

**T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM LİPOPROTEİN (a)  
DÜZEYLERİ**

**Dr. Hatice ÖZYİĞİT**

**Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR**

**Uzmanlık Tezi  
ERZURUM 2010**

## İÇİNDEKİLER

| <b>KONU</b>                                              | <b>Sayfa</b> |
|----------------------------------------------------------|--------------|
| <b>İçindekiler</b>                                       | <b>i</b>     |
| <b>Onay</b>                                              | <b>iii</b>   |
| <b>Teşekkür</b>                                          | <b>iv</b>    |
| <b>Özet</b>                                              | <b>v</b>     |
| <b>Summary</b>                                           | <b>vi</b>    |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>                                  | <b>1</b>     |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b>                                 | <b>3</b>     |
| 2.1. Tanım ve Tarihçe                                    | 3            |
| 2.2. Epidemiyoloji                                       | 3            |
| 2.3. Etyopatogenez                                       | 4            |
| 2.3.1. Genetik Özellikler                                | 4            |
| 2.3.2. Mikrobiyal Etkenler                               | 5            |
| 2.3.3. Isı şok proteinleri                               | 6            |
| 2.3.4. Hücresel immünite                                 | 7            |
| 2.3.5. Humoral immünite                                  | 7            |
| 2.3.6. Otoantikorlar                                     | 8            |
| 2.3.7. Endotel hücreleri, Nötrofiller ve Oksidatif hasar | 8            |
| 2.4. Klinik Özellikler                                   | 9            |
| 2.4.1. Oral Ülserler                                     | 10           |
| 2.4.2. Genital Ülserler                                  | 10           |
| 2.4.3. Eritema Nodosum benzeri lezyonlar                 | 11           |
| 2.4.4. Papülopüstüler lezyonlar                          | 11           |
| 2.4.5. Paterji Testi                                     | 11           |
| 2.4.6. Diğer deri lezyonları                             | 12           |
| 2.4.7. Göz bulguları                                     | 12           |
| 2.4.8. Artiküler tutulum                                 | 13           |
| 2.4.9. Pulmoner tutulum                                  | 13           |
| 2.4.10. Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu           | 13           |
| 2.4.11. Renal tutulum                                    | 14           |

|                                              |           |
|----------------------------------------------|-----------|
| 2.4.12. Santral Sinir Sistemi (SSS) tutulumu | 14        |
| 2.4.13. Vasküler tutulum                     | 14        |
| 2.5. Laboratuvar Bulguları                   | 15        |
| 2.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı                    | 16        |
| 2.7. Prognoz                                 | 17        |
| 2.8. Tedavi                                  | 17        |
| 2.8.1. Topikal Tedavi                        | 17        |
| 2.8.2. Sistemik Tedavi                       | 19        |
| 2.9. Akut Faz Cevabı                         | 21        |
| 2.9.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)    | 22        |
| 2.9.2. C-Reaktif Protein (CRP)               | 22        |
| 2.10. Lipidler ve Lipoproteinler             | 23        |
| 2.11. Lipoprotein (a)                        | 26        |
| <b>3. MATERYAL ve METOD</b>                  | <b>28</b> |
| <b>4. BULGULAR</b>                           | <b>30</b> |
| <b>5. TARTIŞMA</b>                           | <b>36</b> |
| <b>6. SONUÇLAR</b>                           | <b>41</b> |
| <b>KAYNAKLAR</b>                             | <b>43</b> |
| <b>EK-1</b>                                  |           |

**ONAY**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 31.03.2009 tarih ve 94 sayılı yazısı ile “**Behçet Hastalığında Serum Lipoprotein (a) Düzeyleri**” adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Hatice ÖZYİĞİT tarafından çalışılması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na görüşülmüş ve 17.04.2009 tarih ve 3 nolu oturumunun 80 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'na 17.06.2009 tarih ve 4 nolu oturumunun 52 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde katkıları bulunan hocalarım sayın Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR, Prof. Dr. Akın AKTAŞ, Prof. Dr. M. Teoman ERDEM, Prof. Dr. Ali KARAKUZU ve Doç. Dr. Mustafa ATASOY'a teşekkürlerimi sunuyorum.

İstatistiksel değerlendirmede yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Zahide KOŞAN'a, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre içinde her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm çalışma arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve klinik personelimize ayrıca teşekkür ediyorum.

Her zaman sevgi ve desteklerini hep yanı başımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Hatice ÖZYİĞİT

## ÖZET

### BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM LİPOPROTEİN (a) DÜZEYLERİ

Behçet hastalığı (BH), etyopatogenezi henüz anlaşılamamış, multisistemik bir hastalıktır. Vaskülit ana patolojik olaydır ve özellikle trombotik fenomen ile izah edilebilir. Bu çalışmada, aterosklerotik ve trombotik aktiviteye sahip olduğu bilinen Lipoprotein (a) (Lp (a))'nın BH'ndaki tromboza eğilime katkısı olup olmadığını ve hastalığın klinik aktivitesini yansıtmadaki tanısal değerini araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya, Uluslararası Çalışma Grubu'nun BH tanı kriterleri temel alınarak tanı konulmuş 50 Behçet hastası ile 50 sağlıklı gönüllü kişi alındı. Lp (a) ve C-Reaktif Protein (CRP) nefelometrik yöntemle, Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) Alifax markalı cihazla otomatik olarak, diğer lipid parametreleri ise spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

Aktif ve inaktif Behçet hastalarının ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.16$ ). CRP değerleri için aktif grup, inaktif grup arasında ve aktif grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.000$ ). Lp (a) değerlerinde ise aktif Behçet hastaları ve kontroller arasında ve aktif grup ile inaktif grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.000$  ve  $p=0.000$ ). Trombotik komplikasyonu olan ve olmayan hastalar arasında HDL, LDL, TG, T.Kolesterol ve Lp (a) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (HDL, LDL, TG, T.Kolesterol için  $p>0.05$ , Lp (a) için  $p=0.3$ ). Sadece trombotik komplikasyonu olan grup ile kontroller arasında Lp (a) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.000$ ).

Çalışmamız, aktif ve inaktif BH grupları arasında plazma Lp (a) seviyesi farkının anlamlılığı nedeniyle Lp (a)'nın yüksek düzeyinin hastalık aktivitesini tespit etmede bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca trombotik komplikasyonlu Behçet hastalarının Lp (a) değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği nedeniyle çalışmamızın bu konudaki diğer çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet Hastalığı, Lipoprotein (a), aktivite, tromboz

## ABSTRACT

### SERUM LIPOPROTEIN (a) LEVELS IN BEHÇET'S DISEASE

Behçet's Disease (BD) is a multisystemic disease, etiopathogenesis of which has not been understood yet. Vasculit is the main pathologic fact, and particularly it can be accounted for thrombotic phenomena. In this study, we aimed to investigate diagnostic value of the disease in reflecting clinic activity and whether lipoprotein (a) (Lp (a)) which is known to have atherosclerotic and thrombotic activity contribute to the thrombotic tendency in BD.

Along with 50 patients with BD diagnosed according to diagnostic criteria of BD, healthy volunteered 50 people were included in the study. By means of Lp (a) and C-reactive Protein (CRP) nephelometric method, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) was studied by Alifax branded device automatically, and the other lipid parameters were studied by means of spectrophotometric method.

There was no statistically significant distinction between ESR values of active and inactive patients with BD ( $p=0.16$ ). There was statistically significant distinction between active and control groups for active and inactive groups (respectively  $p=0.000$  and  $p=0.000$ ). In Lp(a) values, there was statistically significant distinction between active and inactive group and BD patients and controls ( $p=0.000$  and  $p=0.000$ ). Between the patients with or without thrombotic complication, the distinction between HDL, LDL, TG, T.cholesterol level and Lp(a) levels wasn't found statistically significant ( $p>0.05$  is for HDL, LDL, TG, T.cholesterol, and  $p=0.03$  is for Lp(a)). Lp(a) values between control and the group with thrombotic complication were found statistically high ( $p=0.000$ ).

Our study makes us think that high level of Lp(a) would be an indicator in detection of the activity of BD due to the significance of the distinction of plasma level between active and inactive groups with BD. In addition, our study will provide a light for the other studies due to the values of Lp(a) of the patients with BD are higher than those in control group.

**Key words:** Behçet's Disease, lipoprotein (a), activity, thrombosis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

BH, kronik tekrarlayan orogenital ülser, üveit yanında birçok sistem tutulumu ve vasküler patolojilerin görüldüğü nedeni bilinmeyen kronik, multisistemik, vaskülitik bir hastalıktır.<sup>1-3</sup> 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet rekürren orogenital ülserasyon ve üveitle karakterize olan hastalığı ilk kez tanımlamıştır.<sup>4-6</sup>

BH, daha çok genç erişkinlerde özellikle 2-4. dekatta görülür. Kadın erkek dağılımı ile ilgili sonuçlar değişkendir.<sup>5</sup>

BH'nın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik, immünolojik ve çevresel faktörler, viral ve bakteriyel infeksiyonlar, damar endotel patolojileri ve pıhtılaşma bozuklukları sorumlu tutulmaktadır.<sup>7,8</sup>

BH'na özgü patognomonik semptomlar veya laboratuvar bulguları olmadığı için tanı, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun önerdiği kriterlere göre klinik olarak konmaktadır. Major kriter olan oral ülserlerin varlığında, minör kriterlerden genital ülserasyon, göz lezyonları, cilt lezyonları ve paterji testi pozitifliği kriterlerinden herhangi ikisinin bulunması ile tanı konur.<sup>9,10</sup>

BH daha çok orta ve küçük kan damarlarını etkileyen sistemik bir vaskülitir.<sup>11</sup> Vaskülitin immünopatogenezindeki en önemli faktör endotel hasarıdır.<sup>12</sup> Hemostatik denge için endotel bütünlüğü gerektiğinden, çoğu trombotik anormallikler endotel hasarına, dolayısı ile vaskülitte neden olur.<sup>13</sup> BH'nda tromboza eğilimin nedeni tam olarak anlaşılamamakla birlikte, vasküler endotelial doku hasarı, koagülasyon mekanizmalarında defekt veya fonksiyon bozukluğu suçlanmaktadır.<sup>14</sup>

Lp (a), plazminojen homologu olan Apo (a)'ya disülfid bağıyla bağlanmış, Apoprotein-B100 (Apo-B100) grubu taşıyan lipoprotein parçacığı olarak tanımlanmaktadır.<sup>15</sup> Lp (a) aterogenik ve trombotik aktiviteye sahiptir.<sup>16-25</sup> Lp (a)'nın defektif fibrinolizdeki olası rolü nedeniyle, Behçet hastalarında plazma Lp(a) düzeylerinin ölçümü muhtemel trombotik olayların gelişimi hakkında bilgi vermek için faydalıdır.<sup>16</sup> Bir akut faz reaktanı olan Lp (a)'nın BH'nın aktif döneminde arttığı bunun hastalık aktivasyonundan çok trombotik olaylara eğilimi gösterdiği bildirilmiştir.<sup>26</sup> Lp

(a)'nın ApoB-100 parçası, çok yüksek proteoglikan ve elastin affinitesi nedeniyle arter duvarında Lp (a)'nın birikmesine neden olarak ateroskleroz gelişimini uyarır.<sup>27</sup> Lp (a) serum düzeyi 30 mg/dl'nin üstüne çıktığında, koroner arter hastalığı ve venöz tromboz oluşumu için risk oluşturmaktadır.<sup>28,29</sup>

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, aterotrombotik komplikasyonlara eğilim ve hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla Behçet hastaları ve kontrol grubundaki olgularda Lp (a) plazma düzeylerinin araştırılması planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Tarihçe

BH, ilk kez 1937 yılında Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından göz inflamasyonu, oral ve genital ülserden oluşan klasik triad olarak tanımlanan, etyolojisi bilinmeyen, multisistemik, vaskülitik bir hastalıktır.<sup>2,4-6</sup> BH'nda mukokutanöz tutulumun yanı sıra eklemler, vasküler sistem, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi gibi diğer sistem tutulumları da görülebilmektedir.<sup>30</sup> BH'na benzer bulgular yaklaşık 2500 yıl önce Hipokrat döneminde tanımlanmaya çalışılmıştır. 1908'de Bluthe, 1923'de Planner ve Remenovsky, 1924'de Shigeta benzer bulgular bildirmişlerdir. Adamantiades bu semptomlara flebit ve hidrartroz eklemektedir. Ancak Behçet öncesi (Pre-Behçet) olarak tanımlayabileceğimiz bu dönemdeki tüm yazarlar bu semptomların tesadüfen birlikteliği, tüberküloz, sifiliz gibi infeksiyonlarla ilişkili olabileceği görüşünü taşımaktaydılar. Prof. Dr. Hulusi Behçet bu tabloyu ayrı bir hastalık olarak tanıtan ve dünyaya kabul ettiren ilk hekimdir. 1947 yılında Cenevre'de yapılan uluslararası dermatoloji kongresinde üçlü semptom kompleksi 'Morbus Behçet' BH olarak kabul edilmiştir. Dr. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlamasından sonraki dönemde (Post-Behçet); diğer araştırmacıların katkılarıyla Uluslararası Behçet hastalığı grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir.<sup>5</sup> Başlangıçta üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanan hastalığın yıllar içinde tüm sistemleri tutabilen kronik multisistemik, vaskülitik bir hastalık olduğu görülmüştür.<sup>8</sup>

### 2.2. Epidemiyoloji

BH, en sık tarihi ipek yolu coğrafyası boyunca yerleşim gösteren Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik grupları etkiler ve genellikle 20-35 yaş arasında başlar. Türk ve İran olgularında hafif erkek üstünlüğü göze çarparken, Japon ve Kore Behçet olgu gruplarında oran hafifçe kadınlar lehine yükselir. Çocukluk çağında daha az görülür. Hastalığın genç erkek olgularda daha ağır seyrettiği bilinmektedir. Türkiye'de yapılan iki çalışmada prevalans 110-420/100000 olarak bildirilmiştir. Hastalık prevalansının Japonya'da 13-20/100000, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise 1-

2/100.000 olduğu tahmin edilmektedir.<sup>31,32</sup> Türkiye, diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında en yüksek prevelansa sahiptir.<sup>5</sup>

Ailevi vakalar hastalıkta genetik faktörleri akla getirirken coğrafik dağılım ise çevresel etkenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Avrupa ırkında Güney bölgelerde Kuzey Avrupa'ya göre daha sık görülmektedir. Almanya'da yaşayan Türklerde sıklık beklenildiği gibi diğer ırklara oranla daha fazla saptanmış ancak Türkiye'de yaşayan ırkdaşlarına göre daha az risk altında oldukları görülmüştür.<sup>8</sup>

Hastalık daha çok 2-4. dekatta genç erişkinlerde görülür. Ortalama başlangıç yaşı 28'dir. Bu başlangıç yaşı Türklerde 23, Almanya'da 26, Japonya'da 35 olarak bildirilmektedir. Erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA B51 pozitifliğinin kötü prognoz taşıdığı bildirilmektedir.<sup>5</sup> Papülopüstüler lezyonlar, oküler lezyonlar, vasküler, nörolojik ve pulmoner sistemlerin tutulumu erkek olgularda, genital ülser ve eritema nodozum ise kadın olgularda daha sık görülmektedir.<sup>5,33</sup>

### 2.3. Etyopatogenezi

Tanımlandığı yıllardan bugüne kadar yapılan birçok çalışmaya rağmen BH'nin etyopatogenezi henüz kesin olarak ortaya konamamıştır. Belli etnik gruplarda daha fazla görülmesi, ancak aynı etnik grupta bile coğrafi lokalizasyonla ilişkili olarak hastalığın prevalansında büyük farklılıklar gözlenmesi BH'nin genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan immünolojik değişikliklerden kaynaklandığını düşündürmektedir.<sup>34</sup>

Hastalığın etyopatogenezi, son yıllarda sağlanan gelişmelerin ışığında şu başlıklar altında incelenebilir.

