

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**TAKAYASU ARTERİTİ VE BEHÇET HASTALIĞI'NDA
LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONUNUN
TÜBERKÜLİN CİLT TESTİ VE QUANTİFERON
TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Romatoloji Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Melike KALFA

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Vedat İNAL**

**İZMİR
2012**

TEŞEKKÜR

Çalışmanın her aşamasındaki katkıları ve tüm eğitimim boyunca esirgemediği rehberliği ve desteğinden dolayı tez danışmanım *Sayın Doç. Dr. Vedat İnal'a* en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanabilme şansım olan, bilimsel düşünme yolunda farklı bakış açısı edinebilmeme katkıları olan değerli hocam, Romatoloji Bilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Fahrettin Oksel'e* çalışmamın gerçekleşmesindeki önemli katkıları için şükran ve saygılarımı sunarım.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı *Sayın Prof. Dr. Fehmi Akçiçek'e* vermiş olduğu destek ve anlayışı için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yan dal eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Romatoloji Bilim Dalı ailesinin değerli üyeleri *Sayın Prof. Dr. Yasemin Kabasakal, Prof. Dr. Gökhan Keser, Prof. Dr. Kenan Aksu ve, Uzm. Dr. Hayriye Koçanaoğulları ve Doç. Dr. Gonca Karabulut'a* sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın her aşamasındaki desteğinden dolayı, *Prof. Dr. Cengiz Çavuşoğlu'na* ve çalışmanın gerçekleşmesindeki çok değerli katkılarından dolayı başta *Sayın Onur Uğur, Ayten Kılıç* olmak üzere tüm Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Verem Savaş Dispanseri çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım arkadaşlarıma ve tüm servis ve poliklinik çalışanlarımıza çok teşekkür ederim.

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonuna ve E.Ü.T.F. Araştırma Projeleri komisyonuna projenin gerçekleşmesindeki desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Melike Kalfa

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Behçet Hastalığı	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyopatogenez	3
2.1.3. Klinik Bulgular	5
2.1.4. Tanı	8
2.1.5. Tedavi	9
2.2. Takayasu Arteriti	11
2.2.1. Epidemiyoloji	11
2.2.2. Etiyopatogenez	12
2.2.3. Klinik Bulgular	12
2.2.4. Tanı	13
2.2.5. Tedavi	15
2.3. TNF- α İnhibitör Tedavisi ve Tüberküloz İlişkisi.....	17
2.4. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Taranması.....	18
2.4.1 Tüberkülin Cilt Testi (TCT)	19
2.4.2 İnterferon- γ Salınımına Dayanan Testler (IGRA)	21
2.4.3 Temaslı Taraması ve IFN- γ Testleri	21
3. HASTALAR VE YÖNTEM	24
3.1. Hastalar ve Kontrol Grupları	24
3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri.....	24
3.3. Tüberkülin Cilt Testi Uygulaması	25
3.4. Quantiferon-TB Gold In-Tube Testi.....	25
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	28

4. BULGULAR	29
4.1.Çalışma Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi	29
4.2. Tüberküloz Risk Faktörlerinin Değerlendirmesi	32
4.3. Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Taranması.....	33
4.3.1 Tüberkülin Cilt Testi Değerlendirmesi	33
4.3.2 QuantiFERON-TB Gold (In-Tube Method) Testi Değerlendirmesi	35
4.3.3 Kortikosteroid Kullanımı-TCT Pozitifliği İlişkisi	36
4.4 TCT-QTF-IT Testleri Arası Uyumun Değerlendirilmesi	36
5. TARTIŞMA	38
6. KAYNAKLAR.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	:	Amerikan Romatoloji Derneği
APC	:	Antijen Sunan Hücreler
ark.	:	Arkadaşları
AZA	:	Azatiyoprin
BCG	:	Bacillus Calmette-Guerin
BH	:	Behçet Hastalığı
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
CFP-10	:	Culture Filtrate Protein-10
CRP	:	C-Reaktif Protein
CsA	:	Siklosporin A
CYC	:	Siklofosamid
dl	:	Desilitre
E.Ü.T.F	:	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
ELISA	:	Enzyme-Linked Immunoabsorbent Assay
ELISpot	:	In Vitro Enzyme-Linked Immunospot
eNOS	:	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
ESAT-6	:	Early Secretory Antigenic Target-6
ESH	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	:	Avrupa Romatoloji Derneği
HSP	:	Isı Şok Proteini
HSV	:	Herpes Simplex Virüs
ICAM-1	:	İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
IFN- α	:	İnterferon-alfa
IFN- γ	:	İnterferon-gama
IgG	:	immünglobülin G
IGRA	:	İn vitro İnterferon-gama Yöntemleri
IL	:	İnterlökin
INH	:	İzoniyazid
kg	:	Kilogram
KS	:	Kortikosteroid
LTB	:	Latent Tüberküloz

LTBE	:	Latent Tüberküloz Enfeksiyonu
mg	:	Miligram
MHC	:	Major Histokompatibilite Kompleksi
MICA	:	MHC klas 1 ilişkili gen
mm	:	Milimetre
MR	:	Magnetik Rezonans
MTX	:	Metoteraksat
NTM	:	Tüberküloz Dışı Mikobakteriler
PPD	:	Safılaştırılmış Protein Türü
QTF-G	:	Quantiferon-TB Gold
QTF-IT	:	Quantiferon-TB Gold In-Tube
RA	:	Romatoid artrit
RAED	:	Türkiye Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği
SD	:	Standart Sapma
SSS	:	Santral Sinir Sistemi
TA	:	Takayasu Arteriti
TB	:	Tüberküloz
TCT	:	Tüberkülin Cilt Testi
Th	:	Yardımcı T hücre
TNFR	:	Çözünür TNF Reseptör
TNF- α	:	Tümör Nekrozis Faktör-alfa

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. RAED TB Profilaksi Kılavuzu.....	19
Şekil 3.1. Yorum Akış Planı.....	27
Şekil 4.1. BH, TA, Sağlıklı Grupta Cinsiyet Dağılımı.....	29
Şekil 4.2. Yaş Dağılımı	30
Şekil 4.3. Hasta-Sağlıklı Kontrol Grubu, Behçet Hastalığı ve Takayasu Arteriti Hastalarında TCT Pozitifliği	34
Şekil 4.4. Hasta-Sağlıklı Kontrol Grubu, Behçet Hastalığı ve Takayasu Arteriti Hastalarında QTF-IT Pozitifliği	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	Behçet Hastalığının Klinik Bulgularının Dünyadaki Dağılımı	8
Tablo 2.2.	1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri	8
Tablo 2.3.	1990 ACR Takayasu Arteriti Sınıflama Kriterleri	15
Tablo 2.4.	TCT Yanlış Pozitiflik Nedenleri	20
Tablo 2.5.	TCT Yanlış Negatiflik Nedenleri	20
Tablo 3.1.	Olgu Değerlendirme Formu	25
Tablo 3.2.	Nil, TB Antijen ve Mitojen Tüpleri Kullanılarak Yapılan Değerlendirme	27
Tablo 4.1.	Behçet Hastalığı Hastalarının Yaş, Tanı Yaşı ve Hastalık Süreleri	30
Tablo 4.2.	Takayasu Arteriti Hastalarının Yaş, Tanı Yaşı ve Hastalık Süreleri.....	30
Tablo 4.3.	Behçet Hastalığı ve Takayasu Arteriti Hastalarında Akut Faz Yanıtı.....	31
Tablo 4.4.	Behçet Hastalığı ve Takayasu Arteriti Hastalarının Tutulum Tipleri ve Sigara İçiciliği.....	32
Tablo 4.5.	Behçet Hastalığı ve Takayasu Arteriti Hastalarının Ortalama Kortikosteroid Dozu ve Süresi.....	32
Tablo 4.6.	Geçirilmiş TB Enfeksiyonu ve Temas Öyküsü	33
Tablo 4.7.	Ortalama TCT Değerleri.....	34
Tablo 4.8.	TCT Düzeylerine Göre Gruplar.....	35
Tablo 4.9.	Tüm Gruplarda TCT-QTF-IT Uyumunun Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 4.10.	BH Hastalarında TCT-QTF-IT Uyumunun Değerlendirilmesi.....	36
Tablo 4.11.	TA Hastalarında TCT-QTF-IT Uyumunun Değerlendirilmesi	37
Tablo 4.12.	Sağlıklı Kontrollerde TCT-QTF-IT Uyumunun Değerlendirilmesi.....	37

ÖZET

Kalfa M. Takayasu Arteriti ve Behçet Hastalığı'nda Latent Tüberküloz Enfeksiyonunun Tüberkülin Cilt Testi ve Quantiferon Testi ile Değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, İzmir, 2012. Günümüzde birçok inflamatuvar hastalık tedavisinde kullanılan Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α) inhibitörlerinin, artmış tüberküloz (TB) riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Latent TB enfeksiyonu (LTBE) taramasında uzun yıllardır tüberkülin cilt testi (TCT) kullanılmaktadır. Ancak son yıllarda LTBE'nu saptamada *M. tuberculosis* için özgül proteinlerin kullanıldığı in vitro interferon-gama (IFN- γ) yöntemleri (IGRA) kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi Quantiferon-TB Gold In-Tube testidir (QTF-IT). Günümüzde tedaviye dirençli Behçet Hastalığı (BH) ve Takayasu arteriti (TA) tedavisinde TNF- α inhibitörleri kullanımı söz konusudur. Vaskülitik hasta gruplarında anti-TNF tedavisi öncesi LTBE taramasına yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, bu tez çalışmasında, TNF- α inhibitörü tedavi adayı olabilecek BH ve TA hastalarında LTBE'nun, TCT ve QTF-IT testleri ile değerlendirilmesi ve birbirleri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu kesitsel çalışmaya, 1990 Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı konulmuş 40, 1990 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflama kriterlerine göre TA tanısı konulmuş 40 hasta, yaş ve cinsiyet uyumlu 80 sağlıklı kontrol alınmıştır. Tüm olgular LTBE açısından TCT ve QTF-IT testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda; hasta grubunda TCT pozitifliği, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. TCT pozitifliği TA hastalarında %80, BH hastalarında %65 ve sağlıklı grupta %35 olup, TA ve BH hastaları arasında TCT pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. QTF-IT testi ile değerlendirildiğinde; BH ve TA hastaları arasında ve hasta grubu ile sağlıklı kontroller arasında QTF-IT pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. BH hastalarında QTF-IT pozitifliği %25, TA hastalarında %35, sağlıklı kontrollerde %21.3 saptanmıştır. TCT-QTF-IT testlerinin uyumu değerlendirildiğinde; tüm gruplar bir arada değerlendirildiğinde, TCT-QTF-IT testleri arasında, test pozitifliği veya negatifliği açısından uyum %53.33, BH hastalarında %60, TA hastalarında %50 ve sağlıklı kontrollerde %65.71 olup; düşük uyum saptanmıştır ($\kappa=0.25, 0.30, 0.15, 0.23$). Temelde bu uyumsuzluğu Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşılmasına bağlı TCT yanlış pozitifliğinin oluşturduğu düşünülmüştür. Tüm bu bulgular, literatürde diğer inflamatuvar hastalıklara yönelik yapılan LTBE taramaları ile uyumlu bulunmuştur. TB enfeksiyonu yaygın olan, BCG aşılması rutin olarak uygulanan ülkemizde TCT yanlış

pozitiflik oranının yüksek olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle anti-TNF tedavi planlanan hastalarda LTBE taranmasında QTF-IT testi daha doğru sonuçlar verebilir. QTF-IT testi, uygulama kolaylığı, BCG aşılmasından ve tüberküloz dışı mikobakteri (NTM) enfeksiyonlarından etkilenmemesi nedeniyle yanlış pozitiflik oranı daha düşük olabilir ve TB endemik ülkelerde tercih edilebilir. Ancak yine de testin pahalı oluşu, yanlış pozitif ya da negatif sonuçların olabileceği unutulmamalıdır. LTBE tedavisinin sadece TCT ya da QTF-IT test sonuçları ile değil, klinik, öykü ve akciğer grafi bulgularıyla birlikte karar verilmesi gerekmektedir. LTBE saptanmasında altın standart bir yöntem hala bulunmamaktadır. Vaskülit grubu hastalıklarda çalışma sayısı az olduğundan, yeni ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, Takayasu Arteriti, latent tüberküloz enfeksiyonu, tüberkülin cilt testi, Quantiferon-TB Gold In-Tube testi

ABSTRACT

Kalfa M. Screening Latent Tuberculosis Infection with Tuberculin Skin Test and Quantiferon-TB Gold Test in Patients with Takayasu's Arteritis and Behçet's Disease. Ege University, Faculty of Medicine. Medical Speciality Thesis in Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Izmir, 2012. Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) inhibitors have increased risk of reactivation of latent tuberculosis infection (LTBI). Screening for LTBI before initiating anti-TNF therapy is recommended. Tuberculin skin test (TST) is used for screening LTBI for many years. Recently, in vitro interferon- γ (IFN- γ) assays that use proteins specific for *M. tuberculosis* have become available to detect LTBI. One of these tests is Quantiferon-TB Gold In-Tube test (QTF-IT). In patients refractory to standard therapies in Behçet's disease (BD) and Takayasu's arteritis (TA), TNF- α inhibitors are new therapy options. There are few studies about screening LTBI in vasculitis. Therefore, our aim in this study was to screen for LTBI in TA and BD patients with TST and QTF-IT and to find out the agreement between two tests. Forty patients with BD who fulfilled the 1990 International Study Group Criteria and 40 TA patients who fulfilled the 1990 American College of Rheumatology Classification Criteria were included in this study. As the control groups, 80 healthy subjects, age and sex-matched with patients were also included. Along with healthy controls, both BD and TA cases were evaluated for LTBI by using TST and QTF-IT tests. The percentage of TST positivity was significantly higher in patients group than healthy controls. TST positivity was 80% in TA patients, 65% in BD patients and 35% in healthy controls. There were no differences between BD and TA patients in TST positivity. In contrast, there were no differences between QTF-IT positivity in patients and healthy controls. QTF-IT positivity was 35% in TA patients, 25% in BD patients and 21.3% in healthy controls. There were also no differences between BD and TA patients in QTF-IT positivity. The total agreement between QTF-IT and TST was observed to be 53.33% in the whole group, 60% in BD, 50% in TA and 65.71% in healthy controls. Their level of agreement was low in all groups ($\kappa=0.25, 0.30, 0.15, 0.23$). This discordance was thought to be related to the false positive TST values according to prior BCG vaccination. In this study, the results were comparable with the previous studies. In a country with a high incidence of TB and BCG vaccination, the QTF-IT test might help to differentiate false positive TST results from LTBI. Because there is no gold standard screening test for LTBI; patients should

also be evaluated with clinics and radiographic findings. Further studies are needed for patients with vasculitis.

Key words: Behçet's disease, Takayasu's arteritis, latent tuberculosis infection, tuberculin skin test, Quantiferon-TB Gold In-Tube

1. GİRİŞ

Behçet Hastalığı (BH); etiyolojisi bilinmeyen, venöz ve arteriyel sistemin büyük ve küçük damarlarında tutulum ile seyreden sistemik bir vaskülitir (1). İpek Yolu üzerinde bulunan ülkelerde; Türkiye, İran ve Uzak Doğu'da Kore ve Japonya'da daha sık görülür (2). BH ile en güçlü genetik ilişki HLA-B51 ile gösterilmiştir (3,4). İpek Yolu üzerinde yaşayan hastaların %50-80'i HLA-B51 alleli taşımaktadır (2). Hastalık, genellikle hayatın üçüncü dekatında ortaya çıkar ve her iki cinsten eşit oranda görülür. Ancak genç erkeklerde seyri daha ciddidir.

BH; en sık tekrarlayan oral aft, genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyonlar, akneiform lezyonlar ile karakterize mukokütanöz tutulum ile ortaya çıkmakla beraber, göz, damar, kas-iskelet sistemi, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem gibi hayatı tehdit edebilen ciddi tutulumlar ile de ortaya çıkabilir. Tedavide, tutulum yerine göre kolşisin, azatiyoprin, siklosporin, interferon-alfa (IFN- α), siklofosfamid, kortikosteroid, talidomid, Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF- α) inhibitörleri gibi immünespresif tedaviler kullanılmaktadır (1).

Takayasu arteriti (TA); etiyolojisi bilinmeyen, aorta ve dallarının granülomatöz panarteriti ile ortaya çıkan, idiyopatik, kronik inflamatuvar bir büyük damar vaskülitidir (5). Çoğunlukla Asya ve Güney Amerika'da, genç kadınlarda görülür. Klinik bulgular, tutulum yerine, vasküler lezyonun tipine ve süregen inflamasyon varlığına göre değişir. Etiyolojisi bilinmemesine rağmen, enfeksiyon ajanlarının, genetik faktörlerin ve otoimmünitinin fizyopatolojide yer aldığı düşünülmektedir (6). Tedavide, cerrahi tedavi yanı sıra, kortikosteroid, metotreksat, azatiyoprin, leflunomid, siklofosfamid ve TNF- α inhibitörleri kullanılmaktadır.

Son yıllarda BH ve TA'nde tedaviye dirençli hastalık durumlarında TNF- α inhibitörleri kullanılmaktadır. Günümüzde klinik kullanımda olan beş adet TNF- α inhibitörü bulunmaktadır: infliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol. Bu ilaçların kullanımı ile artmış enfeksiyon, özellikle endemik bölgelerde latent tüberküloz reaktivasyonunda (LTB) artış olduğu gösterilmiştir (7-10). Yine TA ile tüberküloz (TB) arasında muhtemel ilişiyi destekler bulgular mevcuttur. Her iki hastalık da arteriyel duvarlarda granülom oluşumu ile seyreden kronik inflamatuvar hastalıklardır (11,12).

