ile başlayabildiği gibi başka hastalıklarda da sekonder göz kuruluğu ve ağız kuruluğu olabileceği için tanı zordur. Zamanla SS hastaları için birçok tanı kriteri getirilmiştir. Son olarak Amerika Romatoloji Derneği, Avrupa grubuyla (2012) ortaklaşa çalışıp yayınladıkları kriterleri gözden geçirip, güncellemiştir (191). Bu kriterler SS tanısında günümüzde en çok kullanılan kriterler olup aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo3).

Tablo 3. Amerikan Romatoloji Birliği Kriterleri (191).

I. Aşağıdaki tanısal testlerden en az 2'sinin hastada görülmesi 1. Anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La'nın serumda pozitif olması veya RF ve ANA titresi $\geq 1:320$ pozitifliği serumda görülmesi 2. Tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik siyalodenit patolojisinde görülmesi. Fokus puanlaması ≥ 1 fokus / 4 mm² Oküler boyanma skorunun ≥ 3 olması ve eşlik eden keratokonjonktivitis sikka klinik bulgusu II. Aşağıdaki bulguların olmaması Daha önce baş ve boyun bölgesine radyasyon tedavisi almak Hepatit C enfeksiyonu Daha sonradan gelişen immün yetmezlik sendromu (HIV gibi) Amiloidoz Sarkoidoz Graft versus host hastalığı IgG4-bağlı gelişen hastalık
* Oküler boyanma puanlaması: Lissamin yeşili ve florosan kullanılarak korneal ve konjonktival zararın göstergesi; Rose Bengal, Schirmer ve göz yaşı kırılma zamanı (BUT) testlerine alternatif olarak geliştirilmiştir.

2.3.9. Ayırıcı Tanı

Sjögren sendromu ayırıcı tanısında göz kuruluğu, parotis bezi hacim artışı, ağız kuruluğu ile giden hastalıklar bulunur. Sarkoidoz, hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, Mikulicz sendromu, amiloidoz, HIV ve HCV enfeksiyonları ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bazı ilaçlar da (beta blokerler, alfa blokerler, levadopa, psödoefedrin, antideprasanlar) benzer semptomlar oluşturabilir. Hastalarda otoantikor ve biopsi ile kesin tanıya gidilmelidir (192, 193, 194).

2.3.10. Tedavi

Sjögren Sendromu çeşitli komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır. Hastalığı tamamen tedavi edecek spesifik ilaç yoktur, bu nedenle tedavi semptomatiktir. Tedavide komplikasyonların erken tanınması hastanın az etkilenmesine neden olur. Bu nedenle hastalar yakın takip altında tutulmalıdır. Tedavide asıl amaç ağız ve göz kuruluğunu gidermeye yöneliktir (195).

Tedavide hasta bilgilendirilir. Hastaların tükürük salgılamasını azaltıcı gıdalardan uzak durması, varsa sigara bırakması gerektiği belirtilir. Tükürük salgısını arttırıcı ilaçlar (pilocarpin, cevimeline), kuru göz tedavisi için de suni gözyaşı kullanılabilir (196, 197).

Sjögren sendromunda görülen myalji tedavisinde hidroksiklorokin artralji, LAP kullanılır (198). Sistemik kortikosteroidler, metotreksat, siklofosfamid ve azatioprin ciddi ekstraplandüler tutulumların tedavisinde kullanılabilir, ancak bu ilaçların SS'teki etkileri tam olarak bilinmemektedir (200).

2.4. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH), Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından (1937) oral ve genital ülserlere eşlik eden hipopiyonlu üveit olmak üzere üç klinik bulguyla beraber tanımlamıştır (203). Behçet hastalığı cilt, eklem, akciğer, damarlar, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi tutan, atak ve remisyonlarla giden kronik bir hastalıktır (204).

2.4.1. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı birçok ırkta görülebilir. Akdeniz'e sınır ülkeler, Asya ülkelerinde daha sık görülür. Avrupa ve Amerika'da daha az görülür. Görüldüğü yerlere bağlı olarak 'İpek Yolu Hastalığı' olarak adlandırılmıştır (205).

Türkiye hastalığın en sık görüldüğü ülke olup yapılan birçok çalışmada epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın yaygınlığı 2-42/10.000 aralığında saptanmıştır. Bu farkın nedeni olarak da coğrafi dağılım ve etnik gruplar olduğu ileri sürülmüştür (203, 204, 206). Başka ülkelerde yapılan prevalans çalışmalarında İran'da 100.000'de 68, Güney Kore'de 100.000'de 30.2, Almanya'da 100.000'de 4.87, Japonya'da 100.000'de 13.5, ABD'de 100.000'de 5.2 olarak bildirilmiştir (203).

Behçet hastalığının sık görüldüğü yaş aralığı 20-40 arasındır. Hastalığın başlama yaşının yapılan çalışmalarda ülkeden ülkeye farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Türkiye'de 30 yaşın altında başlangıç gösterirken Çin, Kore gibi Uzak Doğu ülkelerinde başlangıç yaşının 30'un üzerinde olduğu saptanmıştır (207, 211). Kadın ve erkeklerde görülme sıklığı araştırılmış, bazı çalışmalarda erkeklerde fazla görüldüğü, bazı çalışmalarda ise kadın ve erkeklerde eşit

oranlarda saptanmıştır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmişse de Uzak Doğu ülkelerinde erkeklerde daha sık görüldüğüne işaret edilmiştir (209, 210). Aynı zamanda cinsiyet hastalık prognozunda önemlidir. Kadınlarda genital ülser, eritema nodosum, cilt bulgusu sık görülürken, erkeklerde pustuler lezyon, oküler bulgular, akciğer ve nörolojik bulgular daha ağırlıklıdır (211).

2.4.2. Etyopatogenez

Behçet hastalığı hakkında yapılan çalışmalarda etyopatogenez tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Araştırmacıların kabullendiği ortak görüş genetik olarak yatkın kişilerde dış faktörlerle (bakteriyel, viral, çevresel antijen) hastalığın tetiklenmesidir (212).

2.4.2.1. Genetik Yatkınlık

Behçet hastalığında genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündüren birçok sebep vardır. Ailesel yatkınlık, etnik dağılım, belli coğrafyalarda görülmesi bu düşünceyi destekler. Bazı genlerin BH’ya yatkınlık yaptığı gösterilmiştir (213). HLA-51 ve HLA-B52 alellerini içeren HLA-B5 heterogeni ve HLA-5701 geni BH ile ilişkili bulunmuştur (217). Toplumda görülme sıklığı %50-80 arasında olan HLA-B51, MHC’nin 6. kromozom üzerindeki alel genidir (214, 215, 216).

Behçet hastalığında HLA-B51 dışında MHC lokusu üzerindeki TNF gen polimorfizmi, koagülasyon faktör V, IL-1 (interlökin 1), eNOS (endotelial nitrik oksit sentaz), ICAM-1’in (interelüler adezyon molekölü 1) hastalığın patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir (217, 218).

2.4.2.2. İnfeksiyöz Etkenler

Behçet hastalığında birçok hastalıkta olduğu gibi viral ve bakteriyel ajanlar suçlanmıştır. Herpes Simpleks Tip1'in (HSV) DNA molekül varlığı tükürük ve genital yara örneklerinde yapılan çalışmada gösterilmiştir. Streptococcus sanguinis'un ağızda tekrarlayıcı oral ülseri neden olabileceği düşünülmüş olup oral antibiyoterapi ile oral lezyonların iyileşmesi bu teoriyi desteklemiştir. Ülsere olmayan deri lezyonlarda ise parvovirüs B19 saptanmıştır (219, 220).

Behçet hastalığında enfeksiyöz ajanların insan proteinleri ile benzerlik gösterdiği ve çapraz reaksiyon gösterdiği düşünülmektedir [HSP60 (Heat shock proteins) ve HSP65 ortak proteinler]. Yukardaki etkenler dışında EBV, CMV, Varicella-zoster virüs (VZV), Helicobacter pylori, Mycoplasma, hepatit virüsleri BH'da rol alabilecek diğer muhtemel enfeksiyöz ajanlardır (205, 212).

2.4.2.3. İmmünolojik Değişiklikler

İmmün sistemin tanımlanmasıyla birlikte BH'da immünolojik bozukluklar anlaşılmaya başlanmıştır. BH'da inflamatuvar yanıtta artış görülür; proinflamatuvar sitokinler olan TNF alfa, IFN gama, IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, çözünür IL-2R, IL-18 serum ve/veya plazma düzeylerinde artış saptanmıştır (214).

Paterji testi cilt duyarlılığını saptamada kullanılır. Aynı zamanda BH immunopatogenezi hakkında da bilgi verir. Paterji testinde ortalama 24-48 saat sonra gecikmiş tip hipersensitivite görülür. Erken dönemde kronik enflamasyona benzer şekilde nötrofil birikimi ile giderken geç dönemde nötrofillerin yerine T

lenfositleri ve makrofajlar geçer. Bu olaylar BH'nın patogenezinde doğal ve kazanılmış bağışıklığın da rol aldığını göstermektedir (215, 221, 222).

Behçet hastalığı alevlendiğinde Th1 ve Th2 hücrelerindeki artış immun reaksiyon varlığını gösterir. Supresör T hücrelerinde disfonksiyon görülür ve B hücre aktivasyonu sonucu IL-1, IL-6, IL-10 sitokinleri artar. Bunun sonucunda poliklonal B hücre aktivasyonu gözlenir. Bu olaylar nötrofillerde fonksiyon kapasitesini arttırır. Sonuçta BH'da proinflamatuvar mediyatörlerden IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IFN-gama ve TNF-alfa'yı üreten Th1 lenfosit sayısında artış görülür (223, 224, 225, 226).

Behçet hastalarının tüm lezyonların erken döneminde nötrofil infiltrasyonu görülür. Bu sebeple myeloperoksidaz ve süperoksit dismutaz gibi faktörler salınır ve bunun sonucunda sitokin üretimi artar (214). BH'larında B hücre sayısının aynı kaldığı fakat fonksiyonel aktivitesinde değişiklik olduğu gösterilmiştir (227).

2.4.2.4. Otoimmunité

Behçet hastalığı otoimmun hastalıklara benzerlik gösterir. En iyi bilinen otoantikor anti-endotelyal hücre antikoru (AEHA) olup BH'da %18-50 arasında pozitiflik görülür. AEHA'nın başta vasküler tutulum yaptığı düşünülmektedir (212, 228). Bunların yanı sıra alfa-tropomyozin, alfa-enolaz ve kinektin gibi otoantijenlere karşı gelişen antikorlar da gösterilmiştir (229, 230, 231). ANCA ve antikardiolipinin antikorları BH'ya eşlik etmediği bildirilmiştir (232).

2.4.2.5. Koagülasyon ve Endotelyal Aktivasyon

Vasküler tutulum BH'larının %40'ında görülmekte olup tromboz oluşumuyla diğer vaskülitlerden ayrılır. Tutulum sırasında ilk olarak endotel hasarı oluşur ve fibrinolitik sistem inaktivasyonu ile tromboz gelişir. Yapılan çalışmalarda BH'nın vasküler tutulumunda kilit nokta endotel hasardır. Vasküler endotelyal hücre hasarı koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olur bu da tromboz gelişimine ve fibrinolitik sistemin bloke olmasına sebep olur. BH'larında von Willebrand faktör, trombomodülin ve E-selektin serum düzeyleri yüksek saptanmıştır (205, 233). Serumda endokan düzeyi, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombomodulin ve E- selektinin artışının hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (234). VEGF, özellikle makrofaj, nötrofil ve endotelyal hücrelerden salgınır; BH'da artan TNF alfa, IL-6 ve IL-8'in VEGF'i artırıcı özelliği bulunmaktadır. Ayrıca VEGF ile tetiklenen neovaskularizasyonun hastalığın kronikleşmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (235).

Behçet hastalığının etyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. Bunun sebebi etyopatogeneizde birçok faktörün rol almasıdır. Sonuç olarak ailesel ve genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel birtakım etkenler başta enfeksiyöz ajanlar gibi çeşitli antijenik uyarıların etkisiyle immun yanıtın tetiklendiği ve özellikle T hücrelerinin aktif olması sonucu çeşitli sitokinlerin üretilip bırakıldığı, bırakılan sitokinlerin de endotel hücresi, nötrofil ve monosit aktif olmasına sebep olarak enflamatuvar süreci başlattığı ileri sürülmüştür (236).

2.4.3. Klinik Bulgular

Behçet hastalığı başta oral aftlar olmak üzere, genital ülser, gastrointestinal, ürogenital, sinir ve kardiyovasküler sistem tutulumuyla giden çeşitli organ tutulumlu kompleks bir hastalıktır (205). Klinik gidişat coğrafik alanlar ve etnik gruplara göre farklılıklar gösterir. Yaş ilerledikçe hastalığın alevlenmeleri azalır (263). BH'da laboratuvar bulguları spesifik değildir. Bu nedenle klinik tutulum seyrine göre (1990 yılında belirlenen kriterler) tanı konulur (237).

2.4.3.1. Oral Ülserler

Oral ülserler genelde hastalığın diğer semptomlarından yıllar önce ortaya çıkar ve hastalık süresince görülür (238). Oral ülserler yuvarlak şekilli, keskin eritematöz kenarlara sahip, sarı-gri renkli psödomembran ile örtülü olup skar bırakmadan iyileşir. En sık dil ve yanak mukozası gibi nonkeratinize bölgelerde görülür (239). Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) tanı kriterlerine göre BH'da oral aftın bir yıl içinde en az üç kez tekrar görülmesi gerekmektedir (234).

Morfolojik olarak oral ülserler majör, minör ve herpetiform ülserler olmak üzere üç gruba ayrılır. En sık görülen ise minör ülerdir (%80-85'inde görülür). Skar bırakmadan iyileşir. Majör ülserler daha derin yerleşir ve skar bırakabilir. Herpetiform ülserler ise yüzeyseldir, daha geniş yerleşir ve skar bırakmaz (240, 241, 242).

2.4.3.2. Deri ve Mukoza Belirtileri

Hastaların yaklaşık %85'inde deri bulguları görülür. Eritema nodozum benzeri lezyonlar, süperfisiyal tromboflebit, papülopüstüler lezyonlar görülebilir.

Eritema nodozum kadınlarda daha sık (hastaların yarısında) izlenmekte olup özellikle alt ekstremitelerde görülen ağrılı, mor renkli şişliklerle karakterizedir. Lezyonlar ülserleşme görülmez ve 2-3 haftada skar bırakmadan, çoğu pigmentasyon bırakarak iyileşir (242, 243).

Papülopüstüler lezyonlar papül şeklinde başlar, 24-48 saat sonra püstüle dönüşür. Seyrek görülen deri ülseri genelde yüz, boyun, göğüs, sırt bölgesinde görülür ve skar bırakarak iyileşir (244). Papülopüstüler lezyonlar sıklıkla folikülit ve akne vulgaris ile benzerlik gösterir. Üst ve alt ekstremitelerde lokalize olan lezyonlar BH için daha spesifiktir (241).

Yüzeyel tromboflebit eritemli, hassas, lineer yerleşimli subkutan nodüller şeklinde görülür. Yer değiştirebilir ve erkeklerde daha sık görülür. Palpasyonla ven içi trombozu fark edilir (245).

Mizaguchi ve arkadaşları (246) Sweet sendromu benzeri lezyonları BH'da saptamıştır. Klinik seyrinde ağrılı, eritemli plak ve püstül, ateş, lökositoz izlenebilir (247).

Blobner tarafından (245, 248) bulunan paterji testi deride aşırı duyarlılığı saptamak için kullanılır ve BH tanısında önemlidir. Aynı kolun iki ayrı noktasına 20 gauge steril bir iğne ile 45 derece açıyla, 5 mm derinliğe girilir (1937). 24-48 saat sonra uygulama yerinde papul veya püstül gelişimi testin pozitif olduğunu gösterir, endürasyon olmadan eritem olması durumunda ise testin sonucu negatif kabul edilir. Paterji testi pozitifliği bölgeden bölgeye değişir. Erkeklerde paterji

pozitifliği daha sık olup hastalığın şiddetiyle ilişkisizdir (242, 249). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu paterji testinin sensitivitesini %58, spesifitesini ise %90 olarak saptamıştır (250). Paterji test pozitifliği diğer cilt hiperaktif hastalıklarında da (atopik dermatit, piyoderma gangrenozum vb) görülebilir (245).

2.4.3.3. Eklem Tutulumu

Behçet hastalığında eklem tutulumu %40-70 (sıklıkla diz eklemi tutulur) arasında görülmekte olup artrit veya artralji şeklindedir, genellikle deformite bırakmadan iyileşir. BH'da artrit, oligoartrit ve poliartrit şeklinde simetrik veya asimetrik iyileşme gösterir (245, 251). Artrit atakları sırasında CRP, lökosit, ESH gibi inflamatuvar belirteçler yükselir. LDH ve eklemde protein düzeyi osteoartritli hastalara göre daha yüksektir. Sinovyal sıvıda sitokinlerden özellikle IL-8 artışı görülür (245, 252, 253).