#### 2.3.1. Genetik Faktörler

BH'nda nadiren de olsa ailesel yatkınlığa rastlanması etyolojide genetik bir zeminin olduğunu düşündürür.<sup>35</sup> Vakaların çoğu sporadiktir ancak BH'nda aile öyküsüne işaret eden çalışmalarda vardır. Hastalıkta aile öyküsü sıklığı Kore'de %15.4, Japonya'da %2.2-2.6, Arap ülkeleri, İsrail ve Türkiye'de %2.0-18.2 ve

Avrupa’da %0.3-4.5 oranında bildirilmiştir. Ayrıca Türkiye’de kardeşlerde görülme sıklığı %4.2 oranındadır.<sup>36,37</sup> Yürütülen genetik çalışmalarda bugüne kadar en anlamlı ilişki HLA-B5 ve onun alt grubu olan HLAB51 ile gösterilmiştir.<sup>34,38</sup> HLA-B51’in değişik allellerinden özellikle HLA-B5101 ve HLA-B5108 daha sık saptanmaktadır. Behçet hastası olsun veya olmasın HLA-B51 taşıyan kişilerin nötrofilleri aşırı fonksiyon göstermektedir. HLA-B51 geni Behçet hastalarının yaklaşık %60’ında saptanabilmektedir.<sup>38,39</sup>

Kaya ve arkadaşları, HLA-B51 pozitif Behçet hastalarında tromboflebit riskinin dört kat fazla olduğunu göstermişlerdir.<sup>40</sup>

Son çalışmalar, HLA-B51 aleline yakın lokalizasyondaki major histokompatibilite kompleks sınıf 1 zinciri ile ilişkili gen A (MICA)’nın, patogenetik gen olabileceğini göstermektedir.<sup>34</sup> Yapılan çalışmalarda HLA-B ve MICA bölgesi arasında yine de en kuvvetli ilişki HLA-B51 ile gözlenmiştir ve MICA geninin HLA-B51 ile kuvvetli bir bağlantı dengesizliği gösterdiği saptanmıştır. Bu yüzden MICA geninin BH ile ilişkili ikincil bir gen olabileceği düşünülmektedir.<sup>41</sup>

### 2.3.2. Mikrobiyal Etkenler

BH’nın gelişiminde infeksiyöz bir ajanın rol oynayabileceğine ilk dikkat çeken hekimlerden birisi Prof. Dr. Hulusi Behçet’tir.<sup>8,42</sup> Oral ve genital ülserlerde inklüzyon cisimciklerinin görülmesi yanı sıra periferik kan mononükleer hücrelerinde Herpes Simpleks Virüs (HSV) 1 genomu görülmesi viral etyolojiyi desteklemiştir. Ayrıca serum HSV 1 antikorları ve antijen içeren immün komplekslerin BH’nda kontrol grubuna göre artmış olduğu görülmüştür. Hastalıkla ilgili olarak vaskülit etyolojisinde rol oynayabilen hepatit virüslerine karşı antikor araştırılmış ancak ilişki bulunamamıştır.<sup>36,43,44</sup>

BH’nın meydana gelmesinde mikrobiyal ajanlar üzerinde yapılan çalışmalar son zamanlarda streptokoklar üzerinde odaklanmıştır. Bazı klinik gözlemler, özellikle diş tedavisinden sonra oral bulguların artması, streptokokal cilt testlerinde hipersensitivite, atipik streptokok suşlarının oral florada artmış görünümü, antibiyotik tedavisinden hastaların fayda görmesi BH’nda streptokokların rolü olduğunu düşündürmüştür.

Özellikle *Streptococcus sanguis* BH'nda kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur.<sup>43,45</sup> Behçet hastalarında bulunup sağlıklı insanlarda bulunmayan *S. sanguis* subtipinin trombositlere selektif bağlanma yeteneği bulunmuştur ve bunun vaskülitte neden olacağı iddia edilmiştir.<sup>46</sup> Ayrıca benzatin penisilin ile yapılan profilaksinin hastalık aktivitesini baskılamadaki etkisinin gösterilmesi de indirekt olarak BH etyopatogenezinde streptokokların rolü olduğu görüşünü desteklemektedir.<sup>47</sup> *Escherichia coli* ve *Stafilococcus aureus*'un da BH'nda lenfositleri aktive ederek IFN- $\gamma$  ve IL-6 salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>48</sup> Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, TNF  $\alpha$ -1031T/C polimorfizminin BH ve periodontal hastalık gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir.<sup>49</sup>

Son yıllarda mikoplazmaların da patogeneizde rol alabileceği ileri sürülmesine rağmen günümüzde hakim olan görüş viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan BH'na neden olmadığıdır.<sup>36</sup>

### 2.3.3. Isı Şok Proteinleri ( Stres proteinleri=Heat shock protein)

Isı şok proteinleri (İŞP)'nin, BH etyopatogenezindeki yeri çok iyi anlaşılamamış olmakla birlikte, patogeneizde suçlanan antijenlerdendir. Enfeksiyon, hipoksi, travma ve toksik ilaçlar İŞP oluşumunu indükler.<sup>50-52</sup> İŞP, BH'nın patogeneizinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptir. Mikobakteriyel kaynaklı İŞP 65'in insandaki karşılığı İŞP 60'dır. İŞP 60'ın Behçet hastalarında eritema nodozum ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir.<sup>53</sup> Genel olarak kabul edilen görüş, mikrobiyal ve insan İŞP arasındaki çapraz reaksiyonun, olasılıkla enfeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıyı sağladığıdır.<sup>36</sup> Hayvan modellerinde, İŞP'nin subkutan veya oral yolla uygulanması sonucu üveit bulgularının ortaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>54,55</sup> Bu bulguları destekleyen ilginç bir veri de, sıcak şokunun farelerde *S. sanguis* kolonizasyonunu arttırması ve üveite neden olmasıdır. Bu gözlemler stresin, mukozal savunmanın kırılmasında ve anti-İŞP reaktivitesinde önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.<sup>56</sup> Küçük bir stres proteini olan  $\alpha\beta$  kristalin hakkında yapılan araştırmalarda, parankimal beyin tutulumu olan Behçet hastalarının

beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda ve serumunda  $\alpha\beta$  kristalin antikorları yüksek bulunmuştur.<sup>57</sup>

#### 2.3.4. Hücresel İmmünite

Son yıllarda BH'nın immünopatogenezi ile ilgili çalışmalar hücresel immünite üzerinde yoğunlaşmıştır ve patogeneizde T lenfositlerin merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>58</sup> Çok sayıda proinflamatuvar sitokin, kemokin ve özellikle T helper 1 tipindeki sitokinlerin hastalık aktivitesi ile alakalı olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalığında Tümör Nekrosis Faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ), İnterferon Gama (IFN  $\gamma$ ), İnterlökin (IL)-1, IL-8, IL-12, IL-18, soluble IL-2 Reseptörü (TNFR-75) serum seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur.<sup>59,60</sup>

Behçet hastalarında T hücrelerinden salınan Th1 sitokinleri Th2'lere göre ön plandadır. Hastalığın özellikle aktif döneminde IL-2 ve IFN- $\gamma$  gibi Th1 tipi proinflamatuvar sitokinlerin artmış miktarda üretildiği görülmektedir.<sup>61,62</sup> Behçet hastalarında serumda, BOS'da ve deri lezyonlarında IL-12 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinde artış gösterilmiştir. IL-12 plazma düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olması da aktif hastalıkta Th1 tipi immün yanıtın patogeneizdeki önemini göstermektedir.<sup>63,64</sup> Son yıllarda BH'nda T hücrelerle ilgili yapılan çalışmalarda dolaşımdaki CD4(+) ve CD8(+) hücrelerin büyük kısmının gama delta ( $\gamma\delta$ ) T hücre reseptörü taşıdığı gösterilmiştir.<sup>65,66</sup> Behçet hastalarında  $\gamma\delta$  T hücreleri dolaşımda, oral ülserlerde, bronkoalveolar lavajda ve BOS'da artmış düzeyde bulunmuştur.<sup>67</sup>  $\gamma\delta$  T hücrelerinin mikrobiyal antijenlere özellikle de IŞP'ne karşı immün yanıtta önemli rol oynadıkları gösterilmiştir.<sup>68</sup>

#### 2.3.5. Humoral İmmünite

BH'nda periferik kanda, B hücrelerinde sayıca bir değişiklik olmamakla birlikte, membranında IgA taşıyan B hücreleri artmıştır. Bazı viral ve otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, B hücrelerinde poliklonal aktivasyon bulguları vardır. Hastalığın aktif döneminde, spontan olarak immünglobulin salgılayan B hücreleri anlamlı olarak artmaktadır.<sup>69</sup> Aktif Behçet hastalarında saptanan bulgular poliklonal B hücre

aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Ancak hastalarda saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immunkomplekslerin nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarını oluşturabileceği de öne sürülmüştür.<sup>34,68</sup>

Klinikte oral ve genital lezyonların ön planda olması etyopatogeneizde IgA'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Serum IgA düzeyi yüksek bulunurken tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur. Lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vücuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülebilir.<sup>70</sup>

### 2.3.6. Otoantikörler

Behçet hastalarının bir bölümünde damar duvarında depolanan immün komplekslerin yanısıra dolaşan antikörlerin saptanması otoimmünite lehine değerlendirilebilir.<sup>38</sup> İŞP dışında bazı otoantijenlere karşı inflamatuvar yanıt olduğu saptanmıştır.<sup>71</sup> Özellikle IgA izotipinde bulunan anti endotelial hücre, anti lenfosit ve anti kardiyolipin (aCL) otoantikörleri gösterilmiştir.<sup>72</sup> Son yıllarda  $\alpha$ -tropomiyozin,  $\alpha$ -enolaz, kinektin gibi çok sayıda otoantijene karşı gelişen antikör yanıtı saptanmıştır. Diğer yandan, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermemesi, bu grup hastalıklarla birliktelik gösteren HLA haplotiplerinin sık rastlanmaması, kadın hakimiyetinin olmaması ve Anti Nükleer Antikör (ANA) gibi sık görülen otoantikörlerin bulunmaması nedeniyle otoimmün bir hastalık olarak tanımlanamayacağı ve hastalığın otoinflamatuvar hastalık grubunda yer alması gerektiği ileri sürülmüştür.<sup>38</sup>

### 2.3.7. Endotel Hücreleri, Nötrofiller ve Oksidatif Hasar

BH'ndaki vasküler tutulum ve trombozun temelinde endotel hasarı ve endotel işlev bozuklukları bulunur ve BH endotel hücre disfonksiyonu ile karakterizedir.<sup>73-75</sup> Endotel hücre disfonksiyonu vasküler geçirgenlik, lökosit migrasyonu ve trombozda önemli rol oynamaktadır.<sup>34</sup> Prostatiklin üretiminin bozukluğu, endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektin serum düzeylerinin yüksekliği ve fibrinolitik sistem anormallikleri, BH'daki endotel disfonksiyonunun başlıca kanıtlardır.<sup>74,76,77</sup>

Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da bilinen nitrik oksit (NO) vücutta en çok bulunan bir serbest oksijen radikalidir ve sitokinler, INF- $\gamma$ , lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi immünolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar stimuluslar ile endotel hücreleri tarafından üretilmektedir.<sup>73,75,78</sup> Yıldırım ve ark. ise aktif Behçet hastalarının serum NO metabolitlerinin düzeylerinin inaktif hastalara göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir.<sup>79</sup> Behçet hastalarında aşırı süperoksit anyon ( $O_2^-$ ) üretimi ve adenozin deaminaz (ADA) aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu durum özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde olmak üzere, nötrofil aracılı immüniteye ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) miktarında artışa işaret etmektedir.<sup>73</sup>

Eser elementler antioksidan enzimler için kofaktör görevi yaparlar. Behçet hastalarında plazma bakır, eritrosit çinko ve manganez düzeyleri yükselmiş iken eritrosit selenyum, plazma demir, manganez ve çinko düzeyleri azalmıştır. Ayrıca, vitamin A, C, E ve  $\beta$ - karoten gibi güçlü nonenzimatik antioksidanların plazma konsantrasyonları bu hastalarda daha düşüktür.<sup>73</sup>

Lp (a) kolesterolden zengin bir plazma lipoproteinidir. Arter duvarlarında lipid birikimine katkıda bulunabilir. Yüksek konsantrasyonları aterojenik ve trombojenik olaylarda risk faktörüdür. BH'nın aktif döneminde de risk faktörü olarak takibi önerilmiştir.<sup>80</sup>

## 2.4. Klinik Özellikler

BH hafif deri yakınmalarından, ağır nörolojik tutulum ve büyük damar vaskülitine kadar değişen klinik seyir gösterir. Klinik belirtilerin çoğu, başka hastalıklarda da sıkça görülebilen bulgulardan oluşur, ancak bunların belirli bir kombinasyon halinde görülmesi tanıyı kolaylaştırır.<sup>81,82</sup>

En sık görülen klinik bulgular Tablo-1' de gösterilmiştir.<sup>83</sup>

**Tablo1:** BH'nın klinik bulguları

| Semptomlar               | %      |
|--------------------------|--------|
| Oral ülserasyon          | 97-100 |
| Genital ülserasyon       | 80-90  |
| Deri lezyonları          | 80     |
| Göz tutulumu             | 50     |
| Eklemler tutulumu        | 50     |
| Vasküler tutulum         | 10-40  |
| SSS tutulumu             | 5-25   |
| Gastrointestinal tutulum | 0-25   |

#### 2.4.1. Oral Ülserler

Oral ülserler hastaların %97-100'ünde görülür. Çoğu hastada başlangıç semptomudur.<sup>84</sup> Hastalığın en önemli göstergesidir ve tanının ana kriteridir.<sup>85</sup> Sıklıkla yanak mukozası, dil, gingiva ve yumuşak damakta rastlanır.<sup>86</sup> Minör, major ve herpetiform olmak üzere üç klinik morfoloji gösterebilir. Minör ülserler, çapları 1 cm'den küçük, yüzeysel, gri membran ile örtülü, eritematöz halo ile çevrili ve 1-2 hafta içerisinde skarsız iyileşen ülserlerdir. Major ülserler, morfolojik olarak minör ülserlere benzer, fakat 1 cm'den büyük, derin ve daha ağrılıdır. 10-30 gün içerisinde, sıklıkla skarla iyileşirler. Herpetiform ülserler, 1-2 mm boyutlarında, yaklaşık 10-100 adet, sarımsı, birleşme eğiliminde, skarla iyileşebilen ülserlerdir. Ülserler sıklıkla travma alanlarında ortaya çıkarlar. BH'nda görülen oral ülserleri, şiddeti, sıklığı ve süresi bakımından rekürren aftöz stomatit ülserlerinden ayırmak zordur.<sup>47,84</sup>

#### 2.4.2. Genital Ülserler

BH'nın başlıca bulgularından olan genital ülserler olguların %60-90'ında gözlenir.<sup>33,87</sup> Başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkmaları nadirdir. Genellikle papül veya püstül olarak başlayıp hızla ülser şekline dönüşürler; ödemli bir sınırı olan, tabanı sarı fibrinle kaplı ülserlerdir. Ağrılı ve yineleyici özellikteki lezyonlar en sık skrotum ve vulvada yerleşmekle birlikte erkeklerde penis, inguinal bölge, pubis ve perine;

kadınlarda ise labiumlar, serviks ve vajen lokalizasyonunda gözlenebilirler. Ayrıca perianal bölgede de görülebilmektedir. Kadınlarda genital ülserler erkeklerden daha büyük çaplı olabilir; vajinal ülserasyonlar sonrası mesane ve üretral fistüller, idrar yapmada zorluk, dispareunia ve yürüme sorunları görülebilir. Genital ülserler yaklaşık 10-30 günde genellikle sikatris bırakarak iyileşirler. Sikatris varlığının tanı için önemi vurgulanmaktadır.<sup>86-89</sup> Nadiren meme altı, aksilla, interdigital alanlar ve masere bölgelerde ekstrasgenital ülserler görülebilmektedir.<sup>90</sup>

#### **2.4.3. Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar**

BH'nda %47.6-55.3 oranlarında görülen eritema nodozum benzeri lezyonlar, klinik olarak ağrılı, kırmızı-mor renkli nodüllerle karakterizedirler.<sup>47,90,91</sup> Daha çok kadınlarda ve alt ekstremitelerde görülmekle birlikte kollar, boyun ve yüzde de gözlenebilirler. Sayı olarak değişkenlik gösterirler; ortalama 2-3 hafta içinde ülserasyon göstermeden pigmentasyon bırakarak iyileşirler.<sup>86-89</sup> Klasik eritema nodozumdan farkı histiyositik granülom içermemesidir. Bu nedenle eritema nodozum benzeri lezyonlar olarak adlandırılır.<sup>30,33,71,89</sup>

#### **2.4.4. Papülopüstüler Lezyonlar**

Sık izlenen deri bulguları arasında yer alan papülopüstüler lezyonlar eritemli zeminde follikülit veya akne benzeri lezyonlarla karakterize olup, papül halinde başlar ve 24-48 saatte püstüle dönüşürler.<sup>92</sup> En sık lokalizasyonları sırt, yüz ve göğüs ön yüzüdür.<sup>91</sup> Steril lezyonlardır.<sup>93</sup> Nötrofillerin neden olduğu bu papülopüstüler lezyonlar küçük damarların nekrotizan vaskülitinin kutanöz göstergesi olarak kabul edilir.<sup>86</sup>

#### **2.4.5. Paterji Testi**

Paterji reaksiyonu, minör travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik bir hiperreaktivite yanıtıdır.<sup>88,94-97</sup> İlk kez 1937'de Blobner tarafından tanımlanmıştır.<sup>97</sup> Paterji testinin klasik uygulama yöntemi, steril şartlar altında ön kol fleksör bölgesine 20 G'lık bir enjektör iğnesi ile en az 2 ayrı noktaya pikür uygulanması biçimindedir.