TNF- α inhibitör tedavisi başlanmadan önce hastaları LTB enfeksiyonu (LTBE) açısından değerlendirmede tüberkülin cilt testi (TCT) en önemli yöntemlerden birisidir

(13,14). Ancak TCT'nin diğer mikobakteriyel enfeksiyonlarda ve özellikle TB endemik ülkelerde Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşılması yapılması nedeni ile yanlış pozitif sonuçlar vermesi, yine immüsupresif tedavi alan hastalarda yanlış negatif sonuçlar vermesi nedeni ile kullanım kısıtlılığı mevcuttur (15-17). Bu nedenle son yıllarda LTBE'nu saptamada *M. tuberculosis* için özgül proteinlerin kullanıldığı in vitro interferon-gama (IFN- γ) yöntemleri (IGRA) kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi Quantiferon-TB Gold In-Tube testidir (QTF-IT). QTF-IT testi, TB enfeksiyonunu, *M. tuberculosis* için yüksek derecede özgül olan, ancak BCG aşısı ve diğer tüberküloz dışı mikobakterilerde bulunmayan üç antijene karşı in vitro T hücre IFN- γ salınımını ölçerek saptar (18). Bu testin kullanılması özellikle ülkemiz gibi TB'un endemik olduğu ülkelerde daha faydalı olabilir.

Tüm bu nedenlerle, bu kesitsel tez çalışmasında BH ve TA gibi TNF- α inhibitör tedavisi kullanılması gerekebileen vaskülitlerde LTBE'nu saptamada TCT ve QTF-IT testi yöntemlerinin kullanılması ve birbiri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

BH; etiyojisi bilinmeyen, venöz ve arteriyel sistemin büyük ve küçük damarlarında tutulum ile seyreden sistemik bir vaskülitir (1). İlk defa Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve inflamatuvar göz hastalığını içeren ‘üçlü semptom kompleksi’ olarak tanımlanmıştır. İpek Yolu üzerinde bulunan ülkelerde; Türkiye, İran ve Uzak Doğu’da Kore ve Japonya’da daha sık olarak görülür (2). BH ile en güçlü genetik ilişki HLA-B51 ile gösterilmiştir (3,4). İpek Yolu üzerinde yaşayan hastaların %50-80’i HLA-B51 alleli taşımaktadır (2). Hastalık, genellikle hayatın üçüncü dekadında ortaya çıkar ve her iki cinste eşit oranda görülür. Ancak genç erkeklerde seyri daha ciddidir.

BH; en sık tekrarlayan oral aft, genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyonlar, akneiform lezyonlar ile karakterize mukokütanöz tutulum ile ortaya çıkmakla beraber, göz, damar, kas-iskelet sistemi, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem gibi hayatı tehdit edebilen ciddi tutulumlar ile de ortaya çıkabilir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Türkiye’de yapılan çalışmalarda BH’nın prevalansının 20 ile 421/100.000 kişi olduğu gösterilmiştir (19,20). Dünyanın geri kalanında hastalığın çok daha az sıklıkta olduğu gösterilmiştir. Birleşik Krallık’ta prevalans 0.64/100.000 kişi, İspanya’da 6.4/100.000 kişi, Amerika Birleşik Devletleri’nde 5.2/100.000 kişi saptanmıştır (21,22).

BH’nın bazı tutulumları da coğrafi farklılıklar göstermektedir. Uzak Doğu’da gastrointestinal tutulum sıklıkla görülürken, bu tutulum Türkiye’de daha nadirdir (23,24). Pozitif paterji testi Türkiye de dahil olmak üzere Akdeniz ülkelerinden Japonya’ya kadar görülebilirken, Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri’nde daha az görülür (25).

2.1.2. Etiyopatogenez

BH’nın multifaktöriyel bir hastalık olduğu ve güçlü bir genetik alt yapısı olduğu, ancak birçok çevresel faktör tarafından da etkilendiği kabul edilmektedir (26). Aile yükü, belirli bir coğrafi dağılım ve HLA-B51 antijeni ile ilişkisi, altta yatan genetik faktörlerin göstergesidir.

Genetik yatkınlık:

HLA-B51 alleli, major histokompatibilite kompleksi (MHC) üzerinde, 6p kromozomunda bulunur ve BH ile ilişkilendirilmiş en kuvvetli faktördür. Türkiye ve Japonya'da diğer beyaz ırka oranla daha sık birliktelik göstermektedir (2) .

MHC lokusu üzerindeki diğer genler; (MHC klas 1 ilişkili gen (MICA) ve TNF genleri); çalışılmış, ancak etkilerinin HLA-B51 genindeki bağlantı dengesizliği sonucu olduğu düşünülmüştür (27).

MHC bölgesi dışında kalan diğer birçok genin BH patogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür. Bunlardan bazıları; interlökin-1 geni (IL-1), koagulasyon faktör V, intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) genleridir (28-30).

Çevresel Faktörler ve İmmün Yanıt:

Endemik alanlardan düşük prevalanslı bölgelere göç edenlerde hastalık gelişme riski orta dereceli olup, bu durum, BH'nda çevresel faktörlerin de rol aldığını göstermektedir (31,32).

Herpes simplex virüsü (HSV) ve *Streptococcus sanguis* başta olmak üzere birçok mikroorganizmanın etiyojide rol aldığı düşünülmektedir (2,33,34). Ancak etiyojik ajan olarak tek bir mikroorganizma olduğunu gösterir kuvvetli bir kanıt bulunmamaktadır.

Enfeksiyon ajanlarının rolü ile ilgili kabul gören teorilerin başında; mikroorganizma antiijenlerinin insan proteinleri ile yüksek derecede benzerlik göstermeleri ve çapraz reaksiyonun immün yanıtı neden olmasıdır (34,35).

BH'nda serum IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18 ve TNF- α gibi sitokinlerin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (36,37).

$\gamma\delta$ T lenfositleri enfeksiyonlar ve bakteri kaynaklı otoimmünite ve otolog antiijen gelişiminde rol alır. BH'larında dolaşımda ve mukozal membranda $\gamma\delta$ T hücrelerinin arttığı gösterilmiştir (38). Verjans ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise; üveiti olan hastaların okuler sıvılarında $\gamma\delta$ T hücrelerinin bir alt tipi olan $\nu\gamma 9V\delta 2$ hücrelerinde artış olduğu gösterilmiştir (39).

Behçet hastalarında $\gamma\delta$ T hücrelerinin aktive fenotipe sahip oldukları ve CD 25, CD 29 ve CD 69 gibi aktivasyon belirteçlerini eksprese ettikleri, IFN- γ , TNF- α ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinleri ürettikleri gösterilmiştir (28).

Hastaların $\gamma\delta$ T hücrelerinin kültüründe, bu hücrelerin mikobakteriyel ısı şok proteini (HSP) ilişkili peptitler ve oral ülserlerde mikroorganizmaların ürünleri ile çoğaldıkları gösterilmiştir (40). $\gamma\delta$ T hücrelerinin aynı zamanda IL-12 varlığında çoğaldıkları, IL-12

düzeylerinin ise BH'larında yüksek saptandığı gösterilmiştir. Bu durum; IL-12'nin BH'nda yardımcı T hücre (Th) 1 polarizasyonunda rol aldığını desteklemektedir (41).

Antijen sunan hücreler (APC) IL-12 üretirler. Dolayısı ile bu hücrelerin de Th 1 polarizasyonda rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu hücreler, aynı zamanda nötrofil fonksiyonlarında artışa neden olan IL-18 üretir (28).

BH'nda nötrofiller hiperaktiftir; artmış kemotaksis, fagositoz, süperoksit üretimi ve miyeloperoksidaz ekspresyonu gösterirler. Yine IL-12 gibi birçok sitokin üretirler. Nötrofillerin hiperaktivitesinin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, aktivasyonlarında T hücrelerinin rol oynadığı düşünülmektedir (28).

BH'nın immünpatogenezinde T hücreleri, nötrofiller ve APC'lerin kompleks bir etkileşimi olduğuna inanılmaktadır. Bu etkileşimde; değişik antijenlere karşı T hücre hipersensitivitesi, T hücreleri ve APC tarafından salgılanan sitokinler ve bu sitokinlerin nötrofil hiperaktivasyonuna neden olması, bunun sonucunda salgılanan nötrofillerin yine kendi aktivasyonlarını ve Th1 hücrelerini uyarması gibi olaylar yer almaktadır (28).

2.1.3. Klinik Bulgular

Mukokütanöz tutulum hastalığın en sık ortaya çıkan şekli iken, göz, vasküler ve nörolojik tutulum ise en ciddi seyreden formudur.

Mukokütanöz tutulum:

Neredeyse tüm hastalarda tekrarlayan oral ülser mevcuttur. Bu bulgu genellikle ilk fark edilen bulgu olup, gelişecek olan diğer semptomların habercisi olabilir. Minör aftöz ülserler (çap <10mm) en sık tipi olup (%85), majör ve herpetiform ülserler daha az görülür. Aftlar sık ve birden çok sayıda olmakla birlikte, diğer tekrarlayan oral ülserlerden ayırt edilemezler (1).

Genital ülserler erkeklerde genellikle skrotumda görülürler, glans penis lezyonları nadirdir. Üretrit ve dizüri BH'nın bir komponenti değildir. Kadınlarda majör ve minör labialar etkilenir. Ülserler genellikle 2-4 haftada iyileşir. Geniş ülserler sıklıkla iz bırakarak iyileşirken, küçük ülserler ve labia minör üzerindeki ülserler skar bırakmadan iyileşebilir (42).

BH'larında %80 oranında çeşitli cilt lezyonları görülebilir. Akne benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlar bacaklar, kollar gibi beklenmedik alanlarda da görülebilir. Bu lezyonlar, akne vulgaristen görünüm ve patolojik olarak ayırt edilemez (43). Nodüler lezyonlar hastaların %50'sinde görülebilir. Genellikle alt ekstremiteler yerleşimli olup, eritema nodozum benzeri lezyonlar ya da yüzeysel tromboflebitler olarak ortaya çıkar. Çıplak gözle bu

iki lezyonun ayırt edilmesi zordur (1).

Paterji reaksiyonu; iğne batması gibi travma sonrası görülen cildin özgül olmayan hiperreaktivitesidir. 20 no'lu iğnenin intradermal enjeksiyonu sonrası 24-48 saat sonra >5mm çapında papül ya da püstül gelişir. Paterji pozitifliği BH'nda rölatif olarak özgüldür (44). Türkiye ve Japonya'da paterji pozitifliği %60-70 oranında görülürken, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da nadiren görülür.

Aksiller ve interdigital alanlarda ülserler, Sweet sendromu, piyoderma gangrenozum gibi cilt lezyonları nadiren de olsa görülebilir (45).

Göz tutulumu:

Göz tutulumu BH'nın yarısında görülürken, erkeklerde ve genç hastalarda çok daha ciddi seyredir. Genellikle hastalık başlangıcından itibaren ilk 3 senede ortaya çıkar. Kronik, tekrarlayan, bilateral, ön ve arka kamarayı tutan üveit, morbiditenin en önemli nedenidir. Retinal okluziv vaskülit, hem arterleri, hem venleri tutabilir. Perivasküler perdelene, retinal hemoraji, maküler ödem görülür. Yoğun inflamasyonla birlikte anterior üveit (hipopiyon), göz tutulumu olan hastaların küçük bir kısmında görülür, genellikle ciddi retinal hastalıkla ilişkilidir. İzole anterior üveit sık değildir (46). Tekrarlayan ataklar sonucu gözde sineşi, retinal skar gibi yapısal değişiklikler ortaya çıkabilir. Tedavi edilmediği durumlarda vizyon kaybına neden olabilir (1).

Kas-İskelet Sistemi tutulumu:

Behçet hastalarının yaklaşık yarısında eklem tutulumu olabilir (47). Eklem tutulumu genellikle mono ya da oligoartiküler olup, simetrik de olabilir. Genellikle birkaç haftada düzelir ve nadiren deformiteye neden olur. Dizler, en sık tutulan eklemlerdir. Ayak bileği, el bileği, dirsekler de azalan sıklıkta tutulabilir. Artriti olan BH hastalarında akneiform lezyonlar daha sık görülür (48).

Vasküler ve Kardiyak tutulum:

BH'nda hem venöz, hem arteriyel damarlar tutulabilir. Erkeklerde vasküler tutulum, kadınlara göre daha sıktır (49,50). Vakaların 1/3'ünde genellikle alt ekstremitede derin veya yüzeysel tromboflebit mevcuttur. Nadir olarak, suprahepatik venlerin oklüzyonu sonucu, yüksek mortalite oranı ile ilişkili Budd-Chiari sendromu gelişebilir. Yüksek tromboflebit sıklığına rağmen, tromboemboli nadirdir (1).

Hastaların %5'inden azında ise arteriyel tutulum görülür, ancak mortalite ve morbidite

oranı özellikle pulmoner arter tutulumu olduğunda yüksektir. Abdominal aorta, karotis, femoral, popliteal ve nadiren koroner arter anevrizması, daha nadir oklüzyonları görülebilir (1).

Pulmoner arter anevrizmaları (özellikle 3 santimetreden büyük olanlar) yüksek mortalite oranı ile ilişkilidir (51,52). Bu hastalarda genellikle tromboflebit tabloya eşlik eder. En önemli semptom, hemoptizidir. Anevrizmalar, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da magnetik rezonans (MR) yöntemleri ile görüntülenebilir.

Kardiyak tutulumu olan sporadik vakalar bildirilmiştir. Bu hastalarda kapak lezyonları, miyokardit, endomiyokardiyal fibrozis, perikardit, intrakardiyak tromboz, koroner vaskülit ve ventriküler anevrizmalar tarif edilmiştir.

Santral Sinir Sistemi tutulumu:

Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu hastaların %5-10'unda görülüp, BH'nın en ciddi tutulumudur. Yüksek oranda mortalite ve morbidite ile sonuçlanır. Hastaların %80'inde parankimal beyin tutulumu mevcuttur. Genellikle beyin sapı etkilenir ve piramidal, serebellar ve sensoral semptomlar, sfinkter bozuklukları ve davranış bozuklukları görülebilir. Parankim dışı tutulum, hastaların %20'sinde görülür. Dural sinüs trombozuna bağlı intrakraniyal hipertansiyon buguları, baş ağrısı ve papil ödemi görülebilir. Beyin parankimi ve dural sinüs trombozu genellikle birlikte görülmez. Parankimal tutulumu göre dural sinüs ven trombozu rölatif olarak daha benign prognoza sahiptir. Periferik nöropati beklenmezken, vestibüler tutulum artan sıklıkta bildirilmektedir (53).

Gastrointestinal tutulum:

Japonya'da gastrointestinal tutulum yaygınken (hastaların yaklaşık 1/3'ünde), Türkiye'de bu tutulum sık değildir. Anoreksi, bulantı, kusma, dispepsi, diyare ve karın ağrısı en sık semptomlardır. Mukozal ülserasyonlar sıklıkla ileum ve sonrasında çekum ve kolonun diğer kısımlarında görülür. İleoçekal ülserler, yüksek perforasyon riski taşır (54). BH'nı inflamatuvar bağırsak hastalığından histolojik olarak ayırt etmek güçtür. BH'nda rektal tutulum ve fistüllerin olmaması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Diğer klinik bulgular:

Diğer sistemik vaskülitlerin aksine, BH'nda glomerülonefrit beklenmez. AA tipi amiloidoz, sporadik olarak görülmektedir. Epididimit, hastaların %5-10'unda görülebilir (1).

Tablo 2.1: BH'nın Klinik Bulgularının Dünyadaki Dağılımı (OÜ: Oral ülser, GÜ: Genital ülser, SSS: Santral sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem)

	Hasta No	OÜ	GÜ	Cilt	Göz	Eklem	SSS	GİS	Flebit	Epididimit
İran	5.059	97	65	67	56	34	3.4	7.6	6	5.6
Japonya	3.316	98	73	87	69	57	11	16	9	6
Çin	1.996	93	76	69	35	30	6.5	8.8	5.3	
Kore	1.527	99	83	84	51	38	4.6	7.3		
Almanya	590	98	64	81	53	53	11	12		8.8
Türkiye	2.147	100	88		29	16	2.2	2.8	11	
Fas	1.034	100	86		65	52	17	11	16	2.4
Tunus	519	100	87		32	55	12		25	4
UK	419	100	89	86	68	93	31	7	22	
ABD	164	98	80	66	51	64				7

2.1.4. Tanı

BH'na özgül bulgu ve semptomlar yoktur. Tanı; bir grup klinik bulguların tanımlanmasına dayanır. 1990 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanımladığı kriterler (55), %91 duyarlılık ve %96 özgüllük ile yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2.2). Tekrarlayan oral ülserler ve diğer 2 bulgu varlığında, bir başka klinik açıklama yoksa BH tanısı konulabilmektedir.

Tablo 2.2: 1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri

<p>Tekrarlayan oral ülserler: minör aftöz, majör aftöz, herpetiform ülserler; 12 aylık sürede en az 3 defa hasta ya da doktor tarafından gözlenmesi</p> <p>+ aşağıdakilerden 2 tanesinin varlığı:</p> <p>Tekrarlayan genital ülserler: aftöz ülser, ya da hasta veya doktor tarafından saptanan skar</p> <p>Göz lezyonu: anterior üveit, posterior üveit, vitreusta hücre görülmesi, göz doktoru tarafından retinal vaskülitin saptanması</p> <p>Cilt lezyonları: hasta ya da doktor tarafından gözlenen eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar, akneiform nodüller</p> <p>Paterji: Pozitifliğinin 24-48 saatte doktor tarafından belirlenmesi</p>

2.1.5. Tedavi

BH'nın güncel tedavisinde amaç, organ hasarının engellenmesidir. Birçok hastada mukokütanöz tutulum, hayat kalitesini etkilerken, hayati organ tutulumları da ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Tedavi planlanırken hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi ve hastalığın ortaya çıkış yaşı gibi faktörler göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca, tutulum yeri ve semptomların ciddiyeti de tedavi kararını etkilemektedir.

BH tedavisinde birçok farklı grup ilaç kullanılmaktadır. Göz ve mukokütanöz tutulum tedavilerinde bazı ilaçların etkinliği kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak vasküler, nörolojik, gastrointestinal tutulum tedavilerine yönelik kontrollü kanıtlar bulunmamaktadır.

