



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA TİYOL-DİSÜLFİD
DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma DEMİRCİ

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA TİYOL-DİSÜLFİD
DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şeyma DEMİRCİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Düriye DENİZ DEMİRSEREN

Ankara, 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim. 17/02/2020

İmza

Dr. Şeyma Demirci



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük katkıları ve emekleri olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Akın Aktaş'a, Sayın Prof. Dr. Ahmet Metin'e, Sayın Prof. Dr. Selma Emre'ye, Sayın Prof. Dr. Göknur Kalkan'a, tezimin hazırlanmasında büyük yardımları olan tez hocam Sayın Doç. Dr. Düriye Deniz Demirseren'e ayrıca ne olursa olsun saygınlığını bozmayan her koşulda işini düzgün yapan gerek sosyal gerek iş anlamında bana düzgün bir örnek oluşturan biricik sabırlı kıdemlim Zarif Tuçe Özkara Duman'a ve tüm Dermatoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, Prof. Dr. Özcan Erel ve Dr. Salim Neşelioğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Hayatıma anlam katan, neşe ve huzur kaynağım olan canım ablam Merve Demirci'ye, beni bugünlere getiren, maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen ve ilk hocalarım olan anne ve babama ayrıca bende emeği olan tüm öğretmenlerime teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Behçet Hastalığı Tanımı.....	3
2.2. Behçet Hastalığı Tarihçesi	3
2.3. Behçet Hastalığının Epidemiyolojisi.....	4
2.4. Behçet Hastalığı Etiyolojisi.....	5
2.4.1. Genetik Faktörler.....	5
2.4.2. Enfeksiyöz Nedenler	6
2.4.3. İmmünoloji	7
2.4.4. Endotel Disfonksiyonu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri	7
2.4.5. Çevresel Faktörler, Oksidatif Stres, Antioksidatif Defans ve Eser Elementler	8
2.5. Behçet Hastalığı Klinik	8
2.5.1. Oral Aftlar	9
2.5.2. Genital Aftlar.....	10
2.5.3. Deri Bulguları.....	10
2.5.4. Kas-İskelet Sistemi Bulguları.....	12
2.5.5. Göz Tutulumu.....	13
2.5.6. Vasküler Tutulum.....	13
2.5.7. Kardiyak Tutulum	14
2.5.8. Santral Sinir Sistemi Bulguları.....	14
2.5.9. Gastrointestinal Tutulum	15
2.5.10. Renal Tutulum	15
2.5.11. Akciğer Tutulumu	15
2.5.12. Genitoüriner Tutulum.....	15

2.6. Juvenil Behçet Hastalığı.....	16
2.7. Histopatoloji	16
2.8. Laboratuvar Bulguları	16
2.9. Klinik Aktivite Skorları.....	17
2.10. Tanı.....	18
2.11. Ayırıcı Tanı	20
2.12. Prognoz.....	21
2.13. Tedavi.....	21
2.13.1. Mukokutanöz Lezyonların Tedavisi.....	22
2.13.2. Eklem Tutulumunun Tedavisi	24
2.13.3. Göz Tutulumunun Tedavisi.....	24
2.13.4. Nörolojik Tutulumda Tedavi.....	25
2.13.5. Vasküler Tutulumun Tedavisi	25
2.13.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi	25
2.14. Behçet Hastalığında Oksidatif Stres.....	25
2.15. Tiyo-Disülfid Homeostazisi.....	27
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	29
3.1. Çalışma Popülasyonu	29
3.2. Hasta Onamının Alınması, Verilerin Toplanması ve Çalışılması	29
3.3. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR	31
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	41
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	50
6. KAYNAKLAR	52
7. EKLER.....	76
EK-1. BHAAS (239).....	76
EK-2. HASTA TAKİP FORMU	77
EK-3. HASTA VE SAĞLIKLI KONTROL ONAM FORMLARI	79
EK-4. ETİK KURUL ONAYI	85
EK-5. ÖZGEÇMİŞ.....	86

ÖZET

Behçet Hastalarında Tiyol-Disülfid Dengesinin Araştırılması

Amaç: İnflamasyon esnasında antioksidan mekanizmada yetersizlik nedeniyle reaktif oksijen ürünlerin artması oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Behçet hastalığında artmış oksidatif stres ve antioksidan mekanizmaların yetersizliği nedeniyle oksidan durumda bir dengesizlik olduğu düşünülmektedir. Mevcut araştırmalara rağmen oksidatif hasarın hastalıktaki rolü belirlenememiştir. Bu araştırmadaki amaç Behçet hastalarındaki yeni bir oksidatif stres belirteci olan tiyol-disülfid dengesinin değerlendirilmesidir. Ek olarak tiyol-disülfid dengesinin klinik bulgular ile korelasyonunun yanısıra HLA-B51 ile korelasyonu da değerlendirilmiştir.

Materyal ve Yöntem: Bu araştırmaya, 2018 ve 2019 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvuran, Behçet hastalığı tanısı konulan, diğer yönlerden sağlıklı, 18 yaş ve üzeri 50 hasta ve 54 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık tanı yaşı, ailede Behçet hastalığı ve akraba evliliği öyküsü, hastalık için kullanılan ilaçlar, ek ilaç kullanımı, başvuru esnasındaki hastalık aktivitesi kaydedildi. Hem hastaların hem de sağlıklı gönüllülerin native tiyol, total tiyol konsantrasyonları, plazma disülfid seviyeleri, disülfid/ nativ tiyol oranları ölçüldü. Ek olarak hastaların rutin venöz kan örneğinden hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili ve HLA-B51 değerleri çalışıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları bazında tiyol-disülfid dengesi incelendiğinde kontrol grubunda yer alan bireylerin toplam tiyol değerleri daha düşük, native tiyol değerleri daha yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (sırasıyla; $p=0.021$, $p=0.027$). Gruplar bazında kıyaslandığında genital ülseri ve göz bulgusu olmayan bireylerin native tiyol değerleri daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (sırasıyla; $p=0.036$, $p=0.035$). Hasta bireylerin hastalık süresi ile toplam tiyol ve native tiyol değerleri arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla; $p=0.010$, $p=0.014$)

Sonuç: Çalışmamız Behçet hastalarında hücrel redoks durumunu ve oksidatif stresi belirlemek amacıyla tiyol-disülfid dengesinin bir marker olarak kullanıldığı ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz veriler neticesinde literatürle uyumlu bir şekilde Behçet

hastalığında oksitadif stres artışı ve antioksidan kapasitede azalma söz konusudur. Hastalığın patogenezinin ve oksidan/antioksidan dengesinin rolünü aydınlatmak hastalığın takip ve tedavisinde rol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Behçet hastalığı, oksidatif stres, oksidan, tiyol disülfid homeostazı



ABSTRACT

Dynamic Thiol-Disulfid Homeostasis in Patients With Behcet's Disease

Objective: Increasing reactive oxygen products due to insufficient antioxidant mechanism during inflammation is defined as oxidative stress. Due to increased oxidative stress and insufficient antioxidant mechanisms in Behcet's disease, it is thought to be an imbalance in the oxidant state. Our aim in this study is to evaluate the thiol-disulfide homeostasis in Behcet patients and to investigate the correlation of this homeostasis with clinical findings and HLA B51.

Material and Method: This study included 50 patients and 54 healthy volunteers. Patient's age, gender, age of disease diagnosis, family history of Behcet's disease and consanguineous marriage, drugs used for the disease, use of additional drugs, disease activity were recorded. Native thiol, total thiol, plasma disulfide levels were measured for both group. In addition, HLA-B5 values were studied from the patients.

Results: When the thiol-disulfide homeostasis was examined on the basis of patient and control groups, the total thiol values of the individuals in the control group were lower and the native thiol values were higher and a statistically significant difference was observed (respectively; $p = 0.021$, $p = 0.027$). Compared to the groups, individuals with no genital ulcer and eye findings had higher native thiol values and a statistically significant difference was found (respectively; $p = 0.036$, $p = 0.035$). A negative, weak, linear and statistically significant relationship was found between the disease duration of the patients and total thiol and native thiol values (respectively; $p = 0.010$, $p = 0.014$).

Conclusion: Our study is the first study in which the thiol-disulfide homeostasis was used as a marker to determine cellular redox status and oxidative stress in patients with Behcet's disease. As a result of the data we obtained, there is an increase in oxidative stress and a decrease in antioxidant capacity in Behcet's disease.

Keywords: Antioxidant, Behcet's disease, oxidative stress, oxidant, thiol disulfide homeostasis

KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deaminaz
ASH	: Antijen sunan hücreler
BHAAS	: Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Skoru
BSAS	: Behçet Sendromu Aktivite Skoru
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CRP	: C-reaktif protein
DİF	: Direk immünfloresan mikroskopisi
DVT	: Derin ven trombozu
ERAP1	: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FUT2	: Fukosyltransferase genes alpha (1,2)
GDF-15	: Growth/differentiation factor 15
HHV-6	: Human Herpes Virus
HLA	: Human Leukocyte Antigens- İnsan Lökosit Antijenleri
HSV	: Herpes Simplex Virus
IBH	: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
IL-1	: İnterlökin-1
IŞP	: Isı Şok Proteinleri
KGI	: Klinik görünüm indeksi

MDA	: Malondialdehit
MEFV	: Mediterranean Fever
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MIC-A	: MHC class I chain related gene-A
NK	: Natural killer
RAS	: Rekürren aftöz stomatit
ROT	: Reaktif oksijen türleri
RUBHK	: Revize edilmiş Uluslararası Behçet hastalığı kriterleri
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SOD	: Süperoksit dismutaz
STAT4	: Signal transducer and activator of the transcription 4
TAD	: Total antioksidan durum
TAT	: Trombin-antitrombin III kompleks
TNF	: Tümör nekroze edici faktör
TNFAIP3	: TNF alpha induced protein 3
TOD	: Total oksidan durum
UÇG	: Uluslararası Çalışma Grubu
ÜP	: Ülser parametreleri
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Gruplar bazında toplam tiyol değerleri karşılaştırması	36
Şekil 4.2. Gruplar bazında native tiyol değerleri karşılaştırması.....	37
Şekil 4.3. Genital Ülser varlığı bazında native tiyol değerleri karşılaştırması	39
Şekil 4.4. Göz Bulgusu varlığı bazında native tiyol değerleri karşılaştırması.....	39



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. UÇG Behçet hastalığı tanı kriterleri (1990) (23)	19
Tablo 2.2. Revize edilmiş Uluslararası Behçet hastalığı kriterleri (RUBHK) (2014)(149).	20
Tablo 4.1. Demografik bilgiler	31
Tablo 4.2. Klinik bulgular (hasta grubu)	32
Tablo 4.3. Hastalık aktivitesine ait sayı ve yüzde dağılımı	33
Tablo 4.4. Hastalık aktivitesi bazında tiyol disülfid dengesi karşılaştırması	33
Tablo 4.5. İlaç kullanımı dağılımı	34
Tablo 4.6. İlaç kullanımı bazında tiyol disülfid dengesi karşılaştırması	34
Tablo 4.7. Bireylere ait laboratuvar bulguları (hasta grubu)	35
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grupları bazında tiyol disülfid dengesi karşılaştırması	36
Tablo 4.9. Klinik bulgular bazında tiyol disülfid dengesi karşılaştırması (hasta grubu)	38
Tablo 4.10. Hastalık süresi ile tiyol disülfid dengesi ilişkisi	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit, deri ve mukoza bulguları, eklem, nörolojik, ürogenital, vasküler, intestinal ve pulmoner tutulum ile karakterize olabilen sistemik bir vaskülitir (1). Etiyolojinin aydınlatılmasına yönelik çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, hastalığın patogenezi halen kesin olarak bilinmemektedir. Günümüzde genetik olarak bu hastalığa duyarlı bir bireyde, uygun çevresel faktörlerin etkisiyle immün sistemin tetiklendiği ve bu süreçte endotel harabiyetinin oluştuğu ve Behçet hastalığının klinik bulgularının ortaya çıktığı kabul edilmektedir (2).

Behçet hastalarında aşırı süperoksit anyon üretimi, adenoazin deaminaz (ADA) aktivitesinde artış ve hidrojen peroksitin indüklediği hidroksil radikal ve malondialdehit (MDA) üretiminde artış gösterilmiştir (3, 4). Bu durum özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde olmak üzere nötrofil aracılı immüniteye ve reaktif oksijen türlerinin (ROT) miktarında artışa işaret etmektedir (4). Bunun yanında süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen serbest radikalleri temizleyen enzimlerin Behçet hastalarında azaldığı bulunmuştur (5). Bu serbest radikaller antioksidan sistem tarafından enzimatik ve/veya non-enzimatik yöntemlerle nötralize edilir. Serbest radikaller ve antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizlik oksidatif strese neden olur ve doku hasarıyla sonuçlanır (6).

Antioksidan sistemin önemli bir kısmını oluşturan kükürt içeren bir bileşik olan tiyoller serbest oksijen radikallerini enzimatik ve non-enzimatik yollarla temizler (7). Plazma tiyol havuzunu protein tiyoller, albümin tiyoller ve düşük molekül ağırlıklı tiyoller oluşturur. Sülfidril grubu içeren bu organik moleküller oksidatif stresi önlemede kritik bir role sahiptir. En fazla tiyol formu hücresel fonksiyonlar için optimal redoks ortamını sürdürmeyi sağlayan insan hücreleri içindeki glutatyonda bulunur. Protein yapısında, metionin ve sistein gibi aminoasitlerin sülfür içeren tiyol grupları ROT'ların birincil hedefidir.

Reaktif oksijen türlerinin yakın çevresinde bulunan tiyol formları oksidatif stres altında disülfid bağları oluşturur. Bu dönüşüm protein oksidasyonu ile oluşan

ROT'ların en erken göstergesidir. Oksidatif stresi gösteren değerli bir parametredir. Geri dönüşümlü olarak oluşturulan disülfid bağları tiyol gruplarına yeniden indirgenebilir böylelikle tiyol/disülfid homeostazı korunur.

Düşük konsantrasyondaki ROT'lar hücrel sinyal iletiminde rol oynarken, yüksek konsantrasyondakiler DNA, lipit, protein gibi hücrel makromoleküllerde geri dönüşümsüz hasara yol açabilir. Tiyol/disülfid homeostaz durumu antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptozda önemli role sahiptir. Tiyol/disülfid oranının azalması diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı, multipl skleroz ve karaciğer hastalıkları gibi birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (8). Ayrıca vitiligo, psoriasis, seboreik dermatit, bazal hücreli karsinom, liken planus gibi deri hastalıkları ile tiyol-disülfid dengesi arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (8-13).

Dinamik plazma tiyol-disülfid dengesini kolorimetrik olarak ölçen bir yöntem 2014 yılına kadar bulunmamaktaydı. İlk kez Prof Dr. Özcan Erel ve Dr. Salim Neşelioğlu tarafından geliştirilen yöntemle dinamik tiyol/disülfid dengesinin ölçülmesi mümkün olabilmektedir (8). Buradan hareketle bu çalışmada Behçet hastalığında tiyol-disülfid dengesinin araştırılması, klinik bulgular ve HLA B51 ile korelasyonunun saptanması ve hastalığıdaki olası rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı Tanımı

Behçet hastalığı ilk kez 1937 yılında Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu üveitin eşlik ettiği üç semptomlu kompleks olarak tanımlanmıştır (14). Bu bulgulara ek olarak kas ve iskelet sistemi, deri, gastrointestinal sistem, pulmoner, kardiyak, nörolojik, vasküler tutulumun görülebildiği bilinmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik, atak ve remisyonlarla seyreden multisistemik bir hastalık olan Behçet her çaptan arter ve veni tutabilen sistemik vaskülitte karakterizedir (15).

2.2. Behçet Hastalığı Tarihçesi

Hipokrat milattan önce 5. yüzyılda Epidemion (Endemik hastalıkların tarihçesi) isimli kitabında aftöz ülserasyonlar, büyük herpetik lezyonlar, genital bölgede akıntı, hastaların büyük bir kısmında gözlerde fonksiyon kaybına neden olan göz bulgularıyla seyreden endemik bir hastalık bildirmiştir (16). Daha sonraları Behçet hastalığına benzer vakalar Janin (1772), Neumann (1895), Reis (1906), Bluthé (1908) Gilbert (1920-1925), Planner ve Remenovskiy (1922), Shigeta (1924), Adamantiades (1930-1931) tarafından bildirilmiş fakat tanımlanan bulgulardan ayrı bir klinik olarak bahsedilmemiştir (17).

Prof. Dr. Hulusi Behçet 1924, 1930 ve 1936 yıllarında tekrarlayan oral aft, genital ülser, görme bozukluğu ve eritema nodozumu olan üç hasta görmüştür. Yaptığı incelemeler sonrasında bu bulguların tesadüfi olmadığını, ayrı bir klinik antite olduğunu öne sürmüştür. Bu klinik bulguları ayrı bir hastalık olarak 1937’de “Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi” ve “Dermatologische Wochenschrift” yayınlarında bildirmiştir. 1947 yılında Uluslararası Tıp Kongresi’nde bu görüş kabul edilmiş ve “Morbus Behçet” olarak adlandırılmıştır. Başlarda “Behçet’s Syndrome, Trisymptom Behçet” gibi farklı isimler verilen bu hastalık günümüzde “Behçet Hastalığı” (Behçet’s Disease) olarak bilinmektedir (18-22). Yaşanan bu gelişmeler neticesinde, Behçet hastalığının sıklığının artması, tanı, takip ve tedavide konsensus oluşturulabilmesi amacı ile 1990 yılında uluslararası Behçet hastalığı grubu

oluşturulmuştur ve grubun iki yılda bir toplanması kararlaştırılmıştır (23). Düzenlenen ulusal ve uluslararası toplantılarda hastalıkla ilgili güncel gelişmeler konuşulmaktadır (24).

2.3. Behçet Hastalığının Epidemiyolojisi

Tüm dünyada görülebilen Behçet hastalığı 30°-45° kuzey enlemleri arasında yer alan Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde daha sık görülür (25). Bu sebeple “İpek Yolu Hastalığı” olarak bilinir(26). Bu bölgede insidansı 1/1000 ile 1/10.000 arasında değişmektedir (27). Dünyada 20-602/100.000 prevelans ile hastalığın en sık bildirildiği ülke Türkiye olup bu hastalığın Japonya’dan Ortadoğu’ya, Asya’dan Avrupa’ya İpek Yolu üzerinden göç yoluyla yayıldığı düşünülmüştür (28-30). Bu bölgelerde yaşayan sağlıklı bireylerde HLA-B51 (Human Leukocyte Antigens- İnsan Lökosit Antijenleri) pozitifliği diğer coğrafi bölgelere oranla daha yüksek bulunması sonrasında İpek Yolu’nu kullanan Doğu Asyalılar ile Avrupalılar arasındaki gen aktarımını gösteren mitokondrial DNA çalışmaları yapılmıştır (31, 32). Almanya’da yaşayan Türklerde Behçet hastalığı görülme sıklığı, Almanya’da yaşayan Almanlardan oldukça yüksek iken; Türkiye’de yaşayan Türklerden düşüktür (33). Tüm bu kanıtlar hastalığın sıklığının coğrafyadan coğrafyaya farklılık göstermesinde başta genetik etkenlerin olmakla birlikte çevresel faktörlerin de katkısı olabileceğini düşündürmüştür (34).

Behçet hastalığı her yaşta görülebilir. İlk semptom görülme yaşı hayatın ilk ayları olabileceği gibi 7. dekatın sonunda da gözükabilir(35). Ortalama başlangıç yaşı 28 olup, 3. ve 4. dekatlarda pik yapar (36). İleri yaşta başlayanlarda prognoz daha iyidir (37). İlk semptom veya semptomları 16 yaşından önce başlayan hastalar “Juvenil Behçet Hastalığı” olarak isimlendirilirken, tüm kriterleri 16 yaş öncesi tamamlayan hastalar “Çocukluk çağı Behçet hastalığı” olarak isimlendirilir. Juvenil başlangıç nadirdir ve prognozu daha iyidir. Çocukluk çağı Behçet hastalığı yaklaşık 7 yaş civarında başlar, 11-13 yaş arası kriterler tamamlanır. Tedavisi hemen hemen erişkin hastalığı gibidir (38, 39). Neonatal dönemde de bildirilen olgular vardır (40, 41). Hepsinin annesi Behçet hastasıdır ve doğum sonrası 6 hafta içinde düzelmişlerdir (42).

Cinsiyet dağılımıyla ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiş olup yakın zamanlı yapılmış çalışmalar kadın erkek eşitliğine işaret etmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu cinsiyetin hastalığın gidişatını etkileyen bir faktör olduğu gösterilmiştir. Genç erkeklerde hastalık daha şiddetli seyretmektedir (43). Ayrıca coğrafi bölgelere göre hastalığın kadın/erkek oranı değişmektedir. Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde erkeklerde; Japonya ve Kore’de ise kadınlarda daha sık gözlenmektedir (44). Türkiye’de ise kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (30).

Hastalığın kalıtım şekli gösterilememiştir. Fakat ailesel yatkınlık söz konusudur. Aile içi görülme sıklığı dünyada % 2-5 arasında değişirken; Türkiye’de % 7.3, Ortadoğu’da ise % 15’tir (45). Ailesel olguların genç hastalarda daha sık gözlemlendiği ve en çok Türkiye ve Japonya’da görüldüğü bildirilmiştir (46, 47).