Uygulama sonrası ilk 24-48 saat içinde travma yerinde eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm çapında bir papül ve çoğu kez 1-5 mm çapında steril bir püstülün görülmesi pozitif cevap olarak değerlendirilir.<sup>4,31,47,88,89,94</sup> Paterji testi, hastaların yaklaşık %40'nda, özellikle alevlenme döneminde pozitiftir.<sup>89,98</sup> BH için yüksek spesifite gösterir ve tanı kriterlerinden biridir.<sup>9,86</sup>

#### 2.4.6. Diğer Deri Lezyonları

BH'nda görülebilen diğer kutanöz bulgular arasında Sweet sendromu benzeri lezyonlar, pyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, fronküloz, apseler, impetigo, selülit ve purpuralar sayılabilir.<sup>47,88,95,97</sup>

#### 2.4.7. Göz Bulguları

Göz, BH seyrinde en sık tutulan ve önemli oranda morbiditeye neden olan organlardan biridir.<sup>73,89,99,100</sup> Göz tutulumu hastaların ortalama %50'sinde görülmektedir.<sup>101</sup> Göz tutulumu erkeklerde daha sık izlenirken, kadın hastalarda prognozun daha iyi olduğu saptanmıştır.<sup>33</sup>

BH'nda en sık karşılaşılan göz bulgusu, hipopiyon ya da panüveitin izlendiği tek taraflı (%20) ya da çift taraflı (%80) iridosiklittir. Hastalığın başlangıcında genellikle alevlenmeler tek taraflı ve ön segmenti tutmaya eğilimli iken takip eden ataklarda çift taraflı tutulum ile birlikte arka segment ve vitreus kavitesi de olaya katılmaktadır. Arka segment tutulumunun kronik, tekrarlayıcı ve inatçı doğası sonucu ilerleyici ve kümülatif bir görme kaybı gelişebilmektedir. Sıklıkla ön üveit kadınlarda, panüveit ve arka üveit ise erkeklerde görülmekte iken olguların çoğu panüveit tablosu ile kliniğe başvurmaktadır.<sup>73,100</sup> BH'nın en çok korkulan komplikasyonu retinada oluşan vaskülitik ataklardır.<sup>73,78,100,102</sup>

Sıklıkla gözlenen diğer bir bulguda retinittir. Tekrarlayan üveit ataklarını takiben çoğu olguda görsel kayıplara yol açan ve erkeklerde daha sık görülen çeşitli komplikasyonlar oluşmaktadır. Sekonder glokom, katarakt, kistoid maküler ödem, maküla dejenerasyonu, maküler delik, optik atrofi ve retina dekolmanı olgularda izlenen

ciddi komplikasyonlardır. Oküler BH'nın son döneminde ise tekrarlayan bu ataklar sonucu total optik sinir ve retina atrofisi, damarlarda incelmek/kılıflanma ve skleroza değişiklikler ile tam bir körlük gelişebilmektedir.<sup>73,100</sup>

#### **2.4.8. Artiküler Tutulum**

Eklemler, çoğu sistemik hastalıkta olduğu gibi BH'nda da hedef organlardan birisidir.<sup>103,104</sup> BH tanı kriterleri arasında bulunmamasına rağmen artrit, oral ve genital ülserlerden sonra en sık görülen klinik bulgulardan birisidir.<sup>104,105</sup> Eklem tutulumu sıklıkla monoartiküler veya oligoartiküler tiptedir.<sup>103,104</sup> BH seyrinde en sık etkilenen eklemler dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirseklerdir.<sup>104,105</sup> Sıklıkla erozyon ve deformiteye yol açmamakta ve tekrarlama eğilimindedir.<sup>103-105</sup> Nadir gözlenen eroziv ve destrüktif tutulum, periferik eklemlerde, sakroiliyak eklemlerde ve entezis (tendon, ligament veya kasların kemikle birleşme yeri) bölgelerinde tanımlanmıştır.<sup>105</sup>

#### **2.4.9. Pulmoner Tutulum**

BH'nda pulmoner tutulum sıklığı %1-7,7 arasında değişmektedir. Pulmoner arter anevrizmaları (%1.1), arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi pulmoner tutulumun temel özellikleridir.<sup>106</sup> Pulmoner arter, aortadan sonra BH'nda en sık tutulan arterdir. Anevrizmalar trombozlardan daha sık görülme eğilimindedir.<sup>107,108</sup>

#### **2.4.10. Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulumu**

BH'nda ağızdan anüse kadar tüm GİS'de tutulum izlenebilir. En sık tutulum yerleri ileoçekal bölge ve kolondur. Sık karşılaşılan semptomlar ise karın ağrısı, diyare ve melenadır. GİS tutulum oranları ülkeler arasında farklılık göstermekte ve Japonya'da olguların yaklaşık 2/3'ünde görülürken, Türkiye'de oldukça azdır.<sup>33,109</sup>

#### 2.4.11. Renal Tutulum

Renal tutulumunun en sık görülen şekli asemptomatik hematüri, proteinüri ve semptomatik amiloidozdur. İnterstisyel nefrit ve renal vasküler tutulum ise daha nadir görülür ve genellikle hafif seyirlidir. Amiloidoz prognozu etkilemesi açısından önemlidir ve erkeklerde ve damar tutulumu olan hastalarda daha sık görülmektedir.

Genitoüriner sistem tutulumunda ise epididimit, orşit ve sistit görülebilmektedir.<sup>110</sup>

#### 2.4.12. Santral Sinir Sistemi (SSS) Tutulumu

BH'nda nörolojik tutulum oranı %2.5-49 arasında bildirilmesine rağmen ülkemizde bu oran %5 civarındadır.<sup>111,112</sup> Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 3.5 kat daha sık gözlenmektedir. Genel olarak parankim ve parankim dışı vaskülitik tutulum olmak üzere iki tip tutulum bildirilmektedir.<sup>111-113</sup>

Parankimal tutulum, nöro-Behçet (NB)'li olguların yaklaşık %80'inde gözlenir. Özellikle beyin sapı, bazal gangliyonlar, diensefalik yapılar ve internal kapsülü etkileyerek piramidal veya motor bulgular, kognitif değişiklikler, ataksi ve sfinkter kusurlarına neden olur. Davranış sorunları, NB'de en sık görülen klinik bulgulardan biri olarak bildirilmiştir.<sup>111,112</sup>

Parankim dışı veya vaskülo-Behçet olarakta adlandırılan parankimal hasarın büyük venler ve ender olarak arterlerdeki patolojiye ikincil olduğu bilinmektedir. Parankim dışı tutulum sıklığı %11-35 oranında bildirilmiştir. Dural sinus trombozu sonucu gelişen artmış intrakraniyal basınç en sık görülen klinik tablodur. Baş ağrısı, papil ödemi, bulantı, kusma sık görülür.<sup>111-113</sup>

#### 2.4.13. Vasküler Tutulum

Behçet hastalarının %10-40'ında vasküler tutulum gözlenmektedir. BH'nda hem arteriyel hem de venöz sistemde geniş, orta ve küçük damarlarda inflamasyon ve damar lümeninde trombüs oluşumuna yatkınlık mevcuttur. Venöz lezyonlar, arteriyel

lezyonlara oranla 7 kat daha sık görülmesine rağmen venöz kollaterallerin gelişimi ve rekanalizasyonun gözlenmesi prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Vasküler tutulum erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, venöz/arteriyel oklüzyonlar ve arteriyel anevrizmalar olarak kliniğe yansımaktadır.<sup>1,107</sup>

Venöz tutulum, yüzeysel tromboflebit şeklinde olan yüzeysel ven tutulumu ya da derin ven trombozu (DVT) şeklinde alt ekstremiteler ile batin ve göğüsteki büyük venlerin tutulumu olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Alt ekstremitte venleri (femoral, popliteal) en sık tutulan venlerdir. Büyük ven tutulumları vena kava inferior ve superiorda oklüzyonlara neden olarak vena kava superior ve inferior sendromlarına yol açarlar. Genellikle vena kava inferior tutulumu ya da bazen tek başına gelişen hepatik ven trombozu sonucu Budd-Chiari sendromu gelişebilir. Venöz sistemde en sık yüzeysel tromboflebit (%47) görülmekte ve onu vena kava superior ve inferior oklüzyonları izlemektedir. Morbiditesi en fazla olan durum ise derin ven trombozudur ve yüzeysel ya da derin ven trombozu geçiren hastalarda uzun dönemde venöz yetmezliğe bağlı olarak bacaklarda ödem, staz dermatitleri ve bacak ülserleri gelişebilmektedir<sup>1,107,114</sup>

Hastalık seyrinde izlenen arteriyel tutulum önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve sıklığı %1-3,5 arasındadır. Arteriyel tutulum anevrizma ve daha az sıklıkla oklüzyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Anevrizmalar pulmoner arter anevrizması ve periferik arterlerin anevrizması (femoral, popliteal) olarak ikiye ayrılmaktadır. Oklüzyon sıklıkla subklavien arterde izlenmekte ve aynı taraflı ekstremitede nabız amplitüdünde azalmaya neden olmaktadır.<sup>107,114,115</sup>

## 2.5. Laboratuvar Bulguları

BH'na özgü spesifik bir laboratuvar tetkiki ya da hastalık aktivasyonu ile kesin korelasyon gösteren bir aktivite belirleyicisi mevcut değildir. Bununla birlikte ayırıcı tanı açısından önemli bazı seroimmünolojik tetkiklerin yapılması (RF, ANA ve ANCA gibi) gereklilik göstermektedir. BH'nda hafif şiddette kronik hastalık anemisi sık görülmektedir. ESH, CRP ve diğer akut faz reaktanlarında da hastalık aktivasyon dönemlerinde artış gözlenebilir.<sup>7,116</sup>

## 2.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

BH'nda kesin tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulgular yoktur. Tanı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Günümüzde tanısal amaçla ortaya konan değişik tanı kriterlerinden en çok tercih edileni 1990 yılında tanımlanmış olan 'Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu' kriterleridir. Temel kriterlerini mukokütanöz bulgular oluşturmakta ve tanı için rekürren oral ülserlerin yanında tabloda belirtilen kriterlerden en az ikisinin daha bulunması gerekmektedir.<sup>9</sup> (Tablo 2)

**Tablo 2.** Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri\*<sup>9</sup> (1990)

|                                                           |                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tekrarlayan oral ülserasyon                               | 1 yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan doktor veya hastanın tanımladığı minör, major, herpetiform ülserasyon                                                         |
| <b>Yukarıdaki kritere ek olarak aşağıdakilerden ikisi</b> |                                                                                                                                                                    |
| Tekrarlayan genital ülserasyon                            | Doktor veya hastanın tanımladığı ülserasyon ve skatris                                                                                                             |
| Göz lezyonları                                            | Ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması                                                                            |
| Deri lezyonları                                           | Doktor veya hastanın tanımladığı eritema nodozum; kortikoid sağaltımı olmayan erişkin hastalarda pseudofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya akneiform nodüller |
| Paterji testi pozitifliği                                 | 24-48 saat sonra doktor tarafından değerlendirilen testin pozitifliği                                                                                              |

\* Bulgular herhangi başka bir klinik açıklama yoksa anlamlıdır.

BH'nda oral ülserlerin ayırıcı tanısında, rekürren aftöz stomatit, herpes simpleks, herpangina, eritema multiforme, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematoz (SLE), fiks ilaç erüpsiyonu, liken planus, pemfigus vulgaris, bullöz pemfigoid, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), Reiter sendromu ve

hematolojik bozukluklar; genital ülserlerde, herpes genitalis, sifiliz, şankroid, lenfogradüloza venerum, AIDS gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar yanında eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, liken planus, inflamatuvar barsak hastalığı düşünülmelidir. Ayrıca Sweet sendromu ve piyoderma gangrenozum tablolarının ülserasyon, artrit ve paterji pozitifliği bulguları gösterebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>117</sup>

## 2.7. Prognoz

BH'nda erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA-B51 pozitifliğinin kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir. Hastalıkta prognozu etkileyen en önemli faktörler göz, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum, derin ven trombozu veya anevrizma varlığıdır. Ayrıca hastaların uzun süreli ilaç kullanmalarına bağlı ilaç yan etkileri de prognozu önemli ölçüde etkilemektedir.<sup>5</sup>

## 2.8. Tedavi

BH'nın standart bir tedavi şeması bulunmamaktadır. Uygulanacak tedavi tutulan organın özelliğine ve klinik şiddetine, hastanın yaşına ve cinsiyetine göre değişmektedir. Tedavide temel hedef, inflamasyonun baskılanarak hastalığın kalıcı organ hasarına yol açmasını engellemektir.<sup>36,73</sup>

Hastalığın tedavisini temelde topikal ve sistemik tedavi yaklaşımları olarak ikiye ayırmak mümkündür. Ayrıca bazı komplikasyonlarda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulur.<sup>118</sup>

### 2.8.1. Topikal Tedavi

**Kortikosteroidler:** Hem oral hem de genital ülserler için özellikle ilk 5 günde kullanıldıklarında etkili olabilmektedirler. Mukoza lezyonlarında steroidin nazal sprey formu ve yapışkan baz (plastibaz) içindeki formları kullanılabilir. Plastibaz içerisinde %0,1 triamsinolon krem ya da triamsinolonun nazal spreyleri sık kullanılmaktadır. Prednizolon 5 mg tablet 20 ml su içerisinde günde 4 kez gargara şeklinde kullanılabilir. Potent topikal kortikosteroidli kremler genital ülserlerde etkilidir.