Kolşisin:

Kolşisin lökosit fonksiyonlarını inhibe eden bir alkaloittir (56). BH'nın tüm formlarında kullanılmaktadır, ancak sistemik komplikasyonlardaki etkinliği açısından kanıt bulunmamaktadır. Avrupa Romatoloji Derneği (EULAR) önerilerine göre; BH'nın artrit ve mukokütanöz tutulumlarında, özellikle eritema nodozum tedavisinde kolşisin tedavisi tavsiye edilmektedir (57).

Azatiyoprin (AZA):

Azatiyoprin (AZA), 6 merkaptopürinin ön ilacı olup, uzun süreden beri (4 dekat) BH tedavisinde kullanılmaktadır. Genel kullanım dozu 2.5 mg/kg/gündür (maksimum doz 200 mg/gün). Etkisinin başlaması yaklaşık 3 ayı bulmaktadır. EULAR önerilerine göre AZA posterior segment tutulumu ile seyreden inflamatuvar göz tutulumu olan tüm hastalara başlanmalıdır (57). Ciddi göz tutulumu olanlarda; retinal hastalık ya da görme keskinliğinde 2 birim düşüş olması halinde, azatiyoprin yanına siklosporin ya da infliksimab tedavileri ve kortikosteroid başlanması önerilmektedir.

AZA; derin ven trombozu, gastrointestinal, SSS ve dirençli mukokütanöz tutulum tedavisinde de kullanılmaktadır.

Siklosporin A (CsA):

Siklosporin A (CsA), ciddi göz tutulumunda hızlı ve etkili rol oynayan bir ilaçtır. EULAR önerilerinde, akut derin venöz trombozunda da kullanımı yer almaktadır. Ancak etkinliğini gösteren kanıtlar bulunmamaktadır. CsA tedavisi kesilirken göz ataklarının tekrarlaması yönünden hastalar dikkatle izlenmelidir (58). Nefrotoksik etkilerinden dolayı 5 mg/kg/gün dozunu geçmeyecek şekilde, yakın takip ile tedavi düzenlenmelidir. SSS tutulumu olanlarda CsA kullanımından kaçınılması önerilmektedir (57).

Siklofosfamid (CYC):

Siklofosfamid (CYC), bir alkilleyici ajan olup, pulmoner anevrizma gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlarda kullanılmaktadır (51). EULAR önerilerinde siklofosfamid tedavisi parankimal SSS ve büyük damar tutulumlarında önerilmektedir (57). Genellikle yüksek doz kortikosteroid ile birlikte uygulanır.

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler, BH'nın neredeyse tüm tutulumlarında diğer immüsupresif tedaviler ile beraber kullanılmakla beraber etkinlikleri kanıtlanmamıştır. Doz ayarı, genellikle semptomların ciddiyetine göre ayarlanır. Pulse tedavi, SSS tutulumu ve pulmoner anevrizma gibi majör komplikasyonlarda indüksiyon tedavisi olarak uygulanır. EULAR önerilerinde kortikosteroid tedavisi, ciddi üveit veya posterior segmenti tutan üveitlerde, immüsupresif tedavinin bir parçası olarak yer alır. Yine akut derin ven trombozu, pulmoner ve periferik arter anevrizmaları, gastrointestinal ve SSS tutulumlarında da kullanımı önerilmektedir (57).

İnterferon alfa (IFN- α):

IFN- α , immünmodülatör, antiviral ve antiproliferatif özellikleri olan, pleotropik bir sitokindir. BH'nın ciddi göz tutulumlarında, hastaların %20 ila %80'inde uzun süreli remisyona neden olabilen bir ajandır (59-62). Yüksek dozlarının, düşük dozlara oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (63). Kortikosteroidlerle birlikte kullanımları, birbirlerinin etkilerini antagonize etmelerinden ötürü tartışmalıdır (64). IFN- α , azatiyoprin dirençli göz tutulumlarında standart tedavi halini almaktadır.

TNF- α İnhibitörleri:

Son dönemde yapılan çalışmalarda BH patogenezinde TNF'ün rol oynadığı gösterilmiştir (65). Aktif hastaların periferik kanlarında TNF ve çözünebilir TNF reseptöründe, TNF üreten hücre düzeylerinde artış gösterilmiştir (66,67). Yine üveiti olan hastaların göz sıvılarında artmış TNF düzeyleri saptanmıştır (68).

2011 yılında Aikaterini ve ark.nın 369 hastayı kapsayan verilerden elde ettikleri sonuçlarda; etanersept ve adalimumab ile kıyaslandığında, infliksimabın terapötik etkisini gösteren daha fazla veri olduğu, hastaların %83'ünün infliksimab ile tedavi edildikleri bildirilmiştir (69). Dirençli mukokütanöz, göz, gastrointestinal ve SSS tutulumu olan hastaların %85'inden fazlasında TNF blokajının etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda infliksimab tedavisinin başlangıcında, diğer immüsupresif tedaviler kesilirken,

bazılarında kortikosteroid tedavisi devam edilmiştir. Veriler yetersiz olmasına rağmen, göz tutulumunda, infliksimab ile birlikte AZA veya CsA tedavilerinin uygulanmasının daha etkili olacağı düşünülmektedir. İnfliksimab ile remisyon sağlandıktan sonra kortikosteroid ve diğer immüsupresif ajanlar azaltılarak kesilebilir. TNF- α inhibitör tedavisi kesildikten sonra yaklaşık 8 hafta sonra relapslar görülmüş, ancak tekrar uygulamaları ile remisyon sağlanabilmiştir (70-73).

EULAR ciddi göz tutulumunda TNF- α inhibitör tedavisini önermektedir. Yine, tedaviye dirençli diğer tutulumlarda kullanılabileceği belirtilmiştir (57).

Diğer Tedaviler:

Talidomid; BH'nda oral ve genital ülser tedavisinde en güçlü ilaçlardan bir tanesidir. Ancak teratojenite, polinöropati gibi ciddi yan etkileri nedeni ile kullanımı kısıtlıdır.

Alemtuzumab, daklizumab, rituksimab, IL-1 reseptör antagonisti, kök hücre nakli gibi tedavi seçenekleri ile ilgili bilgiler, henüz vaka düzeyinde uygulamalardan ibarettir (74-78).

2.2 Takayasu Arteriti

Takayasu arteriti (TA); aorta ve dallarını, pulmoner arteri etkileyen, etyolojisi bilinmeyen, granulomatöz bir vaskülitir (79). İnflamasyon, sadece torasik aorta ya da abdominal aortaya lokalize olabileceği gibi, damarın tamamını etkileyebilir. Hastalığın ortaya çıkışı tutulum yerine göre çeşitlilik göstermesine rağmen, başlangıç vasküler lezyonlar genellikle sol orta veya proksimal subklavian arterde ortaya çıkar. Hastalık ilerledikçe, sol karotid, vertebral, brakioyosefalik, sağ orta veya proksimal subklavian arter, sağ karotid, vertebral arterler ve aorta etkilenebilir. Hastaların %50'sinde abdominal aorta ve pulmoner arter tutulumu mevcuttur.

İnflamatuar süreç, etkilenen arter duvarında kalınlaşmaya neden olur. İnflamatuar hasara bağlı olarak proksimal aortada dilatasyon gelişebilir. Etkilenen damarlarda darlık, oklüzyon, dilatasyon ortaya çıkabilir (80).

2.2.1. Epidemiyoloji

TA genellikle doğu kökenli genç kadınları etkileyen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Ancak değişik verilerde, hastalığın tüm dünyada görülebildiği ve farklı topluluklarda değişik klinik bulgularla ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (81). Japonya serilerinde kadın/erkek oranı 9:1 olarak bildirilmişken, İsrail ve Hindistan'da bu oranın neredeyse eşit olduğu bildirilmiştir. Yine Japonya'da hastalığın başlangıç yaşı 15-25 iken, İtalya ve İsviçre'de ortalama yaşı 41

olduğu bildirilmiştir. Japonya’da her yıl 150 yeni vaka olduğu belirtilmiştir (82). ABD ve Avrupa’da ise insidans, yılda bir milyon kişide 1-3 oranındadır (83).

2.2.2. Etiyopatogenez

TA’nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak hücrel immünitinin rol oynadığı düşünülmektedir.

Patoloji:

Aktif inflamasyon kendisini, mononükleer hücreler, özellikle lenfositler, histiyositler, makrofajlar ve plazma hücreleri ile gösterir (84). Media tabakasında dev hücreler ve granüloamatöz inflamasyon mevcuttur (85). Elastik lamina ve muskuler medianın hasarı, anevrizmatik dilatasyonlara yol açabilir. İntimal proliferasyon, stenotik arteriyel lezyonlara neden olabilir. İnflamasyon gerilediğinde, yoğun skar dokusu, vaskülitin belirtisi olarak kalır.

İmmünopatogenez:

İmmünohistokimyasal incelemeler, aortik dokudaki inflamatuvar hücrelerin çoğunlukla doğal katil hücreler, özellikle $\gamma\delta$ T lenfositlerinden oluştuğunu göstermiştir (86). Bu hücreler, büyük oranda sitolitik etkili perforin salgılayarak vasküler hasara yol açıyor olabilirler. HSP-65’in tanımlanması ile inflamatuvar hücrelerin adezyonu açıklanabilmiştir.

2.2.3. Klinik Bulgular

Tanı anında TA hastalarının yaklaşık %20’si klinik olarak asemptomatik olup, fizik muayenede anormal vasküler bulguların saptanması sonucu tanı konulur (87). Fizik muayenede en sık bulgular; üfürüm, azalmış ya da alınamayan nabız ve asimmetrik kan basıncı ölçümleridir. Hipertansiyon, TA hastalarının %32-93’ünde görülür (88-93). Hipertansiyon, TA’nde önemli bir morbidite nedeni olup, renal, kardiyak ve serebral hasara neden olabilir.

TA hastalarının geri kalan %80’inde sistemik veya vasküler semptomlar mevcuttur. Sistemik semptomlar arasında; halsizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, ateş, artralji ve miyalji yer alır. Vasküler bulgular, mevcut ya da geçirilmiş vaskülitte ait bulgulardır. Aktif inflamasyon sonucu, vakaların %2-32’sinde damar üzerinde hassasiyet ve karotidinia görülebilir. Damar inflamasyonu tipik olarak stenoz ya da anevrizma oluşumu ile sonuçlanır. Arteriyel stenozlar, etkilenen damarın beslediği alanlarda yetersiz kan akımına bağlı semptomlara yol açarken, anevrizmalar, aort kökünü etkilediğinde rüptür ve kapak yetersizliğine neden olur. Ekstremitelerdeki yetersiz dolaşım, intermittan kladikasyoya neden olur. Karotid ve vertebral

arter tutulumu, serebral kan akımını azaltarak, vertigo, senkop, baş ağrısı ya da konvülzyona neden olabilir. Görme bozuklukları, serebral iskemiye bağlı olup, geç dönem bulgusudur (94).

Vakaların ortalama olarak yarısında artralji veya miyalji görülür. Klinik olarak sinovit nadirdir. Eklem semptomları genellikle geçicidir, ancak birkaç ay sürebilir. Vasküler bulguların ortaya çıkmadığı erken vakalarda, diğer bağ doku hastalıkları ile karışabilir.

Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum gibi cilt lezyonları, vakaların bir kısmında görülebilir. Biyopsilerinde sıklıkla küçük damar vaskülitisi saptanır.

Hastaların yaklaşık %50'sinde pulmoner arter tutulumu mevcuttur. Ancak bu tutulumla ait semptomlar sık olarak ortaya çıkmaz (95). Pulmoner bulgular arasında; göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi ve pulmoner hipertansiyon yer alır (87). Dispne, aynı zamanda aort dilatasyonu ya da aort yetmezliğine bağlı olarak ortaya çıkan kardiyak yetersizliğe bağlı olabilir.

Mezenter arter iskemisi sonucu karın ağrısı, diyare, gastrointestinal kanamalar ortaya çıkabilir (87). Koroner arter ostial darlığına bağlı olarak, anjina pectoris ve miyokart enfarktüsü gelişebilir. Renal arter tutulumu, genellikle renovasküler hipertansiyon ile ortaya çıkar. Renal amiloidoz çok nadir olarak ortaya çıkabilir (80).

2.2.4. Tanı

Fizik Muayene:

Hastalarda fizik muayene bulguları, tutulum yeri ve şiddetine göre değişebilmektedir. Hastalarda tedavi öncesi fizik muayenede ateş yüksekliği tespit edilebilir.

Bir ya da her iki kolda nabız basıncının azalması siktir. İki kol arasında kan basıncı farkının 10 mmHg'nin üzerinde olması tipiktir.

Alt ve üst ekstremitelerde nabız basıncı azalmış olup, sıklıkla asimetriktir. Subklavian arterlerde, karotid arterlerde, abdominal damarlarda üfürüm duyulabilir.

Dizlerde ve el bileklerinde, hastalığın erken dönemlerinde sinovit bulgusu saptanabilir.

Hastaların yarısından fazlasında, renal arter tutulumuna veya aorta ve dallarındaki darlığa bağlı olarak, hipertansiyon görülmektedir. Ancak, üst ekstremitelerde damarlarında darlık gelişmesi halinde, bunu saptamak zor olabilmektedir. Böyle durumlarda alt ekstremiteden kan basıncı ölçümü yapılabilir.

Laboratuvar Bulguları:

TA için tanı koydurucu olan bir laboratuvar bulgusu yoktur. Laboratuvar bulguları, inflamasyon sürecini yansıtmakla birlikte, çoğunlukla hastalığa özgül değildir (81). Hastaların çoğunluğunda kronik hastalık anemisi bulgusu olan, normokrom normositik anemi mevcuttur. Lökositoz, trombositoz gözlelenebilir.

Akut faz reaktanları; yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), alfa-2 globülin ve hipoalbüminemi; alta yatan inflamatuvar sürecin göstergesidir. Bu testler, her zaman kesinlik taşımamakla birlikte, çoğunlukla hastalık aktivitesini yansıtır (96).

Bazı çalışmalarda serum anti-endotelyal hücre antikorlarının varlığı, artmış çözünür E selektin ve trombomodulin düzeyleri gösterilmiştir (97,98). Bu testlerin, tanı ve izlemdeki önemleri henüz bilinmemektedir.

Görüntüleme Yöntemleri:

TA'nde, birçok görüntüleme yöntemi ile pek çok anormallik saptanabilir. Birçok vakada tanı, MR, BT veya konvansiyonel anjiyografi bulguları ile konulmaktadır.

TA'nde tutulan arterlerin santral yerleşimi nedeni ile, arteriyel biyopsi tanıda genellikle iyi bir seçenek olamamaktadır. Bu nedenle, aorta ve büyük damarların görüntülenmesi TA tanısında önem kazanmıştır.

Konvansiyonel arteriyografi, TA'nde tutulan damarların saptanmasında altın standart olarak gösterilmiştir. Bu yöntem, aynı zamanda periferik kan basıncı ölçülemeyen hastalarda, santral kan basıncını ölçmekte kullanılabilir. Yine bu yöntem ile eş zamanlı anjiyoplasti, stenotik alana stent uygulaması gibi, tedavi imkanı da bulunmaktadır.

Damar tutulumunun dağılımına göre yapılan arteriyografik sınıflamaya göre; Tip I: aortanın primer dallarının tutulumu, Tip IIa: çıkan aorta ve primer dallarının tutulumu, Tip IIb: çıkan aorta, primer dalları ve torasik aorta tutulumu, Tip III: Tip IIa'ya abdominal aort tutulumunun eklenmesi, Tip IV: abdominal aorta, Tip V: Tip IIb ve Tip IV tutulumunun bir arada olmasını göstermektedir (79).

Uygulamanın kısıtlılıkları arasında; arteriyel duvar kalınlığının gösterilememesi, invaziv bir yöntem olması nedeni ile tromboemboli riski bulunması, kontrast madde ve radyasyon maruziyeti taşınması sayılabilir.

MR anjiyografi; TA'nde damar tutulumunu göstermede güvenli ve invaziv olmayan bir yöntemdir (99). MR görüntüleme ile stenoz, dilatasyon gibi damar değişiklikleri gösterilmekle birlikte, aynı zamanda damar duvar kalınlığı ve ödemi ile ilgili bilgi elde edilmektedir (100).

BT anjiyografi ve konvansiyonel anjiyografinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, BT anjiyografinin TA tanısında %95 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (101).

Sınıflama Kriterleri:

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından, 1990 yılında, hastalığı diğer vaskülitlerden ayırt etmek ve çalışmalarda kullanılmak üzere sınıflama kriteri oluşturmuştur (Tablo 2.3) (83). Bu sınıflama %90.5 duyarlılık ve %97.8 özgüllüğe sahiptir. Altı kriterden en az 3'üne sahip olan hastalar TA olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 2.3: 1990 ACR Sınıflama Kriterleri

1.	Hastalık başlangıç yaşı<40 yaş
2.	Ekstremitelerde kladikasyo
3.	Tek ya da her iki brakial arterde azalmış nabız basıncı
4.	Her iki kol kan basıncı arasında en az 10 mmHg fark saptanması
5.	Tek ya da her iki subklavian arter ya da abdominal aortada üfürüm saptanması
6.	Ateroskleroz, fibromuskuler distrofi veya diğer nedenlere bağlı olmayan tüm aorta, primer dalları ya da alt ve üst ekstremitelerin büyük damarlarında saptanmış arteriyografik darlık ya da oklüzyon

2.2.5. Tedavi

TA hastalarının yaklaşık %80'i aktif hastalık bulgularına sahip olup, tedavi gerektirmektedir. Tedaviyi zorlaştıran etkenlerden bir tanesi de aktiviteyi değerlendirmedeki zorluktur. Yapılan bir çalışmada; tedaviler göz ardı edildiğinde hastaların %45'inde en az bir kere hastalık relapsı olduğu ve %23'ünde remisyonun sağlanamadığı gösterilmiştir (102).