2.4.3.4. Kardiyovasküler Tutulum

Behçet hastalığında kardiyak tutulum nadir olup valvül lezyonları, miyokardit, perikardit, endomyokardiyal fibrozis, perikardit, intrakardiyak tromboz, koroner vaskülit görülmüştür (245, 254).

Behçet hastalığı her tip damarın tutulumuyla seyreden bir vaskülitir, ancak vasküler tutulum %25 oranında görülür. Vaskülit erkeklerde daha sık görülür ve mortalitesi daha yüksektir. Hem venöz hem de arteriyel tutulum görülür. Behçet hastalığında venöz tutulum arteriyel tutulumdan daha sık görülmekte olup derin ven trombozu (DVT) ve yüzeysel tromboflebit şeklindedir. Yüzeysel tromboflebit sıklıkla alt ekstremiteyi tutar, deri altında ağrılı nodositeler şeklinde kendini gösterir ve tıkanma şikayetleri ile bulgu verir (255). Arteriyel tutulumda

gözlenmekte olup sıklıkla aort, pulmoner arter ve femoral arter etkilenir. Tuttuğu arterin lokalizasyonuna bağlı olarak klinik belirti verir (245, 255, 256).

Behçet hastalığında morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni pulmoner arter tutulumudur (257). Ateş, terleme, hemoptizi, öksürük, nefes darlığı görülür. Hastalarda tanı genelde geç konmakta olup ilk olarak antikoagülan başlanmalıdır. Bu da kanama riskini artırır. Tedavide çoğunlukla kortikosteroid ve immunsupresifler kullanılır (244, 258).

2.4.3.5. Sinir Sistemi Tutulumu

Behçet hastalığında santral sinir sistemi tutulumu periferik sinir sistemi tutulumundan daha sık olup erkeklerde tutulum oranları daha sıktır. Santral sinir tutulumu parankimal ve nonparankimal olarak ikiye ayrılır (259).

Beyin sapı, hemisferler ve spinal bölgede parankimal tutulum görülür. Hastalarda sıklıkla ataksi, disartri, baş ağrısı, hemiparezi klinik bulgularını verir, ancak tutulum bazen asemptomatik olabilir (260). BH'da beyin hemisferlerinin tutulumu multipl skleroz benzeri klinik tabloya neden olur. Parankimal Nörobeçet sendromu (NBS)'nda inflamatuvar meningoensefalit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tanı MR ve BOS incelemesiyle konur (260, 261). NBS'de nonparankimal tutulum da serabral tutulum ve anevrizma görülebilir. Tromboz en sık superior sagittal sinüste, anevrizma ise nadiren karotis ve vertebral arterde görülür (262, 263). BH'da periferik sinir sistemi tutulumu mononöritis multipleks, Gullian-Barre Sendromu, otonomik nöropati şeklinde de görülebilir (264).

2.4.3.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Behçet hastalığında gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu bölgeden bölgeye farklı klinik bulgular verir. Uzak Doğu ve batıda GİS tutulumu daha sık görülürken, Orta Asya'da daha seyrek tutulum görülür (265). BH, gastrointestinal sistemde oral bölgeden anüse kadar her bölgeyi tutabilir. En sık tutulan bölge ileum, çekum ve kolon, en az tutulan bölge ise midedir. Ayırıcı tanıda Crohn hastalığı ve kolitis ülseroza düşünülmelidir (266, 267, 268).

Klinik olarak karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma, kabızlık, melena gibi belirtiler görülebilir. (265). BH'da oral tutulumda ülser, odinofaji veya farinks obstrüksiyonu; özafagus tutulumunda ülserler veya striktürlere bağlı disfaji; mide, duodenum, ileum ve jejunum tutulumunda ise ülserasyon görülür. Klinikte gastrit, peptik ulkus, inflamatuvar barsak hastalığı veya apandisit taklit edebilir (268).

2.4.3.7. Ürogenital Sistem Tutulumu

Behçet hastalığında oral ülserden sonra en sık görülen tutulum şekli genital ülserlerdir. Ancak böbrek tutulumu nadirdir. Genital tutulumda erkeklerde penis shaftı, glans bölgesi, skrotum tutulur; kadınlarda ise vulva ve intravajinal bölge tutulumu görülür (237, 269).

Böbrek tutulumu (erkeklerde böbrek tutulumu daha sıktır) amiloidoz, glomerulonefrit, renovasküler tutulum şeklindedir. Nefrotik sendrom saptandığında akla amiloidoz gelmelidir. Renovasküler tutulum genellikle oklüzyon şeklindedir. Epididimit ve orşit de klinik seyirde izlenebilir; genelde ateşle beraber olur. Mesane tutulumunda hematüri görülür (270, 271, 272).

2.4.3.8. Göz Tutulumu

Behçet hastalığında göz tutulumu sık görülmekte olup erkeklerde daha sık ve şiddetlidir (273). Gözde ön üveit, arka üveit ve panüveit şeklinde tutulum izlenir. İnflamasyon çoğunlukla bilateral panüveit veya retinal vaskülit şeklinde olur (274). Akut dönemde ön segment tutulur ve bulanık görme, ağrı, fotofobi ve lakrimasyon şikayetleri görülür. Kronik dönemde yüzen cisimler, fotofobi ve kırmızı göz bulgularına rastlanır. Arka segment tutulumu genelde kötü prognoza işaret eder ve kalıcı görme kaybına neden olabilir (275, 276). Atakların tekrarlanması körlüğe, kalıcı retinal hasara, vitreüste opasitelere, sekonder katarakta sebep olabilir (245).

2.4.4. Laboratuvar Bulguları

Behçet hastalığında spesifik laboratuvar bulguları yoktur; tanı klinik gidişata göre konur. Hastalığın aktivitesiyle paralel olmayan ESH ve CRP yükselmesi görülebilir. IgG, IgA ve IgM düzeyleri genellikle yüksektir (277). Rutin laboratuvar testleri organ fonksiyonları hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Karaciğer enzimlerinde yükseklik ilaca bağlı veya trombozdan (Budd-Chiari Sendromu gibi) dolayı olabilir. Böbrek fonksiyon testlerinin bozulması akla amiloidoz, glomerülonefrit, renal ven trombozunu getirir (278, 279). HLA-B51 Behçet hastalarında sıklıkla pozitif saptanır ve hastalığın tanısal zorluğunda tanı koymak için kullanılır (280). BH'da ANA ve anti-ds-DNA pozitif olabilir. Vasküler tutulum olduğunda ANCA-IgM pozitif olabilir (281).

2.4.5. Tanı

Behçet hastalığında 1990 yılında ISG tanı kriterleri kurul kararıyla getirilmiştir. Behçet hastalığı ISG tanı kriterleri:

- a) Tekrar görülen oral aftlar: Son bir yıl içerisinde en az 3 defa tekrarlayan (minör, majör veya herpetiform) doktor veya hastanın tanımladığı ülserasyon,
- b) Tekrar görülen genital ülserasyon: Doktor veya hastanın tanımladığı ülserasyon veya skatris,
- c) Göz bulguları: Göz doktoru tarafından tanı konulmuş enflamatuvar bir göz hastalığı (ön üveit, arka üveit, vitreusta hücre varlığı veya retinal vaskülit),
- d) Deri bulguları: Eritema nodozum benzeri lezyon, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar, akneiform lezyonlar (post adelesan olmayanlar ve steroid tedavisi almayanlarda),
- e) Paterji pozitifliği: Uygulamadan sonra 24–48 saat içinde doktor tarafından yorumlanması ile testin pozitif görülmesi halinde

Oral ülserasyonlar başta olmak üzere diğer klinik bulgulardan en az ikisinin görülmesi hastalık tanısında yetirlidir. Oral ülserlerin beraberinde diğer klinik bulgulardan birinin görülmesi halinde ‘inkomplet Behçet’ hastalığı tanısı konulur (208).

2.4.6. Tedavi

Behçet hastalığı tedavisinde amaç diğer otoimmün hastalıklar gibi hastaların yaşam kalitesini yüksek tutmaktır. Tedavi organ tutulumuna, hastalığın

şiddetine ve cinsiyete göre düzenlenir. Nörolojik tutulumda agresif tedavi önerilmektedir.

Tedavide başlıca kullanılan ilaçlar kortikosteroid, kolşisin, talidomid, NSAİİ ve antikoagülanlardır (245).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında Ağustos 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında yapıldı. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran romatoid artrit, Sjögren sendromu ve Behçet hastalığı tanısı konulmuş takipli erişkin hastalardan kan ve idrar örnekleri, hastaların onayı alınarak toplandı. Kontrol grubu için örnekler Genel Dahiliye polikliniğine başvuran hastalardan seçildi. Toplam 120 hastadan 240 örnekte (120 kan+120 idrar) BKV incelemesi yapıldı. Örneklerdeki BKV nükleik asitleri RT-PCR yöntemiyle araştırıldı. CBC tüpünde gelen kan örnekleri 4000 rpm'de 6 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum ve idrar örnekleri steril pipet uçları kullanılarak steril burgulu kapaklı ependorflara aktarılıp numaralandırıldı, çalışma gününe kadar -20°C'lik derin dondurucuda saklandı.

Çalışmamızın etik kurulu onayı Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan alınmıştır (sayı/karar no/toplantı tarihi:15/22/16.11.2017). Proje FÜBAP tarafından maddi olarak desteklenmiştir.

3.1. Kullanılan Malzemeler

- Steril biyokimya idrar tüpü
- EDTA'lı CBC tüpü
- 2 cc'lik steril eppendorf tüpü
- 1000 µl'lik pipet ucu
- Santrifüj cihazı

- -20°C'lik derin dondurucu örneklerin toplanması ve saklanması aşamasında kullanıldı.

3.1.1. DNA İzolasyonu Sırasında Kullanılanlar

- 1000 µl'lik filtreli pipet ucu
 - 100 µl'lik filtreli pipet ucu
 - 1-10/10-100/100-1000 µl'lik pipet ucu ile uyumlu otomatik pipet
 - 2 cc steril eppendorf tüpü
 - Eppendorfların ısıtılmasına uygun 72°C sıcaklığa ayarlanabilen kuyucuklu termostat (inkübatör)
 - Mikrosantrifüj cihazı
 - Absolut etanol (%99,9)
 - Sınıf II biyogüvenlik kabini
 - Viral nükleik asit izolasyon kiti (Artus BK Virus QS-RGQ Kit (24), V1)
- DNA izolasyonu sırasında kullanıldı.

3.1.2. Kit İçeriği

- BK Virüsü RG (Rotor gene) Master (Mavi, 8 x 12 reaksiyon)
- BK Virüsü RG Mg-Sol (Sarı, 400 µl)
- BK Virüsü RG QS1 (Kırmızı, Kantitasyon standardı, 200 µl, 1×10^4 kopya/µl)
- BK Virüsü RG QS2 (Kırmızı, Kantitasyon standardı, 200 µl, 1×10^3 kopya/µl)

- BK Virüsü RG QS3 (Kırmızı, Kantitasyon standardı, 200 µl, 1 x 10² kopya/µl)
- BK Virüsü RG QS4 (Kırmızı, Kantitasyon standardı, 200 µl, 1 x 10¹ kopya/µl)
- BK Virüsü RG IC (Yeşil, Dahili kontrol, 2 x 1000 µl)
- Water (PCR grade) (Su (PCR sınıfı)) (Beyaz, 1000 µl)

3.1.3. Bizim Tarafımızdan Tedarik Edilen Reaktifler ve Ekipmanlar

- Real-Time PCR enstrümanı
- DNA izolasyon kiti
- Filtreli steril pipet uçları
- Strip Tüpleri ve Kapakları, 0,1 ml, 72 kuyulu rotor ile kullanım için
- Pipetler
- Vorteks karıştırıcı
- 2 ml reaksiyon tüpleri için rotorlu tezgah santrifüjü
- Cycling Green ve Cycling Orange için floresans kanallı Rotor-Gene Q MDx, Rotor-Gene Q veya Rotor-Gene Aleti
- Rotor-Gene Q MDx/Rotor-Gene Q yazılım versiyon 1.7.94 veya üstü (Rotor-Gene 6000 yazılım versiyonu 1.7.65)
- Soğutma bloğu (Yükleme Bloğu 72 x 0,1 ml Tüp, kat. no. 9018901 veya Yüklem Bloğu 96 x 0,2 ml Tüp, kat. no. 9018905)

3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

- Hastalara nasıl idrar örneği verilmesi gerektiği anlatıldı. İdrar örnekleri steril biyokimya tüplerine alındı. Daha sonra idrar örnekleri 2 cc'lik eppendorf

tüplerine alınıp numaralandı ve çalışma yapılana kadar -20°C’de saklandı. Aynı hastaların kan örnekleri CBC tüplerinde toplandı, daha sonra alınan kan örnekleri 4000 devirde 6 dakika vortekslelendikten sonra üst süpernatant 2 cc’lik eppendorf tüpüne alındı ve idrar örnekleri gibi numaralandırılıp -20°C’de saklandı.

- DNA İzolasyonu;
- *Artus* BK Virüsü RG PCR kitinde kullanılmak üzere topladığımız insan serum ve idrarından 400 µl başlangıçta alındı, daha sonra viral nükleik asit saflaştırma için çalışmaya başlandı.
- Nükleik asit ekstrasyonundan sonra PCR’a hazır hale getirmek için EZ1 DSP Virüs Kiti (CE-IVD-işaretli *EASYartus*) hemen kullanıldı.
- Ekstraksiyon etkinliği için (DNA/RNA verimi açısından) taşıyıcı RNA kullanıldı.
- Üretici firmanın önerileri doğrultusunda DNA ekstraksiyonu QIA Symphony SP System cihazında yapıldı.

3.3.1. Dahili Kontrol

- Dahili kontrol (BK Virüsü RG IC); hem DNA izolasyon prosedürünü hem de olası PCR inhibisyonunun kontrolü için kullanıldı
- Bu uygulama için dahili kontrolü 1 µl izole DNA’ya 0,1 µl oranı olacak şekilde dahili kontrol eklendi. Örneğin EZ1 DSP Virüs Kitini kullanırken viral nükleik asitlerin izole 70 µl Elüsyon Tamponu (AVE) içinde yapılırsa başlangıçta dahili kontrolden 7 µl eklenmelidir ki oranın 0,1 µl olmasını sağlamış oluruz.
- Dahili kontrol ve taşıyıcı RNA doğrudan izolasyona eklenmez

3.4.1. Başlamadan Önce Yapılanlar:

- Soğutma bloğu (Rotor-Gene Q Aletinin aksesuarı) 2–8°C aralığında (çalışmaya başlamadan önce) soğutuldu
- Her kullanımdan önce tüm reaktifler tamamen çözüldü. Homojen olması için de karıştırıldı (tekrarlanan yukarı- aşağı pipetleme veya hızlı vorteksleme ile) ve kısa süre santrifüje edildi (5-10 saniye)
- Dahili kontrol sonradan izolasyona eklendi

i İşlem:

- 1) 240 tane PCR tüpü, soğutma bloğunun adaptörlerine yerleştirildi
- 2) **Master Mix (karışım)** Hazırlanma şekli (120 kan serumu+ 120 idrar örneği için) dahili kontrol DNA izolasyonunu kontrol etmek ve PCR inhibisyonunun önlenmesi için kullanıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Master Mix hazırlanması

Örnek sayısı	1	240
BK Virüsü RG Master	7 µl	1680 µl
BK Virüsü RG Mg-Sol	3 µl	720 µl
BK Virüsü RG IC	0 µl	0 µl
Toplam hacim	10 µl	2400 µl

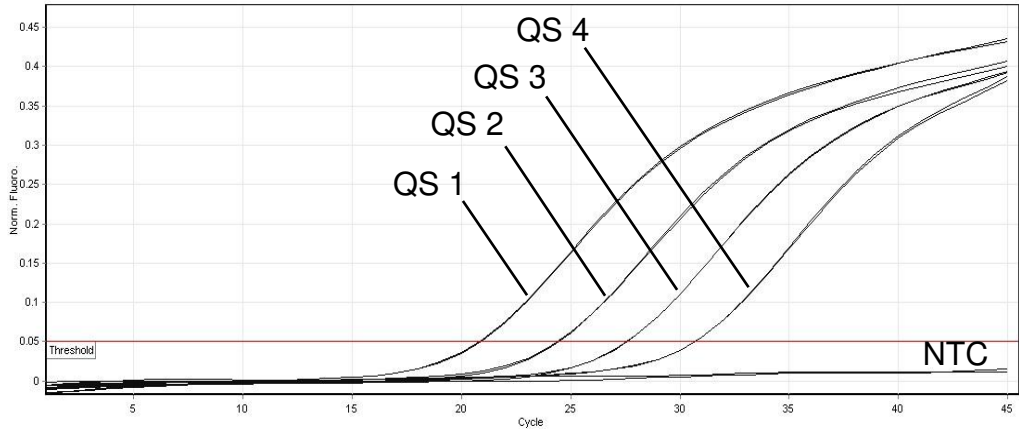
Tablo 5. PCR tahlilini hazırlama

Örnek sayısı	1	240
Master karışım	10 µl	her birinden 10 µl
Örnek	15 µl	her birinden 15 µl
Toplam hacim	25 µl	her birinden 25 µl