Ayrıca kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonlarının genital ülser ataklarının şiddetini azaltmada etkili olabileceği belirtilmektedir.<sup>118-120</sup>

**Antiseptikler:** Oral ülserlerin ağız florası ile ilişkisinden dolayı ağız hijyeni ülserlerin önlenmesinde çok önemlidir. Heksidin ve klorheksidin gargara ve sprej formunda antiseptik ve bakterisidal amaçlı kullanılmaktadır.<sup>118-121</sup>

**Antibiyotikler:** Antibiyotiklerden tetrasiklin ve sefalekssin lokal tedavide kullanılmaktadır. Tetrasiklin 250 mg kapsül 5 ml su içerisinde günde 4-6 kez ağız içinde 1-2 dk tutulma şeklinde uygulanabilir. Tetrasiklin antibakteriyel, antimikoplazmal ve antiviral etkilerinin yanında antiinflamatuvar olarak kemotaksisi de baskılamaktadır. Ancak 5 günden uzun süre kullanımında oral mukozal fungal infeksiyon riski artmaktadır.<sup>47,118</sup>

**Sükralfat:** Ülsere dokuya bağlanarak bariyer oluşturur, ayrıca yara iyileşmesini hızlandırır. Günde 4 kez 1 g/5 ml dozunda uygulanımı etkili bulunmuştur.<sup>118</sup>

**Anestezikler:** Bu amaçla lidokain (%2-5), mepivakain (%1,5), tetrakain (%0,5-1) jel veya mukozal merhemler günde 2-3 kez kullanılabilir. Daha çok oral ülserlerin yarattığı ağrı ve rahatsızlık hissini gidermede yardımcıdırlar.<sup>118,121</sup>

**Gümüş nitrat:** Son yıllarda %5'lik solüsyonları, pamuk uçlu çubuklarla uygulanmakta ve hastalarda daha az rahatsızlık hissi yaratması nedeni ile tercih edilmektedir.<sup>118</sup>

**Diğerleri:** Yara iyileşmesinde etkili granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF), lökotrien ve histamin antagonisti olan Amleksanoks tedavide etkili bulunmuştur. Eritema nodozum benzeri lezyonlar klasik eritema nodozum gibi tedavi edilebilir. Topikal olarak ıslak pansumanlar uygulanabilir. Papülopüstüler lezyonlar için ise antibakteriyel ilaçlar tek başına ya da kortikosteroidli kremlerle kombine edilerek kullanılabilir.<sup>119</sup>

### 2.8.2. Sistemik Tedavi

**Kortikosteroidler:** Sistemik kortikosteroidler, hemen hemen tüm deri ve mukoza belirtilerinde etkili olabilen bir seçenektir. İlacın başlangıç dozu 20-60 mg/gün arasında değişir ve en az 4 hafta süreyle tek başına ya da kolşisin, interferon vb. ilaçlarla kombine edilerek verilebilir.<sup>118</sup> Büyük damar tutulumunda ve nörolojik tutulumda pulse steroid veya 100 mg/gün gibi yüksek dozlarda kullanımı gerekebilir.<sup>71</sup>

**Kolşisin:** Kolşisin 1975'lerden beri özellikle mukokütanöz lezyonların kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>88,119,121</sup> BH'nda nötrofillerin kemotaksisi, fagositik aktivitesi ve serbest oksijen radikal üretimi artmıştır. Kolşisin BH'nda nötrofillerdeki kemotaksis aktivitesindeki artışı inhibe ederek ve artan süperoksit seviyelerini düşürmek için nötrofillerin süperoksitleri temizleme aktivitesini artırarak etki göstermektedir. Dozu günde 0,5-2 mg arasındadır. Oligoazospermi ve GİS şikayetleri (bulantı, kusma, diare) bilinen yan etkileridir.<sup>88,119</sup>

Çeşitli çalışmalarda antibiyotiklerin mukokütanöz belirtilerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Çalgüneri ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada kolşisin ve 1,2 MÜ benzatin penisilin kullanımının tek başına kolşisin kullanımına göre orogenital ülser ve eritema nodosum benzeri lezyonların sıklığında azalmaya ve iyileşme sürelerinde kısaltmaya neden olduğu bildirilmiştir.<sup>123</sup>

**Levamisol:** Bir antihelmintik olan levamisol, BH'nda immünomodülatör etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. Yan etkileri lökopeni ve agranülositozdur.<sup>118,123</sup>

**Azatiopürin:** 2,5 mg/kg/gün dozunda mukokütanöz bulguların sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır. Antiinflamatuvar etkisini hem hücrel hem de hücrel immüniteyi baskılayarak gösterir. Hepatoksisite ve kemik iliği depresyonu en önemli yan etkileridir.<sup>121-124</sup>

**Siklosporin:** Spesifik olarak T lenfosit inhibisyonu yapar. IL-1 ve IL-2 yapımını bloke eder. Özellikle nörolojik ve göz tutulumu ile seyreden BH'nda sıklıkla tercih edilmektedir. Mukokütanöz lezyonlarda da belirgin iyileşmeye yol açtığı belirtilmekte ancak ciddi yan etkileri nedeniyle (nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite ve

hemolitik üremik sendrom) dikkatle kullanılması önerilmektedir.<sup>118</sup> Siklosporinin 5 mg/kg/gün dozunda hastaların %75-80'inde oral ve genital ülser sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar ve tromboflebit sıklığında da azalma olduğu belirtilmiştir. Ayrıca böbrek fonksiyon testlerinde bozulma varsa (serum kreatinini %33 oranında yükselirse) dozun 2,5 mg/gün'e inilmesi önerilmiştir.<sup>125</sup>

**Metotreksat:** Ciddi mukokütanöz belirtilerde metotreksatın haftalık 7,5-20 mg dozlarda, 4 hafta ve üzeri kullanımında yararlı olduğu belirtilmektedir. Hamilelik ve laktasyonda kullanımı önerilmemektedir. Ciddi kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut infeksiyonlar, ülser ve böbrek yetmezliği önemli yan etkileri arasındadır.<sup>118-120</sup>

**Talidomid:** Seçici olarak monositlerden TNF- $\alpha$  sentezini inhibe eder, 100 mg/gün dozunda BH'nın oral ve genital ülserlerini hızla iyileştirir ve tedavi kesildikten sonra hastalık belirtileri kısa sürede nüks eder. Talidomidin yüzeysel gezici tromboflebiti tetikleyebileceğini göz önünde bulundurmak gerekir. Teratojeniktir. Periferik nöropati en sık gözlenen komplikasyondur.<sup>118-120,126</sup>

**İnterferon:** Antiviral ve immünomodülatör etkileri yanında BH'nda azalmış natural killer hücre aktivitesini artırarak ve IL-8'in vasküler endotel hücrelerince sentez ve sekresyonu inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Mukokütanöz belirtiler ve göz tutulumunda maksimum etkinliği tedavinin 1-4 ayları içerisinde saptanmıştır. Haftada 3 kez 3-9 MU arasında değişen dozlar önerilmektedir. Başlıca yan etkileri grip benzeri semptomlar (ateş, üşüme, baş ağrısı ve miyalji), bulantı, kusma, iştahsızlık, diare, kilo kaybı, kan tablosu değişiklikleri, karaciğer enzimlerinde geçici yükselme, depresyon ve psikozdur.<sup>118,120</sup>

**Tümör nekroze edici faktör (TNF)- $\alpha$  antagonistleri:** TNF- $\alpha$ 'nın etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab ve etanersept son yıllarda giderek artan sıklıkta BH'nın tedavisinde kullanılmaktadır. Etanersept ile yapılan 4 haftalık kontrollü bir çalışmada, haftada 2 kez 25 mg dozunda kullanılmış ve oral ülser, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlar üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. İnfliximab ise 3-5-10 mg/kg dozunda infüzyonla kullanılmış, 1-2 infüzyondan sonra

özellikle tromboflebit, papülopüstüler lezyonlar ve orogenital ülserlerde hızla iyileşme ve atak sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir. Etanercept ile özellikle deri ve mukoza tutulumunda kontrol sağlansa da bu etkinin infliximab kadar belirgin olmadığı vurgulanmaktadır.<sup>73,127</sup>

**Diğerleri:** Rebamipid, dapson, pentoksifilin, azitromisin ve takrolimus'da kullanılabilir.<sup>119</sup>

**Cerrahi tedavi:** Barsak perforasyonu, fistül oluşumu, arteriyel anevrizma ve büyük damar obstrüksiyonu gibi durumlarda ihtiyaç duyulabilmektedir.<sup>128</sup>

## 2.9. Akut Faz Cevabı

İnfeksiyonlar, doku hasarı, inflamatuvar olaylar ve bazı malign hastalıklar, organizmayı bu hasara veya inflamasyona karşı korumak için saatler veya günler içinde ortaya çıkan sistemik bir cevaba yol açarlar. Bu cevapta karakteristik metabolik değişiklikler daha çok karaciğer protein sentezi ile ilgilidir. Fakat diğer pek çok sistemde de değişiklikler olur. Bu sistemik değişiklikler nörolojik, immünolojik, hematolojik ve endokrinolojik olabilir. Doku hasarı veya inflamasyondan kısa süre sonra gelişen bu değişikliklere akut faz cevabı, bu dönemde karaciğerde sentezlenen ve sentezlerinde artma veya azalma gözlenen proteinlere de akut faz reaktantları veya proteinleri denir.<sup>129</sup> Miktarları artanlara pozitif akut faz proteinleri (CRP, ferritin, fibrinojen vs.), azalanlara ise negatif akut faz proteinleri (albumin, prealbumin, transferin vs.) denir.<sup>130</sup>

Akut faz cevabının başlaması ve progresyonunda en önemli rol doku makrofajları ve kan monositlerindedir. İnflamasyon ya da doku hasar alanından kalkan ve ilgili merkezlere ulaşarak, akut faz cevabının başlatılmasından asıl sorumlu araçlar ise bu monositler ve makrofajlardan salgılanan çok sayıda farklı inflamatuvar mediatörler ve glukokortikoidlerdir.<sup>131</sup>

Uzun yıllardan bu yana ESH ölçümleri ve CRP düzeyi inflamasyon varlığının gösterilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. ESH'nın çok değişik faktörlerden etkilenmesi sebebiyle akut faz cevabının gösterilmesinde günümüzde hem yaygın olarak

kullanılabilirliği hem de güvenilirliği sebebiyle CRP ölçümleri en önemli gösterge olmaktadır.<sup>131</sup>

### 2.9.1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

ESH, akut faz yanıtını değerlendirmede sıklıkla başvurulanan basit ve pahalı olmayan bir testdir. Eritrositlerin çökme hızını yansıtır ve mm/saat cinsinden değerlendirilir. Kadınlarda biraz daha yüksek olmak üzere, üst sınır erkeklerde 15 mm/saat, kadınlarda 20 mm/saattir. Enfeksiyonlar, tümöral, vasküler ve otoimmün hastalıklar, gammopatiler, gebelik, cinsiyet, ilaçlar ESH'ni etkiler. Yaşla birlikte de artış gösterir.<sup>132</sup>

İnflamasyon sırasında fibrinojen düzeyinin yavaş artmasına bağlı olarak ESH geç yükselir ve fibrinojenin yarılanma ömrünün uzunluğu sebebiyle inflamasyon sonlandıktan sonra da bir süre daha yüksek kalmaya devam eder.<sup>133</sup>

ESH tayini CRP gibi, doku hasarına yol açan inflamatuvar olayları izlemede, spesifik nedenin belirsiz olduğu durumlarda organik hasarı (inflamasyon) gösteren, nonspesifik bir test olarak kullanılmaktadır. Bu test CRP pozitifleşmesinden daha geç (24-48 saat sonra) patolojik olur ve onun negatifleşmesinden daha sonra normale döner.<sup>134</sup>

### 2.9.2. C-Reaktif Protein (CRP)

CRP bu ismi, Streptococcus Pneumoniae'nın C- polisakkaridini presipite edebildiği için almıştır. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. CRP ölçümü özgül olmayan, inflamasyonu gösteren bir test olmasına karşın, bazı hastalıkların tanısında, riskinin belirlenmesinde ve izlenmesinde çok önemlidir. CRP her biri 206 aminoasitten oluşan, birbirine nonkovalen şekilde bağlı beş adet alt üniteden (protomeren) meydana gelir.<sup>135</sup>

Sağlıklı genç bireylerde serum CRP düzeyi ortalama 0.5-1.0 mg/L'dir. Yaşlanma ile CRP'nin normal kişilerdeki ortalama değeri 2.0 mg/L'ye çıkar. CRP kadınlarda

erkeklerden biraz daha yüksektir. Sağlıklı bireylerin %90'da CRP<3.0 mg/L olarak saptanır.<sup>136</sup> CRP inflamasyonu çok iyi kantite eder. Dolaşımdaki CRP'nin hemen tamamı hepatositlerden salgılanır. İnflamasyondan sonra kısa sürede yükselmeye başlayıp, 6 saat sonra CRP düzeyi >5 mg/L olur. CRP 48 saatte maksimuma ulaşır. CRP'nin yarı ömrü 19 saat kadardır.<sup>137</sup>

CRP, enfeksiyonun, travmanın, inflamatuvar, romatizmal ve malign hastalıkların yol açtığı inflamasyonu en iyi gösteren testtir.<sup>135</sup>

## 2.10. Lipidler ve Lipoproteinler

Plazmadaki temel lipidler kolesterol, trigliserid ve fosfolipidlerdir. Bu lipidler yalnız başına suda çözünmeyen ve plazmada çözünmüş olarak taşınamayan bileşiklerdir. Plazmada özel apoproteinler ile birleşerek oluşturdukları çözünmüş lipoprotein (lipid-protein kompleksi) partikülleri halinde bulunurlar.<sup>138,139</sup>

Lipoproteinlerin genel yapısı, hidrofob lipidlerin (trigliseridler ve kolesterol esterleri) birçoğunu kapsayan bir çekirdek protein, serbest kolesterol ve fosfolipidlerden oluşan bir yüzey tablosundan meydana gelen küresel bir partikül şeklindedir.<sup>138,139</sup>

Lipoprotein molekülündeki lipid ve apoprotein molekülleri stabil bir kompleks oluştururlar. Apoproteinlerin yapı ve fonksiyon farkı gösteren çeşitli tipleri belirlenmiştir. Bunlar Apo A-I, A-II, A-III, ApoB-48, B-100, ApoC-I, C-II, ApoD ve ApoE'dir. Lipid düzeyleri yemek zamanlarına göre, trigliseridler için önemli derecede, total kolesterol ve HDL için daha az önemli olmak üzere, günlük değişimler gösterir. Bu nedenle özellikle trigliserid düzeyi son yemekten 12 saat sonra alınan kan numunelerinde çalışılır.<sup>138-140</sup>

**Kolesterol:** Kolesterol insanda hem serbest, hem de uzun zincirli yağ asitlerinden biri ile esterleşmiş olarak bulunur.<sup>138</sup> Vücuttaki kolesterolün %90'ı karaciğer ve barsaklar tarafından sentez edilir. Kolesterol sentez edildiği zaman lipoproteinler olarak bilinen kompleksler içinde ve spesifik apoproteinler ile birlikte dolaşım içine salınır. Esas olarak kolesterol esterifikasyonu damarlar içinde olur.<sup>139</sup>

Plazma kolesterol değeri trigliseridten farklı olarak yağlı bir yemek sonrası akut yükselme göstermez. Plazma ya da serum kolesterol konsantrasyonu yüksekliğinin koroner kalp hastalıkları (KKH) riskini artırdığı gösterilmiştir.<sup>141</sup>

**Trigliseridler (TG):** Gliserolün yağ asidi esterleridir. Diyetle alınan gliserol esterlerinin çoğunu ve dokulardaki yağ deposunun %95'ini trigliseridler meydana getirir.<sup>138</sup> Trigliseridlerin sindirimi duodenum ve proksimal ileumda olur. Lipazlar ve safra asitlerinin aktivitesi ile trigliseridler gliserol ve yağ asitlerine hidrolize olurlar. Absorbsiyondan sonra epitelyal hücrelerde tekrar sentez edilerek şilomikronları oluşturur. Diyet trigliseridleri, absorbe edilerek 24 saat içinde kandan temizlenir. Bu nedenle kanda açlıkta ölçülen trigliserid değerleri endojen trigliserid değerini gösterir. Endojen yağ asitlerinden türeyen trigliseridler, karaciğerde sentez edilir ve kana VLDL olarak salgılanırlar.<sup>139</sup>

Yüksek trigliserid değerleri, plazmadaki kalıntı partiküllerinin miktarını fazlaştıran ve hiperkoagülabileiteye yol açarak koroner kalp hastalığı riskini artırmaktadır.<sup>141</sup>

### **Lipoprotein tipleri:**

Plazmada elektriksel yükleri, dansiteleri, molekül büyüklükleri, kolesterol, trigliserid ve fosfolipid oranları farklı olan başlıca beş tip lipoprotein partikülü bulunur.<sup>138</sup>

**Şilomikronlar:** Besin kaynaklı trigliseridleri taşıyan en büyük moleküllu lipoproteinlerdir. Kitlesinin %84 kadarını trigliseridler, %5'e yakın kısmını kolesterol (%98-99 lipid ve %1-2 proteinden oluşmaktadır) oluşturur.<sup>130</sup> Normal kişilerde aç iken alınan kanda şilomikron bulunmaz.<sup>139</sup>

**Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL):** %50 oranında endojen trigliserid ve %24 oranında kolesterol, %10-15 proteinden oluşmaktadır. Büyük kısmı karaciğerde serbest yağ asitleri ile gliserolün esterleştirilmesi ve Apo B-100 ile kombine edilmeleri suretiyle oluşturulur.<sup>138,140</sup>

Diyette fazla karbonhidrat alınması VLDL yapımını artırır. Dokudaki kapillerlerden geçerken yapılarındaki trigliseridlerin lipoprotein lipaz tarafından hidroliz edilerek parçalanması sonucu IDL üzerinden LDL'ye dönüşürler.<sup>139</sup>