Tüm bu bilgiler ışığında, tedavi kararı genellikle lezyonların yerleşimi ve ciddiyeti, kollateral dolaşımın yeterliliği, semptomların ciddiyeti ve medikal tedavinin toksisitesi göz önünde tutularak verilir.

Tedavide immüsupresif tedaviler yanı sıra, cerrahi ve girişimsel revaskülarizasyon yöntemleri yer almaktadır. Romatologlar, kalp-damar cerrahisi ve radyoloji-girişimsel radyoloji birimleri birlikte hareket eder.

İmmünesupresif Tedavi:

Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler, tedavinin temelini oluşturur. Hastaların %25-100'ünde sistemik semptomların gerilediği, bazı çalışmalarda ise, daha önce nabız alınamayan arterlerde kan akımının tekrar sağlandığı gösterilmiştir (103). Optimal kortikosteroid (KS) dozunu belirleyen karşılaştırmalı bir çalışma bulunmamaktadır.

TA'nde kortikosteroidlerle yapılan en geniş prospektif çalışmada; hastalara başlangıç dozu olarak 1 mg/kg/gün prednizolon tedavisi 1-3 ay boyunca uygulanmış, hastalık aktivitesi gerilediğinde, doz azaltılarak tedavi kesilmiştir (104). Bu tedavi ile hastaların %52'sinde remisyon sağlanmıştır. Bu veri sonucunda, başlangıçta 1 mg/kg/gün prednizolon tedavisi önerilmekle birlikte, toksisite riski yüksek hastalarda ve doku iskemisi olmayan hastalarda başlangıç dozu düşürülebilir.

Metotreksat:

Yapılan çalışmalarda metoteraksat (MTX) tedavisinin, KS dirençli hasta grubunda hem remisyonun sağlanması, hem de devamında etkili olduğu, KS ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (105).

Azatiyoprin:

Valsakumar ve ark.nın yaptığı çalışmada; AZA, KS tedavisi ile birlikte uygulanmış, hastaların tamamında sistemik semptomların ve hastalık aktivitelerinin gerilediği gösterilmiştir (106). AZA'nin uzun süre etkinliği bilinmediğinden, kullanımında kortikosteroidlere yer verilmesi önerilmektedir.

Siklofosamid:

Siklofosamid (CYC); TA'nde denenen ilk sitotoksik ajan olup, kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır. CYC tedavisinin yan etkileri nedeniyle, aktif hastalığı olan ve KS dozu azaltılamayan ya da MTX tedavisine yanıtızsız hasta grubunda uygulanması önerilmektedir.

TNF- α İnhibitörleri:

Tedavisi güç TA hastalarında TNF- α inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Comarmond ve ark. nın literatürde belirtilen TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilmiş 84 hasta verisi ile yaptıkları derlemede; bu hastaların çoğunun konvansiyonel tedavilere dirençli hastalar olduğu, anti-TNF tedavinin 3 ve 4'üncü basamak tedavi olarak uygulandığı,

infliksımab tedavisinin en çok tercih edilen anti-TNF tedavisi olduğu belirtilmiştir (107). Tedavi sonucunda hastaların %90.5'inde global iyileşme olduğu, %37'sinde süregen remisyon sağlandığı, %53.5'inde parsiyel remisyon elde edildiği belirtilmiştir. Sonuç olarak; TNF- α inhibitörlerinin refrakter TA hastalarında etkili bir tedavi olabileceği bildirilmiştir.

Revaskularizasyon:

Geç vakalarda, geri dönüşümsüz arteriyel stenoz geliştiğinde, perkütanöz transluminal ya da bypass greft uygulaması söz konusu olabilir (84-86). Perkütanöz uygulamalar, çok uzun damar tutulumlarında ya da ciddi skar dokusu gelişen damarlarda başarılı olmayabilir.

2.3. TNF- α İnhibitör Tedavisi ve Tüberküloz İlişkisi

TNF- α inhibitör tedavisi, birçok immün ilişkili inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Öte yandan, TNF- α *M. tuberculosis*'e karşı konak yanıtında anahtar rol oynamaktadır (108). *M. tuberculosis*'e ilk yanıt doğal immünite ile başlar. Basiller, aktive pulmoner makrofajlar tarafından fagosite edilerek, oksijen radikalleriyle öldürülmeye çalışılır. Ayrıca aktiflenmiş makrofajlar lenfositler ile birlikte granülom oluşturarak basilleri hapseder ve onların yayılmasını önler. Granülom oluşumu ve idamesi aşamasında IFN- γ , IL-12, IL-15 gibi sitokinler ile birlikte TNF- α önemli rol oynamaktadır (109). TNF- α , makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırarak, immatür dentritik hücreleri matür hale getirerek, çok sayıda sitokin ve kemokinin salınımını artırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur ve böylece granülom oluşumuna katkıda bulunur. Böylece basiller bu granülom yapısı içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenir (7). Granülom oluşumu aktif bir olaydır ve oluşumunda rol alan hücreler sürekli yenilenmektedir. Bu nedenle granülomun devamlılığı için sürekli olarak TNF- α salınımına ihtiyaç duyulmaktadır. TNF- α antikorlarının hayvan modellerinde LTBE'nu reaktive ettiği görülmüştür (110).

Günümüzde klinik kullanımda olan 5 adet anti-TNF- α ilaç bulunmaktadır: infliksımab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol. Etanersept, immünglobülin G'nin (IgG) Fc parçasına bağlı çözünür TNF reseptör (TNFR) yapısı olup, adalimumab, infliksımab, golimumab ve sertolizumab monoklonal antikorlardır. Bu ilaçlar; romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA), psöriazis, Crohn hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. Yine özellikle infliksımab ve etanersept tedavileri, diğer immünsupresif tedavilere dirençli BH ve TA tedavisinde de kullanılmaktadır (111).

Birçok veride etanersept ile tedavi edilen hastaların, infliksımab ve adalimumab

kullanılan hastalara göre TB ve diğer granümatöz hastalıklar açısından daha düşük riske sahip oldukları gösterilmiştir (7,112-118). İspanya’da 2000 yılında yapılan bir çalışmada infliksimab ile tedavi edilen hastalarda TB sıklığının 20 kat arttığı belirtilmiştir (7). Etanersept ile tedavi edilen hastalarda TB sıklığı, infliksimab ve adalimumab kullananlara göre daha düşük oranda saptanmıştır.

İngiltere’de 2008 yılına kadar anti-TNF- α tedavisi alan 10.712 RA hastası üzerinde yapılan çalışmada; TB oranları 100.000 hasta yılı başına tüm TNF- α inhibitörleri için 95, adalimumab için 144, infliksimab için 136 ve etanersept için 39 saptanmıştır. Adalimumab ve infliksimab kullanan hastalarda, etanersept kullananlarla karşılaştırıldığında TB riski insidans oranı artmış olarak bulunmuştur (4.2, 3.1) (8). RATIO (French Research Axed on Tolerance of Biotherapies) çalışmasında da; TB insidans oranları 100.000 hasta yılı başına tüm TNF- α inhibitörleri için 116.7, adalimumab için 215, infliksimab için 187.5 ve etanersept için 9.3 saptanmıştır (9). Sertolizumab diğerlerine göre daha yeni bir ilaç olduğundan TB reaktivasyonu açısından riski henüz tam olarak bilinmemektedir, ancak diğer anti-TNF ajanlara benzer olduğu düşünülmektedir (10).

Anti-TNF ajanların TB reaktivasyonuna yol açmalarındaki farklı risk oranları konusunda immün nedenli bazı mekanizmalar ileri sürülmektedir. TNF- α monoklonal antikoları, T hücre apoptozisini indükledikleri ve antijen duyarılı IFN- γ üretimini %65-70 inhibe ettiklerinden, LTBE riskinin bu grup ajanlarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir (119). Adalimumab ve infliksimabın, etanerseptin aksine, TB patogenezinde önemli olan fagozom maturasyonunu inhibe ettiği, ayrıca CD4 T hücrelerin kompleman bağımlı sitotoksitesini ve IFN- γ salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (120). Tüm bu nedenlerden ötürü diğer ajanlara göre etanersept kullanımı sırasında daha az tüberküloz geliştiği düşünülmektedir.

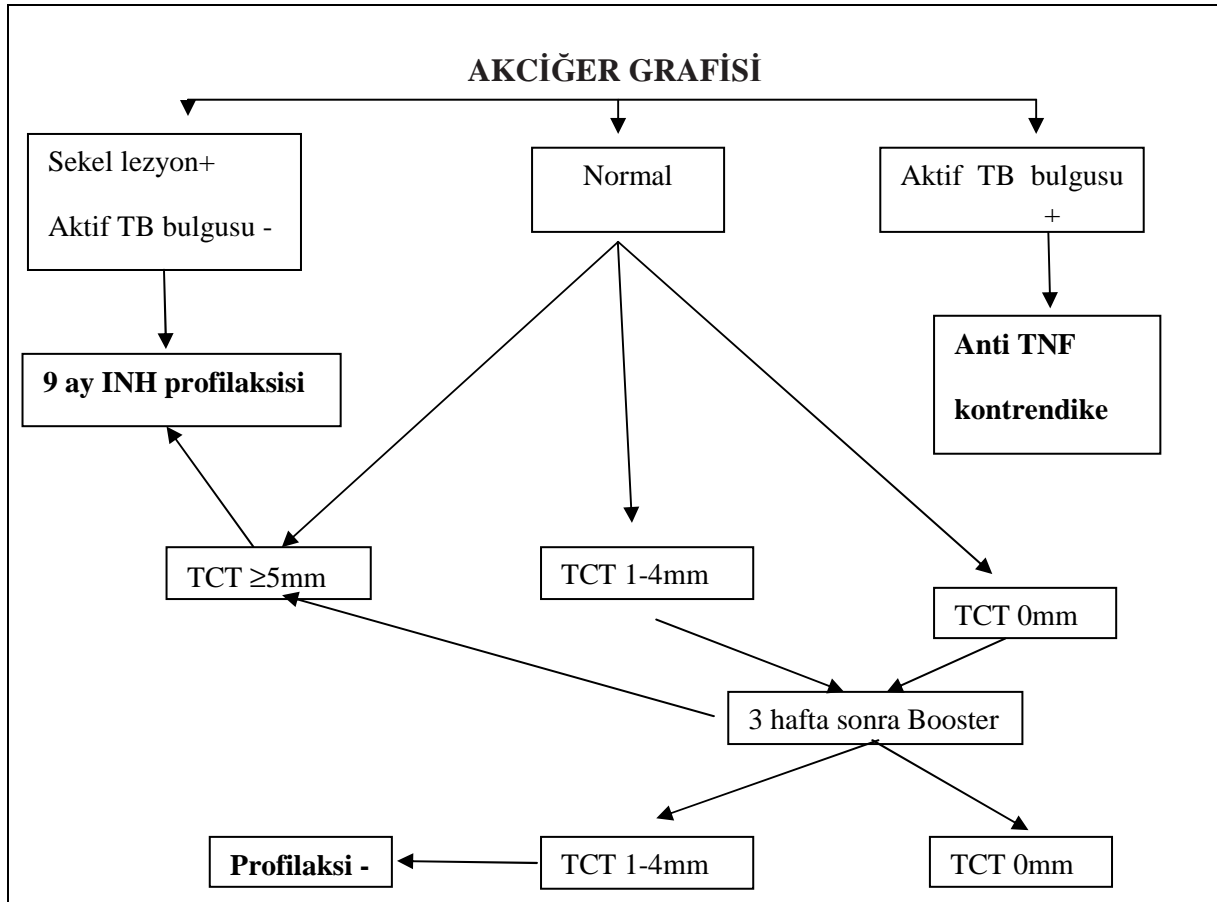
LTBE reaktivasyon riski nedeniyle tüm hastalar, TNF- α inhibitörü tedavisi başlanmadan önce taranmalıdır.

2.4 Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Taranması

Latent TB enfeksiyonu (LTBE); TB basiline maruz kalmış, klinik ve radyolojik bulgusu olmayan olgu olarak tanımlanır. LTBE taranmasında altın standart bir yöntem bulunmadığından, hastalarda geçirilmiş TB enfeksiyonu, temas öyküsü, akciğer grafisi bulguları ve tüberkülin cilt testi (TCT) kullanılmaktadır.

2.4.1 Tüberkülin Cilt Testi (TCT)

TCT; tüberküloz basilinin saflaştırılmış protein türevinin (PPD) intradermal uygulaması sonrası gelişen geç tip hipersensitivitenin ölçülmesi yöntemine dayanır. PPD; *M. tuberculosis*, *M. bovis*, Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) suşu ve pek çok TB dışı mikobakterilerce (NTM) paylaşılan kaba bir antijen karışımıdır (15,121). İntradermal uygulamadan 48-72 saat sonra gelişen endurasyonun çapı ölçülür. Ülkemizde de, anti-TNF başlanacak hastalarda TB gelişim riskini azaltmak amacıyla, Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği (RAED)'nin, Türk Toraks Derneği'nin de fikrini alarak geliştirdiği bir kılavuz vardır (Şekil 2.1) (122). Bu kılavuza göre TCT değerleri 0-4mm arası olan hastalara 1-3 hafta sonra TCT'nin tekrarlanması (booster doz) önerilmektedir. Tekrarlanan TCT 5mm ve üzerinde çıkarsa, 1 ay önce başlamak ve en az 9 ay devam etmek kaydıyla izoniyazid (INH) (300 mg/gün) kullanımı önerilmektedir. Buna karşın, ikinci TCT sonucunun tekrar 0-4mm çıktığı durumlarda, LTBE tedavisi gerekli değildir. Bununla beraber, hekim hastası için belirlediği risk durumuna göre, 0-4mm TCT sonucuna rağmen LTBE tedavisine başlama kararı verebilir. Aktif TB enfeksiyonu tespit edildiği anda TNF- α inhibitörü kullanımı kontrendikedir ve tedavi sırasında TB gelişirse anti-TNF tedavinin hemen kesilmesi gereklidir (122).



Şekil 2.1: RAED TB Profilaksi Kılavuzu

TCT düşük maliyeti, basit olması ve geniş serilerde doğrulanmış bir test olması nedeni ile avantajlıdır. Ancak ülkemizde olduğu gibi yaygın BCG aşılması yapılan ülkelerde, NTM enfeksiyonları, sekonder enfeksiyonlar, booster etkisi, eritemin ölçülmesi gibi hatalı yorumlamalar yanlış pozitif sonuçlar verebilir (Tablo 2.4).

Yine immüsupresif ilaç kullanımı, eşlik eden diğer hastalıklar (kronik böbrek yetersizliği, kanser, HIV enfeksiyonu, sistemik viral enfeksiyonlar, lenfoma, sarkoidoz), uygulama yöntemi ve okuma ile ilgili hatalar nedeniyle, yaşlılarda ve çocuklarda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir (Tablo 2.5) (123,124). Yüksek doz MTX kullanımının anerjik, yine yüksek doz kortikosteroid kullanımının negatif test sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (125). 15 mg/gün üzerinde prednizolon kullanımının yanlış negatif TCT ile sonuçlanabildiği bildirilmiştir (126). Anerjik hastalarda bellek T4 hücrelerinde azalma gösterilmiştir; bu durumun antijen reaktivitesinde azalmaya katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (127).

Tablo 2.4: TCT Yanlış Pozitiflik Nedenleri

TCT Yanlış Pozitiflik:	
1.	BCG aşılması
2.	NTM enfeksiyonları
3.	Booster etkisi
4.	Küçük venüllerin rüptürü
5.	Sekonder enfeksiyonlar
6.	Yanlışlıkla eritem ölçülmesi
7.	Yeni kan transfüzyonu

Tablo 2.5: TCT Yanlış Negatiflik Nedenleri

TCT Yanlış Negatiflik:	
1.	İmmüsupresif ilaç kullanımı
2.	Eşlik eden diğer hastalıklar hastalıklar (kronik böbrek yetersizliği, kanser, HIV, sistemik viral enfeksiyonlar, lenfoma, sarkoidoz)
3.	Uygulama yöntemi ve okuma ile ilgili hatalar
4.	Yaş: Yaşlılar ve çocuklar

2.4.2 İnterferon- γ Salınımına Dayanan Testler (IGRA)

Son yıllarda mikobakteri genomu yapısına yönelik çalışmalar ile BCG aşısı suşlarında ve NTM'lerin çoğunda olmayan, sadece *M. tuberculosis* genomunda olan, farklılık bölgesi-1 (RD-1) tanımlanmıştır (128).

Bu DNA bölgesinde iki protein kodlanmaktadır; “Early Secretory Antigenic Target-6” (ESAT-6) ve “Culture Filtrate Protein-10” (CFP-10). Bu proteinler, *M. tuberculosis* enfeksiyonuna sahip kişilerde Th 1 hücrelerinin güçlü hedefleridir (129,130). Buradan yola çıkılarak, teorik olarak bu antijenlere karşı IFN- γ salgılanması ile sonuçlanan T hücre yanıtının *M. tuberculosis* enfeksiyonu için özgül bir belirteç olabileceği düşünülmüştür ve son yıllarda antijene özgül T hücre yanıtını ölçen iki test kullanıma girmiştir.

Lalvani ve ark. tarafından 1990'lı yıllarda hızlı “In Vitro Enzyme-Linked Immunospot” (ELISpot) testi, geliştirilmiştir. Bu test; antijene özgül T hücrelerinin sayılması esasına dayanmaktadır. ELISpot testinde; *M. tuberculosis* enfeksiyonuna sahip bireylerin ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı in vivo olarak duyarlılık kazanan T hücreleri, periferik kan mononükleer hücreleri tam kandan ayrıştırıldıktan sonra, in vitro ortamda bu antijenlerle bir gece inkübe edilmektedir. Böylece özgül antijenlerle tekrar karşılaşan T hücreleri IFN- γ salgılamaktadır. Ertesi sabah koyu spot veren IFN- γ salgılayan T hücreleri büyütücü lens ya da otomatik okuyucuyla sayılıp test değerlendirilmektedir (131).