Klinik bulgularının sıklığı yaş, cinsiyet ve coğrafi faktörlere göre değişiklik gösterir. Çocuklarda artralji ve perianal aftlar daha yüksek oranlarda görülürken, genital ülser ve vasküler tutulum daha az görülür. Ayrıca yine çocukluk döneminde üveit daha kötü seyreder. Kadınlarda genital ülser, artralji, kutanöz bulgulardan eritema nodosum daha sık iken; erkeklerde püstüler lezyonlar, göz, pulmoner, nörolojik ve vasküler tutulum daha sıktır (48, 49). Ayrıca bu sistemlerin tutulumu kötü prognozla ilişkilidir. Kore ve Japonya’da sindirim sistemi tutulumu sıktır (50). Avrupa’da ise paterji fenomeni ve göz bulguları daha az gözlenir (51, 52).

2.4. Behçet Hastalığı Etiyolojisi

Etiyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır. Genetik yatkınlık, enfeksiyöz ajanlar, çevresel ve immünolojik faktörler suçlanmaktadır (53). Ancak henüz kesin tetikleyici veya risk faktörü olarak gösterilebilecek enfeksiyöz ya da çevresel bir ajan saptanamamıştır.

2.4.1. Genetik Faktörler

Hastalığın belirli toplumlarda daha çok görülmesi, ailesel yatkınlık, HLA B5 antijen korelasyonu, ikiz çalışmaları ve göç almış toplumlarda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar etiyojide genetik faktörlerin rol aldığını destekler

niteliktedir (54). Genetik yatkınlık olmasına karşın kalıtsal geçiş şekli bilinmemektedir.

T hücrelerine antijen sunulmasında görevli HLA kodlanmasıyla görevli Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC), 6. Kromozomun kısa kolunda yer alır (55). HLA B51 ve HLA B52 allelerini içeren HLA B5 lokusu ile hastalık arasındaki ilişki bilinmektedir (56). Hastalıkla ilişkisi olan esas alel HLA B51 ve bunun majör alt tipi HLA 5101'dir. Farklı toplumlara ait hastalarda HLA B51 sıklığı farklıdır (57). Çoğunlukla İpek Yolu üzerindeki toplumlarda siktir. Behçet hastalarında % 54 - 76'sında, normal popülasyonun ise % 20'sinde pozitifdir (58). Türk Behçet hastalarında % 45.5 oranında HLA-B5101 aleli ve % 25 oranında HLA-B5108 pozitifdir (59). Bu alelin hastalığın daha şiddetli olduğu ve göz tutulumuyla seyreden hastalarda daha yüksek oranlarda olduğu gözle çarpılmaktadır (2).

Hastalığın patogeneğinde HLA B51 dışında MHC class I chain related gene-A (MIC-A), Tümör nekroze edici faktör (TNF) ve interlekin-1 (IL-1) gen polimorfizminin; Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) geni rs17482078 varyantında, Ailesel Akdeniz Ateşinde sık olarak saptanan Mediterranean Fever (MEFV) geni M694V varyantında, CCR1/CCR3 geninde, IL-23R, IL-12A, IL-12RB2, IL-10, TNF alpha induced protein 3 (TNFAIP3), Signal transducer and activator of the transcription 4 (STAT4), Fukosyltransferase genes alpha 1,2 (FUT2) genlerinde mutasyonların da etkili olabileceği bildirilmiştir (60-63)

2.4.2. Enfeksiyöz Nedenler

Herpes Simplex Virus (HSV), Human Herpes Virus (HHV)-6, parvovirus B19, sitomegalovirüs, varisella ve hepatit A, B, C ve E virüsleri etyolojide olası rolü olduğu düşünülen viral ajanlardır (5). Fakat şu zamana kadar elde edilmiş veriler doğrultusunda hastalığın yalnızca HSV ve parvovirus B19 ile birlikte gösterilmiştir (55, 64, 65).

Bakteriyel ajanlardan en çok suçlanan streptokoklardır. Streptococcus Sanguinis'in hastaların oral florasında yüksek konsantrasyonlarda bulunması ve hasta serumlarında S. Sanguinis'in belirli tiplerine karşı antikor gelişmesi nedeniyle tekrarlayan oral aftların nedeni olabileceği düşünülmüştür (66).

2.4.3. İmmünoloji

Behçet hastalığı patogeneğinde HSV, bazı streptokok ve mikobakteri türlerinin ürettikleri Isı şok proteinlerinin (İŞP) rol oynadığı düşünülür (66). İŞP'ler hücre membranında mikrobiyal uyaran ve fizyolojik stres gibi durumlarda hücre yüzeyinde eksprese edilen immün reaktif proteinlerdir (67). Mukozal hücrelerde tekrarlayan mikrobiyal uyarının İŞP üretimini arttırdığı ve bunun sonucu T hücrelerinin genetik duyarlı bireylerde hasara neden olduğu düşünülür (68) .

Hastalığın patogeneğinde nötrofil hiperreaktivitesi olduğu uzun süredir düşünülmektedir. Hastalarda oluşan paterji reaksiyonu, hipopiyon bölgesi, püstüler deri döküntülerinde nötrofilleri aktive eden sitokinler IL-8, TNF-a ve artmış nötrofil infiltrasyonu dikkat çekmektedir (69-71).

Behçet hastalarında birçok immünolojik değişiklik tespit edilmesine rağmen patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Patogeneğinde T hücreleri, nötrofiller ve antijen sunan hücreler (ASH)'in rol oynadığı bildirilmiştir (72). İmmunoregülatuar disfonksiyon, dolaşan immün kompleksler ve polimorfonükleer hücre göçünün hastalığı başlatan esas immünolojik olaylar olduğu düşünülür. Hastalıkta total T hücre sayısı ve T helper/T supresör oranında azalma, NK (natural killer) aktivasyonunda azalma ve anormal B hücre fonksiyonu tespit edilmiştir (73-75).

2.4.4. Endotel Disfonksiyonu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri

Behçet hastalarında endotel disfonksiyonunu gösteren endotel kaynaklı trombomodülin, endotel kaynaklı von Willebrand faktör ve E-selektin serum düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (58, 76). Ayrıca Trombin-antitrombin III kompleks (TAT) ve protrombin gibi koagülasyon yolağının aktivasyonunu gösteren faktörlerin ve plazmin oluşumunu azaltarak tromboz oluşumuna eğilimi arttıran pıhtının lizisini azaltan fibrinoliz inhibitör düzeylerinin artışı bildirilmiştir (77-79). Yine Behçet hastalarında kronik inflamasyona neden olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinde artış (TNF alfa, IL-6 ve IL-8'in artmış düzeyleri nedeniyle makrofaj, endotel ve nötrofillerden salınır) tespit edilmiştir (80). Bütün bu bilgilerin ışığında tekrarlayan vaskülit ve tromboz atakları ile seyreden bu hastalıkta

tromboza eğilimin nedeni henüz tam olarak bilinmese de ana patolojik süreç olan vaskülit ve immün yanıt nedeniyle oluşan inflamasyondan kaynaklı endotel hasarının yanında bozulmuş prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik faktörlerin rolü olduğu da düşünülmektedir (81, 82).

2.4.5. Çevresel Faktörler, Oksidatif Stres, Antioksidatif Defans ve Eser Elementler

Hastalığın alevlenme döneminde süperoksit anyon üretiminin, ADA aktivitesini, hidrojen peroksit ile uyarılan hidroksil radikalini ve MDA üretimini arttığı; endojen serbest radikalleri temizleyen SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerin seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (83). Bu oksidasyon protein ürünleri ve oksidatif stres belirteçleri nötrofil aktivasyonu ve hastalığın alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir (29). Dahası aktif Behçet hastalarının nötrofillerinin inaktif hastalara kıyasla oksidatif strese çok daha meyilli olduğu bildirilmiştir (5, 84).

2.5. Behçet Hastalığı Klinik

Behçet Hastalığı alevlenme ve remisyona seyreden, rekürren oral aftlar başta olmak üzere, genital ülser, göz tutulumu, gastrointestinal tutulum, deri lezyonları, nörolojik tutulum, vasküler tutulum ve artrit/artralji gibi çeşitli organ tutulumları eşlik ettiği multisistemik bir hastalıktır (29). Tanısı spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından klinik olarak konur. En sık görülen klinik bulgular, hastalığın başlangıcında veya hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen deri ve mukoza belirtileridir.

Mukokütanöz bulgular, hastalığın başlangıç semptomlarını oluşturmaları ve tanıda önemli bir yer tutmaları nedeniyle hastalığın en önemli bulgularıdır (85, 86). Dahası hastaların çoğunda ciddi organ tutulumundan önce ortaya çıkarlar. Bundan dolayı deri ve mukoza belirtilerinin iyi değerlendirilmesi, hastalığın erken tanısı ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından çok önemlidir (87). Sırasıyla en sık görülen klinik bulgular oral ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyonlar, eritema nodosum, paterji reaksiyonu, eklem bulguları ve oküler tutulumdur (88).

İlk ortaya çıkan klinik bulgular sırasıyla oral aft (% 82.1), genital aft (% 10), üveit (% 8.6), eklem bulgusu (% 4.3), retinal vaskülit (% 0.3) ve diğer semptomlardır (50, 89). Başlangıç belirtisi olarak hastaların yaklaşık % 15’inde aynı anda birden fazla belirtili görülmektedir. En sık görülen ise oral aft ve genital aft birlikteliğidir (90, 91). Mukokutanöz bulgular ve eklem tutulumu görülme oranı da zamanla azalır (36).

2.5.1. Oral Aftlar

Oral aftlar Behçet hastalarının % 97-99’unda gözlenir. Hastalığın karakteristik özelliğidir ve genellikle diğer sistemik belirtilerden yıllar önce ortaya çıkar. Hastaların % 82.1’inde ilk belirtili olarak görülür (92-94). Aftların çok sayıda olması, boyutunun daha büyük olması, daha sık tekrarlanması, yumuşak damak ve orofarenks tutulumu, nörolojik, artiküler ve vasküler semptomların varlığı Behçet hastalığına bağlı oral aftları akla getirmelidir (23, 95). Tek başına, hastalığın diğer belirtileri ortaya çıkmadan yıllarca sürebildiğinden rekürren aftöz stomatitli (RAS) bireyler düzenli takip edilmelidir (87, 96).

Eritemli halo ile çevrili, yuvarlak veya oval, üstü sarı-beyaz psödomembran ile kaplı 1-3 cm çapında ağrılı lezyonlardır. Ağrı nedeniyle yeme, içme, konuşma, yutma ve oral hijyen bakımı bozulur (91). Oral kavitenin herhangi bir bölümünde görülebilmekle birlikte çoğunlukla ön 1/3’lük kısma yerleşirler. Genellikle non-keratinize epitel olan yerlerde, diş eti, bukkal mukoza, dil ve dudakta yerleşirler. Yumuşak ve sert damak, farenks ve tonsiller daha az rastlandığı yerlerdir. 3 tip aft vardır.

1. Major aftlar: Hastalarının yaklaşık % 10’unda majör aft meydana gelir. Bir cm’den büyük bu lezyonlar skar bırakarak ortalama 2 ile 6 hafta arasında iyileşirler ve sıklıkla yanak mukozası, dil altı, dudak, sert damak ve tonsillere yerleşirler.

2. Minör aftlar: En sık görülen aft türüdür. Sıklıkla 1 cm’den küçük çaptadırlar. Skar bırakmazlar. 2 haftadan kısa sürede (4-14 gün) iyileşirler.

3. Herpetiform aftlar: Hastaların % 10’unda görülür. Kadınlarda daha sıktır. Genellikle damak, dil sırtını ve diş etlerini tutar. Sayıları 100’ü bulabilir.

Oral aftlar çoğunlukla 10-14 gün içinde kendiliğinden skarsız iyileşirler. Hastalığın diğer bulguları çoğunlukla zamanla gerilerken; oral aftlar hastalık başlangıcından yıllar sonra da ilerleyebilir (97). Lokal travma sonrası yeni mukozal lezyonlar oluşabilir ve bunlar mukozal paterji eşdeğeri kabul edilir (91). Ayrıca bazı besinler, menstrüasyon ve sigarayı bırakmak oral aftları tetikleyebilir (98). Çoğu zaman birkaç hafta ile birkaç ay arasında lezyonlar nüks eder (99).

2.5.2. Genital Aftlar

Genital ülser hastaların % 74-97'sinde görülür. Klinik görünüm ve seyir olarak oral lezyonlara benzer. Fakat oral lezyonlardan daha düzensiz kenarlı, daha büyük çaplı ve daha derindirler. Nüks oral lezyonlara kıyasla daha azdır (23). Geniş ve derin lezyonlar sıklıkla skar bırakarak iyileşir(36). Kadınlarda en sık yerleşim yeri labiumlardır. Erkeklerin % 90'ında yerleşim yeri skrotumdur.

2.5.3. Deri Bulguları

Hem hastalığın başlangıcında hem de seyri sırasında sık görülürler. Eritema nodosum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, yüzeyel tromboflebit ve hastalığın tanı kriterlerinden olan derinin hiperreaktivitesini gösteren paterji testinin pozitifliği başlıca deri lezyonlarıdır. Ek olarak hastalığın seyri sırasında deride Sweet hastalığı benzeri lezyonlar, aft benzeri ekstragenital ülserasyonlar ve gezici yüzeyel tromboflebitler de gözlenebilir. Sırasıyla en sık papülopüstüler lezyonlar (% 28–96) ve eritema nodosum benzeri lezyonlar (% 15–78) görülür (46, 100).

Deri lezyonlarının histopatolojisi vaskülit ve tromboz ile karakterizedir. Yeni lezyonlarda patolojik olarak lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon görülür. Eski lezyonlarda ise lenfositik vaskülit görülür (101-103).

Papülopüstüler Lezyonlar

En sık görülen deri lezyonlarıdır. Sıklıkla gövde, alt ekstremité, kalça ve yüz bölgesine yerleşirler (97). Papül şeklinde başlayıp 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler (66, 86). Hastalığın tanı kriterleri arasında sayılan bu püstüllerin steril olması önemli bir özelliktir (104).

Papülopüstüler lezyonlar; steril, folikülit veya akne benzeri lezyonlar olarak değerlendirilse de son yayınlarda koagülaz negatif stafilokok ve prevotella türleriyle kolonizasyon bildirilmiştir (105). Çoğu olguda püstüller akne vulgaristen ayırt edilemez. Akne tedavilerine yanıtızsızlık, perifoliküler olmamaları ve komedonların yokluğu Behçet hastalığının papülopüstüler döküntüsü lehine olan özelliklerdir. Ayrıca üst ve alt ekstremitelerde lokalize, papülopüstüler lezyonlar hastalık için daha spesifik kabul edilmektedir (106).

Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar

Behçet hastalarında görülen eritema nodosum, daha eritemli ve ödemli olmakla beraber klinik olarak diğer nedenlere bağlı ortaya çıkan eritema nodozumlar ile birbirine benzer. Bazı sistemik hastalıklara ikincil olarak görülebilen eritema nodozumdan histolojik olarak vaskülit veya vasküler reaksiyon gözlenmesi nedeniyle ayrılırlar (101, 107). Histopatolojik olarak nötrofilden zengin, genellikle lobüler veya mikst tipte pannikülit ve vaskülit bulguları görülür (107). Hastaların yaklaşık üçte birinde görülür. Sıklıkla alt ekstremitelerde nadiren yüz, ense ve kalçalarda yerleşen ağrılı deri altı nodülleridir. En sık bilateral, pretibial bölgede ağrılı ve sıcak eritematöz nodüller şeklinde görülürler. Kadınlarda sıktır (27, 108). Ülserleşmezler. Hiperpigmentasyon bırakarak 2-3 hafta içinde iyileşebilen bu lezyonlarda rekkürrens sıktır (99).

Ekstragenital Ülserasyon

Ekstragenital ülser sıklığı % 3-7.4 arasında değişir (101, 109). Meme altı, parmak araları ve koltuk altı gibi alanlarda görülür. Klinik olarak genital ülserasyonlara benzeyen ortalama 20-30 mm boyutunda olan bu lezyonlar sıklıkla sarımsı nekrotik zeminde etrafı yuvarlak zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı atrofik skarlarla iyileşir ve rekkürrens sıktır. Ekstragenital ülserler hastalığın en karakteristik bulgularından biri olarak kabul edilir (110).

Paterji Fenomeni (Pin Prick Testi, Behçet Reaksiyonu, Derinin Nonspesifik Hipersensitivitesi)

Minör bir travmaya sekonder nonspesifik kutanöz hiperreaktivite reaksiyonudur (111). Ön kol derisine 45 derecelik açı ile dermis içine steril bir iğne batırılır. Önce eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm'lik papül oluşur. Papüller 1-5 mm'lik püstüllere dönüşebilir. Reaksiyon bir günde belirginleşip, iki günde maksimuma ulaşır (66, 86). Endurasyon olmaksızın sadece eritem pozitif reaksiyon olarak kabul edilmez. Kortikosteroid veya immünsüpresif kullanımı negatif sonuçlar doğurabilir (112). Testin pozitifliği hastalığın alevlendiği dönemlerinde artar (113). Remisyonunda olduğu dönemlerde ise negatifleşir. Histolojik ve immunofloresan incelemelerde paterji pozitif lezyonlarda vaskülit görülür (114).

Paterji fenomeni Behçet hastalarının % 34-57'sinde pozitifdir. Paterji pozitifliği hastalığın endemik olmadığı yerlerde daha nadirdir (115). Özellikle Türkiye, Ortadoğu, Akdeniz ve Japonya'da yüksek sensitivite ve spesivite oranına sahiptir (36). Hastalığın şiddeti ile paterji reaksiyonunun şiddeti arasında korelasyon yoktur (31).

Yüzeyel tromboflebit

Yaklaşık olarak Behçet hastalarının % 10–20'sinde gözlenir (91). Vasküler tutulumu gösterir (106). Sıklıkla bacağın medialinde yüzeyel ven trasesi boyunca koyu kırmızı lineer uzanan eritemli ağrılı nodüller ile karakterizedir. Vasküler segment tutulumu nedeniyle lezyonlar gün içinde migratuvar bir seyir gösterebilir (116). Erkeklerde daha sıktır. İyileşirken hiperpigmentasyon bırakır. Derin ven trombozuyla (DVT) da ilişkili olduğu düşünülür (117). En sık vena sefana magna etkilenir (118).

2.5.4. Kas-İskelet Sistemi Bulguları

Kas iskelet sistem tutulumu Behçet hastalarında sıktır ve hastaların % 40-70'inde artralji ve artrit şeklinde karşımıza çıkar (119). Artrit, genellikle simetrik veya asimetrik mono-artiküler tutulum görülür. Oligoartiküler ve poliartiküler tutulum daha az görülür (120). Artrit, ataklar şeklindedir. Günler ve haftalar içinde deformite bırakmadan geriler. En sık etkilenen eklemler dizler, ayak bilekleri, el bilekleri,

dirseklerdir. Eklem tutulumu, eroziv değildir. Ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığına neden olur. Çok nadir olmakla birlikte özellikle periferik eklemlerde, sakroiliyak eklemlerde ve entezis bölgelerinde Behçet hastalığının eroziv artrite neden olabilir (121).

2.5.5. Göz Tutulumu

Göz tutulumu, sıklığının ve morbiditesinin yüksek olması nedeni ile oldukça önemlidir. Hastaların yaklaşık % 70-85'inde göz tutulumu vardır ve en sık majör morbidite nedenidir. Hastaların % 25'inde tedaviye rağmen körlüğe neden olur (101). Başlangıçta göz tutulumu unilateral olabilir ancak hastaların % 90'nında bilateraldir. Hastaların ilk başvuru şikayeti genellikle periorbital ağrı ve fotofobidir (5, 122). Diğer başvuru şikayetleri; bulanık görme, gözde uçuşan noktalar, göz yaşarması, hiperemidir (27, 108). Gençlerde ve erkeklerde daha şiddetli seyreder ve daha sık görülür (123). Çoğu zaman ön veya arka kamerayı veya her ikisini birden tutan oklüziv, nekrotizan, retinal vaskülit ile birlikte dir. Non-granülomatöz üveit şeklinde prezente olur. Remisyon ve relapslarla seyreder (124-126). Hastaların % 20'sinde üveit göz hastalarının % 20'sinden fazlasında görülen ve sıklıkla kötü prognoza işaret eden bir tablodur. Türkiye ve Japonya'da göz tutulumu daha sık görülür (50). Hastalığın ilk bulgularının ardından ortalama ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar (45, 50). Ne kadar geç ortaya çıkarsa prognoz o kadar iyi olur. On yıl içinde körlük riski erkeklerde % 30, kadınlarda % 17'dir (49).

2.5.6. Vasküler Tutulum

Her çaptaki damarı, hem arterleri hem de venleri tutabilen sistemik bir vaskülitir. Genellikle hastalığın ilk beş yılında ortaya çıkmaktadır (127). Vasküler tutulum erkeklerde ve genç yaşlarda başlayanlarda daha kötü bir seyir izler (128). Sıklıkla venleri ve pulmoner arterleri tutar. Venöz tutulum arteryal tutulumdan daha sıktır. Bu Behçet hastalığını diğer vaskülitlerden ayırır. Arteryal tutulum venöz tutulumu göre hastalığın daha geç dönem komplikasyonudur.