**Orta dansiteli lipoproteinler (IDL):** Karaciğerden kana salıverilen VLDL'nin dokularda kapillerlerden geçerken lipoliz sonucu LDL'ye dönüşümü esnasında oluşan kısa ömürlü ara metabolitler olup LDL prekürsörüdürler.<sup>139</sup>

**Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL):** VLDL'den dönüşüm sonucu oluşan daha küçük molekül ağırlıklı lipoproteinlerdir. %75'i lipid (%35 kolesterol ester, %10 serbest kolesterol, %10 trigliserid, %20 fosfolipid) ve %25'i proteinden oluşmaktadır. Plazmadaki en önemli kolesterol taşıyıcısıdır. Plazmadaki total kolesterolün %60-75'i bu fraksiyon içindedir. Eser miktardaki Apo E dışında bu partikülde var olan tek protein Apo B-100'dür.<sup>139</sup>

Karaciğer ve diğer bazı hücrelerde katabolize edilmek suretiyle kandan uzaklaştırılır. Katabolize eden hücrelerin sitoplazma membranları üzerinde LDL reseptörleri bulunur.<sup>138</sup>

Plazmadaki LDL düzeyi ve LDL/HDL oranı ile ateroskleroz ve Koroner Kalp Hastalığı (KKH) gelişimi arasında yakın bir ilişki vardır. Plazma LDL düzeyinin normal olarak 130 mg/dl nin altında olması gerekir. 130-150 mg/dl değerleri arası ise sınırda yüksek LDL değeri olarak kabul edilir ve bu son durumda KKH veya onunla ilgili risk faktörleri yoksa diyet tedavisine gerek yoktur. LDL düzeyinin 160 mg/dl'nin üzerinde olması daima patolojiktir ve özellikle ateroskleroz ve onunla ilişkili KKH gelişimi için bir risk faktörüdür.<sup>141</sup>

**Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL):** En küçük molekül olan ve yüksek oranda protein içeren lipoproteinlerdir. %50 lipid (%25 fosfolipid,%15 kolesterol, %5 trigliserid) ve %50 protein içerir. Plazmadaki kolesterolün %20-25'ini taşırlar. HDL'nin başlıca apoproteinleri Apo(a)-I, Apo(a)-II ve daha küçük miktarda Apo-C ve Apo-E dir. HDL'ler trigliseridlerin ve kolesterolün plazmadan temizlenmesinde, kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar.<sup>130</sup> Plazmada HDL düzeyinin 35 mg/dl altında olması, ateroskleroz ve onunla ilişkili olan

KKH için bir risk faktörüdür. Bu değerin 60 mg/dl veya daha yüksek olması KKH'na karşı koruma sağlar.<sup>139,141</sup>

Plazma HDL düzeyi ile trigliserid düzeyi arasında ters orantı vardır. Trigliserid düzeyi yükselince HDL trigliseridden zenginleşir, hepatik trigliserid lipaz tarafından yıkımı artar ve düzeyi azalır.<sup>139</sup>

### 2.11. Lipoprotein (a) (Lp (a)):

İlk defa 1963 yılında Kare Berg tarafından tanımlanmıştır. Apolipoprotein B-100 (Apo B-100) molekülüne disülfid bağı ile kovalent bağı olan glikoprotein yapısında Apo (a) molekülü içeren bir lipoproteindir.<sup>15</sup> Bir yandan plazminojene; öte yandan lipid içeriği, yapısında Apo B-100 bulunması ve LDL reseptörüne bağlanması ile LDL'ye benzer. LDL'den farkı Apo (a) molekülü içermesidir. Lp (a), LDL ve HDL dansiteleri arasında dansiteye sahiptir. LDL ve Apo (a)'nın bağımsız olarak sekrete edilebileceği ve serumda birleşerek Lp (a) oluşturduğu varsayılmaktadır. Lp (a)'nın yapısal ve metabolik özellikleri, bu lipoprotein molekülünün hem aterojenik, hem trombotik etkili olmasına neden olmaktadır.<sup>1,16-25,142,143-146</sup>

Lp (a)'nın, plazminojenin endotel hücrelerindeki plazminojen reseptörlerine bağlanmasını inhibe ettiği ve fibrinolizi suprese ederek trombogenezi ve dolayısıyla ateroskleroza kolaylaştırdığı tespit edilmiştir.<sup>1,16,146,147</sup> Lp (a), plazminojene olan benzerliğinden dolayı aterotrombotik özelliğe de sahiptir. İn vitro deneyler Lp (a)'nın fibrinolitik kaskadın birçok basamağını etkilediğini göstermiştir.<sup>23,148</sup> Lp (a)'nın yüksek konsantrasyonu plazminojenin endotel hücrelere, mononükleer hücrelere, trombositlere bağlanmasını azaltır.<sup>1,21,80,144</sup>

Lp (a), fibrin ve endotel yüzeyindeki plazminojen reseptörlerine bağlanmak için plazminojen ile yarışabilir ve doku plazminojen aktivatorü (t-PA) tarafından plazminojen aktivasyonu ve trombositten zengin trombüsün lizisini engelleyebilir. Uzamış fibrinolizde aterosklerotik lezyonun progresyonunu sağlar. Lp (a)'nın aynı zamanda fibrinolitik sistemle olan ilişkisi sonucu protrombotik etkileri de vardır.<sup>16,80,145,147</sup> Fibrinoliz fibrin pıhtılarının eliminasyonunu kolaylaştırarak trombotik olayların önlenmesinde önemli rol oynar. Plazmin anahtar enzimdir. Çözünmez fibrini

    nebilir parçalara böler. Plazmada plazmin inaktif bir zimojen olan plazminojen şeklinde bulunur. Plazminojenin aktif plazmine d n  ebilmesi için fibrin ba ının t-PA tarafından yıkılması gerekir. Plazminojenle yapasal benzerliği olması nedeniyle Lp (a), fibrinolizin hem hücresel komponentleriyle hem de protein kofaktörleri ile etkile ebilir. Lp (a)'nın immobilize fibrinojen ve fibrine ba lanması, plazminojenin bunlara ba lanmasını engeller.<sup>16,80,149</sup>

Lp (a)'nın normal seviyesi <30 mg/dl kabul edilmektedir. Plazma düzeyleri kişiden kişiye de i mekte ve büyük oranda genetik olarak belirlenmektedir. Lp (a) düzeyi, çevresel faktörler, ya , cinsiyet ya da lipid düşürücü ilaçlarla anlamlı olarak etkilenmez. 30 mg/dl  zerindeki Lp (a) düzeylerinin koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı için risk faktörü olduğu epidemiyolojik çalışmalarda bulunmuştur.<sup>1,28,80</sup> Lp (a)'nın aterojen etkilerini doku faktör yolu inhibitörünü baskılayarak ve proinflamatuvar reaksiyonlarda kritik rol oynayarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir.  alı malar Lp (a)'yı bir yandan aterom plağının büyümesinden, bir yandan da plak yırtılmasından sonraki akut trombotik olaydan sorumlu tutmaktadır.<sup>142,149</sup>

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Aralık 2009 - Mayıs 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran veya kliniğinde yatan, Uluslararası Çalışma Grubunun BH tanı kriterlerine göre ilk kez tanı alan veya kontrolleri devam eden 50 Behçet hastası alındı.

Hastaların yaşları 18-59 arasında olup, ortalamaları  $32.9 \pm 9.2$  yıldır. Çalışmaya alınan BH'nın 31'i kadın, 19'u erkekti. Kontrol grubu olarak ise hasta yakınları veya hastane personeli olan hiçbir yakınması olmayan sağlıklı ve gönüllü 50 kişi alındı. Kontrol grubunun yaşları 18-63 arasında olup, ortalamaları  $35.2 \pm 11.4$  yıldır. Kontrol grubunun ise 28'i kadın, 22'si erkekti.

Hastalardan ayrıntılı bir anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar sistem tutulumlarını değerlendirmek üzere, ilgili branş doktorları tarafından konsülte edildi ve muayeneleri yapıldı. Vasküler tutulum düşünülen hastalarda tanı, renkli doppler ultrasonografi (RDUSG) ile kondu. Her hastaya ve kontrol grubuna standart bir form hazırlanarak (Ek-1) bilgi ve bulguları kaydedildi.

Oral aftların mevcudiyetinde ve oral aft yokluğunda ise iki organ tutulumu (göz bulguları, vasküler lezyonlar, eklem bulguları, deri lezyonları) olan olgular aktif Behçet hastası olarak değerlendirildi.

Hastalara ve kontrol grubundaki kişilere çalışmanın amacı ve içeriği anlatıldı. Çalışmaya dahil olmak için bilgilendirilmiş olur formu imzalatılarak onayları alındı. Lp (a) düzeylerini etkilediği bilinen nikotinik asid, neomisin, stanozolol, N-asetil sistein, beta blokerler, östrojen kullanım öyküsü bulunanlar ve antilipidemik ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrol grubundan bakılacak parametreler için kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası alınarak, ilgili tüplere konuldu.

ESH, Alifax markalı cihazlarla otomatik yöntem ile mm/saat cinsinden hesaplanarak çalışıldı.

Lp (a) ve CRP, Dodebehring BN II markalı cihaz ile nefelometrik yöntemle çalışıldı. Lp(a) için N Latex Lp (a) Reagent kiti, CRP için ‘Cardio Phase hs CRP’ kiti kullanıldı.

HDL, LDL, TG ve T.Kolesterol ölçümleri, Cobas 6000 marka otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle, uygun kitler kullanılarak çalışıldı.

Lp (a) için biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 10 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek ayrıldı ve ayrılan serum ependorf tüplerinde ölçüm zamanına kadar -80 °C’de saklandı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi ‘SPSS 15.0 for windows’ paket programı kullanılarak nonparametrik Mann Whitney-U ve spearman korelasyon testleri ile yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak gösterildi.  $p<0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Aralık 2009 - Mayıs 2010 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran veya kliniğinde yatan, Uluslararası Çalışma Grubunun BH tanı kriterlerine göre ilk kez tanı alan veya kontrolleri devam eden 50 Behçet hastası alındı.

Hastaların yaşları 18-59 arasında olup, ortalamaları  $32.9 \pm 9.2$  yıldır. Çalışmaya alınan BH'nın 31'i kadın, 19'u erkekti. Kontrol grubu olarak ise hasta yakınları veya hastane personeli olan hiçbir yakınması olmayan sağlıklı ve gönüllü 50 kişi alındı. Kontrol grubunun yaşları 18-63 arasında olup, ortalamaları  $35.2 \pm 11.4$  yıldır. Kontrol grubunun ise 28'i kadın, 22'si erkekti.

Hastalardan ayrıntılı bir anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar sistem tutulumlarını değerlendirmek üzere, ilgili branş doktorları tarafından konsülte edildi ve muayeneleri yapıldı. Vasküler tutulum düşünülen hastalarda tanı, renkli doppler ultrasonografi (RDUSG) ile kondu. Her hastaya ve kontrol grubuna standart bir form hazırlanarak (Ek-1) bilgi ve bulguları kaydedildi.

Oral aftların mevcudiyetinde ve oral aft yokluğunda ise iki organ tutulumu (göz bulguları, vasküler lezyonlar, eklem bulguları, deri lezyonları) olan olgular aktif Behçet hastası olarak değerlendirildi.

Hastalara ve kontrol grubundaki kişilere çalışmanın amacı ve içeriği anlatıldı. Çalışmaya dahil olmak için bilgilendirilmiş olur formu imzalatılarak onayları alındı. Lp (a) düzeylerini etkilediği bilinen nikotinik asid, neomisin, stanozolol, N-asetil sistein, beta blokerler, östrojen kullanım öyküsü bulunanlar ve antilipidemik ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrol grubundan bakılacak parametreler için kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası alınarak, ilgili tüplere konuldu.

ESH, Alifax markalı cihazlarla otomatik yöntem ile mm/saat cinsinden hesaplanarak çalışıldı.

Lp (a) ve CRP, Dodebehring BN II markalı cihaz ile nefelometrik yöntemle çalışıldı. Lp(a) için N Latex Lp (a) Reagent kiti, CRP için 'Cardio Phase hs CRP' kiti kullanıldı.

HDL, LDL, TG ve T.Kolesterol ölçümleri, Cobas 6000 marka otoanalizörde spektrofotometrik yöntemle, uygun kitler kullanılarak çalışıldı.

Lp (a) için biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri 10 dakika bekletildikten sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek ayrıldı ve ayrılan serum ependorf tüplerinde ölçüm zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi 'SPSS 15.0 for windows' paket programı kullanılarak nonparametrik Mann Whitney-U ve spearman korelasyon testleri ile yapıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  SD olarak gösterildi.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji kliniğinde yatan veya polikliniğine Aralık 2009 - Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran 31'i kadın, 19'u erkek toplam 50 hasta üzerinde yapıldı. Hastalarımızın yaşları 18-59 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları  $32.9 \pm 9.2$  idi. Kontrol grubunun yaşları 18-63 yıl arasında olup, ortalaması  $35.2 \pm 11.4$  idi. Hastalarımızın hastalık süresi 1 ay ile 20 yıl arasında değişiyordu. Hastalık sürelerinin ortalaması ise  $5.6 \pm 4.5$  yıl idi. Çalışmaya alınan Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışma ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo-3'de gösterilmiştir.

**Tablo-3: Çalışma ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları**

|                                   | <b>Tüm Behçet<br/><u>Hastaları</u></b> | <b>Aktif Behçet<br/><u>Hastaları</u></b> | <b>İnaktif Behçet<br/><u>Hastaları</u></b> | <b>Kontrol<br/><u>Grubu</u></b> |
|-----------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Sayı</b>                       | 50                                     | 27                                       | 23                                         | 50                              |
| <b>Cinsiyet<br/>(Kadın/Erkek)</b> | 31/19                                  | 12/15                                    | 19/4                                       | 28/22                           |
| <b>Yaş ortalaması</b>             | $32.9 \pm 9.2$                         | $33.1 \pm 7.8$                           | $32.6 \pm 10.8$                            | $35.2 \pm 11.4$                 |
| <b>Yaş aralığı</b>                | 18-59                                  | 18-45                                    | 20-59                                      | 18-63                           |

Çalışma grubundaki Behçet hastalarının ortalama başlangıç yaşı 15 ile 39 arasında değişmekte olup ortalaması  $27.3 \pm 6.7$  yıl olarak tespit edildi. Erkek ve bayan hastaların hastalık başlangıç yaş ortalamaları sırasıyla  $27.5 \pm 4.5$ ,  $27.1 \pm 7.9$  olup cinsiyet açısından ortalama başlangıç yaşları arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

50 Behçet hastamızın 27'sinde (%54) ikisi major, diğerlerinde ise minör oral aftlar saptandı. Olgularımızın biri erkek, beşi kadın olmak üzere altısında (%12) genital ülser mevcuttu. Genital ülserler erkek hastamızda skrotumda, kadın hastalarımızda labiumlar ve vajende yerleşmekteydi.

11 olguda diz, dört olguda ayak bilekleri, iki olguda el bilekleri, bir olguda da dirsek eklemine daha fazla olmak üzere toplam 18 hastamızda (%36) artralji mevcuttu ve bu hastaların dördünde hastalık inaktif. Olgularımızdan sadece birinde sol dizde aktif artritis tespit edildi.

14 hastamızda (%28) göz patolojisi saptandı. Bunlardan dokuz olguda aktif üveit, beş olguda geçirilmiş arka üveit mevcuttu. Aktif olguların yedisinde arka üveit, ikisinde ön üveit tespit edildi. Bu hastaların 11'inde bilateral, ikisinde sol, birinde de sağ gözde tutulum mevcuttu. Bu 14 olgumuzun ikisinde daha önceki üveit ataklarına bağlı vizyon kaybı vardı.

Hastaların toplam 17'sinde (%34) deri lezyonları mevcuttu. Bunların 14'ünde (%28) papülopüstüller lezyonlar, pseudofolikülit ve akne benzeri lezyonlar görülürken, bu hastaların üçü inaktif dönemdeydi ve üç olguda da alt ekstremitelerde eritema nodozum benzeri lezyonlar saptandı.