Diğer bir yöntem, tam kan “enzyme-linked immunoabsorbent assay” (ELISA)'dır. Bu testin ilk versiyonu Quantiferon-TB testinde tam kan PPD ile in vitro olarak inkübe edilmekteyken, daha sonra geliştirilen Quantiferon-TB Gold testinde, özgül antijenler olan ESAT-6 ve CFP-10 ile inkübe edilen tam kan süpernatantında, 24 saat sonra, T hücrelerinin salgıladığı IFN- γ konsantrasyonu ölçülmektedir (132). Son yıllarda üçüncü bir antijen (TB 7.7) eklenerek Quantiferon-TB Gold In-Tube (QTF-IT) testi geliştirilmiştir.

IFN- γ araştırmasına dayanan testlerin, TCT'ne kıyasla birçok avantajı vardır; hastaları bir kez görmek yeterlidir ve endürasyon çapı ölçümü gerekmediği için kişisel hatalar daha azdır. Ancak, bu testlerin maliyeti TCT'ne göre daha yüksektir ve donanımlı laboratuvar altyapısı gerektirmektedir.

2.4.3 Temash Taraması ve IFN- γ Testleri

IFN- γ salgılanmasına dayalı testlerin, temash taramasındaki etkinliğini değerlendirmek için genellikle TCT ile karşılaştırması yapılmıştır. Tüberküloz için düşük endemik bölge olan Danimarka'da yapılan bir çalışmada (133), 40'ı BCG aşısı olmuş 125 tüberküloz temash olguya, Quantiferon-TB Gold, Quantiferon-TB testi ve TCT yapılmıştır.

Quantiferon-TB testi ve TCT sonuçlarının BCG durumundan etkilendiği gözlenirken, Quantiferon-TB Gold testinde özgül antijen kullanıldığı için, LTBE taramasında BCG durumundan etkilenmediği gözlenmiştir (133). Tayvan'da tüberküloz temaslı 39 sağlık çalışanında TCT %84.6 oranında pozitif bulunurken, Quantiferon-TB Gold testi %10.2 oranında pozitif bulunmuştur (134). BCG aşılmasının rutin yapıldığı ve tüberküloz için orta endemik bir ülke olan Tayvan'da, LTBE taramasında IFN- γ salınımına dayalı testlerin, TCT'ne göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır (131).

Bazı çalışmalarda anti-TNF tedavi başlanmadan önce LTBE taramasında, IGRA'nın TCT'ne göre özgüllük ve duyarlılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (135-145). Bazı veriler, IGRA'nın BCG ve NTM'lerle oluşan yanlış TCT pozitifliğini ve yine immünsupresif kullanımına bağlı yanlış TCT negatifliğini azalttığını desteklemektedir (135-137,139,140,142,143,146). Ancak yine de yanlış pozitif IGRA test sonuçları olduğu gözden kaçırılmamalıdır. Bu durum, tek başına bu testin LTBE taramasında, diğer faktörler göz önünde tutulmaksızın kullanılamayacağını desteklemiştir (138). Bu nedenle bazı çalışmalarda LTBE taramasında tek başına IGRA testlerinin kullanılabilmesi belirtilmişse de, çoğunlukla verilerde IGRA testleri ve TCT'nin birlikte kullanılması önerilmiştir (135-139,146). 2010 yılında Kanada Tüberküloz komitesi (CTC) tarafından da LTBE taramasına TCT ile başlanması; TCT negatif olup, klinik şüphe olması halinde, IGRA testi uygulanmasını önermiştir (147).

Birçok çalışmada TCT ve IGRA testleri arasında diskordans saptanmıştır (135-138,146,148,149). Bunun sebepleri arasında; çalışma populasyonları arasındaki farklar, anerji nedeni ile yanlış negatif TCT ve IGRA test sonuçları saptanması, BCG aşılması ya da NTM enfeksiyonları nedeni ile yanlış pozitif TCT sonuçları saptanması, immünsupresyon sonucu belirsiz IGRA test sonuçları elde edilmesi sayılabilir.

Veriler, LTBE taramasında IGRA testleri ve TCT'nin özellikle BCG aşısının rutin uygulandığı ve tüberküloz için yüksek endemik ülkelerde birlikte kullanımının, özgüllük ve duyarlılığı artıracak şekilde desteklemektedir. İmmünsupresif hastalarda anerjinin doğuracağı yanlış negatif IGRA testi ve TCT sonuçlarının, öykü, klinik ve diğer laboratuvar sonuçları göz önünde tutularak giderilmesi gerekmektedir (150).

TNF- α inhibitörü başlanacak tüm hastalarda LTBE taraması yapılması gerekli olup, bunun için altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Günümüzde tedaviye dirençli TA ve BH tedavisinde TNF- α inhibitörleri kullanımı söz konusudur. TA'nde LTBE taramasına yönelik ülkemizde Karadağ ve ark. tarafından bir çalışma yapılmış ve sağlıklı kontroller ile QTF-IT pozitifliği arasında fark saptanmamıştır (151). BH ile ilgili LTBE taramasına yönelik

bir çalışma bulunmamaktadır. Tüm bu nedenlerle, bu kesitsel tez çalışmasında BH ve TA gibi TNF- α inhibitör tedavisi kullanılması gerekebilen vaskülitlerde LTBE'nu saptamada TCT ve QTF-IT testi yöntemlerinin kullanılması ve birbiri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Kontrol Grupları

Bu kesitsel çalışmaya, Mart 2012-Haziran 2012 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (E.Ü.T.F.) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'na izlenen 1990 Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı konulmuş 40, 1990 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflama kriterlerine göre TA tanısı konulmuş 40 hasta alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu olarak da, BH ve TA grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 80 olgu alınmıştır. Çalışma için E.Ü.T.F. Etik Kurulu'ndan izin alınmış (13 Mart 2012 tarih ve B.30.2.EGE.0.20.05.00/5401265 sayılı karar ile) ve çalışmaya katılan tüm bireylere gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirilmiş yazılı onay alınmıştır.

Çalışmaya 18 yaş üstünde olan, hastalık semptomları ile ilgili sorulara doğru ve açık yanıt verebilen, TCT tetkiki ve venöz kan alınma randevusunda belirtilen zamanda hazır bulunan hastalar ve sağlıklı kontroller alınmıştır. Gebelik veya laktasyon döneminde olanlar, immünespresif hastalığı olanlar (kronik böbrek yetersizliği, malignite öyküsü), aktif enfeksiyonu olanlar veya bir bağ dokusu hastalığı olan sağlıklı kontroller çalışmaya alınmamıştır.

3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Çalışmaya alınan BH ve TA hastalarının bilgisayar veya dosya verileri incelenerek demografik verileri, öyküleri, klinik özellikleri, hastalık tutulum tipleri, TB risk faktörleri (temas öyküsü, geçirilmiş TB öyküsü, akciğer grafisi), immünespresif ilaçları, ortalama kortikosteroid kullanım süresi ve dozları, laboratuvar sonuçları kaydedilmiş ve temel fizik muayeneleri yapılmıştır (Tablo 3.1). BH ve TA hastaları klinik ve laboratuvar olarak değerlendirildikten sonra, sağlıklı kontrol grubu ile birlikte LTBE açısından TCT ve QTF-IT ile değerlendirilmiştir.

Tablo 3.1: Olgu Değerlendirme Formu

1)	Cinsiyet :	Kadın <input type="checkbox"/>	Erkek <input type="checkbox"/>
2)	Tanı yaşı:		
3)	Hastalık süresi (Semptom başlangıcından beri):		
4)	Tutulum tipi: TA hastaları için: TipI, IIa, IIIb, III, IV, V		
	BH için: Göz, gastrointestinal sistem, nörobeçet, damar tutulumu		
5)	Risk faktörleri=> TB öyküsü		
	Temas öyküsü		
	Akciğer grafisi bulgusu		
6)	Sigara içme durumu		
	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok	<input type="checkbox"/> Bırakmış
7)	Tanı konduktan sonra ilaç kullanım özelliği		
	KS+MTX		
	KS+AZA		
	KS+CYC		
	KS+anti-TNF		
	KS		
	Ortalama KS dozu		
	Ortalama KS süresi		

3.3. Tüberkülin Cilt Testi Uygulaması

Sol ön kol volar yüzüne Montoux yöntemi ile 0.1 ml PPD solüsyonu intradermal olarak 24 numara iğne ile uygulandıktan 48-72 saat sonra transvers endürasyon çapı palpasyon ile ölçülmüştür. Türkiye’de rutin BCG aşılması olduğundan, sağlıklı grupta TCT <5mm negatif, 6-14mm BCG etkisi, ≥15mm pozitif olarak değerlendirilmiştir. BH ve TA hasta grubunda ise; TCT<5mm negatif, ≥5mm pozitif olarak değerlendirilmiştir. Tüm değerlendirmeler aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır.

3.4. Quantiferon-TB Gold In-Tube Testi

Bu test için QuantiFERON-TB Gold (In-Tube Method) (Cellestis Limited, Australia) kiti kullanıldı ve testte Nil kontrol tüpleri, TB özgül antijen tüpleri (antijen olarak ESAT 6, CFP 10, TB7.7) ve QTF TB kan alma tüpleri (Mitojen Kontrol) kullanılarak kanlar alındı.

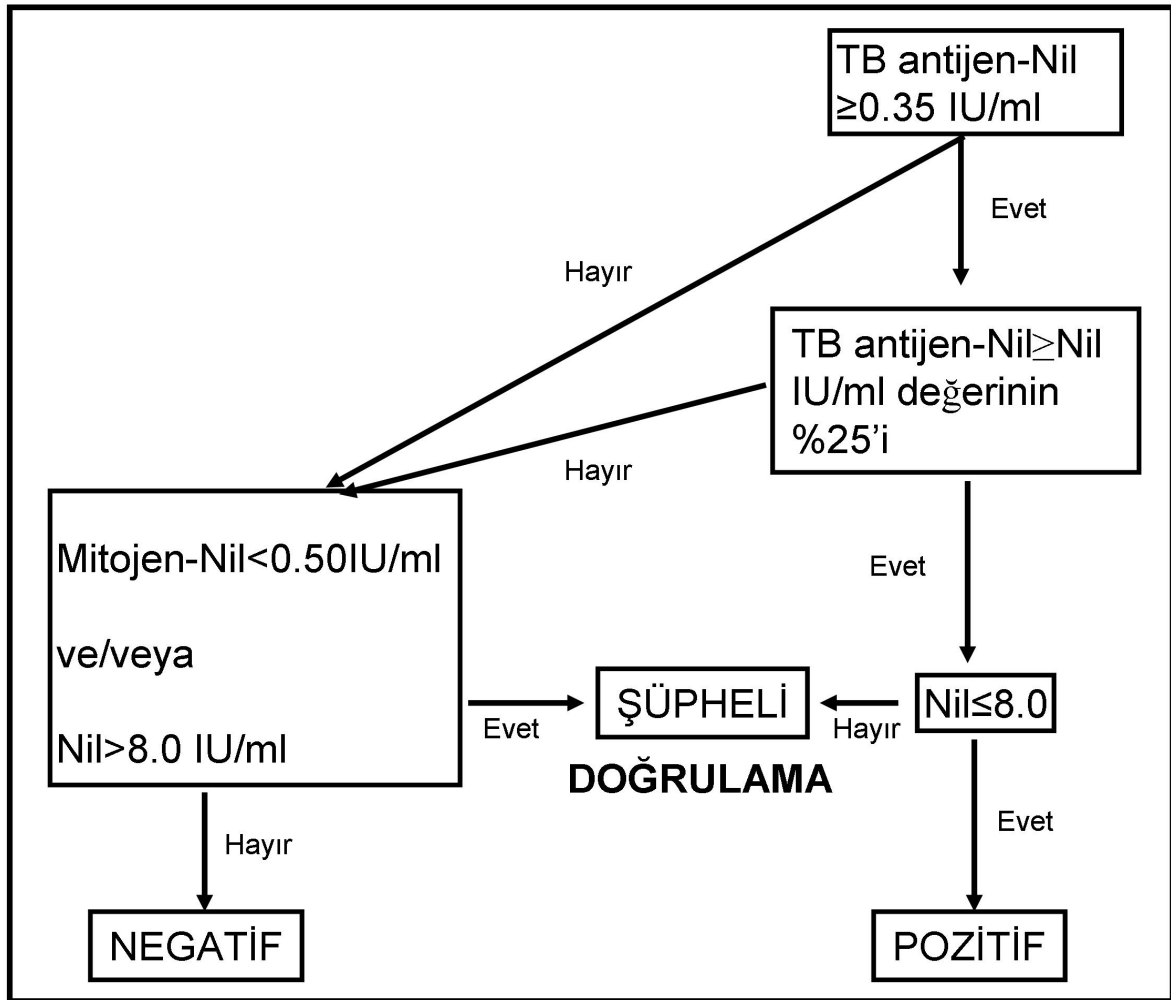
Çalışmaya katılan kişilerden her üç tüpe 1’er ml kan alındı. Tüpler 8-10 kez ters çevrilerek karıştırıldı (Bu şekilde tüplerin iç yüzeylerinin tamamen kan ile kaplanması sağlandı) ve 37°C’de etüvde 16-24 saat dik olarak inkübe edildi. İnkübasyondan sonra tüpler

2000-3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek plazmanın (jel tabakası ile) hücrelerden tamamen ayrılması sağlandı. Steril ependorf tüplerden ayrılan plazmalar -80°C 'de çalışılıncaya kadar saklandı. ELISA kit içeriğinde yer alan konjugat hariç diğer antihuman IFN murine monoklonal antikorla kaplı mikroplaklar, IFN- γ standardı, green dilüent, yıkama tamponu, enzim substrat ve stop solüsyonu çalışmaya başlanmadan 1 saat önce oda ısısına gelmesi sağlandı. Standart etiketinde belirtilen miktardaki distile su ile sulandırıldı ve sulandırılan standart, prospektüste belirtildiği şekilde green diluent ile sulandırılarak 4 farklı IFN- γ konsantrasyonu elde edildi. Konjugat, 0.3 ml distile su ile sulandırıldı. Prospektüste yer alan şemaya göre çalışma solüsyonu hazırlandı (Konjugat x 100 Kons + Green Dil). Taze hazırlanan konjugat çalışma solüsyonu tüm kuyucuklara 50 μl olacak şekilde pipetlendi. Konjugat çalışma solüsyonu içeren mikroplaklarda belirlenen pozisyonlara 50 μl plazma örnekleri ve 50 μl standart solüsyonları pipetlendi. Pipetleme öncesinde örnek tüpleri karıştırılarak, plazma örneklerinin homojen hale gelmesi sağlandı. Her bir ELISA çalışmasında standart solüsyonları çift olarak çalışıldı. ELISA Shaker ile mikroplaklar, kuyular arasında bir kontaminasyon olmayacak şekilde 1 dk karıştırıldı, mikroplaklar üzeri kapatılarak gün ışığı görmeyecek şekilde oda sıcaklığında 120 dk inkübe edildi. Yıkama tampon solüsyonu distile su ile sulandırılarak hazırlandı, otomatik ELISA yıkayıcı ile kuyular 400 μl yıkama solüsyonu ile 7-8 kez yıkandı. Her bir kuyuya 100 μl Enzim Substrat Solüsyonu pipetlendi. ELISA Shaker ile mikroplaklar kuyular arasında bir kontaminasyon olmayacak şekilde 1 dk karıştırıldı. Plate'in üzeri kapatılarak gün ışığı görmeyecek şekilde 30 dk oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon ilk kuyuya substratın pipetlenmesi ile başlatıldı ve süre sonunda her bir kuyuya 50 μl Stop Solüsyon pipetlendi. Stop solüsyonunun pipetlenmesinden sonra 5 dk içinde 450 nm ana dalga boyunda (620/650 nm referans filtreleri kullanılarak) mikroplakların optik dansiteleri (OD) okutuldu. Sonuçlar EXCEL'de bir tabloya girildi. Cellestis firması tarafından hazırlanan QTF-IT Analysis yazılımı kullanılarak bulunan sayısal değerlerden kalibrasyon eğrisi ve sonuçların hesaplanması gerçekleştirildi.

Quantiferon-TB Gold In-Tube testi E.Ü.T.F Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çalışıldı. TB- Spesifik Antijen- Nil değeri ≥ 0.35 IU/mL olanlar için QTF-IT pozitif, < 0.35 IU/mL için QTF-IT negatif olarak kabul edildi (Tablo 3.2) (Şekil 3.1).

Tablo 3.2: Nil, TB Antijen ve Mitojen Tüpleri Kullanılarak Yapılan Değerlendirme

Nil (IU/ml)	TB Antijen-Nil farkı (IU/ml)	Mitojen-Nil farkı (IU/ml)	QTF-IT	Rapor
≤8.0	<0.35	≥0.5	Negatif	<i>M.tuberculosis</i> enfeksiyonu olası değil
	≥0.35 ve <Nil değerinin%25'i	≥0.5		
	≥0.35 ve ≥Nil değerinin%25'i	Her türlü	Pozitif	<i>M.tuberculosis</i> enfeksiyon olasılığı yüksek
	<0.35	<0.5	Şüpheli	Sonuçlar TB-Antijen yanıtına göre şüphelidir
≥0.35 ve <Nil değerinin%25'i	<0.5			
>8.0	Her türlü	Her türlü		



Şekil 3.1: Yorum Akış Planı

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS sürüm 15,0 kullanılmıştır.