Venöz tutulum en sık yüzeysel tromboflebit şeklinde prezente olur (129). DVT diğer bir sık görülen venöz tutulum şeklidir. Alt ekstremitte venleri ve serebral venöz sinüs trombozu hastalığın genellikle ilk yıllarında görülür. Alt ekstremitte DVT genellikle hastalığın ilk vasküler bulgusudur (130). DVT'nin, genç erkek hastalarda

görülmesi, bilateral tutulum göstermesi, hem derin proksimal ve yüzeysel venlerin tutulumunun olması Behçet hastalığı açısından şüphe uyandırmalıdır. Venöz trombozun patogenezinde vaskülit ve/veya hiperkoagulabiliteye yatkınlığın rol aldığı düşünülür.

Arteriyal tutulum ise; çoğu zaman anevrizma şeklindedir. Tromboz/oklüzyon daha nadirdir (131). Anevrizmalar en ölümcül komplikasyondur ve mortaliteninde en sık sebebidir (132). Abdominal aorta, femoral arter ya da pulmoner arterde en sık yerleşim yerleridir. Hasta genellikle hemoptizi ile klinisyene başvurur. Kötü prognostik bir faktördür. Anevrizma gelişen hastaların ortalama 3 yıllık yaşam ömürleri % 30-50'dir (133, 134).

2.5.7. Kardiyak Tutulum

Kardiyak tutulum ile ilgili veriler sınırlıdır (135). Endokardit, miyokardit, perikardit, kalp kapak hastalığı, akut miyokart enfarktüsü, konjestif kardiyomiyopati, ventriküler tromboz, aort ve koroner arter anevrizması şeklinde karşımıza çıkabilir.

2.5.8. Santral Sinir Sistemi Bulguları

Hastaların yaklaşık olarak % 5'inde nörobeçette görülür. Hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sistemi tutulabilir. Sırasıyla beyin sapı, hemisferler ve spinal kord en sık tutulurken; spinal kökler, periferik sinirler ve kaslar nadiren tutulur (136). Geç dönemde (hastalık başlangıcından ortalama 5 yıl sonra) ortaya çıkar (27, 137). Erkeklerde daha sıktır. Kötü prognostik bir faktördür. Tutulumun görüldüğü hastaların % 80'inde görülen baş ağrısı en sık semptomdur (138). Nörolojik tutulum klinikte 2 şekilde karşımıza çıkar:

1. Parankimal tutulum: Nörobeçette denir. İlerleyicidir.

Hastaların ortalama % 80'i parankimi tutar (139).

2. Büyük damarların tutulmasına ikincil parankimal tutulum: Vaskülobehçette denir. Non-parankimal tutulum tekrarlamaz. Ataklar halindedir (139).

2.5.9. Gastrointestinal Tutulum

Ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Oldukça nadir görülür. Tutulum sıklığı coğrafik bölgelere göre değişiklik gösterir (140). Ülkemizde hastaların % 5'inden azındadır. Japonya'da vakaların ortalama % 50'sinde tutulum saptanır (141). Hastalığın başlangıcından ortalama 5 yıl sonra ortaya çıkar. Ağızdan anüse kadar her yer tutulabilir. Gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde mukoza inflamasyonu ve ülserlere neden olabilir. En sık ileoçekal bölgenin antimezenterik kısmında fokal ülserasyonlar şeklinde prezente olur. Ülserler sıklıkla derin, tek ve geniştir. Masif kanama veya perforasyona neden olabilir. En sık görülen klinik bulgular bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal ve gastrointestinal kanamadır (142).

2.5.10. Renal Tutulum

Çok nadir görülür ama vaskülit daha şiddetlidir (66, 127). Asemptomatik hematüri, proteinüri ve semptomatik amiloidoz en sık görülen tutulum şekilleridir. Diğer renal tutulum şekilleri glomerülonefrit, interstisyel nefrit, renal vasküler sistem tutulumu ve ilaç yan etkileridir. Glomerulonefrit böbrek tutulumunun en sık şeklidir ve genellikle asemptomatiktir. Amiloidoz ise; renal tutulumun en önemli şeklidir ve renal yetmezliğine neden olabilir (143).

2.5.11. Akciğer Tutulumu

Behçet hastalarında pulmoner tutulum sıklığı % 1-7.7 arasında gözlenir (144). Pulmoner damarlar etkilenirse akciğerde parankimal değişiklikler, fibrozis, plörezi, pulmoner arterde anevrizma görülebilir (66, 127). En önemli başvuru şikayeti hemoptizidir. Diğer şikayetler; dispne, göğüs ağrısı, öksürük, ateş, halsizlik ve kilo kaybıdır (145). Pulmoner arter anevrizması nadir görülmesine rağmen ölümcüldür (146). Hemoptizi tarifleyen Behçet hastasında mutlaka akla gelmelidir.

2.5.12. Genitoüriner Tutulum

Epididimit, orşit, üretrit ve sistite neden olabilir. Vakaların % 5-10'unda görülen epididimite hastalar sıklıkla ağrı ve bazen epididimal bölgenin şişliği ile klinisyene başvurur. Tekrarlayıcıdır (35, 147).

2.6. Juvenil Behçet Hastalığı

Tüm vakaların % 2'sidir. On altı yaşından önce tanı konan hastaları kapsar. Ortalama 12 yaş civarında ortaya çıkar. Erkek/kız oranı eşittir. Yetişkin hastalara kıyasla aile hikayesine daha sık rastlanır. Oral ülserlerin morfolojisi erişkinlere benzer. Çoğunlukla minör aft şeklindedir ancak majör aft sıklığı yetişkinlerden daha fazladır. Genital ülserler, yetişkinlere kıyasla daha derin ve geniştir (144). Erkek çocuklarında oküler lezyonlar ve vasküler tutulum sık ve şiddetli iken; çocuklarda genital bölge lezyonları daha sık gözlenmektedir (31, 39, 127, 148).

2.7. Histopatoloji

Tutulan tüm organlarda karakteristik histopatolojik bulgu, tromboz ve vaskülitir. Erken dönem lezyonların histopatolojik incelemesinde sıklıkla nötrofilik vasküler reaksiyon ve/veya damar duvarında fibrinoid nekroz ile birlikte lökositoklastik vaskülit izlenirken; geç dönemde ise lenfositik perivaskülit izlenir (149).

2.8. Laboratuvar Bulguları

Behçet hastalığında hastalığa özgü, tanı koydurucu herhangi bir laboratuvar tetkiki ve histopatolojik bulgu yoktur. Bundan dolayı tanı klinik bulgularla konur. Behçet hastalığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi trombositoz, lökositoz, kronik hastalık anemisine bağlı anemi görülebilir. Ek olarak eozinofili, kriyoglobulinemi ve ferritin düzeyleri artmış tespit edilebilir (150). Oküler, santral sinir sistemi, mukokutanöz tutulumu rağmen tüm laboratuvar bulguları normal olabilir.

Artrit atağı geçiren, vasküler tutulumu ve göz lezyonları olan hastaların eritrosit sedimentasyon hızlarının (ESH) yüksek olduğu ayrıca artrit ve üveit atağı geçiren hastalarda C-reaktif protein (CRP) düzeyinde de arttığı tespit edilmiştir (151).

Behçet hastalarının serumlarında TNF-alfa, Growth/differentiation factor 15 (GDF-15), IL-8, IL-17 ve IL-18 gibi sitokinlerin düzeyleri yüksek bulunmuştur (152,

153). Kompleman 3 (C3) ve kompleman 4 (C4) düzeyleri akut atak geçiren hastalarda remisyonadaki Behçet hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (154). Akut atak esnasında lökositöz olabilir ayrıca alfa-2 globulin, serumda IgA, IgG ve IgM düzeylerinde artış tespit edilebilir (155-157).

Behçet hastalarında mikroskopik hematüri ve proteinüri varlığı renal tutulumu, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma durumunda Budd-Chiari Sendromu düşünülmelidir (158, 159). Nadir olmakla beraber antinükleer antikor, antinötrofilik sitoplazmik antikor, antifosfolipit antikorlar, anti-double stranded DNA, antiendotelial antikorlar gibi otoantikorlar pozitif olabilir (160).

Yukarıda belirtilen ESR ve CRP harici diğer belirteçlerle ilgili herhangi bir standardizasyon olmadığı için rutin pratikte kullanımıyla ilgili henüz görüş birliği sağlanamamıştır (161).

2.9. Klinik Aktivite Skorları

Behçet hastalığında, hastalığın aktivitesini değerlendirmek için hastalığa özgü bir laboratuvar veya histopatolojik belirteç henüz yoktur. Bu nedenle öykü ve klinik bulgulara göre hastalığın aktivitesini değerlendiren klinik aktivite indeksleri geliştirilmiştir (162). Bunlara örnek olarak Türk Behçet Hastalığı Aktivite İndeksi, Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Hastalık Aktivite İndeksi, Krause'nin Behçet Hastalığı Klinik Şiddet Skorlaması, İran Behçet Hastalığı Dinamik Aktivite Değerlendirmesi, Yossipovitch'in Behçet Hastalığı Aktivite Sınıflaması, Chang'ın Behçet Hastalığı Klinik Aktivite Skorlaması, Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Skoru (BHAAS) verilebilir (37).

Günümüzde sıklıkla İran, Türk ve Avrupa Behçet hastalığı aktivite indekslerinin birleştirilip yeniden düzenlendiği BHAAS kullanılır (163). Bu skor sisteminde hastalığın en sık görülen on bulgusu değerlendirilir. Son dört haftalık süreç içinde hastalığın klinik aktivitesini hastanın ve doktorun değerlendirmesi yanında, baş ağrısı, oral ülserler, genital ülserler, deri lezyonları, eklem tutulumu, gastrointestinal belirtiler, göz tutulumu, nörolojik tutulum ve büyük damar tutulumu ile ilgili semptomlarının bulunup bulunmadığının sorgulandığı bir indekstir. Baş ağrısı, oral aftlar, genital aftlar, yüzeysel tromboflebit veya eritema nodozum, papülopüstüller

lezyon, artralji, artrit, iki farklı gastrointestinal bulgulardan her biri (bulantı, kusma, karın ağrısı veya ishal, rektumdan belirgin kanama) 0-1 arasında puanlanır (varsa 1 puan yoksa 0 puan şeklinde). Bunlar haricinde göz, damar ve sinir sistemi tutulumunun her biri yine 0-1 puan verilerek değerlendirilir. Ek olarak hasta kendi durumunu, hekimin de hastanın durumunu yedi ayrı yüz ifadesiyle değerlendirdiği Likert Skalası kullanılır. Toplam indeks skoru 0-12 arasında değişmektedir (161, 163-165).

Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Skoru'nda nadir görülen belirtilerde değerlendirildiği için güvenilirliği yüksek bulunmuştur(163). Ancak etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada bu skorun hastalığın daha az görülen göz tutulumu, damar tutulumu ve nörolojik tutulumunu göstermede yeterli olmadığı bildirilmiştir (166). Bu skor her ne kadar hastalık aktivitesiyle korele olsa da, hastalığın hangi skorda aktif olarak kabul edilebileceği ile ilgili henüz görüş birliği sağlanamamıştır. On sorudan oluşan Behçet Sendromu Aktivite Skoru (BSAS) ise; son 28 gündeki hastalık aktivitesini ölçer.

Yukarıda bahsedilen indeksler güvenilir ve klinikte kullanımı kolay olduğu zaman ancak fayda sağlayabilir. Hastalığın şiddetini tam olarak hesaplayabileceğimiz kabul görmüş bir indeks henüz bildirilmemiştir. Her iki indekste (BHAAS ve BSAS) birbiriyle korelasyon göstermektedir. Fakat genellikle BHAAS'nin kullanılması önerilmiştir. Bizde çalışmamızda rutinde nispeten kullanım kolaylığı sağladığı ayrıca diğer skorlara kıyasla literatürde güvenilir olduğu söylendiği için BHAAS'yi kullandık (Ek-1).

2.10. Tanı

Tüm dünya tarafından kabul edilen hastalığa özgü tanı koydurucu laboratuvar bulgusu, histopatolojik inceleme ve görüntüleme testleri yoktur. Behçet hastalığı tanısı için öncelikle olası diğer tanıların ekartasyonu gerekir. Sonra klinik kriterlere göre tanısı konur. İlk kez tanı kriterleri 1946 yılında Curth tarafından oluşturulmuştur (167). Şu an en az 17 farklı tanı kriteri bulunmaktadır. Fakat bunlardan sadece 2 tanesi uluslararası ve yaygın olarak kullanılmaktadır (168).

Bunlardan biri Uluslararası çalışma grubu (UÇG) kriterleridir. Fransa, Tunus, Türkiye, İran, İngiltere, Japonya ve ABD'nin katılımıyla 1990 yılında

oluşturulmuştur. İkinci Uluslararası Behçet Hastalığı Konferansı'nda ABD'de sunulmuştur. Dokuz yüz on dört Behçet hastasının klinik bulguları analiz edilmiştir. Buna göre; hastalarda oral ülser olması şarttır. Eğer hastada ek olarak genital ülser, deri bulguları (psödofolikülit, eritema nodozum), göz bulguları (üveit, retinal vaskülit) ve pozitif paterji testinden en az iki tanesi daha varsa Behçet hastalığı tanısı konur (Tablo 2.1). Fakat reküren oral ülserlerin tanı için koşul olması nedeniyle hastaların %3'ü tanı alamaz. Oral aft ile birlikte diğer bulgulardan sadece birinin olması durumunda inkomplet Behçet hastalığı tanısı konur (169). Oral aft, genital aft ve eritema nodosum deri bulgusu doktor tarafından veya hastanın gözlemine bağlı tespit edilebilirken diğer deri bulguları sadece doktor tarafından tanısı konur (128).

Tablo 2.1. UÇG Behçet hastalığı tanı kriterleri (1990) (23).

UÇG kriterleri	Tanım
Tekrarlayan oral ülserler	1 yılda en az 3 kez tekrarlayan doktor veya hastanın tanımladığı minör, majör, herpetiform ülserasyon
Tekrarlayan genital ülser	Doktor veya hastanın tanımladığı ülserasyon ve skatris
Göz tutulumu	Ön üveit, arka üveit, biyomikroskop muayenesinde vitreusta hücreler, uzman hekim tarafından gözlemlenmiş
Deri lezyonları	Hekim veya hasta tarafından gözlenmiş eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar, post adelesan dönemde ve steroid kullanmayan hastalarda akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	24-48 saat içinde klinisyen tarafından okunur
Tekrarlayan oral ülserlere ek olarak diğer 4 bulgudan 2'sinin olması Behçet tanısı koydurur.	

Uluslararası çalışma grubu tanı kriterlerinin yüksek spesifitesine rağmen düşük bir sensitiviteye sahip olması hastalığın tanısı için yeni kriterlerin araştırılmasını gündeme getirmiştir. Uluslararası Behçet hastalığı kriterleri 2014'te yeniden düzenlenmiştir. Bu kriterlere göre göre oral aft, genital aft ve göz bulgularının her biri 2 puan ve diğerlerinin her biri (deri lezyonları, nörolojik bulgular, vasküler bulgular ve pozitif paterji testi) 1 puan olarak belirlenmiştir (Tablo 2.2). Paterji testi primer skorumlama sisteminde bulunmaz fakat lüzum halinde isteğe bağlı paterji testi yapılabilir

(149). Dört ve üzerinde puan alınması durumunda Behçet hastalığı tanısı konulmaktadır (Behçet hastalığı için uluslararası kriterler, BHUK-2014). Kriterler revize edildikten sonra duyarlılık %82.4'den, %96'ya çıkmıştır. Özgüllük ise %96'dan, %91.2'ye düşmüştür (94).

Tablo 2.2. Revize edilmiş Uluslararası Behçet hastalığı kriterleri (RUBHK) (2014)(149).

Bulgular	Puan
Oral ülser	2
Genital ülser	2
Göz tutulumu (anterior üveit, posterior üveit veya retinal vaskülit)	2
Deri lezyonları (eritema nodozum, papülopüstüler lezyon)	1
Vasküler tutulum (tromboflebit, derin ven trombozu, arteriyel anevrizma)	1
Nörolojik tutulum (parankimal tutulum, sinüs ven trombozu)	1
Pozitif paterji testi*	1

*Paterji testi birincil skorlamaya dahil değildir. İsteğe bağlıdır. Eğer yapılmışsa ve pozitifse 1 puan daha eklenir.

2.11. Ayırıcı Tanı

Behçet hastalığı tanısı için kas-iskelet sistemi, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, göz gibi tüm sistemler gözden geçirilmelidir. Ayrıca klinik kriterlerin uygunluğuna bakılmadan önce oral ülserle gelen hastalarda RAS, viral ülserler, pemfigus, eritema multiforme ve liken planus gibi hastalıklar; genital ülserle gelen hastalarda sifiliz, herpes genitalis, fix ilaç erüpsiyonu ve şankroid mutlaka dışlanmalıdır.

Mukozal yüzeylerde aftlar ve eklem bulguları gibi romatolojik şikayetlerle başlayabilen sistemik lupus eritematozus (SLE), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH), HSV ve Reiter sendromu gibi tanılar klinikte Behçet hastalığı şüphesiyle yaklaştığımız hastada ekarte edilmelidir. Ek olarak üveit, eritema nodosum, oral ülserler nedeniyle Behçet düşündüğümüz bir hastada bu klinik bulguların ülseratif kolit, crohn hastalığı gibi IBH'de görülebileceği unutulmamalıdır (170). Behçet hastalığının nörolojik tutulumu ise en çok multiple skleroz ile karışır. Herhangi birinden şüphelendiğimiz hastada mutlaka diğeri ayırıcı tanıda akla getirilmelidir (171).

Behçet hastalığından şüphe edilen tüm hastalara geniş kapsamlı bir dermatolojik muayene yapılması zorunludur. Deri lezyonlarını ayırt etmek için bazen şüpheli lezyondan ışık mikroskopisi ve direk immünfloresan mikroskopisi (DİF) için biyopsi yapılması gerekebilir. Özellikle üç haftadan uzun süren oral ülserlerde büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris, liken planus, eritema multiforme gibi lezyonları dışlamak için ışık mikroskopik ve DİF inceleme gerekir (172, 173).

2.12. Prognoz

Hastaların yaklaşık olarak % 33'ünde organ tutulumun eşlik ettiği şiddetli hastalık görüldüğü bildirilmiştir. Geri kalanında sıklıkla majör organ tutulumu ve agresif seyir gözlenmemiştir. Bundan dolayı hastaların ortalama yaşam süreleri etkilenmemektedir. Yaş ilerledikçe remisyon süresi uzamaktadır. Atak süresi ise kısalmaktadır.

Erkek cinsiyet, atak sıklığı, başlangıç yaşı, arteriyel tutulum, multiple organ tutulumu morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerdir (36). Genç erkeklerde göz, büyük damar ve nörolojik tutulum daha sıktır. Mortalite sebepleri ise sırasıyla en sık büyük damar tutulumu (% 40) ve parankimal nörolojik tutulumdur (% 12) (97). Pulmoner tutulum, barsak perforasyonu ise diğer önemli morbidite ve mortalite nedenleridir (36). En sık morbidite nedeni körlükle sonuçlanabileceği için oküler tutulumdur (104). Kırk yaşından büyük kadınlarda hastalık için semptomlara yönelik tedavi yeterliyken; genç ve erkeklerde körlükle sonuçlanabileceği ve mortal olduğu için agresif tedavi şarttır. Özetle hastalığın klinik seyri ve tedavisi; cinsiyete, yaşa, semptomların tipine ve kliniğin şiddetine, göre değişir (14, 174).

2.13. Tedavi

Hastalığın etyopatogenezi henüz tam olarak açıklanamamış olduğundan hastalığa spesifik bir tedavi algoritması yoktur. Alevlenme ve remisyonlarla seyreden, yaşla beraber şiddeti azalan hastalığın tedavisi semptomların şiddetine ve çeşitliliğine bağlı olarak değişir. Tedavide amaç erken dönemde inflamasyonun baskılanmasıdır (175). Ayrıca özellikle erkeklerde daha sık görülen geri dönüşümü mümkün olmayan defektlerin önlenmesidir. Birden çok sistemi tutabileceği için tedavide birçok uzmanlık alanının görüşü gerekir. Mukokutanöz tutulum ve eklem tutulumu hastanın

yaşam kalitesini etkiler. İrreversible hasara neden olmaz. Ancak nörolojik, oküler, gastrointestinal ve vasküler tutulumlar organ irreversible hasar bırakarak fonksiyon kaybına yol açabilir dahası ölümcül olabilir. Yukarda bahsedilen tüm bu nedenlerden dolayı her hastanın tedavisi kendine özgün olmalıdır. Hastalığın alevlendiği dönemlerde irreversible hasarları önlemek için lüzum halinde immünsüpresif tedaviler akut uygulanmalıdır ve nüks baskılanmalıdır (176). Hastalık için birden fazla tedavi yöntemi bulunmasına karşın hala kür sağlayan herhangi bir ilacı yoktur. Günümüzde şiddetli formlarında immünsüpresif ajanlar gibi agresif tedavilerle iyileşme sağlanır. Tedavi topikal ve sistemik tedaviler olmak üzere kabaca iki başlık altında incelenebilir.

2.13.1. Mukokutanöz Lezyonların Tedavisi

Mukokutanöz lezyonların tedavisinde topikal yöntemler, kozmetik yöntemler, kolşisin kullanılabilir. Eğer bu tedavilere yanıt vermiyorsa ise azatiyopürin, IFN-alfa ve TNF-a inhibitörleri kullanılabilir (177).