Yapılan paterji testi olgularımızın 15'inde (%30) pozitif olarak değerlendirildi ve bu hastalardan ikisi inaktif dönemdeydi.

15 olgumuzun (%30) dördünde aktif, altısında geçirilmiş yüzeysel tromboflebit, iki hastada aktif, üç hastada da subakut evre derin ven trombozu (DVT) tespit edildi. Trombotik komplikasyonlu hastalarımızın dokuzu (%60) erkek, altısı (%40) kadın idi.

Diğer sistemik tutulumlar olan kardiyak, nörolojik, gastrointestinal ve genitoüriner sistem tutulumu hastalarımızın hiçbirinde yoktu. Yedi (%14) hastamızda ise birinci derece yakınlarında olmak üzere ailede BH öyküsü mevcuttu.

Hastalarımızda en fazla görülen bulgu oral aft (%54), en az görülen ise artrit (%2).

Çalışma grubundaki hastaların klinik bulguları Tablo-4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Behçet hastalarımızda saptanan klinik bulguların dağılımı

|                        | Tüm Behçet Hastaları(n=50) | Aktif Behçet hastaları(n=27) | İnaktif Behçet hastaları(n=23) |
|------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Oral aft               | 27(%54)                    | 27(%54)                      | ----                           |
| Genital ülser          | 6(%12)                     | 6(%12)                       | ----                           |
| Üveit                  | 14(%28)                    | 9(%18)                       | 5(%10)                         |
| Artralji               | 18(%36)                    | 14(%28)                      | 4(%8)                          |
| Artrit                 | 1(%2)                      | 1(%2)                        | ---                            |
| Paterji pozitifliği    | 15(%30)                    | 13(%26)                      | 2(%4)                          |
| Eritema nodozum        | 3(%6)                      | 3(%6)                        | ---                            |
| Diğer deri lezyonları* | 14(%28)                    | 11(%22)                      | 3(%6)                          |
| Tromboflebit           | 10(%20)                    | 4(%8)                        | 6(%12)                         |
| DVT                    | 5(%10)                     | 5(%10)                       | ---                            |

\*Papülopüstüler lezyonlar, pseudofolikülitis ve akneform lezyonlar

Tüm Behçet hastalarımızın eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 3-46 mm/saat arasında olup, ortalamaları  $20.56 \pm 13.2$  idi. Kontrol grubumuzun ise 2-37 mm/saat olup, ortalaması  $15.18 \pm 10.61$  idi. Hasta grubunun C-reaktif protein (CRP) değerleri 0.3-4.7 mg/dl arasında olup, ortalaması  $0.84 \pm 0.91$  olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise CRP değerleri 0.3-1,6 mg/dl arasında olup, ortalaması  $0.42 \pm 0.29$  idi. Behçet olgularımızın Lp (a) değerleri 10-85 mg/dl arasında olup, ortalaması  $21.76 \pm 13.2$  idi. Kontrollerimizin Lp (a) değerleri ise 10-58 mg/dl arasında olup, ortalaması  $16.92 \pm 12.77$  olarak hesaplandı.

Tüm Behçet hastalarımızın ESH, CRP ve Lp (a) düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $p=0.02$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ).

Çalışma ve kontrol grubumuzun ortalama ESH, CRP, Lp (a), HDL, LDL, TG, T.Kolesterol düzeyleri tablo 5’de gösterilmiştir.

**Tablo-5:** Behçet Hastaları ile Kontrol grubunun ortalama ESH, CRP, Lp (a), HDL, LDL, TG, T.Kolesterol düzeyleri

|                     | <b>Behçet hastaları<br/>(n=50)</b> | <b>Kontrol grubu<br/>(n=50)</b> | <b>P</b> |
|---------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------|
| <b>ESH</b>          | 20.56 ± 13.20                      | 15.18 ± 10.61                   | p=0.02   |
| <b>CRP</b>          | 0.84 ± 0.91                        | 0.42 ± 0.29                     | p=0.000  |
| <b>Lp (a)</b>       | 21.76 ± 13.20                      | 16.92 ± 12.77                   | p=0.000  |
| <b>HDL</b>          | 52,50 ± 17,38                      | 48,78 ± 16,43                   | p=0.29   |
| <b>LDL</b>          | 110,74 ± 32,22                     | 97,08 ± 25,99                   | p=0,04   |
| <b>TG</b>           | 113,90 ± 45,27                     | 144,92 ± 80, 71                 | p=0,051  |
| <b>T.Kolesterol</b> | 181,18 ± 41,97                     | 163,18 ± 37,80                  | p=0,054  |

Aktif ve inaktif Behçet hastalarımız ile kontrol grubunun ESH, CRP, Lp (a) değerleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

**Tablo-6:** Aktif ve inaktif Behçet hastaları ve kontrollerin ortalama ESH, CRP, Lp (a) değerleri

|               | <b>Aktif Behçet<br/>hastaları (n=27)</b> | <b>İnaktif Behçet<br/>hastaları (n=23)</b> | <b>Kontrol grubu<br/>(n=50)</b> | <b>P*</b>                                                                 |
|---------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>ESH</b>    | 22,03 ± 9,16                             | 18,82 ± 6,49                               | 15,18 ± 10,61                   | P <sub>1</sub> = 0,16<br>P <sub>2</sub> = 0,02<br>P <sub>3</sub> = 0,2    |
| <b>CRP</b>    | 1,18 ± 1,13                              | 0,44 ± 0,17                                | 0,42 ± 0,29                     | P <sub>1</sub> = 0.000<br>P <sub>2</sub> = 0.000<br>P <sub>3</sub> = 0.08 |
| <b>Lp (a)</b> | 28,77 ± 14,4                             | 13,52 ± 3,43                               | 16,92 ± 12,77                   | P <sub>1</sub> = 0.000<br>P <sub>2</sub> = 0.000<br>P <sub>3</sub> = 0.33 |

\* Her satırda belirtilen p değerleri (p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub>) o satırdaki parametre için geçerlidir. P<sub>1</sub>: Aktif ve inaktif Behçet hastaları için, P<sub>2</sub>: Aktif Behçet hastaları ve kontroller için, P<sub>3</sub>: İnaktif Behçet hastaları ve kontroller için verilmiştir.

Aktif ve inaktif Behçet hastalarının ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.16$ ). ESH değerleri için sadece aktif Behçet hastaları kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.02$ ).

CRP değerleri için aktif grup, inaktif grup arasında ve aktif grup ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.000$ ). İnaktif Behçet hastaları ile kontroller arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.08$ ).

Lp (a) değerlerinde ise aktif Behçet hastaları ve kontroller arasında ve aktif grup ile inaktif grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.000$  ve  $p=0.000$ ) İnaktif grupla kontroller arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.33$ ).

Tromboz (+) grup, Tromboz (-) grup ve Kontrol grubunun ortalama Lp (a), HDL, LDL, TG, T.Kolesterol değerleri Tablo- 7’de gösterilmiştir.

**Tablo-7:** Tromboz (+) grup, tromboz (-) grup ve kontrol grubunun ortalama Lp (a), HDL, LDL, TG, T.Kolesterol değerleri:

|                     | <b>Tromboz (+)</b>        | <b>Tromboz (-)</b>        | <b>Kontrol grubu</b> | <b>P*</b>                                                                |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                     | <b><u>grup (n=15)</u></b> | <b><u>grup (n=35)</u></b> | <b><u>(n=50)</u></b> |                                                                          |
| <b>Lp (a)</b>       | 37,26 ± 24,16             | 27,62 ± 9,47              | 16,92 ± 12,77        | P <sub>1</sub> = 0,3<br>P <sub>2</sub> = 0,000<br>P <sub>3</sub> = 0,000 |
| <b>HDL</b>          | 47,06 ± 23,51             | 54,82 ± 13,75             | 48,78 ± 16,43        | P <sub>1</sub> = 0,08<br>P <sub>2</sub> = 0,16<br>P <sub>3</sub> = 0,03  |
| <b>LDL</b>          | 107,4 ± 30,09             | 112,17 ± 33,41            | 97,08 ± 25,99        | P <sub>1</sub> = 0,75<br>P <sub>2</sub> = 0,23<br>P <sub>3</sub> = 0,06  |
| <b>TG</b>           | 116,26 ± 46,12            | 112,88 ± 45,55            | 144,92 ± 80,71       | P <sub>1</sub> = 0,89<br>P <sub>2</sub> = 0,21<br>P <sub>3</sub> = 0,07  |
| <b>T.Kolesterol</b> | 174,8 ± 45,15             | 183,91 ± 40,9             | 163,18 ± 37,8        | P <sub>1</sub> = 0,61<br>P <sub>2</sub> = 0,4<br>P <sub>3</sub> = 0,04   |

\* Her satırda belirtilen p değerleri (p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub>) o satırdaki parametre için geçerlidir. P<sub>1</sub>: Aktif ve inaktif Behçet hastaları için, P<sub>2</sub>: Aktif Behçet hastaları ve kontroller için, P<sub>3</sub>: İnaktif Behçet hastaları ve kontroller için verilmiştir.

Tüm Behçet hastalarının lipid parametrelerinde (HDL, LDL, TG, T.Kolesterol) kontrollere göre sadece LDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (LDL için  $p=0.04$ , diğerleri için  $p>0.05$ ).

Trombotik komplikasyonu olan hastalar (tromboz (+) grup) ile trombotik komplikasyonu olmayan hastalar (tromboz (-) grup) arasında HDL, LDL, TG, T.Kolesterol ve Lp(a) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (HDL, LDL, TG, T.Kolesterol için  $p>0.05$ , Lp(a) için  $p=0.3$ ).

Tromboz (+) grup ile kontroller arasında sadece Lp (a) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.000$ ). Lipid parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

Tromboz (-) grupla kontrol grubu arasında Lp (a), HDL ve T.Kolesterol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.03$  ve  $p=0.04$ ).

Diğer çalışılan parametrelerin hiçbirisiyle Lp (a) arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

BH, arter ve venlerin sistemik vaskülit ile karakterize genç erişkinlerin kronik multisistemik bir hastalığıdır. Klasik belirti üçlüsünde tekrarlayıcı orogenital ülserler ve hipopiyonlu üveit yer almakta ayrıca multisistemik doğasından dolayı eklem, GİS, kardiyovasküler, solunum, SSS ve diğer organ tutulumları da görülebilmektedir.<sup>1,3,47</sup>

BH etiyolojisinde genetik yatkınlık, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar suçlanmakta ve hastalığın immünoinflamatuvar olaylar sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir. Ancak hastalığın etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.<sup>86</sup>

Cinsiyet dağılımı ile ilgili çalışmalar farklılık göstersede BH genellikle her iki cinsiyeti eşit oranda etkiler.<sup>5,33</sup> Bizim çalışma grubumuzdaki 50 Behçet hastasının 31'i kadın, 19'u erkekti.

Hastalığın daha çok genç erişkinlerde, özellikle 20-40 yaş arasında görüldüğü bildirilmekle birlikte erken ve geç başlangıçlı olgular da görülmektedir.<sup>5,86</sup> Çalışma grubumuzda 50 Behçet hastasının ortalama başlangıç yaşı  $27.3 \pm 6.7$  yılıdır. Erkek ve bayan hastaların hastalık başlangıç yaş ortalamaları sırasıyla  $27.5 \pm 4.5$ ,  $27.1 \pm 7.9$  olup, cinsiyet açısından ortalama başlangıç yaşları arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu bulgular literatür bilgileriyle uyumluydu.

BH'nın tanısı, Uluslararası Behçet hastalığı Çalışma Grubu'nun tanı kriterleri kullanılarak konulur ve hastalık aktivitesinde yaygın şekilde kabul edilen kesin bir laboratuvar göstergesi yoktur. Bugüne kadar IL-6, IL-8 gibi sitokinler, Lp (a), ESH, CRP'nin artmış seviyeleri hastalık aktivite belirteçleri olarak sunulmuştur.<sup>9,150</sup>

Akut faz cevabı saptanırken, en sık ve yaygın kullanılan parametreler CRP ve ESH'dır.<sup>151</sup> İnflamasyonun temel biyolojik işareti ESH'nda artıştır. Enfeksiyonlar, tümöral, vasküler ve otoimmün hastalıklar, gammopatiler, gebelik, cinsiyet, ilaçlar ESH'nı etkiler. Kadınlarda erkeklerden biraz daha yüksek olmakla birlikte yaş ilerledikçe de artış gösterir.<sup>132</sup> Çalışma grubumuzdaki tüm Behçet hastalarının ESH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.02$ ), fakat aktif ve inaktif

Behçet hastalarının ESH değerleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.16$ ). Müftüoğlu ve arkadaşları,<sup>152</sup> Katsantonis ve arkadaşları<sup>153</sup> da ESH ‘nın hastalık aktivitesini yansıtmadığını bildirmişlerdir. Bizim bulgularımızda bu görüşü desteklemektedir. Fakat ESH’nın hastalık aktivitesinde bir gösterge olduğunu bildiren yayınlarda<sup>19,24,25,154</sup> mevcuttur. Sonuçlarımıza göre ESH, BH aktivitesini değerlendirmek için yetersizdir fakat organik hasarı (inflamasyon) göstermede nonspesifik bir test olarak kullanılabilir.

CRP insanlardaki prototipik akut faz proteinidir. Tillet ve Francis 70 yıl önce CRP’yi *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonu taşıyan hastaların kanında keşfetmiştir. Sistemik inflamatuvar cevabın en duyarlı göstergesinin serum albumin düzeyinde düşme ve CRP düzeyinde artış olduğu belirtilmiştir. Albumin kronik inflamasyonu gösterirken, CRP daha akut olayları işaret etmektedir. CRP akut enfeksiyonların saptanması ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Aynı zamanda kronik hastalıklarda ve akut inflamasyonun saptanmasında da kullanılmaktadır.<sup>135,155</sup> CRP, ESR den daha hızlı olmakla birlikte bir veya iki günde reaksiyon vererek kandaki maksimum seviyesine ulaşır.<sup>137</sup>

Çalışmamızda aktif Behçet hastalarının CRP değerlerini, inaktif hastalara ve kontrollere göre yüksek saptadık. (sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.000$ ). Fakat inaktif hastalardaki CRP değerleri kontrol grubundakilerden farksızdı ( $p=0.08$ ). Coşkun ve arkadaşları<sup>24</sup> ile Gürbüz ve arkadaşları,<sup>18</sup> Musabak ve arkadaşları<sup>154</sup> da yaptıkları çalışmalarda, CRP düzeylerini aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastalarına ve kontrollere göre yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer sonuçlar bulunmuş ve bulgularımız BH’nda hastalık aktivitesini göstermek için CRP’nin kullanılabileceğini desteklemektedir. Fakat Katsantonis ve arkadaşları<sup>153</sup> CRP’nin hastalık aktivitesini yansıtmadığını bildirmişlerdir.

Lp (a)’nın ateromatöz olaylarla olduğu kadar sistemik hastalıklardaki inflamasyonla da ilişkisi vardır. Bazı hastalıklarda Lp (a) düzeyleri akut faz reaktanlarına benzer şekilde değişiklik gösterebilir. Bu hastalıklardan biri de Behçet hastalığıdır.<sup>1,16,18,19,24,25,80,154</sup> Bizde çalışmamızda aktif Behçet hastalarının Lp (a) değerlerini hem inaktif hasta grubundan hem de kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulduk (sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.000$ ). Ayrıca ölçülen Lp (a) seviyeleri inaktif hasta grubu ile kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.33$ ). Gürbüz ve

arkadaşları,<sup>18</sup> Örem ve arkadaşları,<sup>19</sup> Musabak ve arkadaşları,<sup>154</sup> Erem ve arkadaşları,<sup>22</sup> Coşkun ve arkadaşları<sup>24</sup> da yaptıkları çalışmalarda Lp (a) düzeylerini aktif hasta grubunda, inaktif hasta grubu ve kontrollere göre yüksek saptamışlar. Bu çalışmalar bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Esmat ve arkadaşları<sup>25</sup> ise aktif Behçet hastalarının Lp (a) düzeylerini inaktif hasta grubundan yüksek bulmuşlar fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış.