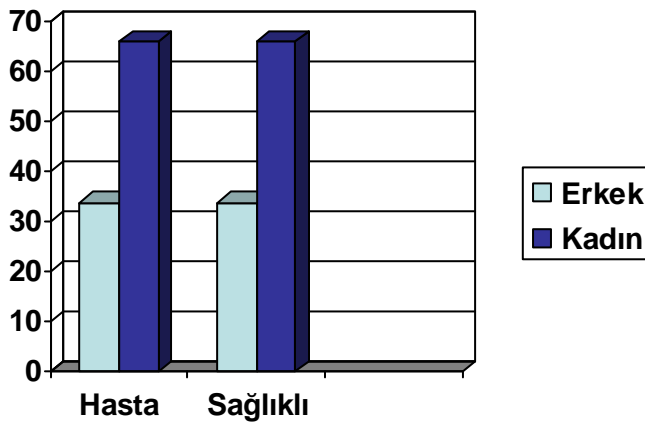
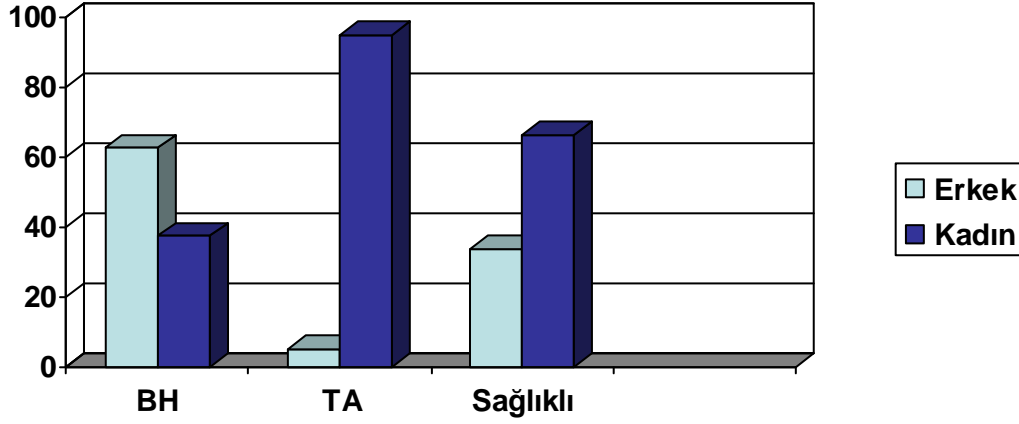
1. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak verilmiştir.
2. Normallik varsayımları Shapiro-Wilk testi ile test edilmiş ve normal dağılan verilere parametrik, normal dağılım göstermeyen verilere non-parametrik testler uygulanmıştır.
3. Çapraz tabloların analizlerinde ki-kare ya da Fisher'in kesin olasılık testlerinden yararlanılmıştır.
4. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.
5. İki den fazla veri grubunun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.
6. Ölçümlerin uyumunun analizinde Kappa testi kullanılmıştır.
7. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p < 0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

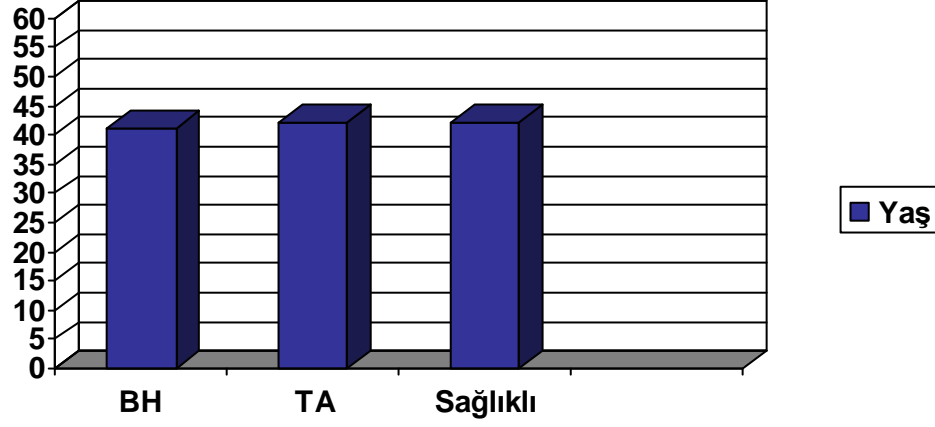
4.1. Çalışma Grubunun (BH, TA'li hastalar ve sağlıklı kontroller) Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya 40 BH, 40 TA'li hasta ve 80 sağlıklı kontrol alınmıştır. BH hastalarının 25'i erkek (%62.5), 15'i kadın (%37.5), TA'li hastaların 2'si erkek (%5), 38'i kadın (%95), sağlıklı kontrollerin 27'si erkek (%33.8) ve 53'ü kadın (%66.3) olup, hasta ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1.000$) (Şekil 4.1).

BH hastalarının yaş ortalaması 41.12 ± 10.48 yıl (21-65), TA hastalarının 42.25 ± 11.29 yıl (21-60), sağlıklı kontrollerin 42.14 ± 10.78 yıl (24-65) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.811$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.1: BH, TA, Sağlıklı Grupta Cinsiyet Dağılımı. Hasta ve Sağlıklı Grupta Cinsiyet Dağılımı ($p=1.000$)



Şekil 4.2: Yaş Dağılımı (p=0.811)

BH hastalarında ortalama hastalık süresi 12.68 ± 8.20 yıl (1-31), TA hastalarında 11.87 ± 7.94 yıl (1-30) olarak saptanmıştır.

BH hastalarında ortalama tanı yaşı 30.03 ± 10.53 yıl (13-59) ve TA hastalarında 33 ± 12.67 yıl (11-58) olarak saptanmıştır (Tablo 4.1, Tablo 4.2).

Tablo 4.1: BH Hastalarının Yaş, Tanı Yaşı ve Hastalık Süreleri

	Ortalama \pm SD	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)	41.12 \pm 10.48	21-65
Tanı Yaşı (yıl)	30.03 \pm 10.53	13-59
Hastalık Süresi (yıl)	12.68 \pm 8.20	1-31

Tablo 4.2: TA Hastalarının Yaş, Tanı Yaşı ve Hastalık Süreleri

	Ortalama \pm SD	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)	42.25 \pm 11.29	21-60
Tanı Yaşı (yıl)	33 \pm 12.67	11-58
Hastalık Süresi (yıl)	11.87 \pm 7.94	1-30

Akut faz yanıtları açısından BH hastaları ve TA hastaları arasında fark saptanmamıştır. BH hastalarında ortalama ESH düzeyi 17 ± 16.78 mm/saat (2-75), TA hastalarında 17.93 ± 13.58 mm/saat (4-71) ($p=0.240$); CRP düzeyleri 1.29 ± 2.25 (0-12) mg/dl ve 0.5 ± 0.471 (1-2) mg/dl saptanmıştır ($p=0.202$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: BH ve TA Hastalarında Akut Faz Yanıtı ($p=0.240$, $p=0.202$)

	BH		TA	
	Ortalama \pm SD	Minimum-Maksimum	Ortalama \pm SD	Minimum-Maksimum
ESH (mm/saat)	17 ± 16.78	2-75	17.93 ± 13.58	4-71
CRP (mg/dl)	1.29 ± 2.25	0-12	0.51 ± 0.47	1-2

BH hastalarında tutulum tipleri; 14 hastada (%35) göz tutulumu, 16 hastada (%40) damar tutulumu, 7 hastada (%17.5) göz ve damar tutulumu, 2 hastada (%5) göz ve SSS tutulumu, 1 hastada (%2.5) damar ve SSS tutulumu bir arada saptanmıştır.

TA hastalarında 17 hastada (%42.5) Tip I, 5 hastada (%12.5) Tip IIb, 5 hastada (%12.5) Tip IV, 13 hastada (%32.5) Tip V tutulum saptanmıştır.

Sigara kullanımı açısından BH hastalarının 15'inin (%37.5), TA hastalarının 4'ünün (%10) ve sağlıklı kontrollerin 24'ünün (%30) sigara içicisi olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda sigara içiciliği 19 hastada (%23.8), sağlıklı kontrollerde 24 kişide (%30) saptanmış olup, sağlıklı kontrollerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.014$) (Tablo 4.4).

Hastaların immünsupresif ilaç kullanımı, ortalama KS kullanım süresi ve dozları tabloda verilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.4: BH ve TA Hastalarının Tutulum Tipleri ve Sigara İçiciliği

	BH		TA		SAĞLIKLI	
	n	%	n	%	n	%
Göz	14	35				
Damar	16	40				
Göz+Damar	7	17.5				
Göz+SSS	2	5				
Damar+SSS	1	2.5				
Tip I			14	42.5		
Tip IIa			0	0		
Tip IIb			5	12.5		
Tip III			0	0		
Tip IV			5	12.5		
Tip V			13	32.5		
Sigara	15	37.5	4	10	24	30
KS	0	0	5	12.5		
KS+AZA	18	45	4	10		
KS+CYC	8	20	0	0		
AZA	11	27.5	2	5		
KS+MTX	0	0	14	35		
MTX	0	0	7	17.5		

Tablo 4.5: BH ve TA Hastalarının Ortalama KS Dozu ve Süresi

	BH	TA
Ortanca KS dozu (mg)	6 (0-80)	4 (0-24)
Ortalama KS dozu (mg)	13.83±19.41	5.43±4.55
Ortanca KS süresi (ay)	12 (0-180)	27 (0-120)
Ortalama KS süresi (ay)	38.08±48.23	41.35±38.37

4.2 Tüberküloz Risk Faktörlerinin Değerlendirmesi

Geçirilmiş TB öyküsü açısından gruplar arası fark saptanmamıştır (p=0.734). Hasta grubunda TB öyküsü 3 hastada (%3.8), sağlıklı grupta 2 olguda (%2.5) mevcut iken (p=1.000), BH hastalarında 1 hastada (%2.5), TA hastalarında 2 hastada (%5) saptanmıştır.

BH hastalarının 2'sinde (%5), TA hastalarının 4'ünde (%10), sağlıklı kontrollerin

12'sinde (%15) TB temas öyküsü olup, gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.252). Hasta grubu ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (6 hasta, %7.5; 12 olgu, %12) (p= 0.210) (Tablo 4.6).

Akciğer grafi bulguları açısından yapılan değerlendirmede; 1 BH hastası ve 1 sağlıklı kontrolde kalsifik nodül saptanmıştır. BH hastasında TB temas öyküsü, sağlıklı kontrolde ise geçirilmiş TB enfeksiyonu öyküsü saptanmıştır.

Tablo 4.6: Geçirilmiş TB Enfeksiyonu ve Temas Öyküsü

	BH		TA		SAĞLIKLI	
	n	%	n	%	n	%
Geçirilmiş TB	1	2.5	2	5	2	2.5
Temas	2	5	4	10	12	15

4.3 Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Taranması

4.3.1 Tüberkülin Cilt Testi Değerlendirmesi

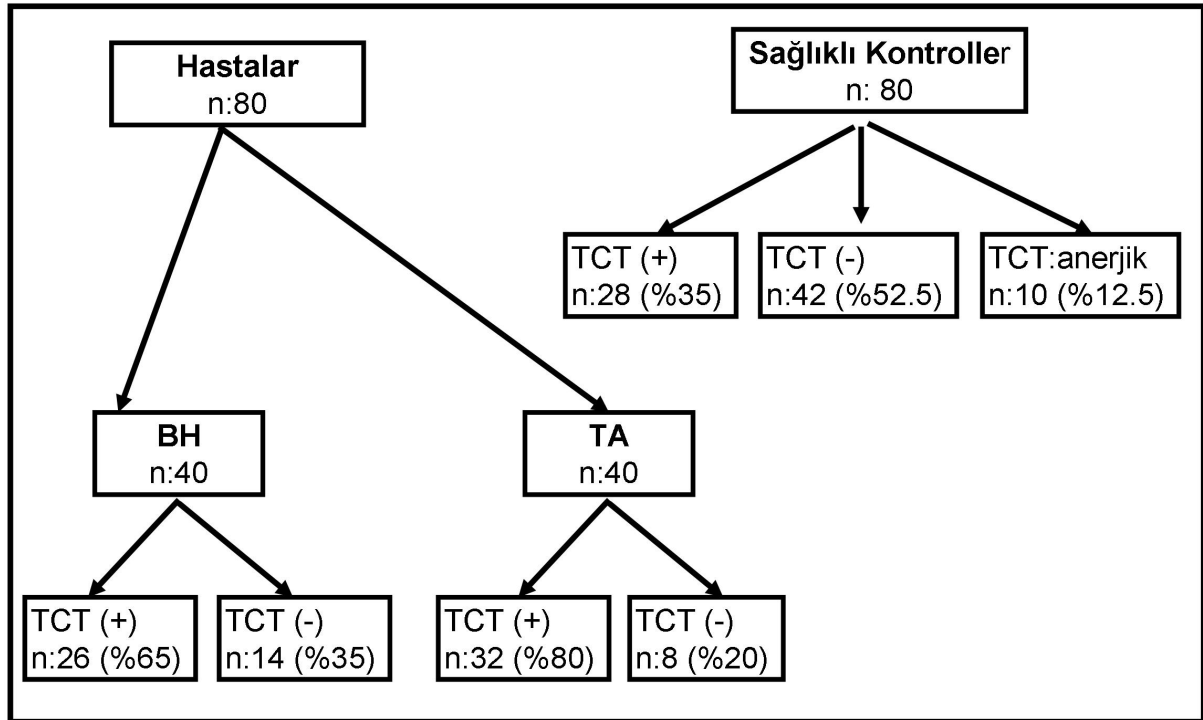
BH ve TA hasta grubunda; TCT<5mm negatif, ≥5mm pozitif olarak değerlendirilmiştir. TCT sağlıklı grupta TCT <5mm negatif, 6-14mm BCG etkisi, ≥15mm pozitif olarak değerlendirilmiştir.

TCT pozitifliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0.000). BH hastalarında TCT pozitifliği %65 (26 hasta), TA hastalarında %80 (32 hasta) ve sağlıklı kontrollerde %35 (28 olgu) saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda toplam 10 hastada anejik yanıt saptanmıştır. Hasta grubunda TCT pozitifliği sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek iken (p=0.000); BH ve TA hastaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.210) (Şekil 4.3).

TCT ortalama değerine bakıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmıştır (p=0.015). BH hastalarında ortalama TCT değeri 10.98± 8.21 mm (1-27), TA hastalarında 15.53±8.15 mm (2-30) ve sağlıklı kontrollerde 11.38±7.44 mm (0-27) saptanmıştır. TA hastalarında TCT ortalaması BH hastaları ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0.014, p=0.008). BH ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.832) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Ortalama TCT Değerleri

	BH		TA		SAĞLIKLI	
	Ortalama±SD	Minimum-Maksimum	Ortalama±SD	Minimum-Maksimum	Ortalama±SD	Minimum-Maksimum
Ortalama TCT (mm)	10.98± 8.21	1-27	15.53±8.15	2-30	11.38±7.44	0-27



Şekil 4.3: Hasta-Sağlıklı Kontrol Grubu, BH ve TA hastalarında TCT Pozitifliği

TCT düzeylerine göre gruplandığında; BH hastalarında TCT<5mm olanlar %37.5 (15 hasta), 6-14mm olanlar %22.5 (9 hasta), ≥15mm olanlar %40 (16 hasta) saptanmıştır.

TA hastalarında TCT<5mm olanlar %20 (8 hasta), 6-14mm olanlar %20 (8 hasta), ≥15mm olanlar %60 (24 hasta) saptanmıştır.

Sağlıklı kontrollerde TCT<5mm olanlar %25 (20 olgu), 6-14mm olanlar %40 (32 olgu), ≥15mm olanlar %35 (28 olgu) saptanmıştır (Tablo 4.8).

Hasta grubu sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında; ≥15mm değerlerinin hasta grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (%50, %35) (p=0.031).

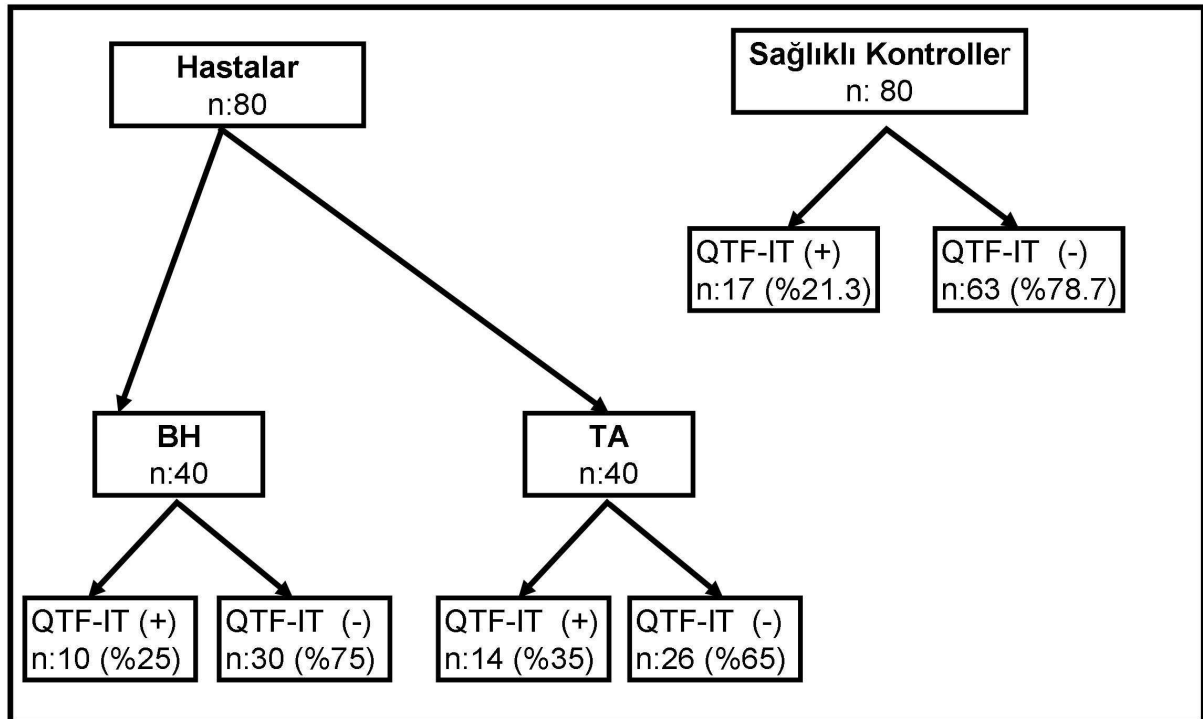
Tablo 4.8: TCT Düzeylerine Göre Gruplar

	BH		TA		SAĞLIKLI	
	n	%	n	%	n	%
TCT<5mm	15	37.5	8	20	20	25
TCT=6-14mm	9	22.5	8	20	32	40
TCT ≥15mm	26	40	24	60	28	35

4.3.2 QuantiFERON-TB Gold (In-Tube Method) Testi Değerlendirmesi

QTF-IT pozitifliği açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.265$). BH hastalarında QTF-IT pozitifliği %25 (10 hasta), TA hastalarında %35 (14 hasta), sağlıklı kontrollerde %21.3 (17 kişi) saptanmıştır.