Oral aftların tedavisinde ağız temizliğine dikkat etmek çok önemlidir. Acı, baharatlı, tuzlu ve asitli yiyecek ve içeceklerden sakınmaları hastalara önerilmelidir (36). Topikal kortikosteroidler, antiseptik ajanlar (klorheksidin, tetrasiklin, triklosan gibi), gümüş nitrat ile koterizasyon, lazerler veya topikal pimekrolimus tedavi de kullanılabilir. Topikal kortikosteroidler, oral ve genital aftların tedavisinde sıkça kullanılır. Sükralfat solüsyonu, IFN-alfa ve siklosporin-A diğer topikal tedavi seçenekleridir. Ancak kullanımı yeterince randomize kontrollü çalışma olmaması nedeniyle kısıtlıdır. Siklosporin A'nın yaptığı immünsüpresyon geri dönüşümlüdür. Bu yüzden diğer sitotoksik ajanlara üstünlüğü söz konudur. Selektif olarak T hücre inhibisyonu yapan bu ajan göz tutulumu başta olmak üzere diğer tüm hastalık belirtilerinde de etkilidir. Ancak bırakıldıktan sonra nüks riski yüksek olduğu için birkaç yıl kullanılması gerekir (143).

Oral aftların sistemik tedavisinde ise kolşisin tek başına ya da kortikosteroidler, asiklovir, IFN-alfa, talidomid, rebamipid ve etanersept ile kombine bir şekilde kullanılabilir. IFN-alfa immünmodülatördür ve antiviral özelliğe sahiptir. Eritema nodosum ve genital ülser gibi deri lezyonlarında, eklem tutulumu ve göz tutulumunda tedavide etkilidir (178). IFN-alfa tedavisi sonrasında uzun süreli remisyon gözlenir. Fakat maliyetinin yüksek oluşu ve yan etkileri nedeniyle kullanımı oldukça sınırlanır

(174). TNF-alfa monosit ve lenfositlerden salınan behçet hastalığı patogeneğinde oldukça önemli bir yeri olan sitokindir. TNF-alfa inhibitörleri hastalığın tüm semptomlarını baskılar. Ancak kullanımı ile ilgili bilgiler (doz, süre, sıklık) kısıtlı olduğu için ve ilaç kesildikten sonra nüksün hızlı olması nedeniyle, ciddi yan etkiler ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle hala bu ajanların kullanımı tartışmalıdır (179). Tüm bu bilgilerin yanı sıra infliksimab, etanersept ve adalimumab ilaçları hastalığın tedavisinde etkili bulunmuştur (180). Ancak öncelik olarak hangi ilaç tercih edilmeli konusunda çalışma eksikliğinden dolayı fikir birliği sağlanamamıştır. Genital ülserlerin tedavisi de oral ülserlere benzemektedir.

Kolşisin tedavide oldukça sık kullanılan antiinflamatuvar bir ilaçtır. TNF-alfa, siklooksigenaz-2, lökotrien-B4 aktivitesini, prostoglandin E2'yi ve nötrofil kemotaksisini inhibe etmektedir (181, 182). Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda kolşisinin genital ülser, artrit ve eritema nodosum semptomlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (183). Kolşisin mukokutanöz tutulumla özellikle artrit ve/veya eritema nodosumun eşlik ettiği hastalarda tavsiye edilmiştir (177). Oral ülser, eritema nodosum süresinde ve genital aft sayısında azalmanın tek başına kolşisin kullanımına göre kolşisinin yanına üçer hafta arayla 1.2 milyon ünite benzatin penisilin eklenmesinin daha etkili olduğu bulunmuştur (184). Kolşisine rağmen mukokutanöz lezyonları devam eden veya sık tekrarlayan olgularda oral kortikosteroidler, azatiopürin veya talidomid tercih edilebileceği bildirilmiştir (36).

Azatiopürin hücresel ve humoral immüneyi inhibe eder. Antiinflamatuvar etkinliğe sahiptir. Başta göz bulguları olmak üzere nörolojik, vasküler, mukokutanöz semptomlar üzerine de etkilidir. Hastalığın prognozunu uzun vadede olumlu etkiler (185). Steroid dozunu azaltmak için tercih edilecek ilk ajanlardan biridir.

Papülopüstüler lezyonların tedavisinde hafif formları akne vulgariste kullanılan topikal ilaçlarla tedavi edilirken; ağır formlarında retinoidler gündeme gelir (177). Ek olarak azatiopürin, IFN-alfa, anti-TNF tedavi ve talidomid gibi ajanlar etkilidir (186-188). Fakat kolşisin etkili değildir (189). Talidomidin eritema nodosum sıklığında artış yaptığı gösterilmiştir (178, 183, 187).

Mukokutanöz lezyonların tedavisinde dapson da kullanılmaktadır. Dapson kemotaktik aktiviteyi kolşisine benzer şekilde baskılamaktadır. Dapsonun genital ülser

sayısını, oral aft sıklığı ve iyileşme süresini, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir (190). Methemoglobulinemi, hemolitik anemi gibi yan etkiler ilacın kullanım alanını daraltmaktadır (179).

TNF- α 'yı da içine alan birçok proinflamatuvar sitokin sentezini inhibe eden pentoksifilin oral ve genital aftların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (191). Biyolojik ajanlar da mukakutanöz lezyonların tedavisinde etkilidir ancak yalnız deri belirtilerinin olduğu hastalarda tercih edilmemektedir (192).

2.13.2. Eklem Tutulumunun Tedavisi

Kolşisinin artrit ataklarını önlediği bildirilmiştir (183). Akut atak esnasında non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve eklem içine kortikosteroid enjeksiyonun kullanımı sıklıkla ve tedavide oldukça etkilidir (177). Kolşisine rağmen nüks eden, kolşisin tedavisine yanıtız ve uzun süren artrit ataklarında öncelikle azatiopürin, salazopirin denenmelidir. Eğer bunlarlada artrit kontrol altına alınamıyorsa TNF- α inhibitörleri ve IFN- α ajanlarının kullanımı gerekebilir (175, 186, 188, 189, 193).

2.13.3. Göz Tutulumunun Tedavisi

Göz bulgularının kalıcı hasarını önlemek açısından erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Hafif şiddetli anterior üveit gibi bir bulgunun tedavisinde midriyatik ve/veya sikloplejik göz damlalarının topikal kortikosteroidler ile kombinasyonunun çoğu zaman yeterlidir (194). Tedaviye ön kamerada inflamasyon bulguları kaybolana kadar devam edilmelidir (195). Arka segment tutulumu olan olgularda ise tedavi mutlaka sistemik ajanları içermelidir. Klinik pratikte şiddetli akut atak esnasında sıklıkla sistemik ve/veya intravitreal steroid tedavisi başlanır. Posterior üveit, panüveit ve retinal vaskülit arka segment tutulumu olan hastalarda remisyonu uzun dönem sürdürebilmek için tedaviye azatiopürin veya siklosporin gibi immünsüpresif ajanlar eklenmelidir (140, 196). Azatiopürin ve sistemik kortikosteroid tedavisine yanıtız göz tutulumlarında siklosporin veya infliksimab tedaviye eklenebilir.

2.13.4. Nörolojik Tutulumda Tedavi

Nörobeçet tanısı almış hastalarda tedavide yüksek doz kortikosteroidler, interferon- α , azatiopürin, siklofosfamid, metotreksat ve TNF- α antagonistleri kullanılır (175). Nörotoksisite nedeniyle siklosporin kullanımdan kaçınılmalıdır (136, 197).

2.13.5. Vasküler Tutulumun Tedavisi

Behçet hastalığında meydana gelen tromboflebitlerde genellikle antiagreganlar yeterli bulunmuştur. Azatiopürin kullanan hastalarda tromboflebit riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (198). Kortikosteroidler ve siklofosfamid kombinasyonunun hem pulmoner arter hem de periferik arter anevrizmalarında etkinliği gösterilmiştir (111, 191). Bu tedavilere dirençli damar tutulumlarında infliksimab etkili bulunmuştur (185).

2.13.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi

Kortikosteroid, sulfasalazin ve azatiopürin tedavisinin acil cerrahi ihtiyacını, atak sayısını azalttığı ve remisyon süresini uzattığı bildirilmiştir (177). Bu tedavilere yanıtızsızlık söz konusuysa anti-TNF'lerin ve talidomidin kullanımını gündeme gelmelidir (62).

2.14. Behçet Hastalığında Oksidatif Stres

Reaktif oksijen ürünleri moleküler oksijen ve normal aerobik metabolizma nedeniyle ortaya çıkarlar. Oksijen türevli serbest radikaller (süperoksit anyon, hidroksil radikali, NO (nitrik oksit), lipid radikaller) ve oksijen türevli serbest olmayan radikaller (hidrojen peroksit, peroksinitrit ve hipoklorit asit) olarak iki grupta incelenir (199, 200). Hücreler ve dokular antioksidan vitamin ve enzimlerle bu ROT'ların olası hasarlarına karşı savunma mekanizması geliştirmişlerdir. İnflamasyon esnasında antioksidan mekanizmada yetersizlik nedeniyle ROT'ların artması oksidatif stres olarak tanımlanır (199). Yani oksidanlarla antioksidanlar arasındaki dinamik redoks dengesinin oksidanlar lehine kaydığı ve hücre fonksiyonlarının olumsuz etkilendiği bir süreçtir (201, 202). Behçet hastalığında artmış oksidatif stres ve antioksidan

mekanizmaların yetersizliği nedeniyle oksidan durumda bir dengesizlik olduğu düşünülür (203, 204).

Behçet hastalığında polimorfonükleer lökositlerin, kemotaksis, fagositoz ve serbest oksijen radikalleri salgılama kapasitesi artmıştır. Nötrofillerden süperoksit, hidrojen peroksit, hipoklorit asit, hidroksil radikali, peroksinitrit gibi radikallerin salınımı artmaktadır (205). Birçok çalışmada Behçet hastalarında oksidatif stresin arttığı ve antioksidan kapasitenin azaldığı bildirilmiştir. Oksidatif stresin bir nedeni olan serbest oksijen radikallerinin artışı sonucu oluşan endotel toksisitesi, doku lezyonlarından sorumlu olabileceği düşünülmektedir (206, 207). Behçet hastalarının uyarılmış nötrofilleri tarafından üretilen serbest oksijen radikallerinin invitro kültürde üretilen endotel hücrelerde desmozom yıkımına ve deformasyona neden olabileceği gösterilmiştir (82).

Endotelial disfonksiyon, vasküler bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Kardiyovasküler hemostazda vasküler endotelin bariyer işlevi çok önemlidir. Bu fonksiyon sitokinler, inflamatuvar mediatörler ve oksidanlar arasındaki dengeyle sağlanır (208). Dahası endotel disfonksiyonunun Behçet hastalarında artmış tromboz sıklığından sorumlu olduğu ayrıca oksidan ürünlerin inflamasyonda artan miktarlarının prostosiklin ve NO gibi güçlü vazodilatör etkili ürünlerin endotel fonksiyonlarını bozarak endotelden salınımlarını azalttığı düşünülür (82). Endotel kaynaklı NO aktivitesinin azalmasının vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonuna ve monosit yapışmasına neden olabileceği gibi hastalıkta görülen vasküler bozukluktan ve etyopatogenezdaki vaskülitten sorumlu olabilir (209).

Harzallah ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada lipid peroksidasyonun yıkım ürünü oksidatif stres markerı olan MDA düzeyi artmış, hücrenin redoks durumunu yansıtan oksidatif stresin ilave bir markerı olan indirgenmiş glutatyonun oksitlenmiş glutatyon oranı ve antioksidan savunma sisteminin önemli bir enzimi olan SOD düzeyi azalmış bulunmuştur (210). Yine başka çalışmalarda antioksidan moleküller glutatyon, C vitamini, retinol ve karoten düzeyinin Behçet hastalarında sağlıklı kontrollerine göre azaldığı gösterilmiştir (199, 211, 212).

Behçet hastalarında oksidatif stresin endotel hasarının primer başlangıç mekanizması olup olmadığı ya da spesifik olmayan bir sonuç, inflamasyonun nonspesifik belirteci mi hala tartışma konusudur (210). Bu alanda yapılmış birçok çalışmaya rağmen oksidatif stresin hastalıktaki rolü belli değildir. Ancak oksidatif stres kronik inflamatuvar hastalığın bir sonucu olsa bile endotel hasarını kötüleştirir.

2.15. Tiyo-Disülfid Homeostazisi

Sülfür, hidrojen ve karbon atomlarının oluşturduğu sülfhidril bileşikler i içeren, merkaptan olarak da bilinen tiyo içeren organik bileşiktir (213). Cıvaya bağlanma özelliğinden dolayı da merkaptan olarak isimlendirilirler. Plazmada bulunan başlıca tiyoller, albümin tiyoller i, protein tiyoller i ve sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve gama-glutamil sisteinin yer aldığı düşük molekül ağırlıklı tiyollerdir. Albümin ve diğer proteinler plazma tiyo havuzunun büyük bir kısmını oluşturur. Geri kalan küçük bir kısmını ise düşük molekül ağırlıklı tiyoller oluşturur (8).

Vücutta en çok bulunan tiyo sistein aminoasididir. Sistein rezidüleri içeren diğer aminoasitlerde de (homosistein, sistatyon, taurin gibi) tiyo grubu bulunur. Hücre metabolizmasında dihidrolipoat, vitamin E, koenzim A, glutatyon gibi tiyoller hayati öneme sahiptir (214, 215). Tiyoller, oksidasyon reaksiyonuna girip bitişik çift kükürt atomu içeren disülfid bağları oluşturabilir. Bu olay geri dönüşümlüdür. Disülfid bağları tekrar indirgenip tiyo grubuna dönebilir. Bu olaya dinamik tiyo-disülfid homeostaz i denir (215). Tiyo grubu antioksidandır. Disülfid grubu ise oksidandır. Organizmada tiyo seviyesi düştüğü zaman difülfid düzeylerinde artış beklenir (215). Yani oksidatif strete denge disülfid lehinedir ve vücudun temel antioksidan kaynakları olan tiyollerin seviyeleri azalır. Dinamik tiyo-disülfid dengesindeki bozulmanın diyabet, kanser, romatoid artrit, multiple skleroz, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliğı, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, vitiligo, psoriasis, seboreik dermatit, bazal hücreli karsinom, liken planus gibi birçok hastalıkta değişebileceğı ve patogeneezlerinde rolü olabileceğı bildirilmiştir (8-13).

Reaktif oksijen ürünlerinin olumsuz etkilerinden organizma enzimatik ya da non-enzimatik antioksidan yollarla korunur. Bu ürünler küçük konsantrasyonlarda hücre sel sinyal iletiminde rol oynarken; yüksek konsantrasyonlarda proteinler, lipidler, DNA gibi makromoleküllerde geri dönüşümü olmayan hasar oluştururlar.

Hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunu engellemede önemli bir rol oynayan antioksidan tiyoller, proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metiyonin gibi) tiyol grupları ROT'un birincil hedef noktasıdır. Enzimatik ya da non-enzimatik yollarla serbest radikalleri temizlerler (7). Ortamda bulunan tiyol grupları ROT'larla oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir.

Dinamik tiyol/disülfid dengesi başta antioksidan reaksiyonlar olmak üzere apoptoz, enzim aktivitesi regülasyonu, detoksifikasyon, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletiminde (reseptörler, taşıyıcılar, Na-K kanalı) kritik rol oynar (216, 217).

Hücredeki tiyol-disülfid dengesi hücre içindeki oksidatif hasarı direk olarak gösterir. Hem tiyol hem de disülfid periferik kandan ölçülebilir. Tiyol-disülfid homeostazı; native tiyol, dinamik disülfid, toplam tiyol düzeylerinin ölçülmesi ile değerlendirilir (8).

Vücutta oksidan–antioksidan dengenin görüntülenmesi için birçok biyobelirteç ve enzim kullanılmıştır. Tiyol ve disülfid metabolitlerinin ölçümü kütle spektrometre, yüksek performanslı sıvı kromatografisi, immünoassay, miseller elektrokinetik kapiller elektroforezis ve manyetik rezonans spektroskopisi gibi çeşitli metodlarla yapılmaktaydı. Bu yöntemlerle sadece plazmadaki düşük molekül ağırlıklı tiyoller hesaplanabilir. Hem düşük stabilitesi nedeniyle hem de beslenme, metabolik nedenlerden kaynaklanan değişikliklerden etkilendiği için tiyol-disülfid dengesinin ölçümü zordur (218).

İlk kez Prof Dr. Özcan Erel ve Dr. Salim Neşelioğlu tarafından geliştirilen yeni bir otomatik ve spektrofotometrik yöntemle antioksidan savunma sisteminde kritik rolü olan dinamik tiyol/disülfid dengesinin ölçülmesi mümkün olabilmektedir. Bu yöntemle total tiyol, native tiyol, disülfid miktarları ve bunlar arasındaki oranlar hesaplanabilir (8). Buradan hareketle bu çalışmada etyopatogenezinde oksidatif stresin de rol oynadığı düşünülen Behçet hastalarındaki tiyol/disülfid dengesinin araştırılması amaçladık.

3. MATERİYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmaya, 26379996 numaralı etik kurul onayı ile 2018 ve 2019 tarihleri arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi dermatoloji polikliniğine başvuran, RUBHK ile Behçet hastalığı tanısı konulan, ilave hastalığı olmayan, diğer yönlerden sağlıklı, 18 yaş ve üzerindeki gönüllü hastalar dahil edilmiştir. Gebelik, emzirme, diyabet, pozitif HIV testi, alerji öyküsü olanlar ile aktif enfeksiyon hastalığı olan hastalar çalışmaya kabul edilmemiştir. Kontrol grubu olarak, 18 yaş ve üzerinde her yönden sağlıklı gönüllülerden oluşan 54 kişi alınmıştır. Hastaların tıbbi bilgileri dosyalarına kaydedilmiştir. Testler Prof. Dr. Özcan Erel tarafından yeni geliştirilen teknikle kendisi tarafından değerlendirilmiş ve yorumlanmıştır. Hem hastalardan hem de sağlıklı gönüllülerden de 1 biyokimya tüpüne tiyol/disülfid dengelerinin araştırılması için kan örnekleri alınmıştır. Kitler ve testler Prof. Dr. Özcan Erel tarafından karşılanmıştır. Hasta serumlarında bulunan native tiyol, total tiyol konsantrasyonları, plazma disülfid seviyeleri, disülfid/native tiyol oranları ölçülmüştür.

3.2. Hasta Onamının Alınması, Verilerin Toplanması ve Çalışılması

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık tanı yaşı, ailede Behçet hastalığı ve akraba evliliği öyküsü, hastalık için kullanılan ilaçlar, ek ilaç kullanımı sorgulandı. Detaylı fizik ve dermatolojik muayene yapıldı. Hastalığın ilk bulgusu, oral aft öyküsü ve sıklığı, genital aft ve skar öyküsü; papülopüstüler, nodüler ve Sweet benzeri lezyon öyküsü, sıklığı, yerleşim yeri; diğer deri belirtileri (piyoderma gangrenosum, eritema multiforme, pernio benzeri lezyonlar, nötrofilik ekrim hidradenit, kapoksi sarkomu, ekstrapenital ülser, liken planus gibi) sorgulandı. Hastaların alınan anamnezinde Behçet hastalığı sistemik tutulumu (göz, eklem, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve vasküler tutulum) açısından sistem sorgusu detaylandırıldı ve şüpheli hastalar araştırılmak üzere ilgili bölümlere konsulte edildi. Başvuru esnasındaki hastalık aktivitesi değerlendirildi. Bütün bu klinik bulgu ve semptomlar kaydedildi. Hastaların rutin venöz kan örneğinden hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili değerleri, HLA-B5 değeri, disülfid, native tiyol ve toplam tiyol düzeyleri

alışıldı. Bu bilgiler hazırlanan hasta formuna kaydedildi (Ek-2). Çalışmaya dahil edilen her hastadan onam formu alındı (Ek-3).

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan bireylerin demografik bilgileri ve klinik bulgularına ait sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Klinik bulgular, hastalık aktivitesi, hasta ve kontrol ve ilaç kullanımı bazında toplam tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/toplam tiyol ve disülfid/native tiyol değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Bireylerin klinik bulgular, hastalık aktivitesi, hasta ve kontrol ve ilaç kullanımı bazında toplam tiyol, disülfid, disülfid/toplam tiyol ve disülfid/native tiyol değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediğine Mann Whitney U non parametrik test ile bakıldı, tanımlayıcı istatistik olarak ortanca ve min, max değerleri hesaplandı. Bireylerin klinik bulgular, hastalık aktivitesi, hasta ve kontrol ve ilaç kullanımı bazında native tiyol değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterip göstermediği Independent sample t test ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma değerleri hesaplandı. Bireylerin laboratuvar değerlerine ait tanımlayıcı istatistikleri (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) değerleri hesaplandı. Çalışmada yer alan bireylerin hastalık aktivitesi ve ilaç kullanımı dağılımlarına ait sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Hasta bireylerin hastalık süresi ile tiyol dengesi değişkenleri arasında korelasyon analizi uygulandı.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan bireylerin 50'si (% 48.1) hasta grubunda, 54'ü (% 51.9) ise kontrol grubunda yer almaktaydı. Bireylerin 48'i (% 46.2) kadın, 56'sı (% 53.8) erkek idi.

Hasta grubunda yer alan bireylerin 34'ünde (% 68) ailesinde Behçet hastalığı mevcut değil iken; 16'sında (% 32) ise Behçet hastalığı var idi. Hastaların 33'ünün (% 66) ailesinde akraba evliliği mevcut değil iken; 17'sinde (% 34) akraba evliliği var idi. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 39.00 ± 12.54 , hasta grubunda yer alan bireylerin Behçet hastalığı konulma yaş ortalaması ise; 31.22 ± 8.29 'du. Hastaların demografik bulguları Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Behçet hastalarının cinsiyet dağılımı incelendiğinde; 28'i (% 56) kadın, 22'si (% 44) erkek idi. Behçet hastalarında hastalık süresi ortalaması 7.36 ± 7.74 yıl olarak hesaplandı.