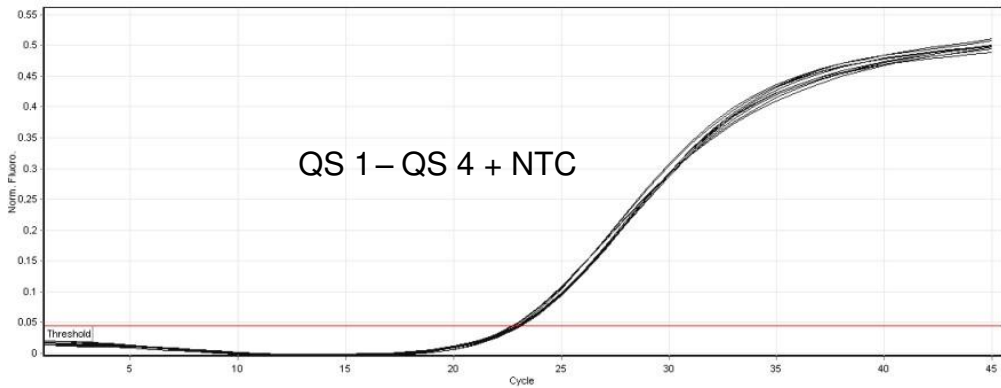
- 3) Her PCR tüpüne master karışımdan (mix) 10 µl pipetlendi. Sonra elüsyon (izole) yapılmış örnek DNA'sından 15 µl eklendi (Tablo 5). Buna karşılık olarak kantitasyon standartlarının (BK Virüsü RG QS 1–4) hepsinden 15 µl pozitif kontrol olarak ve 15 µl su (Su, PCR sınıfı) negatif kontrol olarak kullanıldı.
- 4) PCR tüpleri kapatılıp kilitleme halkasının (Rotor-Gene Aletinin aksesuarı) tüplerin çalışma sırasında yanlışlıkla açılmasını önlemek üzere rotorun üstüne yerleştirildi
- 5) BKV DNA saptamak için Rotor-Gene Q MDx/Rotor-Gene Q yazılım protokolüne uygulandı.

ii Sonuçların Yorumlanması

Pozitif ve negatif PCR reaksiyonları örnekleri Şekil 6 ve Şekil 7’de verilmiştir



Şekil 6. Kantitasyon standartlarının (BK Virüsü RG QS 1–4) floresans kanalı Cycling Green içinde saptanması. NTC: Şablon kontrolü yok (negatif kontrol)



Şekil 7. Kantitasyon standartlarının (BK Virüsü RG QS 1–4) eş zamanlı amplifikasyonu ile dahili kontrolün (IC) floresans kanalı Cycling Orange içinde saptanması. NTC: Şablon kontrolü yok (negatif kontrol)

Floresans kanalı Cycling Green içinde bir sinyal saptanır ise analizin sonucu pozitifdir; örnekte BK virüsü DNA'sı saptandığı anlamına gelir.

Floresans kanalı Cycling Green içinde herhangi bir sinyal saptanmaz, fakat Cycling Orange kanalında dahili kontrollerimizden bir sinyal belirebilir ise bu

sonuç örnekte saptanabilir miktarda BK virüs DNA'sı olmadığını gösterir, hastanın (örneğin) negatif olduğu varsayılır.

Negatif kontrolün PCR sırasında negatif sonuç vermesi PCR inhibisyonu (heparin vb) olmadığını gösterir.

Cycling Green veya Cycling Orange kanallarında sinyal saptanmaz ise negatif veya pozitif test olarak yorumlanamaz; sonuç anlamsız olarak değerlendirilir.

3.5. İstatiksel Analiz

Romatoid artrit, Sjögren sendromu, Behçet hastalığı olan hastalardan alınan serum ve idrar örneklerinde BKV varlığı Real time PCR sonucunda elde edilen bulgular ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı, $p < 0,05$ istatiksel olarak anlamlı yorumlandı.

4. BULGULAR

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Kliniği ve Genel Dahiliye Kliniğine başvuran hastalardan Ağustos 2017-Ağustos 2018 tarihleri arasında toplanan kan ve idrar örneklerinde yapıldı. Romatoloji Kliniğinde tanısı konmuş romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu (BH) ve Behçet hastalığı (BH) olanlardan her grupta 30 hasta olacak şekilde rastgele gruplar oluşturuldu. RA hasta grubu 15'i biyolojik ilaç kullanan 15'i ise biyolojik ilaç kullanmayan hastalar olacak şekilde toplanmıştır. Genel Dahiliye Kliniğinden herhangi bir romatolojik hastalığı olmayan ve immun sistemi baskılanmamış sağlıklı 30 kişi kontrol olarak seçilmiştir.

Çalışma gruplarında elde ettiğimiz demografik verilere göre kontrol grubunun yaş ortalaması $43,03 \pm 19,43$, RA grubunun $54,33 \pm 12,03$, SS grubunun $50,76 \pm 10,29$, BH grubunun ise $42,63 \pm 10,88$ 'tü. Yaş ortalamasında RA hasta grubu ile kontrol grubu ve BH grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). BH ve SS hastaları ile kontrol grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Kontrol grubu hastalarında 13 erkek, 17 bayan hastadan; RA grubunda 10 erkek 20 bayan; SS hastaları grubunda 1 erkek 29 bayan; Behçet hastaları ise 12 erkek 18 bayan bulunmaktadır. Cinsiyete göre dağılımda SS grubu ile diğer gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Romatolojik hastalığa bağlı herhangi bir organ tutulumu olan hastaların diğer gruplar ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Gruplardan örnekler toplanırken son iki haftada kinolon türevi antibiyotik alıp almadığı sorgulandı, çünkü kinolonlar BKV'ye etkili antibiyotikler olarak

zikredilmektedir (282). Gruplar son 2 haftada kinolon türevi antibiyotik alımı açısından değerlendirildiğinde fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Demografik veriler **tablo 6’da** gösterilmiştir

Tablo 6. Demografik veriler

	Kontrol grubu (n=30) (Grup1)	Romatoid Artrit (n=30) (Grup2)	Sjögren Sendromu (n=30) (Grup3)	Behçet Hastalığı (n=30) (Grup4)
Yaş	43,03±19,43 ^a	54,33±12,03	50,76±10,29	42,63±10,88 ^a
Cinsiyet (E/K)	13/17 (%43/%56)	10/20 (%33/%66)	1/29 b (%3/%96)	12/18 (%40/%60)
Hastalık süresi (Yıl) (Min-Max)	0,0±0,0 ^c	8,23±4,76 ^c (2-19)	7,1±6,05 ^c (1-30)	10,30±8,56 ^c (2-30)
Hastalığa bağlı organ tutulumu (Var/Yok)	0/30 ^d (%0-/%100)	3/27 ^e (%10/%90)	10/20 (%33/%66)	17/13 (%66/%33)
Son 2 haftada kinolon türevi ilaç kullanımı (Var/Yok)	0/30 ^f (%0-/%100)	1/29 ^f (%3/%96)	2/28 ^f (%6/%93)	2/28 ^f (%6/%93)

a $P<0.05$ Grup 1-2, Grup 2-4 (ANOVA test, post ANOVA, Tukey B test)

b $X^2=14,28$, $P<0.05$ (Grup 3-1,2,4) (Ki-kare, fischer exact Ki-kare)

c $P>0.05$ (ANOVA test, post ANOVA, Tukey B test)

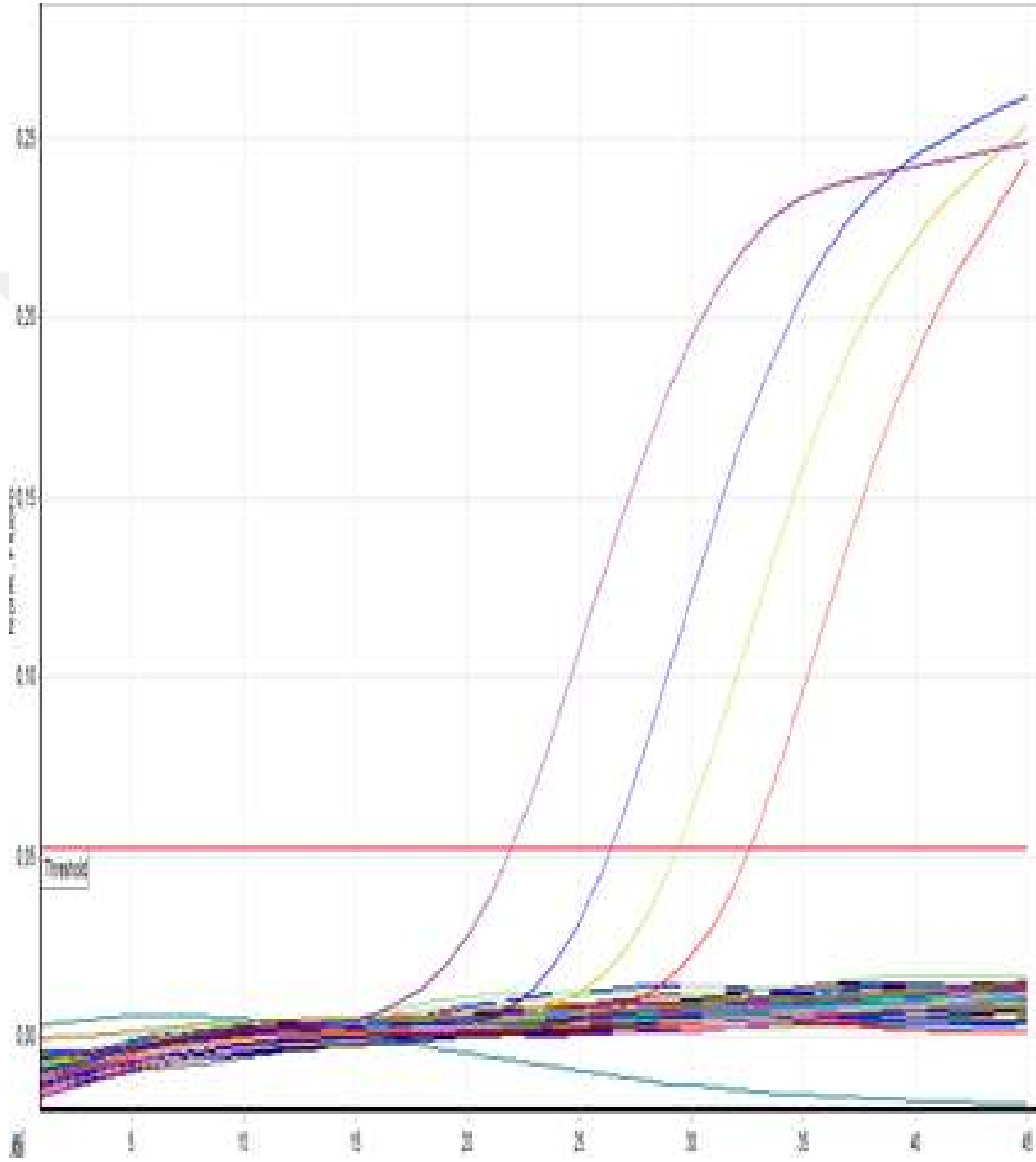
d $X^2=30,76$ $P<0.05$, (Grup 1-2,3,4) (Ki-kare, fischer exact Ki-kare)

e $X^2=30,76$ $P<0.05$ (Grup 2-3,4) (Ki-kare, fischer exact Ki-kare)

f $X^2=2,29$ $P>0.05$ (Ki-kare, fischer exact Ki-kare)

BK virüsü Real Time PCR’la çalışıldı. Hastanemiz rutin mikrobiyoloji laboratuvarında BK virüs araştırılması sadece kan ve idrarda çalışılıyordu. BKV izolasyon cihazında (QIAgility izolasyon cihazı) 96 tane idrar + 96 tane kan + 24 tane idrar ve 24 tane kan örneği olmak üzere toplam 240 örnek çalışıldı (İzolasyon cihazının en fazla alabileceği örnek sayısı 96 olduğundan). Sonra rotor gene cihazında RT-PCR yapıldı.

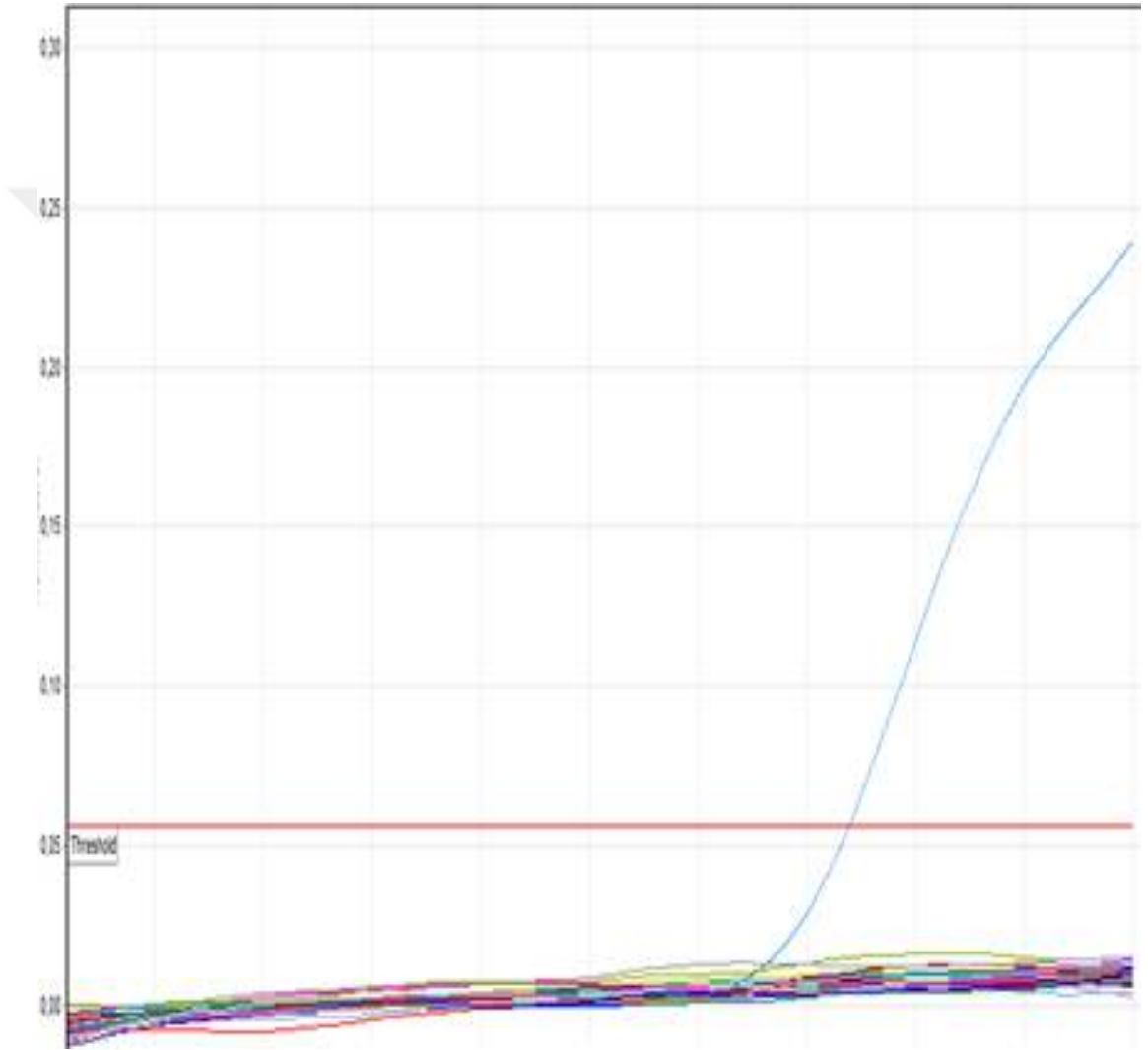
Tüm grupların kan örneklerinin incelenmesinde RT-PCR’ında BKV negatif bulundu. Aşağıdaki şekilde ilk 96 hastanın plazma RT-PCR, standart derivasyonların (ST) sonucu görülmektedir. ST’lar cihazın doğru kurulup kullanıldığının göstergesidir (Şekil 8).