Hasta grubu, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.277$). Hasta grubunda QTF-IT pozitifliği %30 iken, sağlıklı kontrollerde %21.3 saptanmıştır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Hasta-Sağlıklı Kontrol Grubu, BH ve TA Hastalarında QTF-IT Pozitifliği

4.3.3 Kortikosteroid Kullanımı-TCT Pozitifliği İlişkisi

KS kullanım öyküsü olan hastalarda TCT pozitiflik oranı %70.8, olmayanlarda %75 olup, her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.800$).

4.4 TCT-QTF-IT Testleri Arası Uyumun Değerlendirilmesi

Uyum oranı hesaplanmasında; kappa (κ) değeri >0.75 iyi uyum, $0.4-0.75$ orta uyum, <0.4 düşük uyum olarak değerlendirilmiştir. Tüm gruplar bir arada değerlendirildiğinde, TCT-QTF-IT testleri arasında, test pozitifliği veya negatifliği açısından uyum %53.33 (80/150) olup, düşük uyum saptanmıştır ($\kappa=0.25$).

Tüm grup analizi yapıldığında; TCT(+)/QTF-IT(-) oranı %35.33 (53/150), TCT (-)/QTF-IT(+) oranı %4.67 (7/150) olup, TCT pozitiflik oranı, QTF-IT pozitiflik oranına göre daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Tüm Gruplarda TCT-QTF-IT Uyumunun Değerlendirilmesi. (Düşük uyum $\kappa=0.25$)

	QTF-IT(+)	QTF-IT(-)	TOPLAM
TCT (+)	33	53	86
TCT (-)	7	57	64
TOPLAM	40	110	150

BH hastalarında testler açısından uyum oranı %60 (24/40) olup, düşük uyum saptanmıştır ($\kappa=0.30$). TCT(+)/QTF-IT(-) oranı %40 (16/40), TCT(-)/QTF-IT(+) oranı %0 (0/40) saptanmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: BH Hastalarında TCT-QTF-IT Uyumunun Değerlendirilmesi (düşük uyum $\kappa=0.30$)

	QTF-IT (+)	QTF-IT (-)	TOPLAM
TCT (+)	10	16	26
TCT (-)	0	14	14
TOPLAM	10	30	40

TA hastalarında testler arası uyum oranı %50 (20/40) olup, düşük uyum saptanmıştır ($\kappa=0.15$). TCT(+)/OTF-IT(-) oranı %47.5 (19/40), TCT(-)/QTF-IT(+) oranı %2.5 (1/40) saptanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: TA hastalarında TCT-QTF-IT Uyumunun Değerlendirilmesi (düşük uyum $\kappa=0.15$)

	QTF-IT (+)	QTF-IT (-)	TOPLAM
TCT (+)	13	19	32
TCT (-)	1	7	8
TOPLAM	14	26	40

Sağlıklı kontrollerde testler arası uyum oranı %65.71 (46/70) olup, düşük uyum saptanmıştır ($\kappa=0.23$) saptanmıştır (Tablo 4.12). Sağlıklı kontrollerde TCT(+)/QTF-IT(-) oranı %25.70 (18/70), TCT(-)/QTF-IT(+) oranı %8.57 (6/70) saptanmıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Sağlıklı Kontrollerde TCT-QTF-IT Uyumunun Değerlendirilmesi (düşük uyum $\kappa=0.23$)

	QTF-IT (+)	QTF-IT (-)	TOPLAM
TCT (+)	10	18	28
TCT (-)	6	36	42
TOPLAM	16	54	70

TARTIŞMA

Birçok inflamatuvar hastalık tedavisinde kullanılan TNF- α inhibitörlerinin, artmış TB riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (110). Bu nedenle TNF- α inhibitörü başlanacak tüm hastalarda LTBE taraması yapılması gerekli olup, bunun için altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Günümüzde tedaviye dirençli TA ve BH tedavisinde TNF- α inhibitörleri kullanımı söz konusudur. Vaskülitik hasta gruplarında anti-TNF tedavisi öncesi LTBE taramasına yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır (151). Tez çalışmamızda; TNF- α inhibitörü tedavi adayı olabilecek BH ve TA hastalarında LTBE taraması, TCT ve QTF-IT testleri ile değerlendirilmiş, birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

Çalışma sonucunda; hasta grubunda TCT pozitifliği, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%72.5, %35, p=0.000). TCT pozitifliği TA hastalarında %80, BH hastalarında %65 ve sağlıklı grupta %35 olup, TA ve BH hastaları arasında TCT pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.210).

Sağlıklı kontrollerde saptadığımız %35 oranındaki TCT pozitifliği, ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollerde TCT pozitifliği %29 ile %40 arasında değişmektedir (140, 149, 151).

Ortalama TCT ölçümleri değerlendirildiğinde; TA hastalarında BH hastaları ve sağlıklı kontrollere göre, TCT değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (15.53 ± 8.15 mm, p=0.014, p=0.008). BH hastaları ve sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır.

Ülkemizde BCG aşılması tüm çocuklara 2-3. aylarda rutin olarak uygulanmakta ve 6-7 yaşında booster aşılama yapılmaktadır. Artan yaşla birlikte TB ve NTM temas sıklığı da artmaktadır. Yüksek orandaki TCT pozitifliği BCG aşılmasına ve NTM enfeksiyonlarına bağlı olabilmektedir.

TA ile TB arasında olası bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Her iki hastalık da benzer şekilde arteriyel duvarda granülom oluşumu ile seyreder. TA'nde TCT pozitifliğinin daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11,12). Çalışmamızda, TA hastalarında TCT pozitifliği sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek saptanmış, aynı zamanda TCT ölçümleri de anlamlı olarak diğer iki gruptan yüksek saptanmıştır.

Gruplar LTBE açısından QTF-IT testi ile değerlendirildiğinde; BH ve TA hastaları arasında test pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.465). Yine hasta grubu ve sağlıklı kontroller arasında QTF-IT pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.277). BH hastalarında QTF-IT pozitifliği %25, TA hastalarında %35, sağlıklı

kontrollerde %21.3 saptanmıştır.

Çalışmamızda hem hasta, hem sağlıklı kontrollerde TCT pozitifliği, QTF-IT pozitifliğine göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda, özellikle TB endemik ülkelerde TCT pozitiflik sıklığı QTF-IT'ne göre daha sık saptanmıştır (149). Bu çalışmalarda yüksek oranda TCT pozitifliği, BCG aşılması, NTM enfeksiyonları veya booster etkisine bağlanmıştır (152, 153). Bizim çalışmamızda da, katılan hastaların tamamının BCG aşı olması nedeni ile yüksek TCT pozitiflik oranının, BCG aşılmasına bağlı yanlış pozitifliğe bağlı olduğu düşünülmüştür.

QTF-IT testi ile yapılan değerlendirme ile sağlıklı kontroller ve hasta grubu arasında anlamlı fark olmaması ise, bu testin BCG aşılması ve NTM enfeksiyonlarından etkilenmediğini desteklemektedir.

TCT-QTF-IT testlerinin uyumu değerlendirildiğinde; tüm gruplar bir arada değerlendirildiğinde, TCT-QTF-IT testleri arasında, test pozitifliği veya negatifliği açısından uyum %53.33, BH hastalarında %60, TA hastalarında %50 ve sağlıklı kontrollerde %65.71 olup; düşük uyum saptanmıştır ($\kappa=0.25, 0.30, 0.15, 0.23$). Temelde bu uyumsuzluğu BCG aşılmasına bağlı TCT yanlış pozitifliğinin oluşturduğu düşünülmüştür.

Tüm grup analizi yapıldığında; TCT(+)/QTF-IT(-) oranı %35.33 (53/150), TCT (-)/QTF-IT(+) oranı %4.67 (7/150) olup; TCT pozitiflik oranı, QTF-IT pozitiflik orana göre daha yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde BH hastalarında TCT(+)/QTF-IT(-) oranı %40 (16/40), TCT(-)/QTF-IT(+) oranı %0 (0/40); TA hastalarında TCT(+)/QTF-IT(-) oranı %47.5 (19/40), TCT(-)/QTF-IT(+) oranı %2.5 (1/40); sağlıklı kontrollerde TCT(+)/QTF-IT(-) oranı %25.70 (18/70), TCT(-)/QTF-IT(+) oranı %8.57 (6/70) saptanmıştır. Bu sonuca göre; QTF-IT negatif iken sıklıkla TCT pozitifliği saptanmıştır. TCT negatif olgularda ise, QTF-IT pozitifliği daha az sıklıkta saptanmıştır. Bu durum; yine BCG aşılmasına bağlı yanlış pozitiflik ile ilişkilendirilmiştir.

Birçok çalışmada TCT-QTF-IT uyumsuzluğu gözlenmiştir. İnanç ve ark.nın yaptığı çalışmada; RA ve AS hastalarında LTBE taranmasında TCT ve QTF-IT testleri karşılaştırılmıştır (140). RA, AS ve sağlıklı kontrollerde QTF-IT pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır (%37, %32, %29). AS hastalarında RA hastalarına göre anlamlı olarak yüksek TCT pozitifliği saptanmıştır (%82, %55, $p=0.02$). RA'te yüksek doz KS tedavisi alanlarda yanlış negatifliğin daha sık olduğu gösterilmiştir ($p=0.03$). TCT pozitifliği, tüm gruplarda QTF-IT pozitifliğine göre daha yüksek oranda saptanmıştır. TCT-QTF-IT total uyumuna bakıldığında; tüm gruplarda uyum %69 ve $\kappa=0.29$, RA hastalarında %70 ve $\kappa=0.42$, AS hastalarında %49 ve $\kappa=0.14$ saptanmıştır.

TCT(+)/QTF-IT(-) oranları TCT(-)/QTF-IT(+) oranlarına göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durumun, BCG aşılması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Hsia ve ark.nın yaptığı çalışmada; golimumab faz 3 çalışmasına alınmış 2282 RA, PsA, AS hastasında LTBE taramasında TCT ve QTF-IT testlerinin karşılaştırılması yapılmıştır (154). Bu çalışma, otoimmün inflamatuvar hastalıklarda TCT-QTF-IT karşılaştırması yapılan en geniş çalışmadır. BCG pozitif hastalarda TCT pozitifliği %15.2, QTF-IT pozitifliği % 9.1 saptanırken (p=0.0002), BCG negatif hastalarda TCT pozitifliği %5.0, QTF-IT pozitifliği %5.8 saptanmıştır (p=0.375). QTF-IT pozitif hastaların %36.9'unda TCT pozitif saptanırken, TCT pozitif hastaların %27.4'ünde QTF-IT pozitif saptanmıştır. TCT-QTF-IT uyumu değerlendirildiğinde; $\kappa=0.22$ saptanmıştır. Pozitif test sonuçlarındaki bu uyumsuzluk, BCG aşılmasına bağlı yanlış pozitif TCT sonuçları ve immünespresif kullanımına bağlı yanlış negatif TCT sonuçlarına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak maksimum KS dozu 10 mg/gün olan hasta grubunda, KS kullanımı ya da MTX kullanımının TCT veya QTF-IT sonuçları üzerine etkisi gösterilememiştir. Çoklu değişken analizinde; BCG aşılmasının pozitif TCT sonuçları ile ilişkili olduğu, ancak pozitif QTF-IT sonuçları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. BCG aşılması olan, 65 yaş üstünde TCT-QTF-IT uyumunun daha az olduğu saptanmıştır.

Ponce de Leon ve ark.nın TB endemik bölgelerde 101 RA hastası ve 93 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada; QTF-IT pozitifliği arasında iki grup arasında fark saptanmamıştır (%44.6, %59.1) (143). TCT pozitifliği, RA hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (%26.7, %65.6). RA hastalarında TCT-QTF-IT uyumu %70.3, $\kappa=0.37$ ve düşük uyum saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerde ise; %82.8, $\kappa=0.635$ ve yüksek uyum saptanmıştır. Bu çalışmada testler arası uyumsuzluk, RA hastalarında saptanan immünespresif kullanımına bağlı yanlış negatif TCT sonuçlarına bağlanmıştır.

Çobanoğlu ve ark.nın 68 kronik inflamatuvar hastalığı olan hasta ve 38 sağlıklı kontrolde yaptığı çalışmada; TCT-QTF-IT uyumu her iki grupta da düşük saptanmıştır ($\kappa=0.18, 0.54$) (149). 97 olgunun %10.3'ünde QTF-IT, %50.5'inde TCT pozitifliği saptanmıştır. Hastaların tümünde BCG aşılma öyküsü mevcuttur.

Göğüş ve ark.nın 25 RA, 16 AS VE 7 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada; TCT ve QTF-IT arasında düşük uyum saptanmıştır (155). Her iki testin uyumu RA hastalarında %54.5 ve $\kappa=0.141$, AS hastalarında %50 ve $\kappa=0.190$ saptanmıştır. İmmünespresif tedavi kullanılan hastalarda TCT oranı anlamlı olarak düşük saptanmıştır. İki test arasındaki düşük uyum, bu çalışmada da immünespresif kullanımına bağlı yanlış negatif TCT değerlerine ve BCG aşılması, NTM enfeksiyonlarına bağlı yanlış pozitif TCT sonuçlarına bağlanmıştır.

Vassilopoulos ve ark.nın 155 romatolojik hastalığı olan (RA, PsA, AS, diğer) ve anti-TNF tedavi planlanan hastada ELISpot, QTF-IT ve TCT testleri karşılaştırılmıştır (156). Hastaların %37'sinde TCT, %21'inde QTF-IT ve %25'inde ELISpot pozitifliği saptanmıştır. QTF-IT testinin BCG aşılamasından etkilenmediği gösterilmiştir. 50 yaş üstü olmak ve KS tedavisi kullanımının test pozitifliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (OR=2.35, p=0.03; OR=0.31, p=0.04). TCT-QTF-IT testleri arası uyum %64, $\kappa=0.15$ ve düşük uyum saptanmıştır. Bu uyumsuz sonucun, TCT pozitif, QTF-IT negatif sonuçların yüksek oranına bağlanmıştır (%73). Bu çalışma sonucunda; IGRA testlerinin TB temas ve BCG aşılması yüksek olan ülkelerde TCT'ye göre LTBE taramasında daha uygun yöntemler olduğu desteklenmiştir.

Çalışmamızda TB açısından risk faktörleri ve test pozitiflikleri değerlendirildiğinde; temas öyküsü olan 18 olgunun 2'sinde, temas sonrası geçirilmiş TB enfeksiyonu öyküsü saptanmıştır. Geri kalan 16 olgunun 12'si sağlıklı kontrol, 2'si BH ve 2'si TA hastası idi. Temas öyküsü olan olguların %25'inde QTF-IT pozitif (4/16), %75'inde negatif (12/16) saptanmıştır. Olguların %50'sinde ise TCT pozitif (8/16), %43.75'inde negatif (7/16) ve %6.25'inde anejik (1/16) saptanmıştır. %31.25'inde (5/16) hem QTF-IT, hem TCT testi negatif; %12.5'inde ise (2/16) hem QTF-IT, hem TCT testi pozitif saptanmıştır.

Temas öyküsü olan olgularda TCT pozitiflik oranı, QTF-IT pozitiflik oranına göre daha yüksek saptanmıştır. Olguların çoğunluğunun sağlıklı kontrol grubundan olması ve immünesupresif tedavi altında olmamaları nedeni ile bu durum, QTF-IT testinin yanlış negatif sonuçlarının da olabileceğini düşündürmektedir.

Geçirilmiş TB öyküsü olan olguların tamamında QTF-IT ve TCT testleri pozitif olarak saptanmıştır.

Akciğer grafilerinde kalsifik granülom saptanan 2 olgunun 1'inde TB temas, diğerinde ise geçirilmiş TB öyküsü saptanmıştır. Olgulardan temas öyküsü olan BH hastası iken, geçirilmiş TB öyküsü olan olgu, sağlıklı kontrol grubunda idi. Her iki olguda da QTF-IT ve TCT testleri pozitif saptanmıştır.

En az bir risk faktörü bulunan ve QTF-IT testi pozitif olan olguların %33.3'ünde (7/21) TCT testi pozitif saptanmıştır. Risk faktörü olan olgularda QTF-IT pozitif iken, TCT testinin düşük oranda pozitifliği, TCT yanlış negatifliğine bağlanabilir.

Ülkemizde RAED önerisi ile LTBE taramasında sağlıklı kontroller ve immünesupresif hastaların değerlendirilmesinde farklı sınırlar kullanılmaktadır. Sağlıklı grupta TCT<5mm negatif, 6-14mm arası BCG aşı etkisi ve ≥ 15 mm pozitif; immünesupresif grupta TCT ≥ 5 mm değeri pozitif olarak kabul edilmektedir. Bu açıdan gruplar değerlendirildiğinde; TCT ≥ 15 mm

değerinin hasta grubunda sağlıklı gruba göre daha sık olduğu gözlenmiştir.

RA hastalarında immüsupresif kullanımının özellikle 15 mg/gün üzerinde KS ve yüksek doz MTX kullanımının yanlış negatif TCT sonuçlarına yol açabildiği bildirilmiştir (125-127). Ancak tez çalışmamızda, KS kullanımı öyküsünün, TCT pozitifliği üzerine anlamlı bir katkısı gösterilememiştir. Hastalarımızda ortanca KS dozu BH hastalarında 6 mg/gün (0-80), TA hastalarında 4 mg/gün (0-24) ve KS süresi 12 ay (0-180), 27 ay (0-120) saptanmıştır. Sağlıklı kontrollerde 10 hastada anejik sonuç saptanırken, hasta grubunda anejik yanıt saptanmamıştır.