Tablo 4.1. Demografik bilgiler.

Demografik Bilgiler	Sayı (Yüzde) n (%) Ort $\pm$ SS
Grup	
Hasta	50 (48.1)
Kontrol	54 (51.9)
Hasta Grubu	
Kadın	28 (56.0)
Erkek	22 (44.0)
Cinsiyet	
Kadın	48 (46.2)
Erkek	56 (53.8)
Ailede Behçet hastalığı varlığı (hasta grubu)	
Yok	34 (68.0)
Var	16 (32.0)
Ailede akraba evliliği varlığı (hasta grubu)	
Yok	33 (66.0)
Var	17 (34.0)
Yaş	39.00 ± 12.54
Behçet Konulma Yaşı (hasta grubu)	31.22 ± 8.29
Hastalık Süresi (yıl)	7.36 ± 7.74

Çalışmada yer alan Behçet hastalarının 33'ünde (% 66) genital ülser varken, 17'sinde (% 34) mevcut değildi. Eritema nodosum dağılımları incelendiğinde; 23'ünde (% 46) eritema nodosum var iken, 27 (% 54) bireyde mevcut değildi. Papülopüstüler lezyon dağılımlarına bakıldığında; 23 hastada (% 46) mevcut iken, 27 hastada (% 54) ise papülopüstüler erüpsiyon saptanmadı. Çalışmada yer alan bireylerden 14'ünde (% 28) göz tutulumu mevcutken, 36'sında (% 72) göz tutulumu saptanmadı. Hastaların 16'sında (% 32) paterji pozitifken, 34'ünde (% 68) paterji negatif idi. Hasta grubun 44'ünde (% 88) yüzeysel ven trombozu, 47'sinde (% 94) DVT mevcut değil iken; 6'sında (% 12) yüzeysel ven trombozu, 3'ünde (% 6) DVT tespit edildi. Araştırmada yer alan hastaların 35'inde (% 70) eklem tutulumu varken, 15'inde (% 30) eklem tutulumu tespit edilmedi. Hastaların santral sinir sistemi tutulum dağılımları incelendiğinde 14'ünde (% 28) santral sinir sistemi tutulumu olduğu, 36'sında (% 72) ise olmadığı saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Klinik bulgular (hasta grubu).

Klinik Bulgular	Sayı (Yüzde) n (%)
Genital Ülser	
Yok	17 (34.0)
Var	33 (66.0)
Eritema Nodosum	
Yok	27 (54.0)
Var	23 (46.0)
Papülopüstüler lezyonlar	
Papülopüstüler erüpsiyon yok	27 (54.0)
Papülopüstüler erüpsiyon var	23 (46.0)
Göz Bulgusu	
Göz tutulumu yok	36 (72.0)
Göz tutulumu var	14 (28.0)
Paterji Pozitifliği	
Yok	34 (68.0)
Var	16 (32.0)
Yüzeysel ven trombozu	
Yok	44 (88.0)
Var	6 (12.0)
Derin ven trombozu	
Yok	47 (94.0)
Var	3 (6.0)
Eklem tutulumu	
Yok	15 (30.0)
Var	35 (70.0)
Santral Sinir Sistemi (SSS)	
SSS tutulumu yok	36 (72.0)
SSS tutulumu var	14 (28.0)

Çalışmaya katılan ve hasta grubunda yer alan bireylerin hastalık aktiviteleri incelendiğinde; 21'i (% 42) inaktif hastalığa, 29'u (% 58) aktif hastalığa sahipti (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastalık aktivitesine ait sayı ve yüzde dağılımı.

Değişkenler	Sayı (Yüzde) n (%)
Hastalık Aktivitesi (hasta grubu) (n=50)	
İnaktif Hastalık	21 (42.0)
Aktif Hastalık	29 (58.0)

Bireylerin hastalık aktivitesi bazında toplam tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/toplam tiyol ve disülfid /native tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (sırasıyla; p=0.212, p=0.163, p=0.701, p=0.523, p=0.737) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastalık aktivitesi bazında tiyol disülfid dengesi karşılaştırması.

Değişkenler	Hastalık Aktivitesi		Test İstatistiği	
	İnaktif Hastalık Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	Aktif Hastalık Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	*t; Z	p
Toplam Tiyol	510.40 (388-620)	516.80 (421-620)	1.249	0.212
Native Tiyol	468 (346.5-571.5)	482.3 (332.8-571.5)	1.396	0.163
Disülfid	21.40 (5.60-32.10)	20.85 (4.30-80.55)	0.383	0.701
Disülfid / Toplam Tiyol	0.04 (0.01-0.07)	0.03 (0.01-0.16)	0.639	0.523
Disülfid / Native Tiyol	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.03	*0.337	*0.737

*Independent sample t test, Mann Whitney U non parametrik test

Çalışmada yer alan ve hasta grubunda olan bireylerden 27'si (% 57.4) ilaç kullanmakta, 20'si (% 42.6) kullanmamaktaydı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İlaç kullanımı dağılımı.

Değişkenler	Sayı (Yüzde) n (%)
İlaç kullanımı (n=47)	
Kullanıyor	27 (57.4)
Kullanmıyor	20 (42.6)

Çalışmada yer alan ve hasta grubunda olan bireylerin ilaç kullanımları bazında toplam tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/toplam tiyol ve disülfid/native tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (sırasıyla; p=0.914, p=0.683, p=0.277, p=0.591, p=0.300) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. İlaç kullanımı bazında tiyol disülfid dengesi karşılaştırması.

Değişkenler	İlaç Kullanımı		Test İstatistiği	
	İlaç kullanmıyor Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	İlaç Kullanan Ort ± SS Ortanca (Min-Maks)	*t; Z	p
Toplam Tiyol	514.75 (388-569)	509.73 (421-620)	0.108	0.914
Native Tiyol	471.30 (346.5-526.6)	468 (332.8-571.5)	0.409	0.683
Disülfid	20.02 (4.30-31.75)	21.35 (6.35-80.55)	1.087	0.277
Disülfid / Toplam Tiyol	0.03 (0.01-0.06)	0.03 (0.01-0.16)	0.538	0.591
Disülfid / Native Tiyol	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.04	*1.048	*0.300

*Independent sample t test, Mann Whitney U non parametrik test

Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; hasta grubunda yer alan bireylerin kolesterol ortalaması 175.57 ± 36.60 , HDL ortalaması 44.48 ± 10.49 , LDL ortalaması 100.81 ± 29.64 , TG ortalaması 143.78 ± 67.19 , ALT ortalaması 17.81 ± 12.11 , AST ortalaması 19.29 ± 4.92 ve GGT ortalaması 22.54 ± 12.11 olarak saptandı. Hasta bireylerin WBC ortalaması 7.96 ± 2.89 , HGB ortalaması 13.51 ± 1.95 , MPV ortalaması 10.99 ± 1.02 , lenfosit ortalaması 3.92 ± 6.61 , nötrofil ortalaması 5.00 ± 2.48 ve platelet ortalaması 265.86 ± 80.38 olarak hesaplandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Bireylere ait laboratuvar bulguları (hasta grubu).

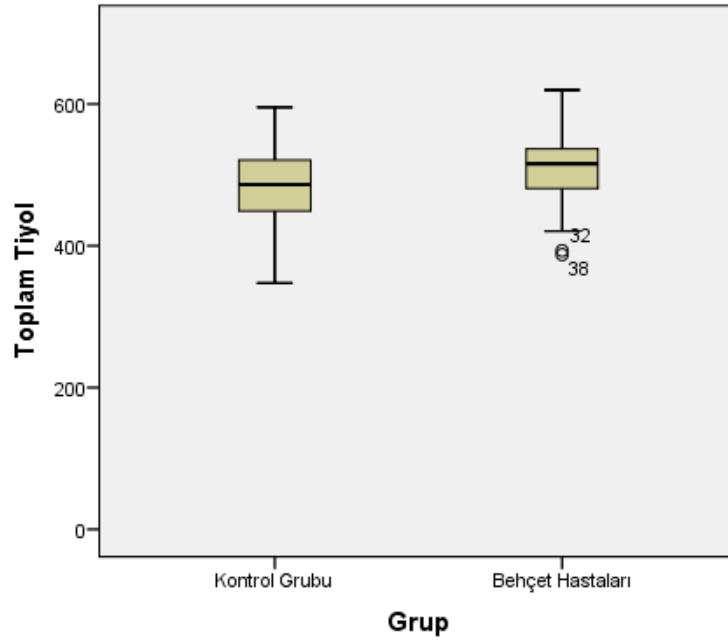
Laboratuvar Bulgular	Ort ± SS	Min; Maks
Kolestrol	175.57 ± 36.60	111; 263
HDL	44.48 ± 10.49	30; 69
LDL	100.81 ± 29.64	55; 161
TG	143.78 ± 67.19	50; 327
ALT	17.81 ± 12.11	4; 70
AST	19.29 ± 4.92	13; 35
GGT	22.54 ± 12.11	9; 64
WBC	7.96 ± 2.89	4.37; 21.41
HGB	13.51 ± 1.95	9; 17
MPV	10.99 ± 1.02	9; 13.1
Lenfosit	3.92 ± 6.61	1.1; 36.9
Nötrofil	5.00 ± 2.48	2.43; 17.28
Platelet	265.86 ± 80.38	122; 607

Tiyol-disülfid dengesine baktığımızda ise; hasta grubunda yer alan bireylerin toplam tiyol ortancası 515.65, kontrol grubunda yer alan bireylerin toplam tiyol ortalaması 486.25 olarak hesaplanmış olup hasta ve kontrol grupları bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi ($p=0.021$). Kontrol grubunda yer alan bireylerin toplam tiyol değerleri daha düşüktü. Hasta grubunda yer alan bireylerin native tiyol ortancası 471.20, kontrol grubunda yer alan bireylerin native tiyol ortalaması 488.15 olarak hesaplanmış olup hasta ve kontrol grupları bazında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0.027$). Kontrol grubunda yer alan bireylerin native tiyol değerleri daha yüksekti. Çalışmada yer alan bireylerden hasta ve kontrol grupları bazında disülfid değerleri, disülfid/toplam tiyol ve disülfid/native tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (sırasıyla; $p=0.484$, $p=0.953$, $p=0.829$, $p=0.620$) (Tablo 4.8).

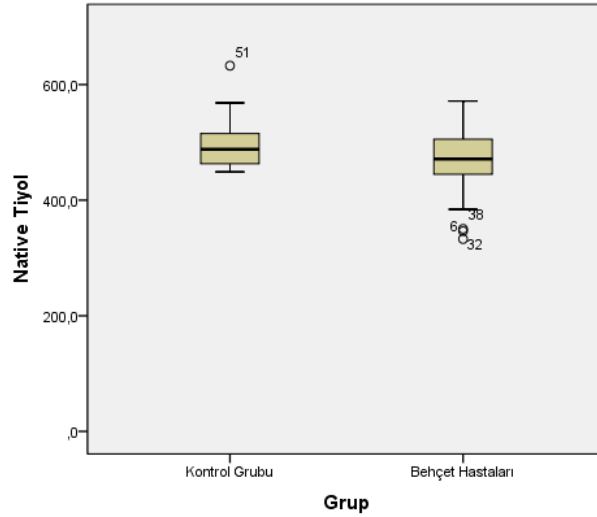
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grupları bazında tiyol disülfid dengesi karşılaştırması.

	Hasta Ort ± SS	Kontrol Ort ± SS	Test İstatistiği	
Değişkenler	Ortanca (Min-Maks)	Ortanca (Min-Maks)	*t; Z	P
Toplam Tiyol	515.65 (388-620)	486.25 (348-596)	2.316	0.021
Native Tiyol	471.20 (332.8-571.5)	488.15 (449-632.7)	2.206	0.027
Disülfid	21.02 (4.30-80.55)	18.80 (1.05-35.25)	0.699	0.484
Disülfid / Toplam Tiyol	0.038 (0.01-0.16)	0.039 (0-0.07)	0.059	0.953
Disülfid / Native Tiyol	0.045 ± 0.032	0.043 ± 0.016	*0.497	*0.620

*Independent sample t test, Mann Whitney U non parametrik test



Şekil 4.1. Gruplar bazında toplam tiyol değerleri karşılaştırması.



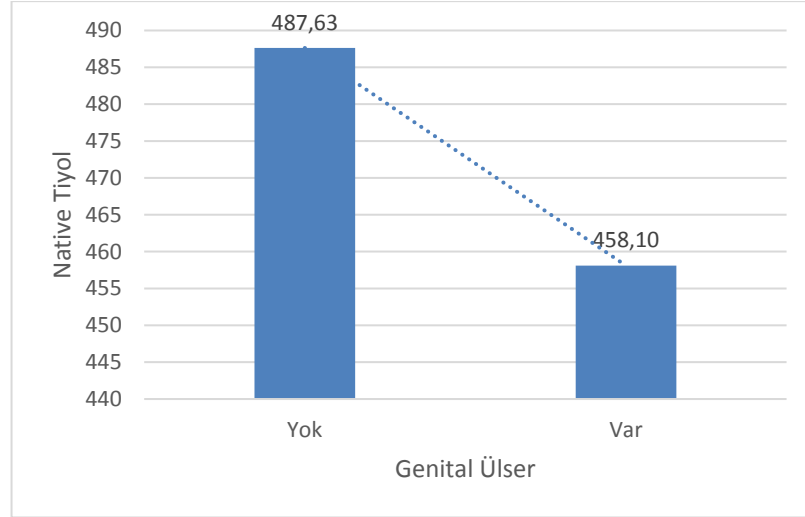
Şekil 4.2. Gruplar bazında native tiyol değerleri karşılaştırması.

Gruplar bazında kıyaslandığında; çalışmada yer alan hasta bireylerden genital ülseri olmayanların native tiyol değeri ortalaması 487.63 ± 38.90 , genital ülseri olan bireylerin ise 458.10 ± 56.93 olarak hesaplandı. Genital ülser varlığı bazında native tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi ($p=0.036$). Genital ülseri olmayan bireylerin native tiyol değerleri daha yüksek bulundu. Çalışmada yer alan hasta bireylerden göz bulgusu olmayanların native tiyol değeri ortalaması 548.35 ± 55.27 , göz bulgusu olan bireylerin ise 493.30 ± 37.69 olarak hesaplandı. Göz bulgusu varlığı bazında native tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p=0.035$). Göz bulgusu olmayan bireylerin native tiyol değerleri daha yüksek bulundu. Eritema nodosum varlığı bazında bireylerin toplam tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/toplam tiyol ve disülfid/native tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi (sırasıyla; $p=0.209$, $p=0.274$, 0.830 , $p=0.778$, $p=0.823$). Bireylerin papülopüstüler lezyonlar varlığı bazında toplam tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/toplam tiyol ve disülfid/native tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte idi (sırasıyla; $p=0.606$, $p=0.841$, $p=0.815$, $p=0.668$, $p=0.711$). Araştırmada yer alan ve hasta grubunda olan bireylerin paterji pozitifliği durumu, yüzeysel ve derin ven trombozu, eklem ve santral sinir sistemi tutulumu bazında toplam tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/toplam tiyol ve disülfid/native tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi. Hastaların HLA B5 bazında tiyol disülfid dengesi istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte idi (sırasıyla; $p=0.946$, $p=0.494$, $p=0.209$, $p=0.189$, 0.195) (Tablo 4.9).

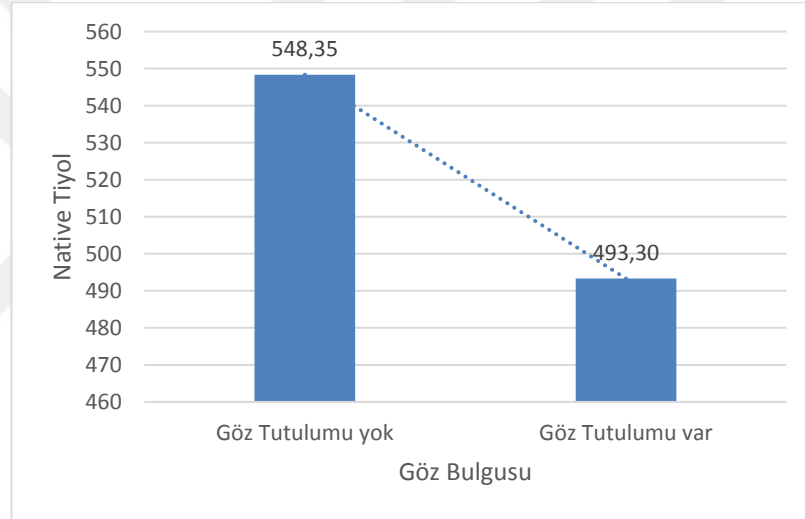
Tablo 4.9. Klinik bulgular bazında tiyol disülfid dengesi karşılaştırması (hasta grubu).

Klinik Bulgular	Tiyol disülfid dengesi				
	Toplam Tiyol Ortanca (Min-Maks)	Native Tiyol Ort ± SS	Disülfid Ortanca (Min-Maks)	Disülfid / Toplam Tiyol Ortanca (Min-Maks)	Disülfid / Native Tiyol Ortanca (Min-Maks)
Genital Ülser					
Yok (n=17)	522.70 (434-620)	487.63 ± 38.90	21.20 (6-32.10)	0.03 (0.01-0.06)	0.04 (0.01-0.07)
Var (n=33)	513.50 (388-620)	458.10 ± 56.93	20.85 (4.30-80.55)	0.03 (0.01-0.16)	0.04 (0.01-0.24)
Test İstatistiği; *t; Z; p	1.577; 0.115	*1.916; 0.036	0.082; 0.935	0.635; 0.525	0.584; 0.559
Eritema Nodosum					
Yok (n=27)	516.80 (393-620)	475.77 ± 57.89	21.20 (5.60-80.55)	0.03 (0.01-0.16)	0.04 (0.01-0.24)
Var (n=23)	510.40 (388-569)	459.18 ± 46.29	20.85 (4.30-32.10)	0.03 (0.01-0.07)	0.04 (0.01-0.08)
Test İstatistiği; t; Z; p	1.256; 0.209	*1.106; 0.274	0.214; 0.830	0.282; 0.778	0.224; 0.823
Papülopüstüler lezyonlar					
Papülopüstüler erüpsiyon yok (n=27)	510.40 (393-602)	466.73 ± 44.63	21.20 (4.30-32.10)	0.03 (0.01-0.07)	0.04 (0.01-0.08)
Papülopüstüler erüpsiyon var (n=23)	516.00 (388-620)	469.80 ± 62.44	20.55 (5.60-80.55)	0.03 (0.01-0.16)	0.04 (0.01-0.24)
Test İstatistiği; t; Z; p	0.516; 0.606	*0.202; 0.841	0.234; 0.815	0.428; 0.668	0.370; 0.711
Göz Bulgusu					
Göz tutulumu yok (n=36)	511.95 (388-620)	548.35 ± 55.27	21.20 (4.30-80.55)	0.03 (0.01-0.16)	0.04 (0.01-0.24)
Göz tutulumu var (n=14)	536.70 (435-620)	493.30 ± 37.69	19.95 (6.35-32.10)	0.03 (0.01-0.06)	0.03 (0.01-0.07)
Test İstatistiği; t; Z; p	1.945; 0.052	*2.171; 0.035	0.119; 0.905	0.810; 0.418	0.756; 0.449
Paterji Pozitifliği					
Yok (n=34)	506.40 (388-602)	465.26 ± 50.33	20.70 (4.30-32.10)	0.03 (0.01-0.07)	0.04 (0.01-0.08)
Var (n=16)	521.00 (434-620)	474.26 ± 59.56	22.75 (6-80.55)	0.03 (0.01-0.16)	0.04 (0.01-0.24)
Test İstatistiği; t; Z; p	1.113; 0.266	*0.556; 0.581	1.051; 0.293	0.489; 0.625	0.530; 0.596
Yüzeysel ven trombozu					
Yok (n=44)	511.95 (388-620)	465.86 ± 55.54	20.70 (4.30-80.55)	0.03 (0.01-0.16)	0.04 (0.01-0.24)
Var (n=6)	526.00 (501-553)	484.88 ± 24.98	23.48 (17.25-28.10)	0.04 (0.03-0.05)	0.05 (0.04-0.06)
Test İstatistiği; t; Z; p	1.180; 0.245	*0.822; 0.415	1.389; 0.169	1.120; 0.270	1.030; 0.311
Derin ven trombozu					
Yok (n=47)	516.00 (388-620)	467.76 ± 54.16	21.20 (4.30-80.55)	0.03 (0.01-0.16)	0.04 (0.01-0.24)
Var (n=3)	495.90 (481-553)	474.06 ± 36.52	17.85 (16.75-19.05)	0.03 (0.03-0.04)	0.03 (0.04-0.04)
Test İstatistiği; t; Z; p	0.245; 0.817	*0.198; 0.844	0.919; 0.387	0.735; 0.482	0.715; 0.507
Eklemler tutulumu					
Yok (n=15)	535.20 (388-620)	484.00 ± 51.93	19.05 (4.30-31.75)	0.03 (0.01-0.06)	0.04 (0.01-0.07)
Var (n=35)	510.40 (393-620)	461.34 ± 52.73	21.35 (5.60-80.55)	0.03 (0.01-0.16)	0.04 (0.01-0.24)
Test İstatistiği; t; Z; p	1.472; 0.141	*1.399; 0.168	0.212; 0.832	0.233; 0.816	0.212; 0.832
Santral Sinir Sistemi					
SSS tutulumu yok (n=36)	511.95 (388-620)	468.26 ± 58.24	20.02 (4.30-80.55)	0.03 (0.01-0.16)	0.04 (0.01-0.24)
SSS tutulumu var (n=14)	516.00 (421-602)	467.83 ± 38.19	23.25 (6.00-32.10)	0.04 (0.01-0.06)	0.04 (0.01-0.07)
Test İstatistiği; t; Z; p	0.086; 0.931	*0.025; 0.980	0.713; 0.476	0.346; 0.730	0.378; 0.705
HLA B51					
Negatif (n=23)	516.00 (388-620)	462.50 ± 62.69	21.40 (8.50-80.55)	0.04 (0.02-0.16)	0.04 (0.02-0.24)
Pozitif (n=27)	513.50 (421-602)	472.94 ± 43.80	19.05 (4.30-32.10)	0.03 (0.01-0.07)	0.04 (0.01-0.08)
Test İstatistiği; t; Z; p	0.068; 0.946	0.690; 0.494	1.256; 0.209	1.314; 0.189	1.295; 0.195

*Independent sample t test, Mann Whitney U non parametrik test



Şekil 4.3. Genital Ülser varlığı bazında native tiyol değerleri karşılaştırması.