Şekil 8. Hasta plazmalarının (1-96 arası) ve standart derivasyonların (ST1-4) Real Time PCR sonuçları (Pozitif olanlar ST’dir).

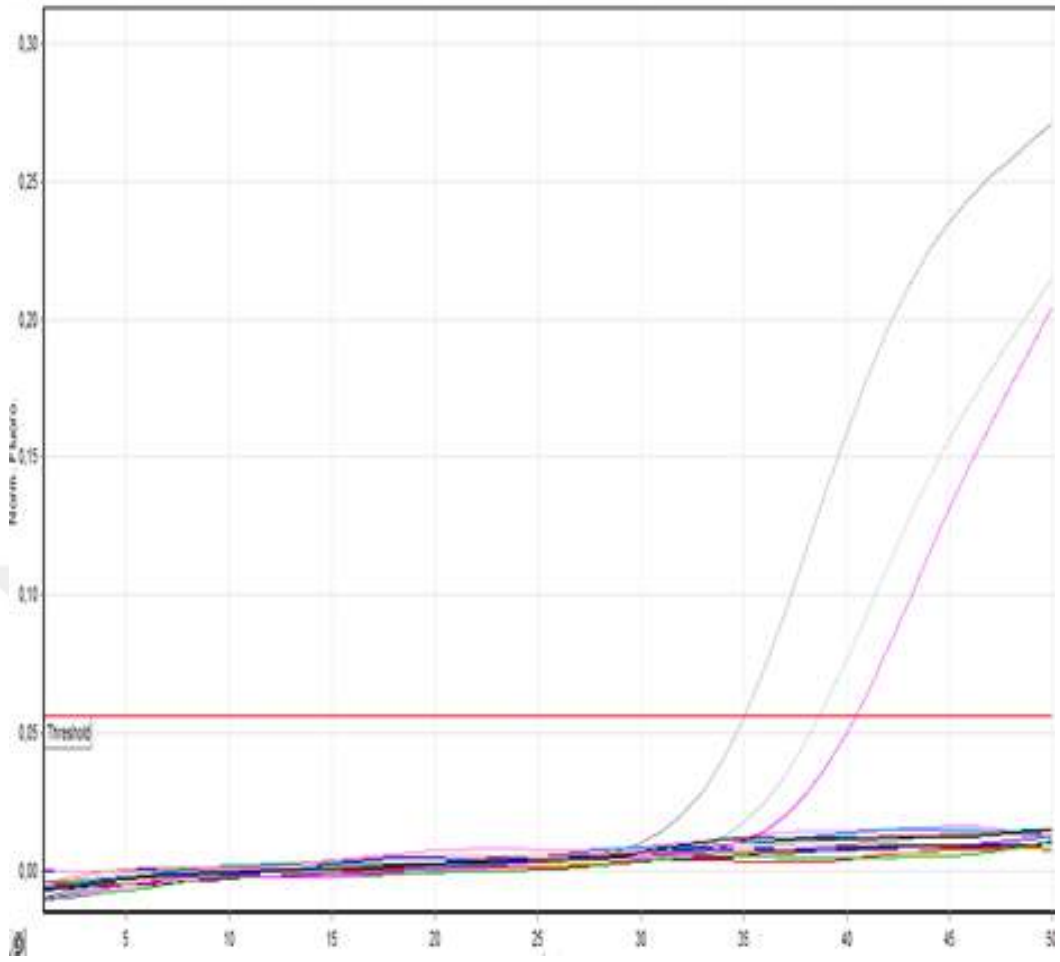
Şekildeki kırmızı düz çizgi thereshold'u, sigmoidal eğriler ise ST' leri göstermektedir. Threshould, floresans ölçümünün arka planında oluşan ışımadan fark edilebilir derecede yükseldiği eşik değeri olarak tanımlanır.

Kontrol grubundaki 30 idrar örneğinin 1'inde RT-PCR'da BKV pozitif saptandı. Aşağıdaki şekilde kontrol grubundaki idrar RT-PCR sonuçları bulunmaktadır (Şekil 9).

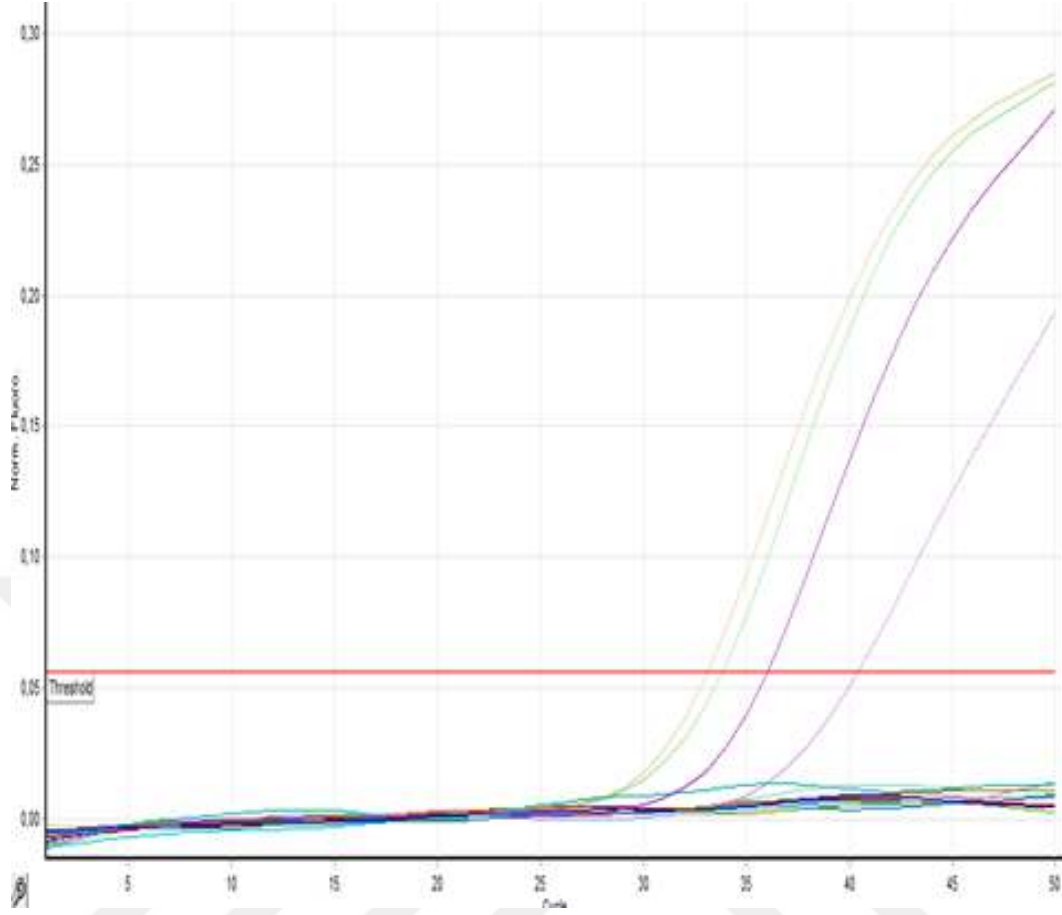


Şekil 9. Kontrol grubu 30 hastanın idrar Real Time PCR sonuçları.

Romatoid artrit tanısı almış 30 hastanın idrar RT-PCR'ında 7 hastada BKV pozitifliği tespit edildi. RA'lı hastalarda biyolojik ilaç kullanan hastaların idrar RT-PCR'ında 3 hastada pozitiflik saptandı (Şekil 10), biyolojik ilaç kullanmayan hastaların idrar RT-PCR'ında ise 4 hastada pozitiflik belirlendi (Şekil 11). Kontrol grubu ile RA'lı (biyolojik ilaç kullanan ve kullanmayan) hastaların toplam verileri kıyaslandığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). RA'lı hastalarda biyolojik ilaç kullanan ve biyolojik ilaç kullanmayan hastalardan elde edilen veriler kıyaslandığında ise istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Biyolojik ilaç kullanımının BKV seroprevelansında değişikliğe neden olmadığı kanaatine varılmıştır.

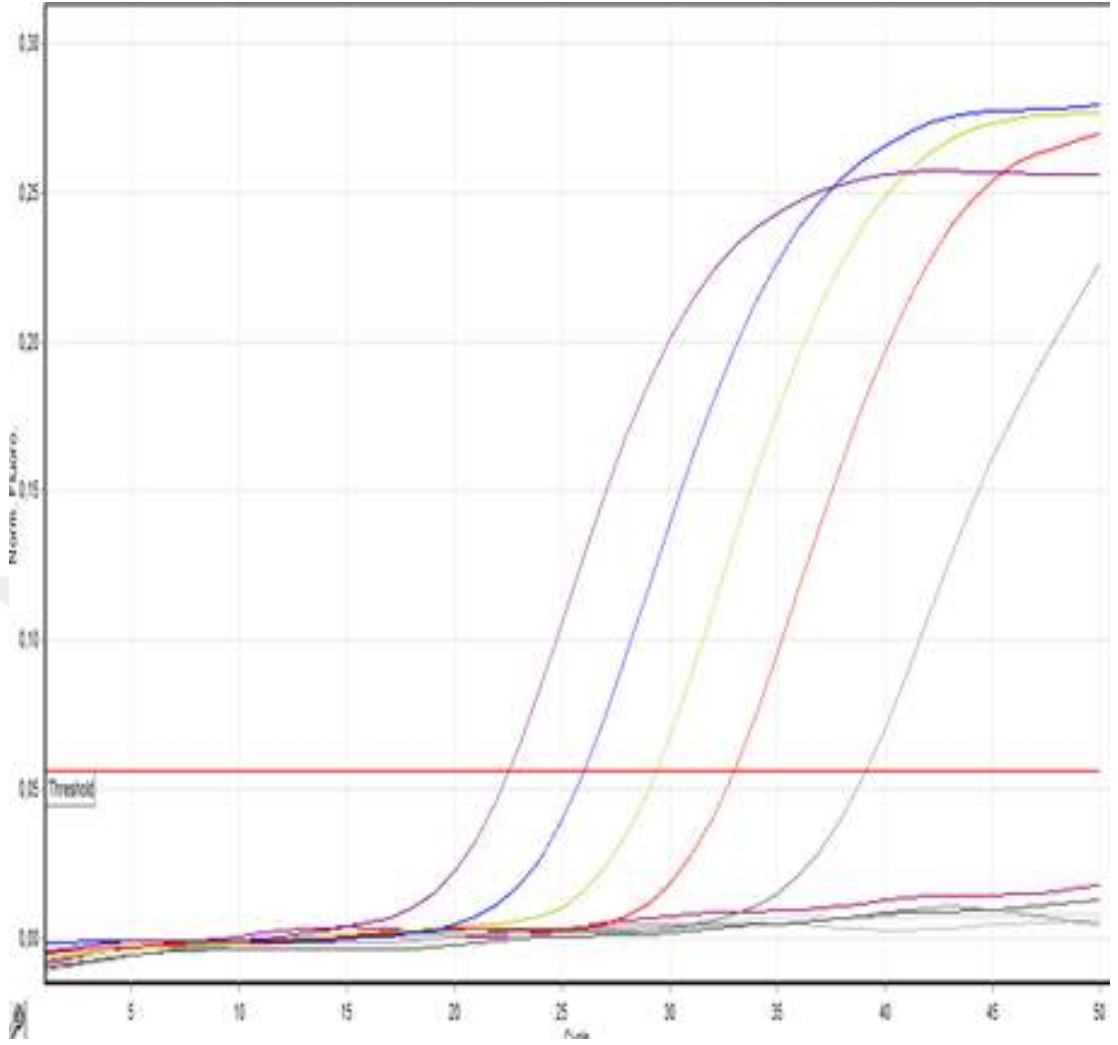


Şekil 10. Romatoid Artrit hastası biyolojik ilaç kullanan 15 hastanın idrar Real Time PCR sonuçları.

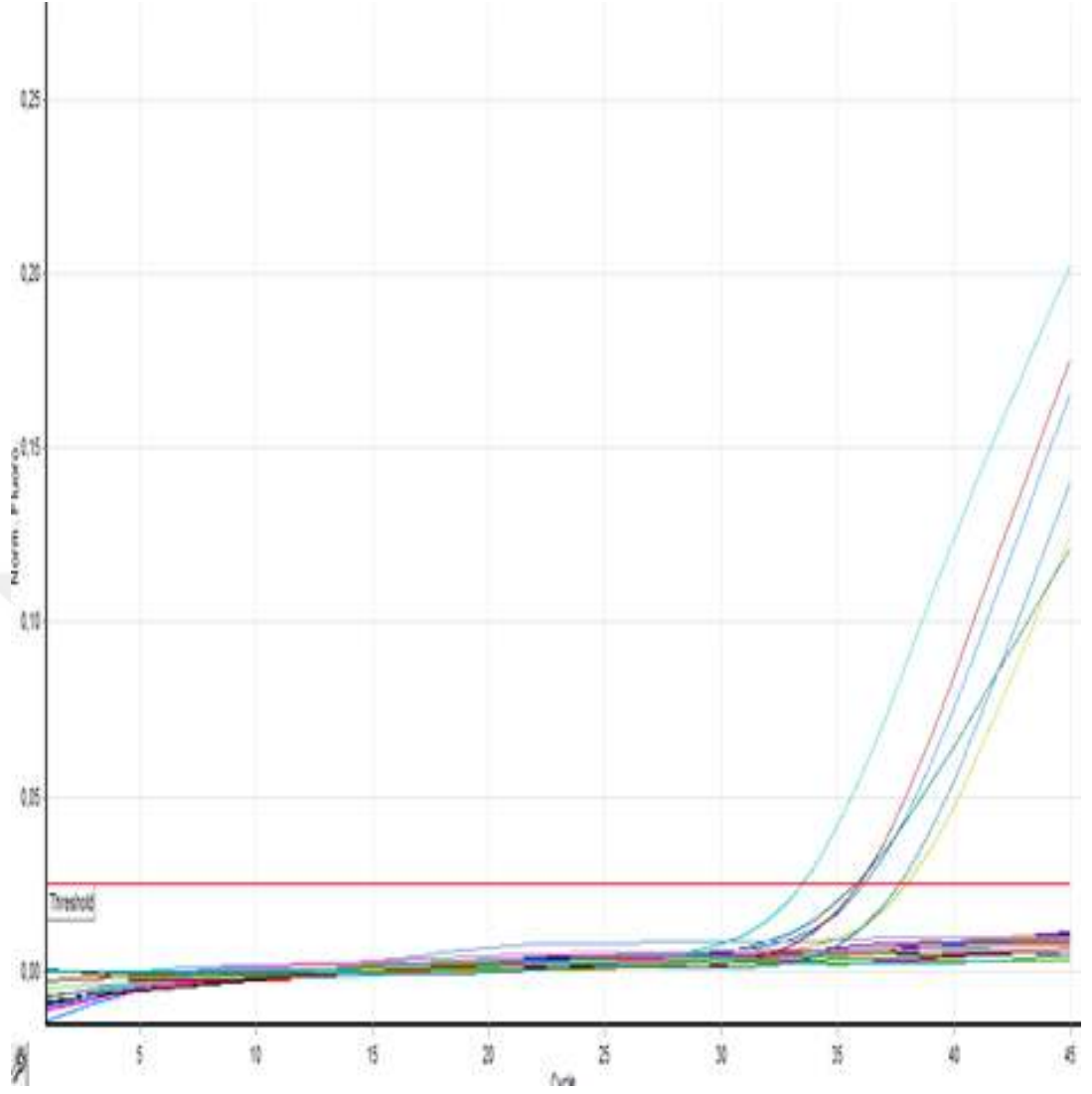


Şekil 11. Romatoid Artrit hastası biyolojik ilaç kullanmayan 15 hastanın idrar Real Time PCR sonuçları.

Sjögren Sendromu tanısı almış 30 hastanın idrar RT-PCR'ında 7'sinde BKV pozitifliği saptandı (Şekil 12, 13). Kontrol grubu ve SS'li hastalardan elde edilen veriler kıyaslandığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p<0.05$).