Bu tez çalışmamız, diğer çalışmalardan farklı olarak, vaskülit grubu hastalıklarda LTBE tarama testlerini karşılaştıran az sayıda çalışmalardan bir tanesidir. Ülkemizde Karadağ ve ark.nın 94 TA hastası ve 107 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, TCT ve QTF-IT testleri karşılaştırılmıştır (151). TCT pozitifliği TA grubunda daha sık olmasına rağmen (%62.5, %41.4, $p=0.008$), QTF-IT pozitiflikleri arasında fark saptanmamıştır (%22.3, %22.4, $p>0.05$). Bu çalışmada, geçirilmiş TB enfeksiyonu öyküsü olan 6 hastanın 2'sinde QTF-IT negatif saptanmıştır. Bu durum; uzun süreli immüsupresif ilaç kullanımı nedeni ile azalan hücresel yanıtla bağlanmıştır. Çalışmamızda TA açısından bulgular, Karadağ ve ark.nın çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Tüm bu bulgular ışığında; TB enfeksiyonu yaygın olan, BCG aşılması rutin olarak uygulanan ülkemizde TCT yanlış pozitiflik oranının yüksek olabileceği ve bu nedenle TNF- α inhibitör tedavisi planlanan hastalarda gereksiz INH kullanımı ve toksisite maruziyeti olabileceği göz önünde tutulmalıdır. QTF-IT testi, uygulama kolaylığı, BCG aşılmasından ve NTM enfeksiyonlarından etkilenmemesi TB endemik ülkelerde tercih edilebilir. Her ne kadar QTF-IT testinin yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranının TCT'nden daha düşük olduğu düşünülse de, testin yanlış pozitiflik ve negatiflik sonuçları ile ilgili bilgilerimizin kısıtlı olması nedeniyle LTBE taramasında altın standart bir yöntem değildir. Ayrıca, pahalı bir test olması, uygulanabilmesi için uygun laboratuvar koşulları gerektirmesi göz önüne alınırsa, gelişmekte olan ülkelerde rutin olarak uygulanması zor bir testtir. Tüm bu nedenlerle, hastalarda LTBE taramasının sadece TCT ya da QTF-IT test sonuçları ile değil, klinik, öykü ve akciğer grafi bulguları ile birlikte yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yazıcı Y, Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:429-35.
2. Verity DH, Marr JE, Ohno S, ve ark. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999;54:213-20.
3. Ohno S, Asanuma T, Sugiura S ve ark. HLA-Bw51 and Behçet's disease. *JAMA* 1978 Aug 11;240(6):529.
4. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S ve ark. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982 Sep;100(9):1455-8.
5. Andrews J, Mason JC. Takayasu's arteritis: recent advances in imaging offer promise. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(1):6-15.
6. Arnaud L, Haroche J, Mathian A ve ark. Pathogenesis of Takayasu's arteritis: a 2011 update. *Autoimmun Rev* 2011 Nov;11(1):61-7.
7. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R ve ark. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3: 148-55.
8. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD ve ark. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-28.
9. Mariette X, Salmon D, Group RATIO. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:791.
10. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:291-302.
11. Robles M, Reyes PA. Takayasu's arteritis in Mexico: a clinical review of 44 consecutive cases. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12(4):381-88.
12. Mwipatayi BP, Jeffery PC, Beningfield SJ ve ark. Takayasu arteritis: clinical features and management: report of 272 cases. *ANZ J Surg* 2005;75(3):110-17.

13. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF-alpha treatments. *Rheumatology* 2005;44:1205-6.
14. Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:791.
15. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993;17:968-75.
16. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
17. Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E ve ark. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1241-42.
18. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007;131(6):1898-1906.
19. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P ve ark. Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranabilmesinde kullanabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1981;12:509-14.
20. Yurdakul S, Günaydın I, Tüzün Y ve ark. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15:820-22.
21. Jaber L, Milo G, Halpern GJ ve ark. Prevalence of Behçet's disease in an Arab community in Israel. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:365-66.
22. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A ve ark. Prevalence of Adamantiades- Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24 (5 Suppl 42):125.
23. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G ve ark. Behçet disease (Behçet syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:223-60.
24. Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y ve ark. A comparative study of the pathergy among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1984;43:74-75.

25. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H ve ark. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-89.
26. Hori Y, Miyazawa S, Nishiyama S ve ark. Experimental Behçet's disease and ultrastructural X-ray microanalysis of pathological tissues. *J Dermatol* 1979;6(1):31-7.
27. Marshall S. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
28. Pay S, Şimşek I, Erdem H ve ark. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize to the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int* 2007;27:417-24.
29. Coşkun M, Bacanlı A, Sallakcı N ve ark. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Exp Dermatol* 2005;14:124-29.
30. Salvarani C, Boiardi L, Casali B ve ark. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002;29:535-40.
31. Sakane T, Takeno M, Suzuki N ve ark. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
32. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D ve ark. Epidemiological features of Adamantiades- Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411-22.
33. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:21-32.
34. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
35. Ergün T, İnceU, Ekşioğlu-Demiralp E ve ark. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:904-9.
36. Kulaber A, Tugal-Tutkun I, Sibel P ve ark. Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2007;27:1113-8.
37. Musabak U, Pay S, Erdem H ve ark. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int* 2006;26:545-50.
38. Bank I, Duvdevani M, Livneh A. Expansion of $\gamma\delta$ T-cells in Behçet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med* 2003;141:33-40.

39. Verjans GM, van Hagen PM, van der Kooi A ve ark. V γ 9V δ 2 T cells recovered from eyes of patients with Behçet's disease recognize non-peptide prenyl pyrophosphate antigens. *J Neuroimmunol* 2002;130:46-54.
40. Hasan A, Fortune F, Wilson A ve ark. Role of $\gamma\delta$ T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1996;347:789-94.
41. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P ve ark. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999;42:1967-74.
42. Mat C, Göksugur N, Engin B ve ark. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol* 2006; 45:554-556.
43. Ergun T, Gürbüz O, Doğusoy G ve ark. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998; 37:194-196.
44. Tüzün Y, Yazıcı H, Pazarlı H, ve ark. The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity (the pathergy test) in Behçet's disease in Turkey. *Acta Derm Venereol* 1979; 59:77-79.
45. Mat C, Demirkesen C, Melikoğlu M ve ark. Behçet's syndrome. In *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. The Skin in Autoimmune Diseases Elsevier*; 2006;185-206.
46. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycıoğlu R ve ark. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373-80.
47. Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün Y ve ark. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983;42:505-15.
48. Diri E, Mat C, Hamuryudan V ve ark. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1074-76.
49. Müftüoğlu AU, Yurdakul S, Yazıcı H ve ark. Vascular involvement in Behçet disease: a review of 129 cases. In *Recent Advances in Behçet Disease. Royal Society of Medicine Services*; 1986;255-60.
50. Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol* 1992;19:341-43.
51. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F ve ark. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48-51.

52. Seyahi E, Melikoğlu M, Akman C ve ark. Pulmonary vascular involvement in Behçet's syndrome (BS). *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl):853.
53. Webb CJ, Moots RJ, Swift AC. Ear, nose and throat manifestations of Behçet's disease: a review. *J Laryngol Otol* 2008;122:1279-83.
54. Korman U, Cantaşdemir M, Kurugoğlu S ve ark. Enteroclysis findings of intestinal Behçet disease: a comparative study with Crohn disease. *Abdom Imaging* 2003;28:308-12.
55. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.
56. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28(1):48-59.
57. Hatemi G, Silman A, Bang D ve ark. EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(12):1656-62.
58. Müftüoğlu AU, Pazarlı H, Yurdakul S ve ark. Short term cyclosporin A treatment of Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 1987;71(5):387-90.
59. Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgancıoğlu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(12):1692-95.
60. Gueudry J, Wechsler B, Terrada C ve ark. Long-term efficacy and safety of low-dose interferon alpha-2a therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):837-44.
61. Krause L, Altenburg A, Pleyer U. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol* 2008;35(5):896-903.
62. Deuter CM, Kötter I, Günaydin I ve ark. Ocular involvement in Behçet's disease: first 5-year-results for visual development after treatment with interferon alfa-2a. *Ophthalmologie* 2004;101(2):129-34.
63. Kötter I, Vonthein R, Zierhut M ve ark. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33(5):311-19.

64. Deuter CM, Kötter I, Wallace GR ve ark. Behçet's disease: ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(1):111-36.
65. Sfikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 2):51-53.
66. Turan B, Gallati H, Erdi H ve ark. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:128-32.
67. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Çekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11:87-93.
68. Santos Lacombe M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM ve ark. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001;33:251-55.
69. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E ve ark. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):61-70.
70. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A ve ark. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med* 2004; 140(5):404-6.
71. Ohno S, Nakamura S, Hori S ve ark. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol*. 2004;31(7):1362-68.
72. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancıoğlu M ve ark. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2478-84.
73. Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF-alpha therapy in seven patients with Behçet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann NY Acad Sci* 2007;1110:474-84.
74. Lockwood CM, Hale G, Waldman H ve ark. Remission induction in Behçet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1539-44.

75. Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN ve ark. A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of daclizumab to treat the ocular complications related to Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15(2):63-70.
76. Sadreddini S, Noshad H, Molaefard M ve ark. Treatment of retinal vasculitis in Behçet's disease with rituximab. *Mod Rheumatol* 2008;18(3):306-8.
77. Botsios C, Sfriso P, Furlan A. Resistant Behçet disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med* 2008;149(4):284-86.
78. De Cata A, Intiso D, Bernal M. Prolonged remission of neuro-Behçet disease following autologous transplantation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20(1):91-96.
79. Hata A, Noda M, Moriwaki R ve ark. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl:55.
80. Sharma BK, Jain S, Sagar S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: the expanding spectrum. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl:149.
81. Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21(4):1041-58.
82. Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:48.
83. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, ve ark. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129.
84. Fassbender HG. Pathology and pathobiology of rheumatic diseases, Second Edition, Springer-Verlag, Berlin 2002. p.304.
85. Nasu T. Takayasu's truncoarteritis. Pulseless disease or aortitis syndrome. *Acta Pathol Jpn* 1982; 32 Suppl 1:117.
86. Seko Y, Minota S, Kawasaki A ve ark. Perforin-secreting killer cell infiltration and expression of a 65-kD heat-shock protein in aortic tissue of patients with Takayasu's arteritis. *J Clin Invest* 1994; 93:750.
87. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120(11):919-29.
88. Park YB, Hong SK, Choi KJ ve ark. Takayasu arteritis in Korea: clinical and angiographic features. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:55-59.
89. Sharma BK, Sagar S, Singh AP ve ark. Takayasu arteritis in India. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:37-43.

90. Zheng D, Fan D, Liu L. Takayasu arteritis in China: a report of 530 cases. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:32-36.
91. Jain S, Kumari S, Ganguly NK ve ark. Current status of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol* 1996;54 Suppl:111-16.
92. Morales E, Pineda C, Martínez-Lavín M. Takayasu's arteritis in children. *J Rheumatol* 1991;18(7):1081-14.
93. Vanoli M, Daina E, Salvarani C ve ark. Itaka Study Group. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum* 2005;53(1):100-7.
94. Rodriguez-Pla A, de Miguel G, López-Contreras J ve ark. Bilateral blindness in Takayasu's disease. *Scand J Rheumatol* 1996;25:394.
95. Nakabayashi K, Kurata N, Nangi N ve ark. Pulmonary artery involvement as first manifestation in three cases of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54 Suppl:177.
96. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation* 1994;90(4):1855-60.
97. Eichhorn J, Sima D, Thiele B ve ark. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation* 1996; 94:2396.
98. Boehme MW, Schmitt WH, Youinou P ve ark. Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitides. *Am J Med* 1996;101:387
99. Tso E, Flamm SD, White RD ve ark. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1634-42.
100. Choe YH, Han BK, Koh EM ve ark. Takayasu's arteritis: assessment of disease activity with contrast-enhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(2):505-11.
101. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y ve ark. Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology* 1998;209:103.
102. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C ve ark. Clinicopathological evaluation of nodular lesions of Behçet's disease. *Am J Clin Pathol* 2001;116:341-46
103. Ito I. Medical treatment of Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:133-37.
104. Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE ve ark. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985;103(1):121-26

105. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS ve ark. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):578-82.
106. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V ve ark. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003;30(8):1793-98.
107. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K ve ark. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;11(9):678-84.
108. Castillo-Martínez D, Amezcua-Guerra LM. Self-reactivity against stress-induced cell molecules: the missing link between Takayasu's arteritis and tuberculosis? *Med Hypotheses* 2012;78(4):485-88.
109. Pfeffer K, Matsuyama T, Kunding TM ve ark. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. Monocytogenes* infection. *Cell* 1993;73:457-67.
110. Mohan VP, Scanga CA, Yu K ve ark. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001;69:1847-55.
111. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: Cases series and review of the literature. Comarmond C, Plaisier E, Dahan K ve ark. *Autoimmun Rev*. 2012 Jul;11(9):678-84. Epub 2011 Dec 4.
112. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ ve ark. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
113. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ ve ark. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factoralpha from cells. *Nature* 1997;385:729-33.
114. Fonseca JE, Canhao H, Silva C ve ark. Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience. *Acta Reumatol Port* 2006;31:247-53.
115. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:717-22.

116. Tubach F, Salmon-Ceron D, Ravaud P ve ark. The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TNF alpha therapy. *Joint Bone Spine* 2005;72:456-60.
117. Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis* 2005;41:199-203.
118. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL ve ark. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004;18: 257-64.
119. Saliu OY, Sofer C, Stein DS ve ark. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006;194: 486-92.
120. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol* 2010;1;161:1-9.
121. Andersen P, Munk ME, Pollock JM ve ark. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-104.
122. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N ve ark. TNF- α engelleyici ilaç kullanan olguların tedavi öncesinde tüberküloz açısından değerlendirilmesi ve alınması gerekli önlemler. RAED II. Uzlaşma Toplantısı Raporu, 7 Mayıs 2005, İzmir.
123. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002;347:1860-66.
124. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1376-95.
125. Tamborenea MN, Tate G, Mysler E ve ark. Prevalence of positive ppd in a cohort of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2010;30:613-16.
126. Schatz M, Patterson R, Kloner R ve ark. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976;84:261-65.
127. Verwilghen J, Vertessen S, Stevens EA ve ark. Depressed T-cell reactivity to recall antigens in rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 1990;10:90-98
128. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ ve ark. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol* 1996;178:1274-82.

129. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, ve ark. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:824-28.
130. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA ve ark. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. *AIDS* 2002;16:2285-93.
131. Taşbakan MS, Sayiner A. Tüberküloz Hastalığı ve İnfeksiyonunda İnterferon Gamma Testlerinin Yeri. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22(3):179-184
132. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F ve ark. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170 59-64.
133. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T ve ark. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
134. Lee SS, Liu YL, Huang T ve ark. Comparison of the interferon- γ release assay and the tuberculin skin test for contact investigation of tuberculosis in BCG-vaccinated health care workers. *Scand J Infect Dis* 2008;40:373-80.
135. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E ve ark. Usefulness of enzyme-linked immunospot assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008;35:1271-76.
136. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY ve ark. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum* 2008;59:800-6.
137. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D ve ark. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009;33:586-93.
138. Behar SM, Shin DS, Maier A ve ark. Use of the T-SPOT.TB assay to detect latent tuberculosis infection among rheumatic disease patients on immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2009;36:546-51.

139. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B ve ark. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:907-13.
140. Inanc N, Aydin SZ, Karakurt S ve ark. Agreement between quantiferon-TB gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36:2675-81.
141. Martin J, Walsh C, Gibbs A ve ark. Comparison of interferon-gamma release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor-alpha blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:181-85.
142. Murakami S, Takeno M, Kirino Y ve ark. Screening of tuberculosis by interferon-gamma assay before biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Tuberculosis (Edinb)* 2009;89:136-41.
143. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S ve ark. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol* 2008;35:776-81.
144. Sellam J, Hamdi H, Roy C ve ark. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1610-15.
145. Marques CD, Duarte AL, de Lorena VM ve ark. Evaluation of an interferon gamma assay in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009 Apr 11.
146. Greenberg JD, Reddy SM, Schloss SG ve ark. Comparison of an in vitro tuberculosis interferon-gamma assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent Mycobacterium tuberculosis: a pilot study in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:770-75.
147. Canadian Tuberculosis Committee. Updated Recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. *CCDR* 2010;36:1-21. Updated IGRA guidelines by the Public Health Agency of Canada.

148. Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P ve ark. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009;161:797-800.
149. Çobanoğlu N, Özçelik U, Kalyoncu U ve ark. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1177-82.
150. Public Health Agency of Canada. Canadian tuberculosis standards. 6th ed. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2007.
151. Karadag O, Aksu K, Sahin A ve ark. Assessment of latent tuberculosis infection in Takayasu arteritis with tuberculin skin test and Quantiferon-TB Gold test *Rheumatol Int* 2010;30:1483-87.
152. Wang L, Turner MO, Elwood RK ve ark. meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
153. Tissot F, Zanetti G, Francioli P ve ark. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005;40:211-7.
154. Hsia EC, Schluger N, Cush J ve ark. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test across RA, PsA, and AS patients prior to treatment with golimumab, a human anti-TNF antibody. 2012 American College of Rheumatology, Received: Feb 22, 2011; Revised: Dec 07, 2011; Accepted: Jan 05, 2012.
155. Göğüş F, Günendi Z, Karakuş R ve ark. Comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON-TB gold in tube test in patients with chronic inflammatory diseases living in a tuberculosis endemic population. *Clin Exp Med* 2010;10:173-77.
156. Vassilopoulos D, Tsikrika S, Hatzara C ve ark. Comparison of Two Gamma Interferon Release Assays and Tuberculin Skin Testing for Tuberculosis Screening in a Cohort of Patients with Rheumatic Diseases Starting Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18:2102-08.