Şekil 4.4. Göz Bulgusu varlığı bazında native tiyol değerleri karşılaştırması.

Hasta bireylerin hastalık süresi ile toplam tiyol ve native tiyol değerleri arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki söz konusuydu (sırasıyla; $p=0.010$, $p=0.014$) (Tablo 4.10). Hastalık süresi artarken/azalırken toplam tiyol, native tiyol değerlerinin de azaldığı ve arttığı gösterildi.

Tablo 4.10. Hastalık süresi ile tiyol disülfid dengesi ilişkisi.

Değişkenler	Pearson/Spearman İlişki Katsayısı	Rho	p
Hastalık Süresi - Toplam Tiyol	-0.330		0.010
Hastalık Süresi - Native Tiyol	*-0.345		0.014
Hastalık Süresi - Disülfid	-0.092		0.525
Hastalık Süresi - Disülfid / Toplam Tiyol	-0.035		0.811
Hastalık Süresi - Disülfid / Native Tiyol	*0.205		0.154

**pearson ilişki katsayısı*

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kronik, atak ve remisyonlarla seyreden multisistemik bir hastalık olan Behçet hastalığı her çaptan arter ve veni tutabilen sistemik vaskülitte karakterizedir. Etiyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır. Genetik yatkınlık, enfeksiyöz ajanlar, çevresel ve immünolojik faktörler suçlanmaktadır (53). Ancak henüz kesin tetikleyici veya risk faktörü olarak gösterilebilecek enfeksiyöz ya da çevresel ajan saptanamamıştır. Endotel hücre hasarı ve bunun sonucu gelişen tromboz tüm patolojik sürecin temelini oluşturmaktadır.

Endotelyal disfonksiyon vasküler bozuklukların patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Damar endotelinin bariyer fonksiyonu kardiyovasküler hemostazda önemlidir. Bu fonksiyon sitokinler, inflamatuvar mediyatörler ve oksidanlar arasındaki dengeyle sağlanır (219). İnflamasyon sırasında artan ROT'lar damar endoteline zarar verir (82, 204). Bu hasar sonucu endotelde sentezlenen kuvvetli vazodilatör olan NO ve prostosiklin sentezi bozulur (199). Ayrıca serbest oksijen radikalleri salınmış olan NO'yu inhibe eder (199, 220). Azalan NO aktivitesi vazokonstrüksiyon, trombosit agregasyonu ve monositlerin endotele adhezyonuyla sonuçlanır (220).

Antioksidan enzim ve vitaminler, ROT'ların potansiyel yıkıcı etkilerine karşı hücreleri ve dokuları korur. Oksidatif stres, inflamasyon esnasında antioksidan savunmadaki yetersizlik nedeniyle oksidanların artışı olarak tanımlanır (199). İnflamasyonun moleküler ve hücresel mediyatörleri, artan ROT'lar, oksidan/antioksidan dengeyi bozar, hücre ve doku hasarına neden olur (204, 221, 222).

Antioksidan olan tiyoller, ROT'ların varlığında oksidasyon reaksiyonuna girerek oksidan disülfid bağları oluşturabilir. Bu olay geri dönüşümlüdür. Disülfid bağları tekrar indirgenip tiyol grubuna dönebilir. Tiyol ve disülfid arasındaki bu denge insanlardaki optimum redoks dengesini sağlayan en önemli sistemlerden biridir. Bizim çalışmamız Behçet hastalarında hücresel redoks durumunu ve oksidatif stresi belirlemek amacıyla tiyol-disülfid dengesinin bir marker olarak kullanıldığı ilk çalışmadır.

Behçet hastalığı tüm yaşlarda görülebilmesine karşın, en sık 30'lu ve 40'lı yaşlarda ortaya çıkar (36). Araştırmamızda hastalığın tanı konulma yaşı ortalama 31 iken; Behçet hastalarındaki erkek kadın oranı 0.7 olarak bulunmuştur. Daha önceki araştırmalarda bu oran 0.35-5.4 arasında değişmektedir (94). Bu oranın çalışmaya katılan hasta sayısına ve çalışmanın yapıldığı coğrafyaya göre farklılık gösterdiği bildirilmiştir.

Araştırmamızda hastalarımızın % 32'sinde aile öyküsü varken; % 34'ünde ise anne ve babada akraba evliliği mevcuttur. Hastalığın kalıtım şekli bilinmemekle beraber ailesel yatkınlık söz konusudur. Yapılan retrospektif bir çalışmada Türkiye'deki aile öyküsü oranı % 7.3 olarak bildirilmiştir (45). Araştırmamızdaki % 32'lik bu oran literatüre göre oldukça yüksek bulunmuştur. Bu farklılık önceki çalışmanın retrospektif oluşu nedeniyle kayıtlardaki verilerin eksik olmasından ya da bizim araştırmamızdaki hasta sayısının daha düşük oluşundan kaynaklanıyor olabilir.

Yaptığımız araştırmada hastaların % 66'sında genital ülser, % 46'sında eritema nodosum yine % 46'sında papülopüstüler lezyonlar gözlenirken; hastaların sadece % 28'inde göz tutulumu tespit edilmiştir. Genital ülser ve deri bulguları sıklığı önceki çalışmalarda sırasıyla % 60-90 ve % 42-90 olarak bildirilmiştir (45). Bu bulguların sıklığını literatür ile uyumlu bulduk.

Behçet hastalarının klinik bulgularının değerlendirildiği 2147 Behçet hastasının dahil edildiği retrospektif bir araştırmada göz tutulumu % 28.9 oranında saptanmış olup araştırmamızdaki % 28'lik oran hem bu araştırma hem de benzer araştırmalarla tutarlıydı (45).

Tanı kriterleri içinde yer alan paterji testi pozitifliği hastalarımızın yalnızca % 36'sında saptandı. Literatürde paterji pozitifliğinin ülkeden ülkeye hatta araştırmadan araştırmaya farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Ülkemizde paterji testi pozitifliği % 8 ile % 98 arasında görülmektedir (223). Behçet hastalığı tanısı konmasında büyük önemi olan paterji pozitifliğinin 1984'ten sonra yapılan çalışmalarda giderek azaldığı gösterilmiştir. Ancak spesifitesi % 98.4 olup hala oldukça yüksektir (224). Bu yüzden hala yaygın olarak kullanılan tanı kriterlerinde yer almaktadır. Paterji testinin tüm araştırmacılar tarafından değişik tekniklerle yapılmasının ve değerlendirilmesinin subjektif olmasının klinik faydasını azalttığı

düşünülmektedir. Paterji tekniği uygulaması ve değerlendirilmesi için uluslararası kabul edilen standart bir yöntem olmaması nedeniyle literatürde bildirilen paterji oranlarını karşılaştırmak oldukça güçtür (225). Paterji testinin hatalı yapılmasının yanı sıra, hastalığın aktif olmadığı dönemlerde yapılmasının ek olarak antiinflamatuvar ve immüsupresif ilaçların test öncesinde kesilmemesinin yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği unutulmamalıdır.

Behçet hastalığında görülen patolojik bulguların büyük bir kısmından küçük damarların tutulumu sorumludur. Her boyuttaki arter ve veni tutabilen, sistemik bir vaskülit olan Behçet hastalığında en sık görülen vasküler tutulum biçimi alt ekstremitelerde derin veya yüzeysel ven trombozudur (226). Vasküler tutulumun prevalansı % 14-39 arasında değişmektedir (227). Araştırmamızda yüzeysel ven trombozu hastaların % 12'sinde, DVT sadece % 6'sında görülmüştür. Behçet hastalarında görülen alt ekstremitelerde ven trombozu diğer nedenlerden kaynaklı alt ekstremitelerde ven trombozlarına göre daha erken yaşta başlar. Tedavisinde esas olarak immüsupresif ajanlar kullanılır. Damar tutulumu önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Sıklıkla hastalığın başlangıcından ilk 5 yıl içinde görülür. Alt ekstremitelerde venleri tutulumu ileriki yıllarda gelişebilecek olan başka vasküler tutulumların ve hastalığın daha şiddetli seyredebileceğinin habercisi olabilir (227). Bu nedenle hastaların takibinde klinik olarak ve gerekli olduğunda doppler ultrason ile damar tutulumu değerlendirilmelidir. Oldukça sinsi başlangıçlı olması nedeniyle bu hastalıkta tanıda gecikme gözlenmektedir. Nedeni bilinmeyen alt ekstremitelerde ven trombozlarında erken yaşta başlangıç, doppler ultrasonografisi ile venöz sistemin simetrik, bilateral, devamlı tutulumu ayrıca daha fazla kollateral gelişimi gözlemlendiğinde mutlaka Behçet hastalığı akla getirilmelidir (227).

Yapmış olduğumuz bu araştırmada hastalarımızın % 70'inde eklem tutulumu, % 28'inde ise santral sinir sistemi tutulumu mevcuttu. Önceki araştırmalarda eklem tutulumu hastaların % 28-100'ünde, göz tutulumu ise % 3-30'unda bildirilmiş olup araştırmamızdaki oranları literatürle uyumlu bulduk (45).

Literatürde oksidatif stresin Behçet gibi birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir. Oksidatif stresi gösteren oksidanlar, antioksidanlar, enzimatik veya non-enzimatik ve iz elementler gibi oldukça çok belirteç vardır. Behçet hastalığının alevlenme döneminde süperoksit anyon üretiminin,

ADA aktivitesinin, hidrojen peroksit ile uyarılan hidroksil radikalının ve MDA üretiminin arttığı; endojen serbest radikalleri temizleyen SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerin seviyelerinin azaldığı saptanmıştır (83). Süperoksit dismutaz süperoksit anyonunun, hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü katalize ederek serbest oksijen radikallerin etkisini azaltmaktadır. Antioksidan bu enzimle ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Behçet hastalığı ile SOD aktivitesi arasında ilişki olmadığını bildiren yayınlar olduğu gibi; enzim aktivitesinin Behçet hastalarında kontrol grubuna göre arttığını ve azaldığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (83, 210, 228-230). Süperoksit dismutaz aktivitesiyle hastalık aktivitesi arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir. Yine Harzallah tarafından yapılan çalışmada glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesiyle hastalığın süresi arasında ilişki gösterilememiştir (210). Ancak SOD düzeyiyle hastalığın süresi arasında negatif bir korelasyon tespit etmişlerdir.

Biz araştırmamızda karmaşık enzim kinetiğini açıklamak amacıyla hastalık süresi ve oksidan/antioksidan parametreler arasındaki ilişkiyi araştırdık. Hasta bireylerin hastalık süresi ile toplam tiyol ve native tiyol değerleri arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemledik. Araştırmamızın sonuçlarına göre hastalık süresi uzadıkça antioksidan kapasitede yetersizlik meydana gelmektedir. Hastalık süresiyle oksidatif stres arasındaki ilişkinin bireysel ve çevresel faktörlerden etkilenebileceği için sonuçların heterojen olduğu pratik bir çıkarım olmayabilir. Ancak tüm bu sonuçlar radikallerin saldırısı uzun sürdüğünde antioksidan savunma mekanizmasının en nihayetinde yetersiz kalacağını kanıtlar niteliktedir. Yine de karmaşık enzim kinetiğini açıklamak için yetersizdir.

Süperoksit dismutaz tarafından oluşturulan hidrojen peroksiti parçalayan, SOD'un tamamlayıcı enzimi katalaz aktivitesi Harzallah ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Behçet hastalarında kontrol grubuna göre arttığı; Erkılıç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada kontrol grubuna göre azaldığı gösterilmiştir. Dahası Erkılıç ve arkadaşları katalaz aktivitesiyle pürin metabolizmasında ROT üretimi ile ilişkili bir enzim olan ADA düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir. Bu oksidasyon protein ürünleri ve oksidatif stres belirteçlerinin nötrofil aktivasyonu ve hastalığın alevlenmesine neden olduğu düşünülür (29, 210). Ayrıca

inflamasyon esnasında aktive nötrofillerden ROT salınımı da artar. Ve ek olarak aktif Behçet hastalarının nötrofillerinin inaktif hastalara kıyasla oksidatif strese çok daha meyilli olduğu bildirilmiştir. Ancak Behçet hastalarında oksidatif stres durumu kronik inflamatuvar süreçten kaynaklanır. Non-spesifiktir. Harzallah ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif kontrollü çalışmada lipid peroksidasyon yıkım ürünü olan ve oksidatif stresi göstermede kullanılan en yaygın belirteçlerden biri olan MDA seviyelerinde artış; indirgenmiş glutatyonun oksitlenmiş glutatyona oranında azalma gösterilmiştir (210). Bu sonuç Behçet hastalarında oksidatif stresi gösterir niteliktedir. Bizim araştırmamızda hasta grubunda yer alan bireylerin total oksidan durumu gösteren toplam tiyol değerleri kontrol grubuna göre yüksek; antioksidan durumu gösteren native tiyol değerlerini ise düşük bulduk. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu çalışmanın sonucunda patogenezdaki oksidatif stres artışını, antioksidan mekanizmaların yetersizliğini doğrular nitelikte literatürle uyumlu veriler elde ettik.

Reaktif oksijen türevleri varlığında ilk olarak antioksidan enzimlerin aktivitesi artar. Ancak uzun süre veya yoğun oksidatif strese maruziyet sonrasında aktiviteleri azalacaktır (210). Harzallah ve arkadaşları uzun süreli, aktif hastalık veya şiddetli hastalıkta bu azalmayı gösterememişlerdir.

Nitrik oksit çeşitli akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda kritik bir role sahiptir. Peroksinitrit üreterek dokuda ROT aracılı hasara neden olur. Behçet hastalığının aktif döneminde inflamatuvar sitokinler, NO sentezini uyarır. Bu hasar stabil olmayan NO molekülleri nitrat ve nitrit ile ölçülür. Chamber ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada Behçet hastalığının aktif döneminde bu kararsız moleküllerin azaldığı gösterilmiştir (231). Sağlam ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada ise arttığı gösterilmiştir (212). Sezer ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Noyan ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada Sağlam ve arkadaşlarının sonuçlarıyla tutarlı olarak, oksidatif stresi gösteren bir marker olan MDA düzeyleri aktif Behçet hastalarında inaktif olanlara göre yüksek bulunmuştur (232). Bizim araştırmamızın sonucu Sezer ve arkadaşlarının sonuçlarıyla benzerdir. Hastalığın aktif dönemiyle inaktif dönemi arasında total tiyol, native tiyol, disülfid

değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik. Yani hastalık aktivitesiyle oksidatif şiddet ve antioksidan durum arasında ilişki saptamadık.

Tüm bu çelişkili sonuçlar Behçet hastalığında hastalık aktivitesini belirleyen güvenilir laboratuvar belirteci olmamasından, hastalığın seyrinin akut inflamasyon atakları nedeniyle oldukça hetorejen ve dalgalı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca hastalığın aktivitesini ve şiddetini değerlendiren uluslararası kabul görmüş standart bir form bulunmaması ve ek olarak enzimlerin kinetik özellikleride çelişkili sonuçlara katkıda bulunur. Bizim araştırmamızda diğer araştırmalarda olduğu gibi hastalık aktivitesi ve şiddeti bu sebeplerden kaynaklı objektif olarak değerlendirilememiş olabilir. Dolayısıyla serum total tiyol ve disülfid seviyelerinin hastalığın prognozunu belirlemede yeni birer inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilmesi yukarıdaki nedenlerden kaynaklı şuan için mümkün değildir.

Şu zamana kadar yapılan araştırmalar neticesinde Behçet hastalığında oksidatif stresin başlatıcı bir faktör olmaktan ziyade, kronik inflamatuvar sürecin sonucu olduğu düşünülür. Hem tiyol-disülfid homeostazı hem de MDA düzeyleri gibi değerler özgül değildir. Diyabet, neoplazmlar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok bozuklukla ilişkilidir. Oksidatif stres Behçet hastalığının başlamasında primer bir mekanizma mı yoksa kronik inflamatuvar sürecin non-spesifik bir sonucu mu hala tartışmalıdır (210).

Hafif-orta şiddetli 60 Behçet hastasınının dahil edildiği kontrollü bir araştırmada oksidatif stres parametreleriyle (MDA, glutatyon, seruloplazmin, bakır, çinko) klinik bulgular (KGI: klinik görünüm indeksi; ülser parametreleri (ÜP): oral ülserlerin sıklığı, sayısı, süresi, boyutu; paterji pozitifliği) arasında korelasyon saptamışlardır (233). Malondialdehit düzeyleriyle ülser boyutları, sıklığı, süresi arasında pozitif korelasyon bildirmişlerdir. Ancak MDA düzeyleriyle klinik görünüm indeksi ve paterji pozitifliği arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Glutatyon düzeyiyle klinik görünüm ve oral ülser parametreleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Ancak glutatyon ve paterji pozitifliği arasında ilişki gösterilememiştir. Seruloplazmin düzeyleriyle klinik bulgular arasında ilişki gösterilememiştir. Çinko düzeyleriyle paterji pozitifliği ve KGI arasında ters ilişki gözlenirken; ÜP ile ilişki gösterilememiştir. Bakır düzeyleriyle bu parametrelerden sadece oral ülser sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Biz araştırmamızda klinik bulgular bazında (genital ülser, göz tutulumu, kutanöz tutulum, vasküler tutulum, santral sinir

sistemi tutulumu, eklem tutulumu), HLA-B51 ve paterji testi sonucuna göre bireyler arası toplam tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/toplam tiyol ve disülfid/native tiyol değerlerini karşılaştırdık. Araştırmamız oksidan/antioksidan kapasite ile genital ülser, göz tutulumu, vasküler tutulum, kutanöz tutulum, SSS tutulumu, eklem tutulumu gibi klinik parametreler ve HLA B51 düzeyi arasındaki korelasyonu araştıran tek çalışmadır. Kutanöz tutulum, vasküler tutulum, santral sinir sistemi tutulumu, eklem tutulumu, HLA-B51 ve paterji testi sonucuna göre bireyler arasında toplam tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/toplam tiyol ve disülfid/native tiyol değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Ancak genital ülser ve göz bulgusu olmayan bireylerin nativ tiyol değerlerini istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bulduk.

Behçet hastalarında sağlıklı kontrollerine ve RAS'lı bireylere göre TOD (total oksidan durum) ve TAD (total antioksidan durum) karşılaştırıldığı bir çalışmada hasta grubu ile sağlıklı kontrolleri arasında TAD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (222). Ancak TOD durumu sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya dahil edilen Behçet hastalarının tümü aktif dönemde ve kolşisin kullanmaktadır. Bizim çalışmamızda ise hasta grupta kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak toplam tiyol değeri yüksekken; native tiyol değerleri düşük bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları mevcut birçok çalışmayla uyumlu bir şekilde Behçet hastalığında artan TOD ve azalan TAD kanıtlar niteliktedir. Behçet hastalarının TOD ve TAD ilaç kullanım durumları ve hastalık aktivitesi bazında değerlendirdiğimizde, her iki parametreden de etkilemediğini gösterdik.

Behçet hastalarında oksidatif stresin DNA üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada kontrol grubuna göre hastaların total tiyol düzeyinde azalma, total tiyol düzeyiyle MDA düzeyi arasında negatif korelesyon gösterilmiştir (235). Bu çalışma Behçet hastalarında oksidatif stres artışının hem ROT'ların aşırı üretiminden hem de antioksidan savunmadaki yetersizlikten kaynaklandığını savunmuştur ve çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir (235). Yine bir başka çalışmada Behçet hastalarındaki TOD artışı ve TAD azalışını destekler nitelikte serbest oksijen radikalleri ve onların toksik metabolik ürünlerine karşı hücreyi koruyan savunma mekanizmalarından biri olan glutatyon düzeyinin Behçet hastalarında sağlıklı kontrollerine göre azaldığı gösterilmiştir (163). Dahası Behçet hastalarında lipit peroksidasyon ürünleri ve pro-oksidanların arttığı, antioksidan mekanizmada

yetersizlik, lipit peroksidasyon bozukluğuyla oksidatif stres artışı gösterilmiştir (82, 204). Taysi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada inflamatuvar durumda aktive nötrofillerden salınan ROT'lar hücre zarı üzerinde lipit peroksidasyonuna neden olduğu, lipit peroksidasyonunu gösteren MDA düzeyindeki artışı göstererek kanıtlanmıştır (204).