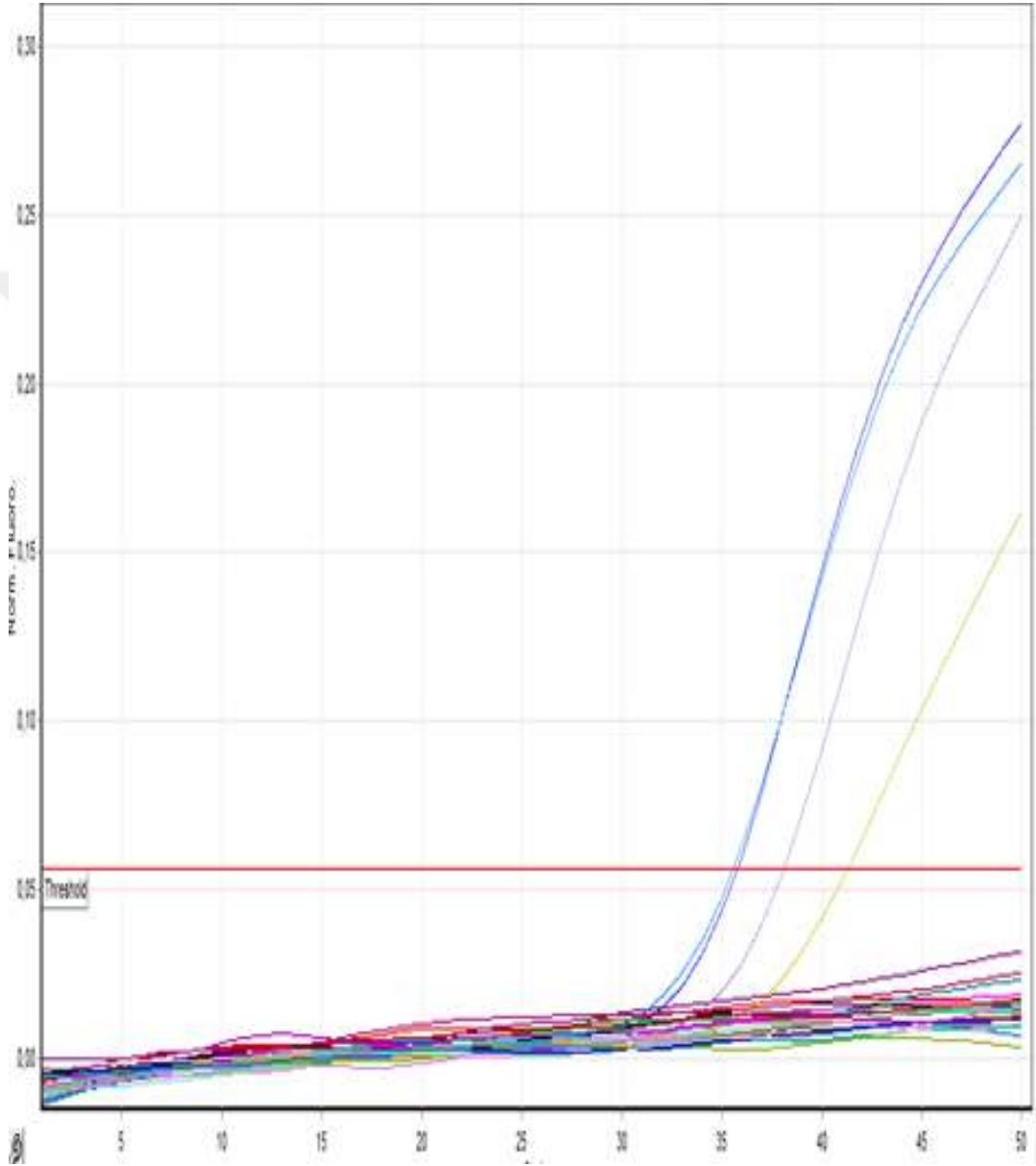


Şekil 12. Sjögren sendromu hastası 6 hastanın idrar ve standart derivasyonların (ST1-4) Real Time PCR sonuçları.



Şekil 13. Sjögren Sendromu hastası 24 hasta grubunun idrar Real Time PCR sonuçları.

Behçet hastalığı tanısı almış 30 hastanın idrar RT-PCR'ında 4 hastada BKV pozitifliği saptandı (Şekil 14). Kontrol grubu ve BH grubunda elde edilen veriler karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 14. Behçet hastası 30 hastanın idrar Real-Time PCR sonuçları.

BKV pozitif hastaların dağılımı tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. BKV pozitif hastalık gruplarında dağılımı

	Kontrol grubu (n=30) (Grup1)	Romatoid Artrit (n=30) (Grup2)	Sjögren Sendromu (n=30) (Grup3)	Behçet Hastalığı (n=30) (Grup4)
İdrar BKV PCR (-/+)	1/29 ^a (%43/%56)	7/23 (%33/%66)	7/23 ^a (%33/%96)	4/26 (%40/%60)
Plazma BKV PCR (-/+)	0/30 ^b	0/30 ^b	0/30 ^b	0/30 ^b

a $X^2=6,38$ $P<0.05$ (Grup 2-1,3) (*Ki-kare, fischer exact Ki-kare*)

b $X^2=1,017$ $P>0.05$, (*Ki-kare, fischer exact Ki-kare*)

5. TARTIŞMA

BK virüsün içinde yer aldığı Polyomavirüsler; zarfsız, ikozahedral kapsitli DNA virüslerdir (283). BKV, *Papovaviridae* familyasında, *Polyomavirus* alt grubunda yer almaktadır (284). BKV 1970'li yıllarda S. Gardner tarafından bulunmuştur (285). Seroepidemiyolojik çalışmalarda yetişkinlerin %80-90'ından fazlasında seropozitiflik saptanmıştır (286). Ülkemizde yapılan çalışmada, BKV seroprevalansı %78,5 olduğu görülmüştür (287). BKV'nin bulaşma yolu yakın temas, solunum yolu, oral ve perinatal yoldur. Çoğu insan BKV ile çocukluk döneminde karşılaşır; yüksek seropozitifliğin nedeninin bu olduğu düşünülmektedir (288, 289).

İnsanda primer infeksiyon (asemptomatik veya semptomatik) sonrasında BKV böbreklerde ve B lenfositlerde latent olarak kalır. BKV ile ilişkili hastalıkların AIDS, lösemi, organ nakli gibi immun sistemin baskılandığı durumlarda ortaya çıktığı bilinmektedir (290, 291, 292). BKV seronegatif bir hastaya BKV seropozitif bir hastadan organ nakli yapıldığında alıcı hastada ciddi komplikasyonlar görülebilir (293). BKV'nin üreter tıkanıklığı, hemorajik sistit, nefropati, pnömoni, retinitis, meningoensefalit yaptığı gösterilmiştir (294). Böbrek nakilli hastaların %80'inde BKV virüsü görülür ve bunların %5-10'unda da BKV ilişkili nefropati gelişir. BKV ilişkili nefropati gelişen renal tıpx'li hastaların %15-45'inde ise greft kaybı olduğu görülmüştür (295, 296, 297, 298).

BK virüsü idrar, dışkı, kan ve beyin omurilik sıvısı örneklerinden tespit edilebilir. BKV viral yükü idrarda, plazmanın 1000 katı oranındadır (299, 300). BKV'de replikasyon sırasında viral genom, 6 protein kodlar; bu proteinler 3 gen bölgesi tarafından sentezlenir (erken gen bölgesi, geç gen bölgesi ve kodlanmayan

gen bölgesi). Erken gen bölgesi tarafından sentezlenen proteinler viral replikasyon ve geç bölge genlerinin oluşmasına neden olur. Geç genler ise viral kapsidin oluşumundan sorumludur. Kodlanmayan bölge ise genlerin transkripsiyonunu kontrol eder (18, 19).

BK virüsü ürogenital bulgular ve meningeal bulgularla birlikteliği dışında pek araştırılmayan bir etkindir. Bu çalışmada BKV'nin romatoid artrit, Sjögren sendromu ve Behçet hastalığı ile birlikteliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Pubmed, Turkmedline, Google Akademik veri tabanında BKV ve romatolojik hastalık birlikteliği 'BKV and Rheumatology, BKV and Behçet, BKV and Sjögren sendromu, BKV and Romatoid artrit' anahtar kelimeleri yazılarak araştırıldı. Türkiye'de bu konuda hiç çalışma yapılmadığı, Dünya'da ise nadir birkaç çalışma olduğu görüldü. Ulaştığımız bilgilere göre Türkiye'de romatolojik hastalıklarda BKV yaygınlığının araştırıldığı ilk çalışmadır.

BK virüs tanısında virüs izolasyonu ve serolojik tanımlama sık kullanılmaz. Nükleik asit çoğaltma yöntemi ise sıklıkla kullanılır, özellikle PCR tanıda spesifiktir (301). Bu nedenle çalışmamız RT-PCR ile yapılmıştır.

Rekvig ve ark. (302) 1989 yılında yaptıkları çalışmada 5 tavşana BKV enjekte etmiş, 2 tavşanda anti-dsDNA antikoru ürettiğini saptamışlardır.

Chang ve ark. (303) 1996 yılında Tayvan'da Sistemik lupus eritematosus, Romatoid artrit, Sjögren sendromu ve polimiyozit hastalarının idrarında Southern Blot PCR ile polyomavirüs araştırmış, hastaların %40'ında JCV pozitif saptanmış, JCV pozitif hastaların %15'inde de BKV'nin de pozitif olduğu görülmüştür. Uzun süre immunsupresif kullananlarda JCV pozitifliğinin daha sık görüldüğü

bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da 90 romatolojik hastanın 18'inde (%20) RT-PCR'la BKV pozitifliği saptandı.

Sundsfjord ve ark. (304) 1999 yılında yaptıkları çalışmada SLE'li hastaların patogeneğinde polyomavirüslerin rolünü araştırmışlardır. Kırkdört hastanın idrar örneğinde BKV ve JCV çalışılmış, 7 (%16) örnekte BKV DNA, 5 (%11) örnekte JCV DNA saptanmıştır. BK virüsünün görülme sıklığı SLE hastalarının, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde farklı olduğu bulunmuştur. JCV'de ise bu anlamlı fark gösterilememiştir. SLE'li hastalar immunsupresiflerle BKV virüsünün ilişkisini saptamak için bir yıllık takibe alınmış ve her bir ilaç grubu ile (kortikosteroidler, azatiopürin, siklofosfamid ve metotreksat) anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Bendixsen ve ark. (305) 2000 yılında yaptıkları çalışmada BKV ve JCV VP1 sekanslarını, SLE hastaları ile gebe kadınların idrarında araştırmışlar. 21 SLE hastasının 100 idrar örneğinde ve 75 sağlıklı gebe hastadan elde edilen idrar örneklerinde agaroz jel yöntemiyle yapılan çalışmada sağlıklı bireyler ile SLE hastalar arasında VP1 sekans ilişkisi anlamlı bulunamamıştır. Sağlıklı gebe kadınlarda BKV VP1 DNA'sı hamileliğin üçüncü döneminde saptanabilmiştir.

Viallard ve ark. (306) 2005 yılında yayınlanan olgu sunumunda 4 yıl önce SLE tanısı konulmuş 38 yaşında kadın hasta; ateş, titreme ve baş ağrısı ile hastaneye başvurmuş. Hastanın laboratuvar incelemesinde lökosit ve sedimantasyonun arttığı görülmüş. Hastanın beyin BT'si normal, BOS PCR'ında ise JCV pozitif saptanmıştır. Hastanın çekilen MR'ında ventriküler dilatasyon görülmüş. Bu bulgular sonucunda hastaya amoksisilin ve asiklovir tedavisi

başlanmıştır. Hastanın 10 gün içinde ateş ve meningeal durumu düzelmiş, yapılan PCR'da BOS'da JCV'nin negatif olduğu saptanmıştır.

Colla ve ark. (307) 2007 yılında yaptıkları çalışmada SLE nefriti olan hastalarda BKV prevelansını saptamak için kan ve idrar örnekleri RT PCR ile çalışılmış; 40 hasta ve 29 kontrolde yaptıkları çalışmada nefritli hastaların %32'sinin idrarında (13/40) BKV, kanda ise hastaların %15'inde (6/40) BKV saptanmış. Kontrol grubunda kanda %13.8 BKV (4/29), idrarda ise %17.2'sinde (5/29) BKV saptanmıştır. Kontrol grubu ve SLE hasta grubu viremi ve virüri açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. SLE'li hastalarda BKV pozitifliği ise immunsupresif tedavi alan hastalarda steroid tedavisi alan hastalara kıyasla daha sık görülmüştür.

Lu ve ark. (308) 2008 yılında BK virüsü ile SLE'li hastaların klinik, laboratuvar bulguları ve ilaçlar arasında ilişki olup olmadığını belirlemeye yönelik çalışma yapmışlardır (RT-PCR ile). Doksanbeş SLE hastası ile 32 sağlıklı gönüllüden idrar örnekleri alınıp çalışılmış ve iki grup arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır. SLE'li hastalar içerisinde BK virüsü (+) olanlarda trombositopeni pozitif olanlar negatif olanlara göre 18 kat daha fazla görülmüş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Viral yükü yüksek olan hastalarda yükü düşük olan hastalara göre trombositopeni görülme sıklığı riskinin de anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. SLE'li hastalarda BKV reaktivasyonu güçlü immunsupresif tedavi ile ilişkili bulunmuştur. Trombositopenik hastalara anti-BKV ilaç tedavisi uygulandığında trombosit sayılarının hızla düzeldiği gözlenmiştir.

Rianthavorn ve ark. (309) 2012 yılında SLE'li 50 çocuk hastada (9 erkek, 41 kız) BK ve JC virüsünü çalışmış; JC virüsü %16, BK virüsünü ise %32 olarak saptamışlardır. JC ve BK virüsünün normal popülasyona göre daha yüksek olduğu savunulmuştur. Yüksek doz siklofosfamid kullananlarda da JC virüsünün arttığı gösterilmiştir.

Gupta ve ark. (310) 2014-2016 yılları arasında yaptıkları çalışmada SLE'li (4 ile 18 yaşları arası) 32 pediatrik hastanın (26 kız, 6 erkek) idrar ve kan örnekleri 3.-6. ve 9.-12. aylarda toplanıp çalışmaya alınmış. Numuneler RT-PCR ile çalışılmış. Çalışmaya alınan 32 hastanın 13'ü 12 aylık takip programına tam uymuştur. Doksan yedi idrar örneğinin 9'unda, 96 kan örneğinin 10'unda BKV pozitif bulunmuştur. Bu çalışma süresince hastalarda BK virüsü %28 (9/32), BK viremi ise %22 (7/32) olarak saptanmıştır. Hastaların 4'ünde hem viremi hem de virüsü, 3 hastada sadece virüsü, 5 hastada sadece viremi saptanmış. 32 hastanın sadece 1'inde mikroskopik hematüri görülmüştür. BKV reaktivasyonunu yapan ilaç veya laboratuvar kaynaklı yanlış pozitiflik belirlenememiştir.

Melis ve ark. (311) 2018 yılında yayımlanan çalışmalarındaki olguda 40 yaşından beri tedavi gören (azatiopürin ve 2 yıldır medrol) 60 yaşında SLE'li kadın hasta alt ekstremitelerde güçsüzlüğü ve kişilik bozukluğu şikayetiyle hastaneye başvurmuş. Yapılan beyin MR'ında frontal ve parietal lobda hiperintensite saptanmış. Hastaya yapılan beyin biyopsisinde demiyelinizasyon ve eozin boyamasında histiyositik ve atipik hücreler görülmüştür. Şikayetlerin nedeni sol frontal biyopsisinde PCR çalışılmış ve BKV (+) bulunmuş. Hastanın tanısı viral olduğu için palyatif tedavi uygulanmıştır.

Petter ve Moens (312) yazdıkları derlemede polyomavirüslerin (BKV) bir tavşana enjekte edilmesi halinde DNA'ya karşı anti-dsDNA sentezlendiğini gözlemlemişlerdir. Viral DNA bağlayan proteinlerin konak hücre DNA'sına bağlandığı ve otoimmün süreci tetiklediğini saptamışlardır. Bu olayın sadece genetik olarak otoimmuniteye yatkın hayvanlarda değil, sağlıklı hayvanlarda da gözlemlendiği tespit edilmiştir. Viral bağlayıcı proteinlerin immunojenik olduğu, DNA ve nükleozomlara immunojenik potansiyel kazandırdığını saptamışlardır. Ayrıca reaksiyonun T hücrelerinin kompleksi antijen olarak kabul etmesiyle başladığı savunulmuştur.

Reploeg ve ark. (313) 2001 yılında BK virüs hakkında yaptıkları derlemede otoimmün hastalıklarla olan ilişkisinden bahsedilmiş. SLE, RA ve polimiyozit ile bağlantılı olduğu düşünülmüştür. Bu konuda geniş çaplı araştırma yapılması gerektiği önerilmiş, aynı zamanda neoplazi ile ilişkili olabileceğine değinmişlerdir.