BH'nda aterojenik, trombojenik ve inflamatuvar vasküler olayların görülme sıklığı artmıştır.<sup>22</sup> BH, ortalama %33 oranında venöz trombozla komplike olan sistemik bir vaskülitik hastalıktır.<sup>18,80</sup> Bizim çalışmamızda da 50 Behçet hastasının 15'inde (%30) vasküler tutulum mevcuttu ve olguların hepsinde tutulum venöz sistemle ilgiliydi. Vasküler tutulumda özellikle venöz trombozlar erkeklerde daha sık gözlenir.<sup>25,107</sup> Bizim çalışmamızda da 50 Behçet hastasının 15'inde vasküler tutulum mevcuttu ve olgulardan dokuzu erkekti. Bu literatür bilgileriyle uyumluydu.

Bu sendromda, trombotik komplikasyonların patogenezi henüz anlaşılamamıştır. Azalmış fibrinolitik aktivitenin trombotik olaylar ile ilişkisi olabileceği düşünülmüş, anormal fibrinoliz ve tromboza eğilim, hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. BH'nda trombotik komplikasyonların patogenezinde etkili olabileceği düşünülen Lp (a), hala tartışma konusudur.<sup>18,23,80</sup> Lp (a)'nın 30 mg/dl'nin üzerindeki seviyelerinin aterotrombojenik riski arttırdığını bildiren birçok yayın mevcuttur.<sup>1,16,19,22-25,80</sup>

Lp (a)'nın plazminojenle ve LDL ile belirgin olarak benzeştiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.<sup>1,16,21,23,25</sup> Plazminojen, trombolitik bir enzim olan plazminin zimojen şeklidir. Plazminojen reseptörleri çok yaygın olarak kan hücreleri ve endotelial hücrelerde bulunmaktadır. Bu reseptörler, plazminojenik aktivasyonu hızlandırarak trombolizisi uyarır ve plazmin inhibisyonunu önler. In vitro ve ex vivo çalışmalar, Lp(a)'nın fibrinojene bağlanarak plazminojenin plazmine dönüştürülmesi sırasında doku plazminojen aktivatörleri (t-PA) ile yarışabileceğini göstermiştir.<sup>16,23,145-147</sup> Ayrıca, Lp (a) endotel hücreleri, trombositler ve makrofajlar üzerinde yer alan yüksek afiniteli plazminojen reseptörlerine bağlanmada da plazminojenle yarışabilmektedir. Artmış Lp (a) konsantrasyonunun, plazmin oluşumunu azaltmak yoluyla fibrinolizisi inhibe edebileceği de ileri sürülmektedir.<sup>1,21,25,80</sup>

Sonuç olarak, Lp (a) plazminojenle hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmakta yarışarak, plazminojenin aktivasyonunu inhibe ederek ve fibrindeki bağlanma bölgeleri için yarışarak plazmin oluşumunu azaltabilir. Lp (a)'nın bu yapısal ve metabolik özellikleri, molekülün hem aterojenik, hem de trombotik etkili olmasına neden olmaktadır.<sup>1,16-25,80,142,143-146</sup> Lp (a)'nın plazma düzeylerinin büyük ölçüde apo (a) geni ile belirlendiği ve kalıtsal bir geçiş olduğu düşünülmektedir. Bu genetik (otozomal dominant) özellik nedeniyle Lp (a)'nın yüksek kan düzeyinin düşürülmesinde diğer kan lipidlerinden farklı olarak diyet, egzersiz ve antilipidemikler yetersiz kalmaktadır.<sup>1,16,24,25,80</sup>

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda Lp (a) düzeylerini tüm Behçet hastalarında kontrollere göre yüksek saptadık ( $p=0.000$ ) Erem ve arkadaşları<sup>22</sup>, Örem ve arkadaşları,<sup>23,80</sup> Esmat ve arkadaşları,<sup>25</sup> Coşkun ve arkadaşları,<sup>24</sup> Musabak ve arkadaşları<sup>154</sup> da bizim sonuçlarımıza benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Balık ve arkadaşları<sup>1</sup> ise yaptıkları çalışmada tüm Behçet hastalarının Lp (a) seviyelerini kontrollere göre yüksek bulmuşlar fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Ayrıca Doğan ve arkadaşları<sup>21</sup> da her iki grup arasında fark bulamadıklarını bildirmişlerdir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında ölçülen lipid parametreleri arasında da anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu sonuç Erem ve arkadaşlarının<sup>22</sup> yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Ayrıca çalışmamızda trombotik komplikasyonlu hastalardaki Lp (a) değerlerini sadece kontrollere göre yüksek bulduk ( $p=0.000$ ) Lipid parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ). Trombotik komplikasyonu olan ve olmayan hastaların lipid parametreleri ve Lp (a) düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (sırasıyla  $p>0.05$  ve  $p=0.3$ ) Gürbüz ve arkadaşları,<sup>18</sup> Örem ve arkadaşları,<sup>19</sup> Coşkun ve arkadaşları,<sup>24</sup> Erem ve arkadaşları,<sup>22</sup> Balık ve arkadaşları<sup>1</sup> da bizim sonuçlarımızı destekler nitelikte sonuçlar bildirmişlerdir. Fakat Örem ve arkadaşları<sup>16,80</sup> Esmat ve arkadaşları<sup>25</sup> ise yaptıkları çalışmalar sonucunda trombotik komplikasyonlu hastaların Lp (a) değerlerini trombotik komplikasyonu olmayan hastalardan yüksek bulmuşlar ve Lp (a)'nın BH'ndaki aterotrombotik olayların gelişiminde bir risk faktörü olabileceği sonucuna varmışlar.

Lipoproteinler, lipid taşınımı yanı sıra ateroskleroz gelişimi üzerinde de önemli etkilere sahiptir. LDL kolesterolde, trigliseridlerde, Lp (a)'da yükselme ve HDL seviyesinde düşme ateroskleroz gelişim riskini arttırmaktadır.<sup>21</sup>

Lp (a)'nın kan düzeyinin LDL kolesterol düzeyleri ile paralel değiştiği bilinmektedir. Yüksek Lp (a) düzeyleri, yüksek LDL kolesterol ile birlikte olduğunda özellikle aterotrombojenik risk artmaktadır. Bu nedenle yüksek Lp (a) düzeylerini düşürmede en yardımcı yol LDL kolesterol seviyesini düşürmektir.<sup>156</sup> Plazmadaki başlıca kolesterol taşıyıcı lipoprotein LDL olduğundan, ateroskleroza tetikleyen en önemli mekanizma bizzat LDL partikülünün kendisidir ve kardiyovasküler risk açısından da LDL kolesterol düzeyi referans alınmaktadır.<sup>21</sup> Bizde çalışmamızda tüm Behçet hastalarının LDL değerlerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulduk ( $p=0.04$ ). Doğan ve arkadaşları,<sup>21</sup> Örem ve arkadaşları<sup>16</sup> da yaptıkları çalışmalarda LDL düzeyini hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulmuşlar. Fakat Esmat ve arkadaşları,<sup>25</sup> Örem ve arkadaşları,<sup>23,80</sup> Erem ve arkadaşları, Musabak ve arkadaşları<sup>154</sup> da yaptıkları çalışmalarda LDL düzeyleri için hasta ve kontrol grubu arasında fark bulamamışlar.

Serum HDL kolesterol düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında güçlü ve ters bir ilişki vardır. 1 mg/dl HDL azalması bu riskte %2-3'lük bir artış yapmaktadır. Dokulardan fazla kolesterolü karaciğere taşıyan HDL molekülü ateroskleroz gelişimini yavaşlatan ve/veya önleyen lipoprotein olarak kabul edilir. Bizim çalışmamızda da bu literatür bilgisini destekler nitelikte trombotik komplikasyonu olmayan hastalarda serum HDL düzeylerini kontrollere göre yüksek bulduk ( $p=0.03$ ) Ayrıca Örem ve arkadaşları<sup>19</sup> da yaptıkları çalışmayla bizim sonucumuza benzer sonuç bildirmişlerdir.

Sonuç olarak BH'nda vasküler komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olduğundan teorik olarak BH'nda tromboz etyolojisinde rol aldığı düşünülen faktörlerin bilinmesi ve yaşam tarzıyla değiştirilebilecek faktörler konusunda hastaların bilinçlendirilmesinin faydalı olacağı kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇLAR

- 1- Çalışmaya alınan Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
- 2- Erkek ve bayan hastaların hastalık başlangıç yaş ortalamaları sırasıyla  $27.5 \pm 4.5$ ,  $27,1 \pm 7.9$  olup cinsiyet açısından ortalama başlangıç yaşları arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).
- 3- Tüm Behçet hastalarımızın ESH, CRP ve Lp (a) düzeyleri sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $p=0.02$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ).
- 4- Aktif ve inaktif Behçet hastalarının ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.16$ ).
- 5- ESH değerleri için sadece aktif Behçet hastaları kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0.02$ ).
- 6- CRP değerleri için aktif grup, inaktif grup arasında ve aktif ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.000$ ).
- 7- CRP değerleri için inaktif Behçet hastaları ile kontroller arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.08$ ).
- 8- Lp (a) değerlerinde aktif Behçet hastaları ve kontroller arasında ve aktif grup ile inaktif grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.000$  ve  $p=0.000$ ).
- 9- Lp (a) için inaktif grupla kontroller arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0.33$ ).
- 10- Tüm Behçet hastalarının lipid parametrelerinde kontrollere göre sadece LDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. (LDL için  $p=0.04$ , diğerleri için  $p>0.05$ ).
- 11- Trombotik komplikasyonu olan hastalar ile trombotik komplikasyonu olmayan hastalar arasında HDL, LDL, TG, T.Kolesterol ve Lp(a) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (HDL, LDL, TG, T.Kolesterol için  $p>0.05$ , Lp(a) için  $p=0.3$ ).
- 12- Tromboz (+) grup ile kontroller arasında Lp (a) değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p=0.000$ ).

13- Tromboz (-) grupla kontrol grubu arasında Lp (a), HDL ve T.Kolesterol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.03$  ve  $p=0.04$ ).

Çalışmamızın sonuçlarına göre ESH, BH'nın aktivitesini değerlendirmede yetersiz olmasına rağmen organik hasarı göstermek için nonspesifik bir test olarak kullanılabilir. Bulgularımız CRP ve Lp (a)'nın BH için aktivite kriteri olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Tüm Behçet hastalarında LDL kolesterolün yüksek bulunması ve trombotik komplikasyonu olmayan hastalarda HDL kolesterolün kontrol grubuna göre yüksek bulunması BH'ndaki tromboza eğilimde serum lipid parametrelerinin de etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Lp (a)'nın yapısal olarak LDL'ye benzemesi ve metabolik özellikleri ile fibrinolitik aktiviteyi inhibe etmesi nedeniyle BH seyrinde görülebilecek trombotik olayların gelişiminde rolü olabileceği kanaatindeyiz.

**KAYNAKLAR:**

- 1- Balık O, Gur G, Lenk N, Artuz F, Alli N. Serum lipoprotein (a) levels and Behçet's disease: is there an association? *Int. J. Dermatol* 2007; 46:827-829
- 2- Reynold N. Vaskülitis in Behçet's syndrome: evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 347-352
- 3- Ohshima T, Miyachi S, Hattori K, et al. A case of giant common carotid artery aneurysm associated with vascular Behçet disease: successfully treated with a covered stent. *Surg Neurol* 2008: 297-301
- 4- Ozdemir M, Bodur S, Engin B, Baysal I. Evaluation of application of multiple needle pricks on the pathergy reaction. *Int. J. Dermatol* 2008; 47: 335-338
- 5- Onder M. Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji. *Türkderm* 2009; 43(2): 28-31
- 6- Kiremitci U, Akbaş N, Alyanak A, Erdemir-Turgut A. Behçet Hastalarında *Helicobakter pylori* Seroprevalansı. *Dermatose* 2005; 4(3): 144-147
- 7- Onder M, Gurer MA. Behcet's Disease: An enigmatik vasculitis. *Clin Dermatol* 1999;17: 571-576
- 8- Borlu M. Behçet Hastalığında Etyopatogenez. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007; 16(1): 63-72
- 9- International study group of Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080
- 10-Lee S. Diagnostic Criteria of Behçet's Disease; Problems and Suggestions. *Yonsei Med J* 1997; 38(6): 365-369
- 11-Lie JT. Vascular involvement in Behçet's Disease: Arterial and Venous and Vessels of All Sizes. *J. Rheumatol* 1992; 19: 341-343
- 12-Karakuzu A, Aktaş A, Akçay F. Serum E-selectin and  $\beta$ 2- Microglobulin Levels in Behçet's Disease. *J Int Med Res* 2002; 30: 85-88
- 13-Leiba M, Sidi Y, Gür H. Behcet's disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1081-1085
- 14-Haznedaroglu IC, Ozcebe OI, Ozdemir O, Celik I, Dundar SV, Kirazlı S. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behcet's disease. *J Int Med* 1996; 240: 181-187

- 15- Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein (a) heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1709-1715
- 16- Orem A, Deger O, Cimsit G, Karahan SC, Akyol N, Yıldırım S. Plasma lipoprotein (a) and its relationship with disease activity in patients with Behcet's disease. *Eur J Clin Biochem* 1995; 33: 473-478
- 17- Marcovina SM, Levine DM, Lippi G. Lipoprotein (a): structure, measurement and clinical significance. In: Rifai N, Warnick GR eds. *Laboratory Measurement of Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins*. Washington 1994: 235-265
- 18- Gürbüz O, Ozdemir Y, Bingöl S, Kural G. Behçet Olgularında Hastalık Aktivitesi ve Trombotik Komplikasyonlar İçin Risk Faktörü Olarak Lipoprotein (a). *MN Oftalmoloji* 2000; 7(2): 103-106
- 19- Orem A, Efe H, Deger O, Cimsit G, Uydu HA, Vanizor B. Relationship lipid peroxidation and disease activity in patients with Behçet's disease. *J Dermatol Sci* 1997; 16: 11-16
- 20- Kökcam I, Nazıroğlu M. Effects of vitamin E supplementation on blood antioxidants levels in patients with Behçet's disease. *Clin Biochem* 2002; 35: 633-639
- 21- Doğan G, Özcan H, Hazneci E, Oram Y, Karıncaoğlu Y. Aktif Behçet Hastalığı Olan Hastalarda Lipoprotein (a) ve Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Turgut Özal Tıp Merkezi* 1999; 6(3): 233-236
- 22- Erem C, Uslu T, Deger O, Tosun M, Kavgacı H. Increased plasma lipoprotein (a) concentrations in Behcet's disease and its relation to vascular events. *Heart* 2000; 84: 208-210
- 23- Orem A, Deger O, Memiş O, Çalışkan K, Cimsit G. High lipoprotein (a) levels as a thrombogenic risk factor in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1994; 53(5): 351-352
- 24- Coşkun B, Saral Y, Gödekmerdan A, Ataseven A, Coşkun N. Behçet Hastalarında Trombotik ve Aterosklerotik Risk Faktörü Açısından Plazma Lipoprotein (a) Seviyeleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2004; 9(4): 120-122
- 25- Esmat S, El Sherif H, Anwar S, Fahmy I, Elmenyawı M, Shaker O. Lipoprotein (a) and nitrites in Behcet's disease: relationship with disease activity and vascular complications. *Eur J Dermatol* 2006; 16 (1): 67-71

- 26-Tursen U, Ulubas B, Irfan Kaya T, Pekdemirt H, Ikizoğlu G. Cardiac complications in Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 651-653
- 27-Millionis HJ, Winder AF, Mikhailids DP. Lipoprotein (a) and stroke. *J Clin Pathol* 2000; 53: 487-496
- 28-Grundy SM. Role of Low-Density Lipoprotein in Atherogenesis and Development of coronary heart disease. *Clin Chem* 1995; 41: 139-146
- 29-Barnes CG, Yazıcı H.Behcet's syndrome. *Rheumatol* 1999; 38: 1171-1174
- 30-Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's Disease. *Yonsei Med J* 2007; 48(4): 573-585
- 31-İdil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9: 325-331
- 32-Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341(17): 1284-1291
- 33-Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 2003; 42(5): 346-351
- 34-Boyvat A. Behçet Hastalığının Etiyopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004; 14(S): 15-21
- 35-Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622-625
- 36-Özkan AS. Behçet hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3(9): 1-54
- 37-Karasneh J, Gul A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52(6): 1836-1842
- 38-Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etiyopatogenezi Güncel Bilgiler. *Türkderm* 2009; 43(2): 32-38
- 39-Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behcet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4(2): 183-188
- 40-Kaya TI, Tursen U, Gürler A, Durt H. Association of class I HLA antigens with clinical manifestations of Turkish patients with Behcet's disease. *Clinic Exp Dermatol* 2002; 27: 498-501