Prof. Dr. Özcan Erel ve Dr. Salim Neşelioğlu tiyol/disülfid dengesinin gösterilmesi için tam otomatik ve kalorimetrik yeni bir yöntem geliştirdiler. Araştırmamızda 2014 yılında geliştirilen bu yeni metodu kullanıldı. Erel ve arkadaşları diyabet, obezite, pnomoni gibi dejeneratif hastalıklarda dengenin disülfid yönüne; multiple miyelom, kolon kanseri, renal karsinom, mesane kanseri gibi proliferatif hastalıklarda dengenin tiyol yönüne kaydığını bildirmişlerdir (8).

Araştırmamız Behçet hastalığında tiyol-disülfid homeostazını gösteren ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz veriler neticesinde Behçet hastalığında oksidatif stres artışı ve antioksidan kapasitede azalma gösterilmiştir. Behçet hastalarında oksidatif stres altında plazma ve eritrositlerde antioksidan düzeyinde azalma gösterilmiştir. Antioksidan savunma mekanizması yeterince güçlendirilirse oksidatif stresin sebep olacağı hasara karşı endotelin korunabileceği iddia edilmiştir (200). Patogeneizde oksidatif stresin varlığının saptanması antioksidan içeren vitamin ve mineral kaynaklı beslenmenin antioksidan savunma mekanizmasını güçlendirip gelecekteki olası tedavilere yol gösterici olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla araştırmalar yapılmıştır. Altı ay boyunca 600 mg/gün vitamin E desteği verilen Behçet hastalarında glutatyon, katalaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinde artış saptanmıştır (199). Son yıllarda en çok araştırılan diyet kaynaklı antioksidanlardan biri olan flavonoidlerin Behçet hastalarındaki yaşam kalitesini düşüren semptomlara olası faydalı etkilerinin araştırıldığı kontrollü bir çalışmada ülserasyonlara bağlı yanma, ağrı gibi semptomlarda önemli bir azalma olduğu ek olarak ESR hızını, lökositozu ve paterji yanıtını azaltarak önemli bir antiinflamatuvar aktivite gösterdiği bildirilmiştir (236). Ancak antioksidan özelliklere sahip farmasötik moleküllerin antioksidan ve antiinflamatuvar dozlarıyla ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Dahası yüksek dozlarda, uzun süre sentetik antioksidan vitaminlerin kullanılması hipervitaminoza hatta zehirlenmelere yol açabilir. Nanometrik dozlarda biyoaktivitesini gösteren bu moleküllerin düzeyleri diyetten, kullanılan diğer ilaçlardan ve ekzojen kimyasallardan

etkilenir (237, 238). Bu nedenle terapötik etkinliklerinin faydalarını kanıtlamak amacıyla birçok randomize, kontrollü klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak Türk Behçet hastalarında, tiyol-disülfid dengesini yeni ve daha önce Behçet hastalarında kullanılmamış özgün Erel metodu ile ölçerek; oksidatif stres durumunda artma, antioksidan kapasitede azalma saptadık. Oksidatif stres belirteçlerinin metabolik hastalıklar, beslenmeye dayalı faktörler, bireysel ve çevresel birçok faktörden etkilenmesi; oksidan/antioksidan homeostazda ölçülemeyen antioksidanların rol oynaması; hastalığın aktivitesini ve şiddetini değerlendiren uluslararası kabul görmüş standart bir form bulunmaması nedeniyle şu an için artmış oksidatif stresin hastalığın seyrine muhtemel etkisini net olarak değerlendirmek pek mümkün gözükmemektedir.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Araştırmamız etyopatogenezinde oksidatif stresin de rol oynayabileceği düşünülen Behçet hastalarında tiyol/disülfid dengesinin araştırıldığı ilk çalışmadır.

2. Hasta grubunda yer alan bireylerin toplam tiyol ortancası, kontrol grubunda yer alan bireylerin toplam tiyol ortalamasına göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı.

3. Hasta grubunda yer alan bireylerin native tiyol ortancasını, kontrol grubunda yer alan bireylerin native tiyol ortalamasına göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

4. Bu çalışmanın sonucunda Behçet hastalığı patogenezindeki oksidatif stres artışı, antioksidan mekanizmaların yetersizliğini doğrular nitelikte literatürle uyumlu veriler elde edildi.

5. Araştırmamız Behçet hastalarındaki oksidan/antioksidan kapasite ile klinik parametreler, HLA B51 sonucu arasındaki korelasyonun araştırıldığı ilk ve tek çalışmadır.

6. Klinik bulgular ile korelasyona bakıldığında genital ülseri ve göz bulgusu olmayan bireylerin native tiyol değerleri daha yüksek saptandı.

7. Hasta bireylerin hastalık süresi ile toplam tiyol ve native tiyol değerleri arasında negatif yönlü, zayıf, doğrusal ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi.

8. Araştırmamızın sonuçlarına göre Behçet hastalığının süresi uzadıkça antioksidan kapasite yetersizlik meydana gelmektedir.

9. Hastalık aktivitesi, hastaların ilaç kullanım durumları ve HLA B51 sonuçları, diğer klinik bulgular ile oksidatif şiddet ve antioksidan kapasite arasında ilişki saptanmadı.

10. Hastalığın patogenezinin ve oksidan/antioksidan dengesinin rolünün aydınlatılması, randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmesi hastalığın takip ve tedavisinde rol gösterici olabilir.

11. Behçet hastalarında oksidan/antioksidan durum dengesizliğinin saptanması, hastalığın patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Hastalığın patogenezinin ve oksidan/antioksidan dengesinin rolünü aydınlatmak hastalığın takip ve tedavisinde rol gösterici olabilir.



6. KAYNAKLAR

1. Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(4):532.
2. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Güncel Bilgiler. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
3. Kökçam İ, Dertlioğlu SB. The levels of nitric oxide and metabolites in Behçet's disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2011;41(4):587-94.
4. Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan A. Behçet hastalığı patogenezindeki yenilikler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009;16(3):29-34.
5. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Survey of ophthalmology*. 2005;50(4):297-350.
6. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J. Molecular biology of the cell: Garland Pub. Inc, London. 2002.
7. Bal C, Büyükşekerci M, Koca C, Ağış E, Erdoğan S, Baran P, et al. The compromise of dynamic disulfide/thiol homeostasis as a biomarker of oxidative stress in trichloroethylene exposure. *Human & experimental toxicology*. 2016;35(9):915-20.
8. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*. 2014;47(18):326-32.
9. Demirseren DD, Cicek C, Alisik M, Demirseren ME, Aktaş A, Erel O. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with basal cell carcinoma. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2017;36(3):278-82.
10. Emre S, Demirseren DD, Alisik M, Aktas A, Neselioglu S, Erel O. Dynamic thiol/disulfide homeostasis and effects of smoking on homeostasis parameters in patients with psoriasis. *Cutaneous and ocular toxicology*. 2017;36(4):393-6.

11. Emre S, Kalkan G, Erdoğan S, Akta A, Ergin M. Dynamic thiol/disulfide balance in patients with seborrheic dermatitis: A case–control study. *Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2020;8(1):12.
12. Kalkan G, Emre S, Alisik M, Aktaş A, Baran P. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with lichen planus. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(1):e22642.
13. Pektaş G, Pektaş SD, Öztekin A, Oztekin C, Neşelioglu S, Erel Ö, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in serum of patients with generalized vitiligo. *Archives of Biological Sciences*. 2019;71(1):55-62.
14. Seyahi E, Yurdakul S, Yazici H. A cost analysis of Behçet's syndrome in Turkey. *Rheumatology*. 2007;46(4).
15. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(5):820-2.
16. Feigenbaum A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *The British journal of ophthalmology*. 1956;40(6):355.
17. Evereklioglu C. Regarding the naming dilemma of Behçet disease in the 21st century. *Oral diseases*. 2007;13(1):117-21.
18. Karabacak E, Aydın E, Dogan B, Tekeli H, Tekin L, Göker K, et al. Behçet hastalığı: 182 hastanın klinik ve demografik özellikleri/Behçet's disease: The clinical and demographic characteristics of 182 patients. *Turkderm*. 2014;48(3):121.
19. Behçet H. Kurze Mitteilung über Fokalsepsis mit aphthösen Erscheinungen an Mund, Genitalien und Veränderungen an den Augen, als wahrscheinliche Folge einer durch Virus bedingten Allgemeininfektion. *Dermatol Wochenschr*. 1938;107:1037-40.
20. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1997;2(2):62-5.

21. Tüzün Y. Dr. Hulusi Behçet (20 Şubat 1889-18 Mart 1948). *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
22. Tüzün Y. Hulusi Behçet, MD (20th February, 1889-18th March, 1948). *TURKDERM-Archives of The Turkish Dermatology and Venerology*. 2009;43(Supp: 2):24-7.
23. Disease CfDoBs. International study group for Behcet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
24. Wechsler F, Davatchi F. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *The Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
25. Verity D, Marr J, Ohno S, Wallace G, Stanford M. Behçet's disease, the Silk Road and HLA- B51: historical and geographical perspectives. *Tissue antigens*. 1999;54(3):213-20.
26. James DG. Silk Route disease. *Postgraduate medical journal*. 1986;62(725):151.
27. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease—a contemporary review. *Journal of autoimmunity*. 2009;32(3-4):178-88.
28. Alpsoy E, Akman A. Behçet hastalığı: Etyopatogeneizde yeni kavramlar. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(9):8-14.
29. Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clinics in dermatology*. 2017;35(5):421-34.
30. Baş Y, Seçkin HY, Kalkan G, Takcı Z, Önder Y, Çıtıl R, et al. Investigation of Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis frequency: the highest prevalence in Turkey. *Balkan medical journal*. 2016;33(4):390.
31. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clinics in Dermatology*. 1999;17(2):209-23.
32. Comas D, Calafell F, Mateu E, Pérez-Lezaun A, Bosch E, Martínez-Arias R, et al. Trading genes along the silk road: mtDNA sequences and the origin of central

- Asian populations. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(6):1824-38.
33. Zouboulis CC, editor Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Annales de Medecine Interne*; 1999: SPPIF-MASSON SERVICE.
34. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92(4):452-64.
35. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG, editors. Behçet's disease. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1998: Elsevier.
36. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *The Journal of dermatology*. 2016;43(6):620-32.
37. Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Özdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(6):783-9.
38. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Özdoğan H, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(4):721-5.
39. Borlu M, Ukşal Ü, Ferahbaş A, Evereklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *International journal of dermatology*. 2006;45(6):713-6.
40. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(3):291-311.
41. Fain O, Mathieu E, Lachassinne E, Buisson P, Bodemer C, Gaudelus J, et al. Neonatal Behçet's disease. *The American journal of medicine*. 1995;98(3):310-1.
42. Jog S, Patole S, Koh G, Whitehall J. Unusual presentation of neonatal Behçet's disease. *American journal of perinatology*. 2001;18(05):287-92.

43. Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A, Jamshidi A, et al. The Influence of Gender on the Frequency of Clinical Symptoms in Behçet's Disease. *Adamantiades-Behçet's Disease*: Springer; 2004. p. 65-6.
44. Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behçet's disease. *Yonsei medical journal*. 2012;53(1):35-42.
45. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):423-7.
46. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(8):622-5.
47. Nishiyama M, Nakae K, Kuriyama T, Hashimoto M, Hsu Z-N. A study among related pairs of Japanese patients with familial Behçet's disease: group comparisons by interval of disease onsets. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(4):743-7.
48. Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(25):3-9.
49. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *American journal of ophthalmology*. 2004;138(3):373-80.
50. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: from East to West. *Clinical rheumatology*. 2010;29(8):823-33.
51. Yazici H, Chamberlain M, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(1):74-5.
52. Muhaya M, Lightman S, Ikeda E, Mochizuki M, Shaer B, McCluskey P, et al. Behçet's disease in Japan and in Great Britain: a comparative study. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2000;8(3):141-8.

53. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Medical microbiology and immunology*. 2003;192(3):149-55.
54. Fietta P. Behcet's disease: familial clustering and immunogenetics. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005;23(4):S.
55. Pay S, Şimşek İ, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatology international*. 2007;27(5):417-24.
56. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K. Letter et al. and Behcet's disease. *Lancet*. 1973;2:1383-4.
57. Demirseren DD, Ceylan G, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arman A, et al. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):4788-96.
58. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasison the role of immunological aberrations. *Clinical Rheumatology*. 2010;29(11):1211-6.
59. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, et al. Sequencing- based typing of HLA- B* 51 alleles and the significant association of HLA- B* 5101 and- B* 5108 with Behçet's disease in Greek patients. *Tissue antigens*. 2002;59(2):118-21.
60. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(4):1298-303.
61. Karasneh J, Hajeer A, Barrett J, Ollier W, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. *Rheumatology*. 2003;42(7):860-4.
62. Hatemi I, Hatemi G, Pamuk O, Erzin Y, Celik A. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behçet's syndrome refractory

- to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(6 Suppl 94):S129-37.
63. Calabrò A, Caterino A, Elefante E, Valentini V, Vitale A, Talarico R, et al. One year in review 2016: novelties in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):357-72.
 64. Pay S. Behçet hastalığı: Etiyoloji ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(25):10-8.
 65. Baskan E, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology*. 2007;32(2):186-90.
 66. Önder M, Gürer M. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2001;15(2):126-36.
 67. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, Hernández CJ, Riebeling-Navarro C, Zavala AN, et al. Etiopathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmunity reviews*. 2010;9(4):241-5.
 68. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's Disease. *Eur J Dermatol*. 2008;18(5):489-98.
 69. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(7):2291-5.
 70. Kaburaki T, Fujino Y, Kawashima H, Merino G, Numaga J, Chen J, et al. Plasma and whole-blood chemokine levels in patients with Behçet's disease. *Graefes's archive for clinical and experimental ophthalmology*. 2003;241(5):353-8.

71. Boyvat A. Behçet hastalığının etiyopatogenezi. *T Klin J Dermatol*. 2004;1415:1421.
72. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Autoimmunity Highlights*. 2016;7(1):4.
73. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu R, Adachi K, Miura Y, Nakane A, et al. Natural killer cell numbers and function in peripheral lymphoid cells in Behcet's disease. *British Journal of Dermatology*. 1985;113(3):313-8.
74. Gul A. Behcet's disease: an update on the pathogenesis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(5; SUPP/24):S-6.
75. Suzuki N, Shimizu J. The Immunopathology of Behçet's Disease. *Behçet's Disease*: Springer; 2015. p. 21-39.
76. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):291-6.
77. Okada AA. Behçet's disease: general concepts and recent advances. *Current opinion in ophthalmology*. 2006;17(6):551-6.
78. Haznedaroğlu IC, Özcebe O, Celik I, Dündar S, Kirazlı Ş. Haemostatic markers of procoagulant imbalance in Behcet's disease. *European journal of haematology*. 1996;57(1):107-8.
79. Haznedaroglu İ, Özcebe O, Özdemir O, Celik I, Dündar S, Kirazlı Ş. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *Journal of internal medicine*. 1996;240(4):181-7.
80. Cekmen M, Evereklioglu C, Er H, Inalöz H, Doganay S, PhD YT, et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. *International journal of dermatology*. 2003;42(11):870-5.

81. Özkan G, Çamsari G, Bakan D, Kiyan E, Okumus G, Gür A, et al. Evaluation of Patients with Behçet's Disease Presenting with Pulmonary Symptoms/Pulmoner Semptomlarla Basvuran Behçet Hastalarının Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2011;31(6):1425.
82. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):517-20.
83. Köse K, Yazıcı C, Çambay N, Aşcıoğlu Ö, Doğan P. Lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in patients with Behçet's disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2002;197(1):9-16.
84. Altenburg A, Davatchi F, Sadeghi B, Mahr A, Xenitidis T, Kötter I, editors. update of demographic data of Adamantiades-Behçet disease patients in Germany with focus on juvenile vs. adult onset and Turkish vs. German descent. 16th International Conference on Behçet's Disease; 2014.
85. Aktan Ş, İlknur T. Behçet hastalığı mukokutan bulguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(9):15-20.
86. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2003;37(2):92-9.
87. Kalaycıyan A, Arzuhal N. Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(25):19-23.
88. Aytuğar E, Namdar Pekiner F. Behçet hastalığı. 2011.
89. Davatchi F, Shahram F, CHAMS- DAVATCHI C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *International journal of rheumatic diseases*. 2010;13(4):367-73.
90. Ugurlu N, Bozkurt S, Bacanlı A, Akman-Karakas A, Uzun S, Alpsoy E. The natural course and factors affecting severity of Behçet's disease: a single-center cohort of 368 patients. *Rheumatology international*. 2015;35(12):2103-7.

91. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(5):901-6.
92. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *International reviews of immunology*. 1997;14(1):21-32.
93. Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y, et al. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *Journal of oral pathology & medicine*. 1999;28(5):193-6.
94. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017;13(1):57-65.
95. Main D, Chamberlain M. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Rheumatology*. 1992;31(11):767-70.
96. Bang D, Hur W, Lee ES, Lee S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *The Journal of dermatology*. 1995;22(12):926-9.
97. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine*. 2003;82(1):60-76.
98. Volle G, Fraison JB, Gobert D, Goulenok T, Dhote R, Fain O, et al. Dietary and nondietary triggers of oral ulcer recurrences in Behçet's disease. *Arthritis care & research*. 2017;69(9):1429-36.
99. Alpsoy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. *Clinical Practice*. 2006;3(1):139.

100. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *The Lancet Neurology*. 2009;8(2):192-204.
101. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei medical journal*. 2007;48(4):573-85.
102. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(6):968-76.
103. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Alpaslan Acar M, Memişoğlu H, Başaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2003;17(5):521-4.
104. Tulunay Ö. Behçet hastalığının patoloji ve patogenezi. *Türkiye klinikleri Behçet özel sayısı*. 1985;7:396-402.
105. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, et al. The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(11):1450-2.
106. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.
107. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *The American journal of dermatopathology*. 2000;22(5):379-90.
108. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(17):1284-91.
109. Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarica R, Gül A, Tutkun İT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *International journal of dermatology*. 2003;42(10):803-6.

110. Darier-White İG. Dermatoloji. Tüzün Y GM, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editor2008. 1644-9 p.
111. Lie J. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. 1992.
112. Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of Behçet disease. *Ocular immunology and inflammation*. 2012;20(5):324-35.
113. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *Journal of Korean medical science*. 2002;17(3):371.
114. Jorizzo J, Solomon A, Cavallo T. Behçet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1985;109(8):747-51.
115. Arca E, Gür A. Behçet Hastalığı. *T Klin J Med Sci*. 2003;23:261-8.
116. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M. HL-A5 and Behcet's disease. *The Lancet*. 1973;302(7842):1383-4.
117. Tunc R, Saip S, Siva A, Yazici H. Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(12):1693-4.
118. Yazici H. The lumps and bumps of Behçet's syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2004;3:S53-4.
119. Bicer A. Musculoskeletal findings in Behcet's disease. *Pathology research international*. 2012;2012.
120. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalcin B, Altac M, et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):505-15.
121. Karaoğlu B. Behçet Hastalığında Klinik Bulgular ve Lokomotor Sistem Tutulumu. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2008;54(1).

122. Yilmaz S, Karadag O, Yazisiz V, Altun B, Gezer M, Karaman M, et al. Systemic involvements and preferred treatments in a large cohort of Behçet's disease. *Rheumatology international*. 2013;33(12):3025-30.
123. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Ozdemir O, Melikoglu M, et al., editors. Atherosclerosis in Behçet's syndrome. Seminars in arthritis and rheumatism; 2008: Elsevier.
124. Pazarli H, Ozyazgan Y, Bahcecioglu H, Yazici H, Hattat N, Yurdakul S, et al., editors. Ocular involvement in Behçet's syndrome in Turkey. Recent advances in Behcet's disease International Congress and Symposium Series; 1986.
125. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K, editors. Behçet disease (Behçet syndrome). Seminars in arthritis and rheumatism; 1979: Elsevier.
126. Krieglstein GK, Mondino B, Pleyer U, Weinreb RN. Uveitis and immunological disorders: Springer; 2005.
127. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. *T Klin J Int Med Sci*. 2005;1:80-91.
128. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygunoglu U, Siva A, et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2017;10:309.
129. Koc Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *The Journal of Rheumatology*. 1992;19(3):402-10.
130. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology*. 2014;53(11):2018-22.
131. Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *British journal of ophthalmology*. 1986;70(8):589-92.
132. Sarica- Kucukoglu R, Akdag- Kose A, Kayabalı M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzengin D, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective

- analysis of 2319 cases. *International journal of dermatology*. 2006;45(8):919-21.
133. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tüzün H, Tüzüner N, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Rheumatology*. 1994;33(1):48-51.
134. Raz I, Okon E, Chajek-Shaul T. Pulmonary manifestations in Behçet's syndrome. *Chest*. 1989;95(3):585-9.
135. Heper G, Polat M, Yetkin E, Senen K. Cardiac findings in Behçet's patients. *International journal of dermatology*. 2010;49(5):574-8.
136. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy Ç, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *International journal of dermatology*. 1998;37(11):839-42.
137. Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche- Rigon M, Depaz R, Le Thi Huong Boutin D, et al. Long- Term Outcome of Neuro- Behçet's Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(5):1306-14.
138. Hadfield M, Aydin F, Lippman H, Sanders K. Neuro-Behcet's disease. *Clinical neuropathology*. 1997;16(2):55-60.
139. Özer A, Yıldırım N, Başmak H. Nöro-Behçet Hastalığının Görülme Oranı Ve Klinik Bulguları.
140. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2009;54(2):201.
141. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1996;55(3):208-10.
142. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behçet's disease: a review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(13):3801.

143. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak Ö, Cirit M, et al., editors. Renal Behçet's disease: an update. Seminars in arthritis and rheumatism; 2008: Elsevier.
144. İtil BO. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Pulmoner Behçet. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(9):40-3.
145. Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D, Allanore Y, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Journal of autoimmunity*. 2014;48:60-5.
146. Samano MN, Ladeira RT, Meireles LP, Pego-Fernades P. Aneurisma de artéria pulmonar como manifestação da doença de Behçet. *J Pneumol*. 2002;28(3):150-4.
147. Sanca K, Süzer O, Gürler A, Baltacı S, Özdiler E, Dinçel Ç. Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. *European urology*. 1995;27:39-42.
148. Goker B, Goker H. Current therapy for Behçet's disease. *American journal of therapeutics*. 2002;9(5):465-70.
149. Davatchi F, Assaad- Khalil S, Calamia K, Crook J, Sadeghi- Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the european Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):338-47.
150. Shang Y, Han S, Li J, Ren Q, Song F, Chen H. The clinical feature of Behçet's disease in Northeastern China. *Yonsei medical journal*. 2009;50(5):630-6.
151. Müftüoğlu A, Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarlı H, Güncen G, et al. Behçet's Disease: Relation of Serum C- reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rates to Disease Activity. *International journal of dermatology*. 1986;25(4):235-9.

152. Shahneh FZ, Mohammadian M, Babaloo Z, Baradaran B. New approaches in immunotherapy of Behcet disease. *Advanced pharmaceutical bulletin*. 2013;3(1):9.
153. Sarıyıldız MA, Yazmalar L, Batmaz İ, Alpaycı M, Burkan YK, Sula B, et al. Serum GDF- 15 level in Behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters. *International journal of dermatology*. 2016;55(11):1289-94.
154. Özoran K, Düzgün N, Tutkak H, Gürler A, Tokgöz G. Fibronectin and circulating immune complexes in Behçet's disease. *Rheumatology international*. 1996;15(6):221-4.
155. Chajek T, Fainaru M. Behçet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine*. 1975;54(3):179-96.
156. O'duffy JD, Carney JA, Deodhar S. Behçet's disease: report of 10 cases, 3 with new manifestations. *Annals of Internal Medicine*. 1971;75(4):561-70.
157. Oshima Y, Shimizu T, Yokohari R, Matsumoto T, Kano K, Kagami T, et al. Clinical studies on Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1963;22(1):36.
158. Öztürk MA. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(25):55-8.
159. Ardalan MR, Sadreddini S, Noshad H, Ebrahimi A, Molaeefard M, Somi MH, et al. Renal involvement in Behcet's disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2009;20(4):618.
160. Türsen Ü, Gürler A. Behçet hastalığı ve genetik. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2000;10(1):37-43.
161. Çiçek D, Demir B, Koca SS, Çoban FG. Hastalık Aktivite Skorları ve laboratuvar. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2017;10(4):321-9.

162. Akman D, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in behcet's disease: Evaluation of 200 patients. the neuro-behçet study group. *Brain*. 1999;122:2171-82.
163. Bhakta B, Brennan P, James T, Chamberlain M, Noble B, Silman A. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology*. 1999;38(8):728-33.
164. Bilaç C, Sahin MT, Öztürkcan S. Dermatolojide hastalik siddeti skortlama sistemleri/Disease severity scoring systems in dermatology. *Turkderm*. 2016;50(2):42.
165. Türsen Ü. Activation markers in Behçet disease. *TURKDERM-Archives of The Turkish Dermatology and Venerology*. 2009;43(Supp: 2):74-86.
166. Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, Tenant MJ, Yurdakul S, Akoglu T, et al. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(8):734-6.
167. Yazici H, Tüzün Y, Tanman A, Yurdakul S, Serdaroglu S, Pazarli H, et al. Male patients with Behçet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clinical and experimental rheumatology*. 1985;3(2):137-41.
168. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Chams-Davatchi C, Shahram F, Shams H, Nadji A, et al. The saga of diagnostic/classification criteria in Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(6):594-605.
169. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
170. Kim E-S, Chung W-C, Lee K-M, Lee B-I, Choi H, Han S-W, et al. A case of intestinal Behçet's disease similar to Crohn's colitis. *Journal of Korean medical science*. 2007;22(5):918-22.
171. Turker H, Terzi M, Bayrak O, Cengiz N, Onar M, Us O. Visual evoked potentials in differential diagnosis of multiple sclerosis and neurobehçet's disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2008;216(2):109-16.

172. Kose AA. Direct immunofluorescence in Behçet's disease: a controlled study with 108 cases. *Yonsei medical journal*. 2009;50(4):505-11.
173. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(1):1-18.
174. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008;22(5):793-809.
175. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(43):80-91.
176. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheumatic Disease Clinics*. 2013;39(2):245-61.
177. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain A, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(12):1656-62.
178. Aktulga E, Altac M, Müftüoğlu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tüzün Y, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica*. 1980;65(3):399.
179. Alpsoy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Archives of dermatological research*. 2009;301(10):693-702.
180. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, et al. Human α -enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2003;48(7):2025-35.
181. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *Journal of the neurological sciences*. 2008;272(1-2):99-105.
182. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B, Group* N-BS. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999;122(11):2171-82.

183. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal Ö, et al. A double- blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(11):2686-92.
184. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology*. 1996;192(2):125-8.
185. Masuda K, Urayama A, Kogure M, Nakajima A, Nakae K, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *The Lancet*. 1989;333(8647):1093-6.
186. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *The Journal of Rheumatology*. 2005;32(1):98-105.
187. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine*. 1998;128(6):443-50.
188. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Archives of dermatology*. 2002;138(4):467-71.
189. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(5):281-5.
190. Sharquie KE, Najim RA, Abu- Raghif AR. Dapsone in Behcet's disease: a double- blind, placebo- controlled, cross- over study. *The Journal of dermatology*. 2002;29(5):267-79.
191. Pipitone N, Boiardi L, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: results of a multicenter study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(Suppl 36):S46-S51.

192. Ambrose NL, Haskard DO. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(2):79.
193. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, et al. Systemic interferon alpha 2b treatment in Behçet's syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(6):1098-100.
194. Caillat- Zucman S. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. *Tissue antigens*. 2009;73(1):1-8.
195. Dursun D, Akova Y, Yücel E. Myositis and scleritis associated with Behçet's disease: an atypical presentation. *Ocular immunology and inflammation*. 2004;12(4):329-32.
196. Zakka FR, Chang PY, Giuliari GP, Foster CS. Current trends in the management of ocular symptoms in Adamantiades-Behçet's disease. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2009;3:567.
197. Akbaylar H. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(9):29-32.
198. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome. Effects on long- term prognosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40(4):769-74.
199. Kökçam I, Nazıroğlu M. Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidants levels in patients with Behçet's disease. *Clinical biochemistry*. 2002;35(8):633-9.
200. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation research*. 2000;87(10):840-4.
201. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2008;4(2):89.
202. De Gálvez M. Antioxidants in photoprotection: do they really work? *Actas dermo-sifiliograficas*. 2010;101(3):197.

203. Köse K, Doğan P, Aşcıoğlu M, Erkılıç K, Aşcıoğlu Ö. Oxidative stress and antioxidant defenses in plasma of patients with Behçet's disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1995;176(4):239-48.
204. Taysi S, Demircan B, Akdeniz N, Atasoy M, Sari RA. Oxidant/antioxidant status in men with Behçet's disease. *Clinical rheumatology*. 2007;26(3):418-22.
205. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *The American journal of medicine*. 2000;109(1):33-44.
206. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with behcet's disease and from hla- b51 transgenic mice. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(3):426-33.
207. Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Auto-oxidative damage in Behçet's disease--endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clinical and experimental immunology*. 1982;49(1):247.
208. Sies H. Physiological society symposium: Impaired endothelial and smooth muscle cell function in oxidative stress. *Exp Physiol*. 1997;82:291-5.
209. Hooper D, Spitsin S, Kean R, Champion J, Dickson G, Chaudhry I, et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(2):675-80.
210. Harzallah O, Kerkeni A, Baati T, Mahjoub S. Oxidative stress: correlation with Behçet's disease duration, activity and severity. *European journal of internal medicine*. 2008;19(7):541-7.
211. Noyan T, Sahin I, Sekeroglu MR, Dulger H. The serum vitamin C levels in Behcet's disease. *Yonsei Med J*. 2003;44(5):771-8.

212. Saglam H, Kaya E, Cemek M, Çiçek Y, Kulac M, Karaca S. No apparent correlation between Behçet's disease and oxidative stress disturbance. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2010;44(4):287-96.
213. Sen CK, Packer L, Hänninen O. Biological thiols and redox regulation of cellular signal transduction pathways. *Handbook of oxidants and antioxidants in exercise Amsterdam, Elsevier*. 2000:375-401.
214. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(2):653S-69S.
215. Moran LK, Gutteridge J, Quinlan GJ. Thiols in cellular redox signalling and control. *Current medicinal chemistry*. 2001;8(7):763-72.
216. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;47(10):1329-38.
217. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(6):749-62.
218. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*. 2015;23(14):1144-70.
219. Mcquaid KE, Keenan AK. Physiological society symposium: Impaired endothelial and smooth muscle cell function in oxidative stress. *Exp Physiol*. 1997;82:269-376.
220. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2001;280(4):C719-C41.
221. Yardim- Akaydin S, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V. Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's disease. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2006;35(1):61-4.
222. Sepici-Dinçel A, Özkan Y, Yardim-Akaydin S, Kaymak-Karataş G, Önder M, Şimşek B. The association between total antioxidant status and oxidative stress in Behçet's disease. *Rheumatology international*. 2006;26(11):1005.

223. Parlak AH. Paterji testi/Pathergy test. *Turkderm*. 2014;48(3):116.
224. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behcet's disease according to the change of incidence over the time. *Clinical rheumatology*. 2011;30(9):1151-5.
225. İşçimen A, Serdaroğlu S, Tüzün Y. Paterji testinde sabit pikür derinliği sağlayan yeni bir yöntem XIII Ulusal Dermatoloji Kongresi Ed. *Memişoğlu H, Acar A ve ark Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi*. 1991;1:333-8.
226. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, Arslan C, Dikici AS, Sut N, et al. Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behcet syndrome: an observational study. *Medicine*. 2015;94(44).
227. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7(1):20.
228. Turkmen S, Ayabakan H, Buldanlioglu S, Yenice N, Vardar M, Dogan S, et al. Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behçet's disease. *British Journal of Dermatology*. 2005;153(3):526-30.
229. Erkiliç K, Evereklioglu C, Çekmen M, Özkiris A, Duygulu F, Dogan H. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators of inflammation*. 2003;12(2):107-16.
230. Taysi S, Kocer I, Memisogullari R, Kiziltunc A. Serum oxidant/antioxidant status in patients with Behçet's disease. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2002;32(4):377-82.
231. Örem A, Vanizor B, Cimşit G, Kıran E, Değer O, Malkoç M. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. *Dermatology*. 1999;198(1):33-6.

232. Köse O, Arca E, Akgül Ö, Erbil K. The levels of serum neopterin in Behçet's disease—Objective marker of disease activity. *Journal of dermatological science*. 2006;42(2):128-30.
233. Najim RA, Sharquie KE, Abu- Raghif AR. Oxidative stress in patients with Behcet's disease: I correlation with severity and clinical parameters. *The Journal of dermatology*. 2007;34(5):308-14.
234. Mokhaneli MC, Fourie CMT, Botha S, Mels CMC. The association of oxidative stress with arterial compliance and vascular resistance in a bi-ethnic population: the SABPA study. *Free radical research*. 2016;50(8):920-8.
235. Sezer E, Aksu K, Caglayan O, Keser G, Karabulut G, Ercan G. DNA damage and its relationship with other oxidative stress parameters in Behcet's disease. *Rheumatology international*. 2012;32(1):217-22.
236. Hu S, Belcaro G, Ledda A, Corsi M, Cotellesse R, Feragalli B, et al. Behçet syndrome: effects of Pycnogenol® supplementation during regression phases. *Minerva cardioangiologica*. 2018;66(4):386-90.
237. Addor FASa. Antioxidants in dermatology. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2017;92(3):356-62.
238. Rutkowski M, Grzegorzcyk K. Adverse effects of antioxidative vitamins. *International journal of occupational medicine and environmental health*. 2012;25(2):105-21.
239. Türsen Ü. Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2009;43.

7. EKLER

Ek-1. BHAAS (239)

BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006				
Tarih:	İsim:	Cinsiyet:	E/K	
Merkez:	Telefon:	Doğum tarihi:		
Ülke:	Adres:			
Kliniyan:				
HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRME				
Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabirsiniz (Bir yüzü seçiniz)				
				
BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLARI, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER				
Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.				
Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var		
Baş ağrısı				
Oral ülsereasyon				
Genital ülsereasyon				
Eritem				
Deri püstülleri				
Eklemlerde artralji				
Eklemlerde artrit				
Bulantı/kusma/karın ağrısı				
Diyarektokandan belirgin kanama				
GÖZ TUTULUMU				
(Aşağıdaki soruları sorunuz.)				
Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?				
	Sağ Göz		Sol Göz	
Kırmızı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Ağrılı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Yukarıdaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet		Hayır	
SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (Intrakraniyal Damar Hastalığı İçeren)				
(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakraniyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)				
Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?				
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin	
Bayılma ve göz karaması				
Konuşma güçlüğü				
İpime güçlüğü				
Bulanık veya çift görme				
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük				
Kolda his kaybı ve güçsüzlük				
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük				
Hafıza kaybı				
Denge kaybı				
Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kararlaştırıldı mı? Evet Hayır				
BÖYÜK DAMAR TUTULUMU (Intrakraniyal Vasküler Hastalık Harici)				
(Aşağıdaki soruları sorunuz.)				
Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?				
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin	
Göğüs ağrısı				
Nefessizlik				
Kanlı öksürük				
Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kararlaştırıldı mı? Evet Hayır				
KLINİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEM				
Soru 4 haftadır hastanızın hastalığınızı tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.				
				
BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDİKSİ				
Soru: Boyalı alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk bağıtki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeksi skoru 12 üzerinden değerlendirilir.				
Hastanın indeksi skoru 01 23 45 6 7 8 9 10 11 12				
Dönüştürülmüş indeksi skoru 0 3 5 7 8 9 10 11 12 13 15 17 20				

Ek-2. Hasta Takip Formu

**“BEHÇET HASTALARINDA TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİNİN ARAŞTIRILMASI
” ARAŞTIRMASI İÇİN TAKİP FORMU**

TARİH:...../...../.....

HASTA ADI-SOYADI:

CİNSİYET:

YAŞ:

DOSYA NO:

TEL NO:

BEHÇET HASTALIĞI TANI KONMA YAŞI:

AİLEDE BEHÇET HASTALIĞI ÖYKÜSÜ:

ANNE BABASINDA AKRABA EVLİLİĞİ:

İLK GÖRÜLEN BEHÇET BULGUSU (aft? Üveyit?flebit?):

Aşağıdaki bulgulara +/- yazılacak, + ise sıklık, süre ve yer işaretlenecek

• **ORAL AFT:**

SIKLIK:

SÜRE:

• **GENİTAL ÜLSER:**

SIKLIK:

SKAR:

• **PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYONLAR:**

SIKLIK:

YÜZ / SIRT / GÖĞÜS / OMUZ / FEMORAL BÖLGE / PUBİS / KALÇA:

• **NODÜLER LEZYONLAR:**

ERİTEMA NODOSUM BENZERİ / YÜZEYEL GEZİCİ TROMBOFLEBİT

SIKLIK:

BACAKLAR / FEMUR / KOLLAR

• **SWEET BENZERİ LEZYONLAR:**

YERLEŞİM YERİ:

SIKLIK:

• **DİĞER DERİ BELİRTİLERİ:**

• EKSTRA GENİTAL ÜLSERLER/YERİ:

• PG/ EM / PERNİO BENZERİ LEZYONLAR / NÖTROFİLİK EKRİN HİDRADENİT / KAPOŞİ

SARKOMU /

• **PATERJİ TESTİ:**

• **GÖRME BULANIKLIĞI / FOTOFOBİ / AĞRI / HİPEREMİ / LAKRİMASYON**

• **GÖZ BULGUSU:**

• UNİLATERAL / BİLATERAL

POSTERİOR ÜVEİT / ANTERİOR ÜVEİT //EPİSKLERİT / FOTOFOBİ / İRİDOSİKLİT/ KORİORETİNİT/

RETİNAL

VASKÜLİT / İNTRAVİTREAL KANAMA/...

• **ARTRİT / ARTRALJİ**

MONO / OLİGO ARTİKÜLER

DİZ / AYAK BİLEĞİ / EL BİLEĞİ / DİRSEKLER

• **BAŞ AĞRISI:**

• **NÖROBEHÇET ÖYKÜSÜ (SSS TUTULUMU):**

• **İSHAL / KABIZLIK:**

• **KARIN AĞRISI:**

• **YÜZEYEL VEN TROMBOZU:**

YERİ:

• **DERİN VEN TROMBOZU:**

YERİ:

• **DİĞER TUTULUM:**

LABORATUVAR BULGULARI

- **HEMOGRAM:**
- **BİOKİMYA:**
- **LİPİDLER:**
- **HLA B5: HLAB51:**
- **TİYOLLER:**
- **ALDIĞI TEDAVİLER VE SÜRESİ:**



Ek-3. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Onam Formları

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “**Behçet hastalarında dinamik tiyol disülfid dengesinin araştırılması**”dır.

Bu araştırmanın amacı, behçet hastalarında antioksidan savunma sisteminde kritik rolü olan dinamik tiyol disülfid dengesinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya alınması planlanan hasta sayısı 50, sağlıklı kontrol sayısı 50’dir. Bu çalışmada sizden hastalığınızla ilgili rutin kan tetkikleri alınırken ek olarak bir biyokimya tüpüne kan örneğiniz alınacaktır. Bu çalışmada sizin için beklediğimiz her hangi bir risk söz konusu değildir ancak sizin için beklenen yararlar bilimsel bir çalışmanın içinde yer almanız ve tıp bilimine destek vermenizdir. Bu araştırma ile ilgili olarak bizlerin önerilerine uymanız sizin sorumluluklarınızdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Doç. Dr. Düriye Deniz Demirseren tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05055519966 no.lu Dr. Düriye Deniz Demirseren’e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı

tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

BİLGİLENDİRİLMİŞ SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı '**Behçet hastalarında Dinamik Tiyol Disülfid Dengesinin Araştırılması**' dir.

Bu araştırmanın amacı, Behçet hastalarında antioksidan savunma sisteminde kritik rolü olan dinamik tiyol disülfid dengesinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya alınması planlanan hasta sayısı 50, sağlıklı kontrol sayısı 50'dir. Bu araştırmada kolunuzdan bir biyokimya tüpüne kan örneğiniz alınacaktır. Bu araştırmada sizin için beklediğimiz her hangi bir risk söz konusu değildir ancak sizin için beklenen yararlar bilimsel bir çalışmanın içinde yer almanız ve tıp bilimine destek vermenizdir. Bu araştırma ile ilgili olarak bizlerin önerilerine uymanız sizin sorumluluklarınızdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Doç. Dr. Düriye Deniz Demirseren tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05055519966 no.lu telefona ulaşarak Dr. Düriye Deniz Demirseren'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan gerekleri yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız nedeni ile sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek-4. Etik Kurul Onayı



T.C.
YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : 26379996 / 293

28.11.2018

KONU :28.11.2018 Tarih ve 253 Sayılı Kurul Kararı

Sayın: Doç. Dr. Düriye Deniz DEMİR SEREN
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı

Sorumlu Araştırmacılığını yapmış olduğunuz “Behçet Hastalarında Dinamik Tiyol Disülfid Dengesinin Araştırılması” isimli Dr.Şeyma DEMİRCİ’ nin tez çalışması Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 28.11.2018 tarih ve 253 sayılı kararı ile başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesi etik ve bilimsel açıdan uygun bulunmuştur

(13.04.2013 tarih ve 28617 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan “İlaç Ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik” gereği klinik araştırmaların etik kurul onayı alındıktan sonra yılda en az bir ara raporunun, araştırma sonlandırıldıktan sonra bir yıl içerisinde sonuç raporunun Etik Kurula geri bildirimi gerekmektedir. Gerekli bildirimi yapmayanların sonraki Etik Kurul başvuruları kabul edilmeyecektir.)

Bilgilerinize rica ederim

Yrd. Doç. Dr. Halil KARA
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Etik Kurul Sekreteryası
Bilkent Yolu Lodumlu Mevki 3.Km. Çankaya /Ankara
Telefon: 0(312) 291 25 25 / 36 45

Ek-5. Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Şeyma DEMİRCİ
Doğum Tarihi :	01.08.1991
Doğum yeri	: İzmir-Konak
Medeni hali	: Bekar
Adres	: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı
Tel	: 0541 371 20 31
E-Mail	: sseyma6@gmail.com
EĞİTİM	
Lise	: 60. Yıl Anadolu Lisesi
Lisans	: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıp Uzmanlık	: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi
YABANCI DİL	
İngilizce	