Josephson ve ark. (314) 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında Romatoid artrit tedavisinde kullanılan leflunomidin, renal allograft hastalarında BK virüs enfeksiyonu üzerindeki etkisini araştırmış, Renal biopsi ile kanıtlanmış 26 BKV nefropatili hastaya leflunomid tedavisinden 6 ay sonra yapılan serum ve idrar PCR'ında 22 hastada ($p<0.01$) BK viral yükünün azaldığını tespit etmişlerdir. İdrar kreatinin seviyesinin stabil olduğu, leflunomidin BK nefropatisinde etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Iwakura ve ark. (315) HTLV-I'in kronik artrit ve myelopati gibi hastalıkların etyolojisinde yer aldığını öne sürmüşlerdir. Virüsün patogenezdaki rolünü açıklamak için HTLV-I taşıyan transgenik fareler üretilmiş, fareler 2-3

aylık iken RA benzeri kronik artrit geliştiğini gözlemlemişlerdir. Bu olay kronik artrit etyolojisinde HTLV-I'in rolü olduğu düşüncesini kuvvetlendirmiştir.

Whittemore ve ark. (316) 2015 yılında yayınladıkları olguda yer alan 55 yaşında romatoid artritli erkek hastada artmış serum kreatini ve dispne saptamışlar. Hastanın öyküsünde Sjögren sendromu, kronik böbrek rahatsızlığı ve hipertansiyon yer almaktadır. Hasta 6 yıldır mikofenolat mofetil ve takrolimus kullanıyormuş. Hastanın idrarında hematüri ve proteinüri saptanmamış ve ultrason bulguları normal bulunmuştur. Hastaya meropenem başlanmış, ancak böbrek fonksiyonları tedaviye rağmen bozulmaya devam ettiğinden ilaç toksisitesi düşünülüp ilaçları kesilmiş, buna rağmen böbrek fonksiyonları bozulmaya devam etmiştir. Bunun üzerine hastaya böbrek biyopsisi yapılmış, yapılan mikroskopik incelemede BKV tipi hücre değişikliği saptanması üzerine serum ve idrar BKV PCR yönünden incelenmiş. Her ikisinde de BKV saptanmıştır. Hastaya intravenöz immunglobulin, siprofloksasin ve leflunomid başlanmış ve sonuç şifa ile sonlanmıştır.

Calderon ve ark. (317) 2014 yılında yayımlanan çalışmalarında HIV pozitif iki hasta ve böbrek transplantasyonlu bir hastanın tükürük bezlerinde BK virüs araştırılmış. HIV pozitif ve negatif hastaların boğaz yıkama sıvılarından BKV DNA'sı izole edilmiştir. Tükürük bezindeki replikatif hızı böbreklerden daha hızlı olduğu ve BKV'nin tükürük bezlerine de tropizm gösterebildiği ifade edilmiştir. HIV pozitif hastalardaki ağız ülserlerinin BKV'ye bağlı olabileceğini düşünülmüş ve daha geniş çaplı çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Wunderink ve ark. (318) 2003-2013 yılları arası 407 karaciğer canlı dönör alıcısı ve vericisi hastada HLA pozitifliği ile BK viremi arasındaki ilişkiyi

retrospektif olarak incelemişler. Hastaların 111'inde 1 yıl sonra BK viremi gelişmiştir. HLA allellerinden alıcı HLA-C7 ve HLA-DR12 daha yüksek bir viremi riski ile ilişkiliyken, alıcı HLA-A30, B13, B51, C15 ve DR13 daha düşük bir viremi riski ile ilişkili bulunmuştur. HLA 51'in viremiyi azaltması belirgin şekilde ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizde 36 alıcıda (%9) bulunan HLA B51-pozitifliğinin viremi riskini yaklaşık beş kat azalttığı savunulmuştur.

Taşkapan ve ark. (319) 2015 yılında yayınladıkları olguda; 3 ay önce renal transplantasyon olan 52 yaşında kadın hasta ayakta duramama ve yürüyememe şikayetiyle nöroloji kliniğine başvurmuştur. Hastaya mikofenolat mofetil, tacrolimus ve metil prednizolon başlanmış hastaya yapılan tetkiklerde akut motor-aksonal polinöropati tanısı konulmuştur. Hastada yeni nörotoksisite gelişme riski nedeniyle 10 gün boyunca plazma değişimi yapılmış ve oral tacrolimus, rapamisine dönüştürülmüştür. Hastanın şikayetlerinin daha da artması üzerine yapılan incelemede hastanın serum PCR'ında BKV pozitif saptanmış ve yapılan tetkiklerde hastanın renal greftinde hiçbir bozukluk gösterilememiştir. IVIG ve siprofloksasin tedavisine başlandıktan 15 gün sonra hasta yürümeye başlamıştır.

Biz çalışmamızı RA, SS, Behçet hastalığı ve kontrol grubunun kan ve idrar örneklerinde gerçekleştirdik. Hastaların öyküsünde son 2 haftada siproflaksasin kullananlar ile kullanmayanlar arasında gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Serum örneklerinin hepsinin RT-PCR'ında BKV saptayamadık. İdrar RT PCR'ında ise kontrol grubunda 30 hastanın 1'inde (%3,33), RA grubunda 30 hastanın 7'sinde (%23,33), SS grubunda 30 hastanın 7'sinde (%23,33), Behçet hastalığı grubunda ise 30 hastanın 4'ünde (%13,33) BK virüsü saptadık. Hasta

grupları kontrol grubuyla ki-kare testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi; RA ve SS hastalığı grupları kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu. Behçet hastalığı grubunun kontrol grubuyla istatistiksel değerlendirilmesinde ise anlamlı fark saptanmadı.

Bu çalışma ülkemizde yapılan ilk çalışmalardan biri olup Dünya’da da benzeri nadir olan çalışmalardandır. Bu nedenle ülkemiz için öngörülen gruplarla ilgili sero-epidemiyolojik dağılımı tartışılmamıştır. Dünya’da yapılan çalışmalarda ise farklı yöntemler ve gruplarda çalışılmış olduğundan sadece sonuçlarla uyumlu sonuçlar elde edildiğini söyleyebiliriz. İstatistiksel olarak BKV ile ilişkisi anlamlı bulunan romatoid artritli ve Sjögren sendromu hastalık gruplarının patogenezinin ortaya çıkması için daha geniş hasta gruplarında çok yönlü mukayeseli çalışmaların yapılması gerektiğine inanıyoruz. Ayrıca RA ve SS’li hastalarda rutin olarak BKV araştırılmasının uygun olacağı ve BKV’nin sanılandan çok daha yaygın olduğu kanatine varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Gardner SD, Field AM, Coleman DV, Hulme B. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet* 1971; 1253-1257.
2. Major EO, Ryschkewitsch C. Human polyomaviruses. Editors: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. *Manual of Clinical Microbiology*. (Klinik Mikrobiyoloji) Çeviren: Parlak Ü. Cilt 2, 9.baskı, ASM Press, Washington DC 2007; 1612-1621.
3. Nickeleit V, Hirsch HH, Binet IF, Gudat F, Prince O, Dalquen P, et al. Polyomavirus infection of renal allograft recipients: From latent infection to manifest disease. *J Am Soc Neph* 1999; 10: 1080–1089.
4. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, Steiger J. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal transplant recipients. *N Engl J M* 2002; 347: 488-496.
5. Fioriti D, Degener AM, Mischitelli M, Videtta AM, Arancio A, Sica S, et al. BKV infection and hemorrhagic cystitis after allogeneic bone marrow transplant. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 2: 309-316.
6. Kilham L. Isolation in suckling mice of a virus from C3H mice harboring bittner milk agent. *Science* 1952; 116(3015):391-392.
7. Gross L. A filterable agent, recovered from Ak leukemic extracts, causing salivary gland carcinomas in C3H mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 83(2):414-421.
8. Us D. [New, Newer, Newest Human Polyomaviruses: How Far?]. *Mikrobiyol Bulteni* 2013; 47: 362-381.
9. Dalianis T, Hirsch HH. Human Polyomaviruses in disease and cancer. *Virology* 2013; 437: 63-72.
10. Czech-Sioli M, Siebels S, Radau S, Zahedi RP, Schmidt C, Dobner T, Grundhoff A, Fischer N. The Ubiquitin specific protease Usp7, a novel Merkel cell polyomavirus Large T-Antigen interaction partner, modulates viral DNA replication. *J Virol* 2019; 4-5.

11. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, Eckroade RJ, Dessel BH. Cultivation of papovaviral virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257-1260.
12. Purighalla R, Shapiro R, McCauley J, Randhawa P. BK Virus infection in a kidney allograft diagnosed by needle biopsy. *Ame J Kidney Dis* 1995; 26: 671-673.
13. Drachenberg CB, Beskow CO, Cangro CB, Bourquin PM, Simsir A, Fink J, et al. Human polyoma virus in renal allograft biopsies: Morphological findings and correlation with urine cytology. *Hum Pathol* 1999; 30: 970-977.
14. Şen S, Bilgin A, Ok E. Transp böbrek biopsilerinde viral enfeksiyonlar. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2003; 9 (3-4): 109-117.
15. Randhawa P, Vats A, Shapiro R, Weck K, Scantlebury V. BK virus: Discovery, epidemiology and biology. *Graft* 2002; 5: 19.
16. Şen S, Arda B, Ok E. Viral infections on renal allograft biopsies. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2003; 9 (3-4): 109-117.
17. John R, Buck CB, Allander T, Atwood WJ, Garcea RL, Imperiale MJ, et al. Taxonomical developments in the family polyomaviridae. *Arch Virol* 2011; 156: 1627-1634.
18. Us D. Yeni, daha yeni, en yeni insan polyomavirusları: Nereye kadar? *Mikrobiyoloji Bülteni* 2013; 47(2): 362-381.
19. Major EO, Ryschkewitsch C. Human Polyomaviruses. Editors: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH. *Manual of Clinical Microbiology*. (Klinik Mikrobiyoloji) Çeviren: Parlak Ü. Cilt 2, 9.baskı, ASM Press, Washington DC 2007: 1612-1621.
20. Us D. İnsan polyomavirüsleri. Editör: Ustaçelebi Ş. *Temel ve klinik mikrobiyoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara 1999: 803-806.
21. Chen XS, Stehle T, Harrison SC. Interaction of polyomavirus internal protein VP2 with the major capsid protein VP1 and implications for participation of VP2 in viral entry. *EMBO J* 1998; 17: 3233-3240.

22. Clever J, Dean DA, Kasamatsu H. Identification of a DNA binding domain in Simian virus 40 capsid proteins Vp2 and Vp3. *J Biol Chem* 1993; 268: 20877-20883.
23. Shah K. V. Polyomaviruses. Eds Fields B. N., Knipe D. M., Howley P. M. Fields virology 3rd ed. Raven Publishers, Philadelphia, 1995: 1997–2025.
24. Cole C, Conzen SD. Polyomaviridae: the viruses and their replication. Eds: Knipe DM, Howley PM. Virology 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia: 2001: 2141-2174.
25. Polyomavirus Virion Structure. Swiss Institute of Bioinformatics 2010. ([http://viralzone.expasy.org/all by species/58.html](http://viralzone.expasy.org/all%20by%20species/58.html)).
26. Bennett SM, Broekema NM, Imperiale MJ. BK Polyomavirus: Emerging Pathogen. *Microbes Infection* 2012; 14: 672-683.
27. Siguier M, Sellier P, Bergmann JF. BK-virus infections: a literature review. *Med Mal Infect* 2012; 42: 181-187.
28. Hirsch HH. BK virus: Opportunity makes a pathogen. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 354-360.
29. Deyerle KL, Subramani S. Linker scan analysis of the early regulatory region of human Papovavirus BK. *J Virol* 1988; 62: 3378-3387.
30. Dugan AS, Eash S, Atwood WJ. An N-Linked glycoprotein with alpha (2,3)-linked sialic acid is a receptor for BK virus. *J Virol* 2005; 79: 14442-14445.
31. Eash S, Querbes W, Atwood WJ. Infection of vero cells by BK virus is dependent on caveolae. *J Virol* 2004; 78: 11583-11590.
32. Engel S, Heger T, Mancini R, Herzog F, Kartenbeck J, Hayer A, Helenius A. Role of endosomes in simian virus 40 entry and infection. *J Virol* 2011; 85: 4198-4211.
33. Querbes W, O'Hara BA, Williams G, Atwood WJ. Invasion of host cells by JC virus identifies a novel role for caveolae in endosomal sorting of noncaveolar ligands. *J Virol* 2006; 80: 9402-9413.
34. Jiang M, Abend JR, Tsai B, Imperiale MJ. Early events during BK virus entry and disassembly. *J Virol* 2009; 83: 1350-1358.

35. Walczak CP, Tsai B. A PDI family network acts distinctly and coordinately with ERp29 to facilitate polyomavirus infection. *J Virol* 2011; 85: 2386-2396.
36. Nakanishi A, Itoh N, Li PP, Handa H, Liddington RC, Kasamatsu H. Minor capsid proteins of Simian virus 40 are dispensable for nucleocapsid assembly and cell entry but are required for nuclear entry of the viral genome. *J Virol* 2007; 81: 3778-3785.
37. Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy: a brief review with special emphasis on clinico-pathological aspects. *Prilozi* 2012; 33: 5-22.
38. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Wali R, Cubitt CL, Ramos E. BK polyoma virus allograft nephropathy: Ultrastructural features from viral cell entry to lysis. *Am J Transplant* 2003; 3: 1383-1392.
39. Kuppachi S, Thomas B, Kokko KE. BK virus in the kidney transplant patient. *Am J Med Sci* 2013; 345: 482-488.
40. Jin L, Gibson PE, Booth JC, Clewley JP. Genomic typing of BK virus in clinical specimens by direct sequencing of polymerase chain reaction products. *J Med Virol* 1993; 41: 11-17.
41. Zhong S, Randhawa PS, Ikegaya H, Chen Q, Zheng H, Suzuki M, et al. Distribution patterns of BK Polyomavirus (BKV) subtypes and subgroups in american, european and asian populations suggest co-migration of BKV and the human race. *J Gen Virol* 2009; 90: 144-152.
42. Gupta N, Nguyen CQ, Modica RF, Elder ME, Garin EH. BK viruria and viremia in children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017 Apr 11;15(1):21.
43. Boothpur R, Brennan DC. Human polyomaviruses and disease with emphasis on clinical BK and JC. *J Clin Virol* 2010; 47: 306-312.
44. Hirsch HH, Randhawa P. BK virus in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(4):136-146.
45. Hirsch H.H, Brennan DC, Drachenberg CB, Ginevri F, Gordon J, Limaye AP, et al. Polyomavirus associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation* 2005; 79: 1277-1286.

46. Marshall WF, Telenti A, Proper J, Aksamit AJ, Smith TF. Rapid detection of polyomavirus BK by a shell vial cell culture assay. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1613-1615.
47. Tan CS, Koralnik IJ. JC, BK and other polyomaviruses: progressive multifocal leukoencephalopathy. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Volume 2. Churchill Livingstone Elsevier 2010; 145: 2051-5208.
48. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, Steiger J, Mihatsch MJ, Hopfer H, Mayr M. Reducing Immunosuppression Preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant* 2010; 10: 2615-2623.
49. Biel SS, Nitsche A, Kurth A, Siegert W, Ozel M, Gelderblom HR. Detection of human polyomaviruses in urine from bone marrow transplant patients: Comparison of electron microscopy with PCR. *Clin Chem* 2004; 50: 306-312.
50. Drachenberg CB, Hirsch HH, Ramos E, Papadimitriou JC. Polyomavirus disease in renal transplantation: Review of pathological findings and diagnostic methods. *Hum Pathol* 2005; 36: 1245-1255.
51. Schaub S, Mayr M, Egli A, Binggeli S, Descoeudres B, Steiger J, et al. Transient allograft dysfunction from immune reconstitution in a patient with Polyoma BK virus-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2386-2390.
52. Pollara CP, Corbellini S, Chiappini S, Sandrini S, De TD, Bonfanti C, Manca N. Quantitative viral load measurement for BKV infection in renal transplant recipients as a predictive tool for BKVAN. *New Microbiol* 2011; 34: 165-171.
53. Çağlı R, Zeytinoğlu A, Töz H, Sipahi S, Şen S, Sertöz R. Renal transplant alıcılarında polyomavirüs (BK ve JC virüs) DNA'sının Real-time PCR ile saptanması. *FLORA* 2016;21(3):116-123.
54. Astegiano S, Bergallo M, Terlizzi ME, Sidoti F, Gambarino S, Messina M, et al. Combined measurement of serum DNA and urine VP1 messenger