- 41- Mikuzi N, Inoko H, Ohno S. Recent advance in the pathogenesis of Behçet's disease. *Exp Med Biol* 2003; 528: 19-24
- 42- Öztaş P, Polat M, Gür G, Allı N. Behçet Hastalığı Etiyopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2006; 16: 181-185
- 43- Studd M, Mc Cauce DJ, Lehner T. Detection of HSV 1 DNA in patients with Behcet's syndrome in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991; 34: 39-43
- 44- Direskeneli H. Behcet's disease: Infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(11): 996-1002
- 45- Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H. Behcet's disease and streptococcal antigens. *Nippon-Rinsho Ophthalmol* 1996; 100(3): 173-180
- 46- Isogai E, Isogai H, Yokota K, et al. Platelet aggregation induced by uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behcet's disease. *Arch Oral Biol* 1991; 36(6): 425-429
- 47- Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V. Behçet Sendromu. Eds: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji* (3. baskı) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008: 913-928
- 48- Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1998; 112(2): 317-324
- 49- Akman A, Sallakci N, Kacaroglu H, Yavuzer Y, Alpsoy E, Yegin O. Relationship between periodontal findings and TNF-alpha gene 1031 polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006: 24-25
- 50- Lamb JR, Young DB. T cell recognition of stress proteins. A link between infectious and autoimmune disease. *Mol Biol Med* 1990; 7: 311-321
- 51- Lehner T, Lavery E, Smith R, Zee VD, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton Heat Shock Protein, *Streptococcus sanguis*, and the Corresponding Antibodies in Behçet's Syndrome. *Infect Immun* 1991:1434-1441
- 52- Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: Etiyopatogeneizde Yeni Kavramlar. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3(9): 8-14

- 53- Ergun T, Ince U, Eksioglu- Demiralp E, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(6): 904-909
- 54- Stanford MR, Kasp E, Whiston R, et al. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(2): 226-336
- 55- Hu W, Hasan A, Wilson A. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kD heat shock protein-derived peptide 336-351. *Eur J Immunol* 1998; 28(8): 2444-2455
- 56- Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4 Suppl 30): 44-48
- 57- Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, et al. Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000; 247(12): 935-939.
- 58- Bayazıt N, Yılmaz M, Oral B ve ark. Behçet Hastalığında İmmünolojik Aktivasyon Belirteçleri. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2008; 2: 34-38
- 59- Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behcet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993; 20: 1544-1549
- 60- Öztas MO, Önder M, Gürer MA, Bukan N, Sancak B. Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor-alpha levels are increased in Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 61-63
- 61- Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma producing Tcells in patients with active Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 996-1004
- 62- Frassanito MA, Dammacco R, Cafforia P, Dammacco F. Th1 polarization of the immuno response in Behcet's disease: a putative pathogenic role of interleukin-2. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1967-1974
- 63- Bacon TH, Ozbakır F, Elms CA, Denman AM. Interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1984; 57: 541-547

- 64- Ohno S, Kato F, Matsuda H, Fujii N, Minagawa T. Detection of gamma interferon in the sera of patients with Behcet's disease. *Infect Immun* 1982; 36: 202-208
- 65- Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Mizushima Y. Increased peripheral gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 588-592
- 66- Freysdottir J, Lau SH, Fortune F. Gamma delta+ T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 451-457
- 67- Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, et al. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behcet's disease. *J Rheumatol* 1994; 21: 2301-2306
- 68- Steinle A, Groh V, Spies T. Diversification, expression, and gamma delta T cell recognition of evolutionarily distant members of the MIC family of major histocompatibility complex class I related molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12510-12515
- 69- Al-Mutawa SA, Hegab SM. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 103-131
- 70- Gürler A, Boyvat A. Behçet Hastalığının İmmünopatogenezi. II. Ege Dermatoimmunoloji Simpozyum Kitabı, İzmir 1997, 29-38
- 71- Özbalkan Z, Bilgen-Apraş Ş. Behçet Hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006;37: 14-20
- 72- Direşkeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002
- 73- Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 297-350
- 74- Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:80-91
- 75- Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioglu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 324-330
- 76- Pay S. Behçet hastalığı: etiyoloji ve patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 10-18

- 77- Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1903-1922
- 78- Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 50-54
- 79- Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol* 2004; 31: 983-988
- 80- Orem A, Deger O, Memis O, Bahadir S, Ovali E, Cimsit G. Lp (a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(9): 726-729
- 81- Suzuki KM, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 3: 10-20
- 82- Al-mutawa SA, Hegab SM. *Clin Exp Med* 2004; 4: 103-131
- 83- Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet Sendromu. *Klinik Romatoloji* 1996; 256-262
- 84- Kontogiannis V, Powel RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629-637
- 85- Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-425
- 86- Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 2001; 15: 126-136
- 87- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341(17): 1284-1291
- 88- Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37: 92-99
- 89- Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999; 17(2): 209-223
- 90- Hamuryudan V. Behçet hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1(25): 1-72
- 91- Alpsoy E, Donmez L, Bacanlı A, Apaydin C, Butun B. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease. *Dermatol* 2003; 207(4): 354-356

- 92- Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998; 37(11): 839-842
- 93- Lakhanpal S, O'Duffy JD, Lie J. Pathology. In: Plotkin G, Calabro JJ O'Duffy J, eds. *Behcet's disease: a contemporary synopsis*. Futura Publishing Company New York 1988: 102-142
- 94- Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:291-311
- 95- Aktan Ş, İlknur T. Behçet hastalığı mukokutan bulguları. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3: 15-20
- 96- Kalaycıyan A, Arzuhal N. Deri ve mukoza belirtileri. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 19-23
- 97- Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 380-389
- 98- Akmaz O, Erel A, Gürer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2000; 39: 121-125
- 99- Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18
- 100- Evereklioglu C, İlhan Ö. Okular Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3: 21-25
- 101- Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 150: 488-498
- 102- Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002; 147: 331-336
- 103- Lee SK, Lee J. Behcet's disease a rheumatologic perspective. *Yonsei Med J* 1997; 38: 395-400
- 104- Akar S. Behçet hastalığında eklem tutulumu. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3: 26-28
- 105- Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease: relationship between arthritis and these factors. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 524-531

- 106-İtil BO. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: pulmoner Behçet. T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 40-43
- 107-Kırımlı Ö, Pabucu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: kardiyovasküler Behçet. T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 36-39
- 108-Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behcet's disease. Thorax 2001; 56: 572-578
- 109-Akbaylar H. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Entero-Behçet. T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 29-32
- 110-Sağlam F, Çamsarı T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı:Böbrek tutulumuyla Behçet Hastalığı T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 44-46
- 111-Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. J Neurol 2001; 248(2): 95-103
- 112-Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. Brain 1999; 122: 2171-2182
- 113-Haghighi AB, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease a review. Neurol 2005; 11: 80-89
- 114-Korkmaz C. Behçet hastalığında damar ve diğer organ tutulumları. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 42-47
- 115-Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. J Rheumatol 1992; 19: 402-410
- 116-Öztürk MA. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. Behçet. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 55-58
- 117-Aktan Ş, İlknur T. Behçet Hastalığı Mukokutan Bulguları. T Klin J Int Med Sci 2007; 3(9):15-20
- 118-Alpsoy E. Behçet hastalığında tedavi. Türk Dermatoloji Dergisi 2007; 1: 1-7
- 119-Mat C. Behçet hastalığı tedavisinde yeni yaklaşımlar. T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 50-54
- 120-Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 1-18
- 121-Hatemi G, Melikoğlu M. Tedavi. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 64-69

- 122-Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Dermatol* 1996; 192: 125-128
- 123-Turanlı AY, Mengü K, Cantürk T, Koral D. Behçet hastalığında levamizol ve kolşisin tedavisi ile elde edilen sonuçlar. *Türkderm* 1991; 25: 103-111
- 124-Alli N, Karakayali G, Kahraman I, Artuz F. Local intralesional therapy with rhGM-CSF for a large genital ulcer in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1997; 136: 639-640
- 125-Avci O, Gurler N, Gunes AT. Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 796-797
- 126-Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998 15; 128(6): 443-450
- 127- Sfikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(2): 51-53
- 128-Barnes CG. Treatment of Behcet's syndrome. *Rheumatol* 2006; 45(3): 245-247
- 129-Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious disease, 4<sup>th</sup>, Churchill livingstone inc Newyork 1995; 534-535
- 130-Maraş Y, Kiraz S. Akut faz proteinleri. *Acil Tıp Dergisi* 2006; 2(43): 16-19
- 131-Bauman H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol* 1994 15(2): 74-79
- 132-Olshaker, Jonathan S, David A. "The Erythrocyte Sedimentation Rate." *J Emerg Med* 1997: 869-874
- 133-Gül A. Romatolojide laboratuvar araştırmaları. *Klinik Romatoloji*. 1996: 58-65
- 134-Kılıçturgay K. Doğal immünite. *İmmunoloji*. 2000: 283-331
- 135-Volanakis JE. Human C-reactive protein; Expression, structure and function. *Mol. Immunol* 2001; 38: 189-197
- 136-Hutchinson WL, Koe GW, Frochlich M, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: Age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 34-38
- 137-Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein, in health and diseases. *J Clin Invest* 1993; 91: 1351-1357

- 138-Burtis C, Ashwood ER. Ed:Aslan Klinik Kimyada Temel İlkeler. Palme Yayıncılık. Ankara 2005: 463-492
- 139-Champe P, Harvey R, Ferrier D. Ed: Ulukaya. Lippinkott's Biyokimya. 3.baskı. E.Nobel Tıp, İstanbul 2007: 171-242
- 140-Sönmez H. Lipid metabolizmasının ana hatları, primer ve sekonder hiperlipidemiler. Hiperlipidemi Özel Sayısı. T Klin 2000; 13: 1-9
- 141-Kuo T. Peter: Dyslipidemia and coronary artery disease. Clin Cardiol. 1994;17: 519-527
- 142-Deb A, Caplice N. Lipoprotein(a): New insights into mechanisms of atherogenesis and thrombosis. Clin Cardiol 2004; 27: 258-264
- 143-Scanu AM. Lp(a) as a marker for coronary heart disease risk. Clin Cardiol 1991; 14: 35-39
- 144-Pietrzak A, Kadzielewski J, Janowski K. Lipoprotein(a) in patients with psoriasis: associations with lipid profiles and disease severity. Int J Dermatol 2009; 48: 379-387
- 145-Scanu AM, Lawn RM, Berg K. Lipoprotein(a) and atherosclerosis. Ann Intern Med 1991; 115: 209-218
- 146-Scanu AM. Lipoprotein(a): a genetically determined lipoprotein containing a glycoprotein of plasminogen family. Semin Thromb Hemost 1988; 14: 266-270
- 147-Pati U, Pati N. Lipoprotein(a), Atherosclerosis and Apolipoprotein(a) Gene Polymorphism. Mol Genet Metab 2000; 71: 87-92
- 148-Arsenault BJ, Lemieux I, Depres JP. HDL particle size and the risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women: The EPIC-Norfolk prospective population study. Atherosclerosis 2009; 206: 276-281
- 149-Angles-Cano E, de la Pena Diaz A, Loyau S. Inhibition of fibrinolysis by lipoprotein(a). Ann N Y Acad Sci 2001; 936: 261-275
- 150-Adam B, Çalıkoğlu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive proteins levels in subject with active Behçet's disease. JEADV 2004; 18: 318-320
- 151-Arvidson NG, Larsson A, Larsen A. Disease activity in rheumatoid arthritis: fibrinogen is superior to the erythrocyte sedimentation rate. Scand. J. Clin. Lab. Invest 2002; 62: 315-320

- 152-Müftüoğlu AU, Yazıcı H, Yurdakul S, et al. Behçet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *Int J Dermatol* 1986; 25(4): 235-239
- 153-Katsantonis J, Adler Y, Orfanos EC, Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's Disease: Serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatol* 2000; 201: 37-39
- 154-Musabak U, Baylan O, Cetin T. Lipid Profile and Anticardiolipin Antibodies in Behçet's Disease. *Arch Med Res* 2005; 36: 387-392
- 155-Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005; 117: 104-111
- 156-Heinrich J, Sandkamp M, Kokot R, Schulte H, Asman G. Relationship of lipoprotein (a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. *Clin Chem* 1991; 37:1950-1954

**EK-1****BEHÇET HASTALARI TAKİP FORMU:**

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| Adı Soyadı:                    |  |
| Dosya no:                      |  |
| Hasta no :                     |  |
| Tarih:                         |  |
| Telefon:                       |  |
| Cinsiyeti:                     |  |
| Yaş:                           |  |
| Mesleği:                       |  |
| Şikayetlerinin başlama tarihi: |  |
| Tanı tarihi:                   |  |
| Eşlik eden hastalıklar:        |  |
| Ailede Behçet öyküsü:          |  |
| Şimdiki şikayeti:              |  |

**TANSİYON ARTERİYAL (TA):  
KULLANMAKTA OLDUĞU İLAÇLAR:****LABORATUAR:**

|                |  |
|----------------|--|
| Tarih          |  |
| İdrar          |  |
| ESR            |  |
| Hb             |  |
| Htc            |  |
| Lökosit        |  |
| Trombosit      |  |
| CRP            |  |
| Lipoprotein(a) |  |
| HDL            |  |
| LDL            |  |
| TG             |  |
| T.Kolesterol   |  |

**Varsa anormal laboratuvar bulguları:**

### Hastanın Bulguları

|                          | Yok (hastalık<br>boyunca) | Var (Hastalık<br>boyunca<br>olmuş mu?) |                         |                         | Tutulum<br>varsa en<br>son tarihi |
|--------------------------|---------------------------|----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Oral ülser               |                           |                                        | Sıklık/yılda:           | Şiddeti:                |                                   |
| Genital ülser            |                           |                                        | Sıklık/yılda:           | Şiddeti:                |                                   |
| Göz tutulumu             |                           | Sağ: Sol:                              | Atak sayısı<br>(toplam) | Tarihi:                 |                                   |
| Göz tutulumu<br>varsa    | Ön uveit                  | Arka üveit                             | Retinal<br>vaskülit     | Diğer                   |                                   |
| Eklem tutulumu           |                           |                                        | Hangi eklem:            | Toplam<br>artritli süre |                                   |
| Eritema<br>nodosum       |                           |                                        | -----                   | -----                   |                                   |
| Papulopüstüler<br>lezyon |                           |                                        | -----                   | -----                   |                                   |
| Tromboflebit             |                           |                                        | Atak sayısı<br>(toplam) | ----                    |                                   |
| Vasküler<br>tutulum      |                           |                                        | Olmuşsa yeri            | ----                    |                                   |
| Kardiyak<br>tutulum      |                           |                                        | Olmuşsa yeri            | ----                    |                                   |
| GİS                      |                           |                                        | Olmuşsa yeri            | ----                    |                                   |
| GÜS                      |                           |                                        |                         |                         |                                   |
| Nörolojik<br>tutulum     |                           |                                        | Olmuşsa yeri            |                         |                                   |
| Paterji testi            |                           |                                        | ----                    | ----                    |                                   |

#### Oral Ülserler Subjektif şikayet skorlandırması;

0=Semptom yok

1=Yeme/içme/konuşma ile hafif ağrı.

2=Yeme/içme/konuşma ile orta şiddette ağrı ve kısmi zorluk

3=Yeme/içme/konuşma ile şiddetli ağrı ve belirgin zorluk

#### Genital Ülserler Subjektif şikayet skorlandırması;

0=Semptom yok

1=Fiziksel aktivite ile hafif ağrı

2=Fiziksel aktivite ile orta şiddette ağrı ve kısmi zorluk

3=Fiziksel aktivite ile şiddetli ağrı ve belirgin zorluk

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALIĞINDA SERUM LİPOPROTEİN (a) DÜZEYLERİ

Dr. Hatice ÖZYİĞİT

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 27.10.2006

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 29.11.2010

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 29.11.2010

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR

Jüri üyesi : Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR

Jüri üyesi : Prof. Dr. Akın AKTAŞ

Jüri üyesi : Doç. Dr. Mustafa ATASOY

Jüri üyesi : Doç. Dr. Ömer YILMAZ

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Kemalettin ÖZDEN

**Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR**  
**Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Kasım-2010  
ERZURUM