- RNA in monitoring BK virus replication in kidney graft recipients. *Transplant Proc* 2011; 43: 1052-1054.
55. Seh bani LB, Kabamba-Mukadi B, Vandenbroucke AT, Bodeus M, Goubau B. Specific and quantitative detection of human polyomaviruses BKV and JCV by LightCycler real-time PCR. *J Clin Virol* 2006; 36: 159–162
 56. Hirsch HH, Steiger J. Polyomavirus BK. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3: 611-623
 57. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 707-722.
 58. American College of Rheumatology. Rheumatoid arthritis. http://www.rheumatology.org/public/factsheets/diseases_and_conditions/ra.asp?aud=pat. Accessed Aug. 25, 2009.
 59. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editors. 6 th ed. Philadelphia: WB Saunders 2001:921-966.
 60. Alyn M. Oliver ST. Clair. Rheumatoid arthritis C. Treatment and assessment. *Primer on the rheumatic diseases*, John H. Klippel, Springer Science, 13.th edition, 2008: 133-141.
 61. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-1108.
 62. McCarty DJ, Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. In: McCarty DJ, Koopman WJ, editors. 12 th ed. Philadelphia: Lea&Febiger; 1993: 781-809.
 63. Jean-Marc Waldburger, Gary S. Firestein. Rheumatoid arthritis. Epidemiology, pathology and pathogenesis. *Primer on the rheumatic diseases*, John H. Klippel, Springer Science, 13.th edition, 2008: 122-132.
 64. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O’Fallon WM. Survival in rheumatoid arthritis: a population based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 54-58

65. Gabriel SE. The epidemiology of the rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:269-281.
66. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005; 72:1037-1047.
67. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, Pullar T, Belch JJ. Rheumatoid arthritis macrovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:297.
68. Zvaifler NJ. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis: Arthritis and allied conditions. In: McCarty DJ, Koopman WJ, editors. 12 th ed. Pennsylvania: Lea&Febiger;1993: 723-736.
69. Choy E.H. S, Panayi G. S. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344: 907-916.
70. Albert LJ. Infection and rheumatoid arthritis: guilt by association? *J Rheumatol* 2000; 27: 564-566.
71. Reploeg MD, Storch GA, Clifford DB. BK virus; A Clinical Review. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 33, Issue 2, 15 July 2001: 191–202.
72. Lipsky PE, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. In: Sarica Y, İnal TC, Canataroğlu A, Güvenç B, Horoz M, Özkaynak P, editors. 15th ed. New York: Mc Graw-Hill 2004; 2: 1928-1937.
73. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. Textbook of rheumatology. 5 th edition. United States of America: WB Saunders Company;1997: 851-951.
74. Us T, Çetin E, Kaşifoğlu N, Kaşifoğlu T, Akgün Y. Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozuslu hastalarda Epstein-Barr virus ve Herpes Simpleks virus göstergelerinin serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması. *Mikrobiyoloji bülteni*, 2011: 45(4): 677-683.
75. Nepom GT, Nepom B. Genetics of major histocompatibility complex in Rheumatoid Arthritis. In: Klippel JH, Dieppe PS, editors. 2 th ed.
76. Gregersen PK, Shen M, Song QL, Merryman P, Degar S, Seki T, et al. Molecular diversity of HLA-DR4 haplotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:2642-2646.

77. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, Healey LA, Wilske KR, Stage D, et al. HLA genes associated with rheumatoid arthritis: Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 1989; 32:15.
78. Paira S, Roverano S, Rillo O, Barrionuevo A, Mahieu S, Milen N. Cytidine deaminase in polymyalgia rheumatica and elderly onset rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol* 2000; 43:155-163.
79. Harney SM, Newton JL, Wordsworth BP. Molecular genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3:208-285.
80. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis: An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:1205-1213.
81. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Rheumatology. In: Araslı T, Duruöz T, Dinçer K, Uğurlu H, Şenel K, editors. *Romatoloji*. 4th ed. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011. s.751-915.
82. Silman AJ, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:152-155.
83. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151: 4562-4573.
84. Cutolo M, Baleari E, Giusti M, Intra E, Accardo S. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1-5.
85. Masi AT, Chatterton RT, Aldag JC. Perturbations of hypothalamic-pituitary-gonadal axis and adrenal androgen functions in rheumatoid arthritis: an odyssey of hormonal relationships to the disease. *Ann NY Acad Sci* 1999; 876:53-62.
86. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L. Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Immunology* 2006; 18: 650-655.
87. Mandiroglu S, Uckun AÇ, Ucan H, Celik C, Ordu Gokkaya NK, and Turkoglu G. The association of anticitrullinated peptide antibodies with

rheumatoid factor and disease activity in rheumatoid arthritis. Gale A cengage company.

88. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosiv) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 357-365.
89. Sertpoyraz MS, Köse Ş, Öztürk YK. Romatoid artritli hastalarda romatoid faktör ve anti-CCP ilişkisi. *Tepecik Eğit Hast Derg* 2013; 23 (2): 93-96.
90. Schellekens FA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43:155-163.
91. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. 2 th ed. Oxford University Press; 2001.
92. Pattison DJ, Symmons DP, Young A. Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 137-143.
93. Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *An Rheum Dis* 2001; 60: 223-227.
94. Paleolog PE, Miotla JM. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. *Angiogen* 1998; 2:295-307.
95. Minnock P, Fitzgerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. *Rheumatology* 2003; 42: 995-1000.
96. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etiyopatogenezi. Hamuryudan V, editör. 5th ed. Romatoid artrit. Ankara: Fersa Matbaası 2002: 8-15.
97. Buch MH. The aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital pharmacist* 2002; 9: 5-10.
98. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010; 376: 1094-1108.

99. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2009; 379: 659-672.
100. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996; 85: 307-310.
101. Akar S, Akkoc N. Romatoid artrit epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 1-6.
102. Portio V, Minisola G, Porzio F. Extraarticular manifestations of RA. *Clin Ter* 1991; 139: 233-236.
103. Turesson C, Jacobsson L, Bergstorm U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology* 1999; 38: 668-741.
104. Rindfleisch JA, Muller D. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1037-1047.
105. Nielen MMJ, Van Schaardenburg D, Reesink HW, Van de Stadt RJ, Van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-386.
106. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri;2012: 2497-2505.
107. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extra-articular disease manifestations is associated with excess mortality in a population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:62-67.
108. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extraarticular disease manifestations in rheumatoid arthritis: Incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:722-727.
109. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ. Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1992; 89:2033-2039.
110. Romatoid Artrit, <https://www.dicle.edu.tr/Contents/7fdfff14-2834-4489-b059-ff61bd4b1dee.pdf>.
111. Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive RA. *Arch Intern Med* 1969; 124: 714-719.

112. Mustonen J, Laakso M, Hirvonen T, Mutru O, Pirnes M, Vainio P, et al. Abnormalities in left ventricular diastolic function in male patients with RA without clinically evident cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 246-253.
113. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, Klareskog L, Adami HO, Hacker DG, et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 307-311.
114. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AL. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in RA. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242-247.
115. Jansen AL, van Der Horst-Bruinsma I, van Schaardenburg D, van De Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptide differentiate rheumatoid arthritis from undifferentiated polyarthritis in patients with early arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2074-2076.
116. Nell V, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1731-1736.
117. Erdem H, İnanç G, Pay S. Romatoid artrit in erken tanısında ultrasonografi ve Manyetik rezonansın Yeri. *Türkiye Klinikleri, İmmünoloji Romatoloji Özel Ed:S.Pay* 2009; 2 (1): 21-29.
118. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-2581.
119. Arnet FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries FJ, Cooper NS. The American college of rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
120. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. The importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 22-29.

121. Tütüncü Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann. Rheum. Dis* 2006; 65: 1226-1229.
122. Mitchell RN. İmmun Bozukluklar. Kumar-Robbins Temel Patoloji Türkçe 7. baskı, İstanbul: Nobel Tıp;2003:103-164.
123. Anaya JM, Dicthelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in RA. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24:242-54.
124. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005; 366(9482): 321-331.
125. Mikulicz JH. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der tranenund mundspeicheldrüsen. In: Billroth GT, ed. *Beitr. Chir Fortschr Stuttgart* 1892: 610–630.
126. Carsons S. Sjögren's Syndrome. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia: Saunders, 2005: 1105-1124.
127. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci* 2005; 113: 101–113.
128. Sanchez-Guerrero J, Perez-Dosal MR, Cardenas-Velazquez F, Perez Reguera A, Celis-Aguilar E, Soto-Rojas AE, et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria. *Rheumatol (Oxford)*. 2005;44 (2): 235-240.
129. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N. The prevalence of Sjogren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(5): 379-383.
130. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S ve ark. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *International journal of clinical practice*. 2009; 63(6): 954-961.
131. Jonsson R, Vogelsang P, Volchenkov R, Espinosa A, Wahren-Herlenius M, Appel S. The complexity of Sjögren's syndrome: novel aspects on pathogenesis. *Immunol Lett*. 2011;141(1):1-9.

132. Pflugfelder SC, Crouse C, Pereira I, Atherton S. Amplification of Epstein-Barr virus genomic sequences in blood cells, lacrimal glands and tears from primary Sjogren's syndrome patients. *Ophthalmology* 1990; 97(8): 976-984.
133. Flescher E, Talal N. Do viruses contribute to the development of Sjogren's syndrome? *Am J Med* 1991; 90(3): 283-285.
134. Johansson AC, Nakken B, Sundler M, Lindqvist AK, Johannesson M, AlarconRiquelme ve ark. The genetic control of sialadenitis versus arthritis in a NOD.QxB10.Q F2 cross. *Eur J Immunol* 2002; 32: 243-250.
135. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology* 2005; 44: 1354-1367.
136. Bayetto K, Logan RM. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Australian Dental Journal* 2010; 55: 39-47.
137. Sipsas NV, Gamaletsou MN, Moutsopoulos HM. Is Sjögren's syndrome a retroviral disease? *Arthritis Res Ther* 2011; 13(2): 212.
138. <http://ichastaliklariomatoloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2014/02/Sj%C3%B6gren-Sendromu.pdf>. Sjögren sendromu
139. Konttinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N ve ark. Sex steroids in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2012;39(1-2):49-56.
140. Sullivan DA, Belanger A, Cermak JM, Berube R, Papas AS, Sullivan RM ve ark. Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient? *J Rheumatol* 2003; 30(11): 2413-2419.
141. Reichlin M. Antibodies to Ro and La. *Ann Med Interne (Paris)* 1998; 149(1): 34-41.
142. Haneji N, Nakamura T, Takio K, Yanagi K, Higashiyama H, Saito I ve ark. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 1997; 276(5312): 604-607.
143. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO ve ark. Immunological profile in primary Sjögren syndrome clinical

significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmunity Rev* 2010; 9: 595–599.

144. Chiorini JA, Cihakova D, Ouellette C.E, Caturegli P. Sjögren syndrome: Advances in the pathogenesis from animal models. *J Autoimmun* 2009; 33: 190–196.
145. Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escárcega RO, Salgado G, Riebeling C, Cervera R. Pathophysiology of Sjögren's Syndrome. *Arch Med Res* 2006; 37: 921-932.
146. Büyüköztürk K, Atamer T. İç Hastalıkları. İstanbul: Nobel Kitabevi 2007.
147. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjogren's syndrome. *Oral Dis* 2002; 8(3): 130-140.
148. Konttinen YT, Hukkanen M, Kempainen P, Segerberg M, Sorsa T, Malmstrom M ve ark. Peptide-containing nerves in labial salivary glands in Sjogrens's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35(7): 815-820.
149. Robinson CP, Brayer J, Yamachika S, Esch TR, Peck AB, Stewart CA ve ark. Transfer of human serum IgG to nonobese diabetic Igu null mice reveals a role for autoantibodies in the loss of secretory function of exocrine tissues in Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(13): 7538–7543.
150. Fox RI, Tornwall J, Michelson P. Current issues in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 1999; 5:364.
151. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29(5):296-304.
152. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjögren's syndrome an autoimmune exocrinopathy. *Ann N.Y. Acad Sci* 2007; 1098: 15-21.
153. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Practice & Research Clin Rheum* 2007; 21 (6): 989-1010.

154. Wang J, Yan T, Simmer B, Emmrich F. The effect of anti-CD4 on helper function of CD4, 45RA+versus CD4, 45RO+T cells. Clin Exp Immunol 1994; 95(1): 128-134.
155. Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry eye. In: Krachmer JH MMHE, ed. Cornea: Fundamentals, diagnosis and management. China: Elsevier Mosby 2005; 521-540.
156. Cansu DÜ, Korkmaz C. Sjögren sendromu. Osmangazi Tıp Dergisi 2007; 29: 39-51.
157. Van Blokland SC, Wierenga-Wolf AF, Van Helden-Meeuwsen CG, Drexhage HA, Hooijkaas H, Van de Merwe JP ve ark. Professional antigen presenting cells in minor salivary glands in Sjögren's Syndrome: potential contribution to the histopathological diagnosis? Lab Invest 2000; 80(12): 1935-1941.
158. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21(6): 989-1010.
159. Deren Ö, Kutlay Ş. Sjögren sendromu. Romatizma 2003; 18: 49-63.
160. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. Arch Intern Med 2004; 164: 1275-1284.
161. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiodt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study. J Intern Med 1996; 239: 475.
162. Fauci A, Langford C. Çeviri Editörü: Soy M. Harrison Romatoloji. 16. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi 2007: 133-138.
163. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: Retrospective review of a multidisciplinary clinic. J Otolaryngol 2005; 34:20.

164. Kamali S, Polat NG, Kasapoglu E, Gul A, Ocal L, Aral O, et al. Anti-CCP and antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis, primary Sjögren's syndrome, and Wegener's granulomatosis. *C Rheum* 2005; 24: 673.
165. Lindvall B, Bengtsson A, Ernerudh J, Eriksson P. Subclinical myositis is common in primary Sjögren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheum Supp* 2002; 29:717.
166. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32(5): 843-60.
167. Kabasakal Y. Klinik Romatoloji. Gümidiş GD, editör. İstanbul: Deniz Matbaası: 1999.
168. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:632.
169. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjogren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 687-699.
170. Quismorio FP. Pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 424-428.
171. Gardiner P, Ward C, Allison A, Ashcroft T, Simpson W, Walters H ve ark. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20(5): 831-837.
172. Wallaert B, Lamblin C, Perez T. Systemic diseases and collagen vascular disorders. In: Grassi C (ed). *Pulmonary Diseases*. London: McGraw-Hill Clinical Medicine Series 1999; 463-471.
173. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Mason G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome are estimated. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 632-636.
174. Roguedas AM, Youinou P, Lemasson G Pennec YL, Mysery L. Primary GougerotSjogren syndrome: a Dermatological approach. *JEADV* 2006; 20: 243- 247.

175. Callen JP, Mahl CF. Oculocutaneous manifestations observed in multisystem disorders. *Dermatol Clin* 1992; 10(4): 709-716.
176. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G ve ark. Cutaneous vasculitis in primary Sjogren syndrome. Classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 96–106.
177. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V ve ark. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *The Journal of Rheumatology Supplement* 2002; 29: 726.
178. Hochberg MC, Tielsch JM, Munoz B. Prevalence of symptoms of dry mouth and their relationship to saliva production in community dwelling elderly: the SEE project. Salisbury Eye Evaluation. *The Journal of Rheumatology* 1998; 25: 486.
179. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J ve ark. Primary Sjogren's syndrome. Hematologic patterns of disease expression. *Medicine* 2002; 81: 28192.
180. Freimark B, Fantozzi R, Bone R, Bordin G, Fox R. Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989; 32(7): 859-869.
181. Pablos JL, Carreira PE, Morillas L, Montalvo G, Ballestin C, Gomez-Reino JJ. Clonally expanded lymphocytes in the minor salivary glands of Sjogren's syndrome patients without lymphoproliferative disease. *Arthritis Rheum* 1994; 37(10): 1441-1444.
182. De vita S, Ferraccioli G, De Re V, Dolcetti R, Carbone A, Batoli E ve ark. The polymerase chain reaction detects B cell clonalities in patients with Sjogren's syndrome and suspected malignant lymphoma. *J Rheumatol* 1994; 21(8): 1497-1501.
183. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: risks, management, and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(4): 921-933.

184. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Pennec YL. Thyroid dysfunction in primary Sjögren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2003; 49:804.
185. Barendregt PJ, van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarssen VJ, van den Meiracker AH, Vecht CJ, van der Heijde GL et al. Involvement of the peripheral nervous system in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(9): 876-881.
186. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1992;15 (1):216-227.
187. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjogren's syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007; 32: 284-291.
188. Daniels TE, Silverman S JR, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1975; 39:875.
189. Youinou P. Genetics of the antinuclear antibody production in primary sjögren syndrome. *Rheumatology in Europe* 1995; 24: 60-62.
190. Lee M, Rutka JA, Slomovic AR, McComb J, Bailey DJ, Bookman AA. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *The Journal of Rheumatology Supplement* 1998; 25: 247.
191. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH. European study group on classification criteria for Sjogren's syndrome. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European consensus group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-558.
192. Eracleous E, Kallis S, Tziakouri C, Bleas S, Gourtsoyiannis N. Sonography, CT, CT sialography, MRI and MRI sialography in investigation of the facial nerve and the differentiation between deep and superficial parotid lesions. *Neuroradiol*. 1997;39(7): 506-511.

193. Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, Stefanou D, Papadimitriou CS, Moutsopoulos HM. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *J Rheum* 1989;16 (12): 1548-1551.
194. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmunity reviews* 2005; 4:195-200.
195. Vitali C, Bombardieri S, Jonnson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carson SE ve ark. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6): 554-558.
196. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Med (Baltimore)* 2004;83 (5):280-291.
197. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82. *Rheum Suppl* 2000;61: 15-21.
198. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. *Lupus* 1996; 5(Suppl 1): 31-36.
199. Bernstein HN. Ocular safety of hydroxychloroquine. *Ann ophthalmol.* 1991;23 (8): 292-296.
200. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;7 (6): 869-877.
201. Palma R, Freire A, Freitas J, Morbey A, Costa T, Saraiva F, et al. Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Dig Dis Sci* 1994; 39:578.
202. Youinou P. Genetics of the antinuclear antibody production in primary sjögren syndrome. *Rheumatology in Europe* 1996; 24:60-62.
203. Adeeb F, Stack AG, Fraser AD. Knitting the threads of silk through time: Behçet's disease—past, present, and future. *Int J Rheumatol* 2017; 2017:1–13.

204. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde yeni kavramlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 8–14
205. Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol* 2017; 35(5): 421–434.
206. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, et al. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 22(4 Suppl 34): 53-55.
207. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37: 92–99
208. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International study group for Behçet's disease. *Lancet* (London, England) 1990;335(8697):1078–1080.
209. Baş Y, Seçkin HY, Kalkan G, Takcı Z, Önder Y, Çıtlı R, et al. Investigation of Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis frequency: The highest prevalence in Turkey. *Balkan Med J*. 2016;33(4):390–395.
210. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346–351.
211. Pamuk Ö. ÇN. Behçet Hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;(1):3–9.
212. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2012;11(10):687–698.
213. Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, Yokota K, Oguma K. Behçet's disease (Adamantiades-Behçet's disease). *Clin Dev Immunol* 2011;2011: 681956.
214. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde güncel bilgiler. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 32–38.
215. Pay S. Behçet Hastalığı: Etiyoloji ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 10–18.

216. Pay S, Şimşek İ, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int* 2007;27(5):417–424.
217. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto-Immun highlights* 2016;7(1):4.
218. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PIW, Gül A, Kastner DL, Remmers EF, et al. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(24):8867–8872.
219. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996–1002.
220. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, Adim SB, Goral G, Dilek K, Tunalı S: Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 186–190
221. Melikoglu M, Uysal S, Krueger JG, Kaplan G, Gogus F, Yazici H, et al. Characterization of the divergent wound-healing responses occurring in the pathergy reaction and normal healthy volunteers. *J Immunol* 2006;177(9):6415–6421.
222. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 155–168
223. Doğanavşargil E KG. Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1:80–91.
224. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM, et al. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: A population-based study. *Arthritis Rheum* 2009;61(5):600–604.
225. Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan AM. Behçet hastalığı patogenezindeki yenilikler. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2009;16(3):1-9.

226. Ilhan F, Demir T, Türkçüoğlu P, Turgut B, Demir N, Gödekmerdan A, et al. Th1 polarization of the immune response in uveitis in Behçet's disease. *Can J Ophthalmol* 2008;43(1):105–108.
227. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behcet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997; 38: 350–358.
228. Lenk N, Aksaray S, Allı N, Çoban Ö. Behçet hastalığında otoimmünite. *T Klin J Dermatol* 1996; 6: 65–68.
229. Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, Nussenblatt RB. Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2005; 140: 368–375.
230. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, Lee S, Bang D. Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2025–2035.
231. Lu Y, Ye P, Chen SL, Tan EM, Chan EK. Identification of kinectin as a novel Behcet's disease autoantigen. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1133–1139.
232. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y. Behçet Sendromu. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL editors. *Dermatoloji* 3rd edition. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008: 913–928.
233. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1211–1216.
234. 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. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(2):291–296.
235. Çekmen M, Evereklioglu C, Er H, İnalöz HS, Doganay S, Türköz Y, Özerol IH. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 2003; 42: 870–875.
236. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behçet's disease: a review. *J Dent Res* 2005; 84: 209–222.

237. Kötter I, Vonthein R, Müller CA, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. Behçet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol* 2004;31(1):133–139.
238. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 291–311.
239. Okada AA. Behçet's disease: general concepts and recent advances. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(6):551–556.
240. Aktan Ş, İlknur T. Behçet Hastalığı Mukokutan Bulguları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 15–20.
241. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 42–47.
242. Kalayciyan A, Arzuhal N. Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 19–23.
243. Alpsoy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. *Therapy*. 2006;3(1):139–151.
244. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998; 37: 839–842.
245. <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/files/2014/02/Beh%C3%A7et-Hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1.pdf>. Behçet Hastalığı
246. Mizoguchi M, Chikakane K, Goh K, Asahina Y, Masuda K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1987; 116: 727–734.
247. Hassikou H, Tabache F, Baaj M, Safi S, Hadri L. Sweet's syndrome in Behçet's disease. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 495–6.
248. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: Innately useful. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(3):155–168.
249. Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999; 17: 209–23.
250. International Study Group for Behçet's disease. Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease--towards internationally agreed criteria. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 299–308.

251. Can M, Direskeneli H. Behçet hastalığında kas, iskelet sistemi ve damar tutulumu. *Turkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 54–60.
252. Ertenli I, Kiraz S, Calgüneri M, Celik I, Erman M, Haznedaroglu IC, Kirazli S. Synovial fluid cytokine levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(5 Suppl 24): 37–41.
253. Korkmaz C. Behçet hastalığında damar ve diğer organ tutulumları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 42–47
254. Heper G, Polat M, Yetkin E, Senen K. Cardiac findings in Behçet's patients. *Int J Dermatol* 2010; 49: 574–578.
255. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 24–31.
256. Tsui KL, Lee KW, Chan WK. Behçet's aortitis and aortic regurgitation: a report of 2 cases. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 83–86.
257. Kırımlı Ö, Pabuccu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: kardiyovasküler Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 36–39.
258. Erkan F. Pulmonary involvement in Behçet disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 314–318.
259. Borhani Haghighi A, Safari A, Nazarinia MA, et al. Infliximab for patients with neuro-Behçet's disease: case series and literature review. *Clin Rheumatol* 2011 Mar 24.
260. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygunoglu U, Siva A, et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc* 2017; Volume 10:309–319.
261. Örmeci N. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 61–64.
262. Saip S, Siva A. Nöro-Behçet Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 32–41.
263. Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease. A review. *Neurologist* 2005; 11: 80–89.
264. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8: 192–204.

265. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 201–207.
266. Akbaylar H. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Entero-Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 29–32.
267. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 144–154.
268. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul İ, Hamuryudan V, Yazıcı H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55: 208-210.
269. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol* 2016;43(6):620–632.
270. Mat C, Göksugur N, Engin B et al. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study *Int J Dermatol* 2006;45: 554-556.
271. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat İ, Dilek M, Odabaşı A, Özen S. Renal Behçet's disease: A cumulative analysis semin in arthritis rheumatism 31(5) 2002:317-337.
272. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak O, Cirit M, Oğuz Y, Taşkapan H, Adibelli Z, Akar H, Tokgöz B, Arici M, Celiker H, Diri B, Akpolat I. Renal Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 241–248.
273. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373–380.
274. Cunningham ET, Tugal-Tutkun I, Khairallah M, Okada AA, Bodaghi B, Zierhut M. Behçet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25(1):2–6.
275. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 297–350.
276. Evereklioglu C, İlhan Ö. Okular Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 21–25

277. Shang Y, Han S, Li J, Ren Q, Song F, Chen H. The clinical feature of Behçet's disease in Northeastern China. *Yonsei Med J* 2009; 50: 630–636.
278. Ardalan MR, Sadreddini S, Noshad H, Ebrahimi A, Molaeeefard M, Somi MH, Shoja MM. Renal involvement in Behcet's disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 618–622.
279. Öztürk MA. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 55–58.
280. Türsen Ü, Gürler A. Behçet hastalığı ve genetik. *T Klin Dermatoloji* 2000, 10: 37–43.
281. Türsen Ü. Behçet hastalığında aktivite belirteçleri. *Türkderm Özel Sayı* 2009;43(2):74–86.
282. Leung AY, Chan MT, Yuen KY, Cheng VC, Chan KH, Wong CL, Liang R, Lie AK, Kwong YL. Ciprofloxacin decreased polyoma BK virus load in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005 Feb 15;40(4):528-37.
283. Harrison's principles of Internal Medicine, 16. edisyon, 1684-1685; Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson.
284. Eash S, Manley K, Gasparovic M, Querbes W, Atwood WJ. The human polyomaviruses. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63:865-876.
285. Field AM, Gardner SD, Goodby R.A, Woodhouse M.A. Identify of a newly isolated polyomavirus from a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Clin. Pathol* 1974; 27: 341-347.
286. BK virus nephritis after renal transplantation; Hariharan S; *Kidney International* (2006) 69, 655–662.
287. Us D, Hayran M, Ustacelebi S. Yeni insan polyomavirüsleri; Farklı yaş gruplarında hemagglütinasyon inhibisyon testi ile saptanan BK virüs antikor seviyeleri. *Mikrobiyol Bul* 1991; 25(2): 173-177.
288. BK virus: microbiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment; Chakrapol Sriaroon, John N Greene, Albert L. Vincent, Veronica T. Tucci, Mohamed A. Kharfan-Dabaja, Ramon Sandin; *Asian Biomedicine* Vol. 4 No. 1 February 2010; 3-18.

289. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. *J Infect Dis* 1983; 147:67684.
290. Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, Tornatore CS, Major EO. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. *J Virol* 1996; 70:7004-7012.
291. Lafon ME, Dutronc H, Dubois V, Pellegrin I, Barbeau P, Ragnaud IM, et al. JC virus remains latent in peripheral blood B lymphocytes but replicates actively in urine from aids patients. *J Inf Dis* 1998; 177:1502-1505.
292. Major EO. Human polyomavirus. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Marto MA, Roizman B, Strauss SE, editors. *Fields virology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. 2175-2196.
293. Jiang M. et al. The role of polyomaviruses in human disease. *Virology* 2009; 384(2): 266-273.
294. Tan CS, Koralnik IJ. JC, BK, and other Polyomaviruses: Progressive multifocal leukoencephalopathy. In: Mandell, Douglas and Bennett editors. *Principles and Practices of Infectious Diseases*. 7th ed. Volume 2. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier 2010. 145: 2051-2058.
295. Binet I, Nicleleit V, Hirsch HH, Prince O, Dalguen P, Gudat F, et al. Polyomavirus disease under new immunosuppressive drugs: a cause of renal graft dysfunction and graft loss. *Transplant* 1999; 67:918-922.
296. Hirsch HH. Polyomavirus BK nephropathy: a (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant* 2002; 2:25-30.
297. Bressollette-Bodin C, Coste-Burel M, Hourmant M, Sebille V, Andre-Garnier E, ImbertMarcille BM. A prospective longitudinal study of BK virus infection in 104 renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005; 5:1926-1933.
298. Randhawa PS, Demetris AJ. Nephropathy due to polyomavirus type BK. *N Engl J Med* 2000; 342:1361-1363.

299. Vanchiere JA, Nicome RK, Greer JM, Demmler GJ, Butel JS. Frequent detection of polyomaviruses in stool samples from hospitalized children. *J Infect Dis* 2005; 192:658-664.
300. Randhawa P, Ho A, Shapiro R, Vats A, Swalsky P, Finkelstein S, et al. Correlates of quantitative measurement of BK polyomavirus (BKV) DNA with clinical course of BKV infection in renal transplant patients. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1176-1180.
301. Boldorini R, Zorini EO, Vigano P, Nebuloni M, Mena M, Monga G. Cytologic and biomolecular diagnosis of polyomavirus infection in urine specimens of HIVpositive patients. *Acta Cytol* 2000; 44:205-210.
302. Rekvig OP, Flaegstad T, Fredriksen K, Traavik T. Stimulation of clones specific for dsDNA or idiotypes of anti-dsDNA as a consequence of BK virus inoculation. *A Journal of molecular and Cellular Immunology* Volume 18, 1989-Issue 5 ; 657-669.
303. Chang D, Tsai RT, Wang M, Ou WC. Different genotypes of human polyomaviruses found in patients with autoimmune diseases in Taiwan. *J Med Virol* 1996 Feb;48(2):204-209.
304. Sundsfjord B, Osei B, Rosenqvist H, Ghelue MV, Silsand Y, Haga HJ, Rekvig OP, Moens U. BK and JC viruses in patients with systemic lupus erythematosus: prevalent and persistent BK viruria, sequence stability of the viral regulatory regions, and nondetectable viremia. *J Infect Dis* 1999 Jul 180 (1):1-9.
305. Bendiksen S, Rekvig OP, Van Ghelue M, Moens U. VP1 DNA sequences of JC and BK viruses detected in urine of systemic lupus erythematosus patients reveal no differences from strains expressed in normal individuals. *J Gen Virol* 2000 Nov;81(Pt 11):2625-2633.
306. Viallard J-F, Ellie E, Lazaro E, Lafon M-E, Pellegrin J-E. JC virus menengitis in a patient with systemic lupus eritematosus. *Sage journalis* Vol 14, Issue 12, 2005.

307. Colla L1, Mesiano P, Morellini V, Besso L, Cavallo R, Bergallo M, Costa C, Merlino C, Marcuccio C, Fop F, Lanfranco G, Segoloni GP, Canavese C, Stratta P. Human polyomavirus BK in patients with lupus nephritis: clinical and histological correlations. *Lupus* 2007;16(11):881-886.
308. Lu MC, Yu CL, Yin WY, Tung CH, Huang KY, Liu SQ, Lai NS. Increased prevalence of polyomavirus BK viruria that correlates with thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus on intensive immunosuppressive therapy. *Autoimmunity* 2009 Mar;42(3):216-23.
309. Rianthavorn, P, Posuwan, N, Payungporn, S, Theamboonlers, A, Poovorawan, Y. Polyomavirus reactivation in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Tohoku J Exp Med* 2012; 228: 197–204.
310. Gupta N, Nguyen CQ, Modica RF, Elder ME, Garin EH. BK viruria and viremia in children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017 Apr 11;15(1):21.
311. Melis M, Badiali M, Peltz T, Cossu Giovanni, Maniali C, Gianno F, Melis M. BK virüs progressive multifocal leukoencephalitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Neurological Sciences*, September 2018, Volume 39, Issue 9, pp1613-1615.
312. Petter O, Moens U-R. Polyomavirus BK and Autoimmunity to Nucleosomes. *Graft* 2002;5;36.
313. Reploeg M D, Storch G A, Clifford D B. BK Virus: A Clinical Review. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 33, Issue 2, 15 July 2001: 191–202.
314. Josephson MA, Gillen D, Basit J, Kadambi P, Meehan S, Foster P, et al. Treatment of renal allograft polyoma BK Virus infection with leflunomide. *Transplantation*: March 15th, 2006- Volume 81- Issue 5: 704-710.
315. Iwakura Y, Tosu M, Yoshida E, Takiguchi M, Sato K, Kitajima I, et al. Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I. *Science* 30 Aug 1991: Vol. 253, Issue 5023: 1026-1028

316. Krystel-Whittemore M, McCarthy ET, Damjanov I, Fields TA. Polyomavirus nephropathy of the native kidney in a patient with rheumatoid arthritis and pulmonary fibrosis. *BMJ Case Reports*; 2015.
317. Calderon RB, Madden V, Hallett RA, Gingerich AD, Nickeleit V, Cyriaquea JW. Replication of Oral BK Virus in Human Salivary Gland Cells. Volume 88 Number 1. *Journal of Virology*: 559 –573.
318. Wunderink HF, Haasnoot GW, Brouwer CS, van Zwet EW, Prof Aloysius CM, Prof de Fijter JW, Rotmans JI, Prof Frans H J and Mariet CW Feltkamp. Reduced risk of BK polyomavirus infection in HLA-B51 positive kidney transplant recipients. *Transplantation Publish Ahead of Print*; 2018: 1-3.
319. Taskapan H, Kayabas U, Otlu B, Kamisli O, Yaprak CY, Sahin FT. BK virus-induced acute motor-axonal polyneuropathy in a renal transplant patient. *CEN Case Rep*. 2016 May; 5(1): 1–4.

7. ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Elazığ'da doğdu. İlköğretim ve lise eğitimini Elazığ'da tamamladı. 2007-2014 yılları arasında İzmir Dokuz Eylül Tıp Fakültesi'nde eğitim gördü. 2014-2015 yıllarında Yüksekova Toplum Sağlığı Merkezinde, 2015-2016 yıllarında Elazığ Merkez Toplum Sağlığında çalıştı. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen aynı Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık eğitimine devam etmektedir.