



**ADAMTS-13'ÜN BEHÇET HASTALARINDA TROMBOZ
GELİŞİMİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Nilüfer BULUT

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Çağatay TAŞKAPAN**

Doktora Tezi – 2023

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ADAMTS-13'ÜN BEHÇET HASTALARINDA TROMBOZ
GELİŞİMİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Nilüfer BULUT

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Çağatay TAŞKAPAN**

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TDK-2020-2136 proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA
2023**

ETİK BEYAN

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak “Prof. Dr. Mehmet Çağatay TAŞKAPAN” danışmanlığında hazırlayıp sunduğum “ADAMTS-13’ün Behçet Hastalarında Tromboz Gelişimindeki Rolünün Araştırılması” başlıklı doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

29/08/2023

Nilüfer BULUT

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Behçet Hastalığı	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji.....	4
2.4. Etiyopatogenez.....	5
2.4.1. Genetik Ajanlar	5
2.4.2. Enfeksiyöz Ajanlar	5
2.4.3. İmmünolojik Ajanlar.....	7
2.5. Klinik Özellikler	8
2.5.1. Oral Ülserler	8
2.5.2. Genital Aft	8
2.5.3. Cilt Bulguları	9
2.5.4. Göz Tutulumu	10
2.5.5. Artiküler Tutulum	11
2.5.6. Nörolojik Tutulum	12
2.5.7. GİS Tutulumu	12
2.5.8. Pulmoner Tutulum	13
2.5.9. Genitoüriner Tutulum	13
2.5.10. Kardiyak Tutulum.....	14

2.5.11. Vasküler Tutulum	14
2.6. Tanı/Teşhis.....	16
2.6.1. Tanı Kriterleri	17
2.6.2. Ayırıcı Tanı.....	18
2.6.3. Paterji testi	20
2.7. Laboratuvar Bulguları.....	21
2.8. Histopatoloji.....	21
2.9. Hastalık Aktivitesi Değerlendirme	22
2.10. Tedavi	23
2.10.1. Topikal Tedavi.....	23
2.10.2. Sistemik Tedavi	24
2.10.3. Yeni Biyolojik Tedaviler	26
2.11. Prognoz	27
2.12. Hemostaz ve Koagülasyon (Pıhtılaşma) Mekanizması	28
2.13. ADAMTS-13 ve vWF	29
2.13.1. ADAMTS-13, vWF ve Yapısal Özellikleri	29
2.13.2. ADAMTS-13 ve vWF'nin Sentezi ve Metabolizması.....	31
2.13.3. ADAMTS-13 ve vWF'nin Klinik Önemi	32
2.13.4. ADAMTS-13 ve vWF Düzeyleri Ölçüm Yöntemleri.....	34
2.13.5. Behçet Hastalığında ADAMTS-13, vWF ve Vasküler Tutulum.....	35
2.14. Lp(a).....	35
2.14.1. Lp(a) ve Yapısal Özellikleri	35
2.14.2. Lp(a) Sentezi ve Metabolizması	37
2.14.3. Lp(a)'nın Klinik Önemi	38
2.14.4. Lp(a) Düzeyleri ve Ölçümü	39
2.14.5. Behçet Hastalığında Lp(a) ve Vasküler Tutulum	40
2.15. D-dimer ve Fibrinojen	41

2.15.1. D-dimer, Fibrinojen ve Yapısal Özellikleri	41
2.15.2. D-dimer ve Fibrinojenin Klinik Önemi	44
2.15.3. D-dimer ve Fibrinojen Düzeylerinin Ölçümü.....	45
2.15.4. Behçet Hastalığında D-dimer, Fibrinojen ve Vasküler Tutulum.....	47
2.16. Homosistein	49
2.16.1. Homosistein (HCY) ve Yapısal Özellikleri	49
2.16.2. Homosisteinin Metabolizması	50
2.16.3. Homosisteinin Klinik Önemi	50
2.16.4. Homosistein Düzeylerinin Ölçümü	51
2.16.5. Behçet Hastalığında Homosistein ve Vasküler Tutulum.....	52
2.17. hs-CRP	53
2.17.1. hs-CRP ve Yapısal Özellikleri.....	53
2.17.2. hs-CRP'nin Metabolizması.....	54
2.17.3. hs-CRP'nin Klinik Önemi	55
2.17.4. hs-CRP Düzeylerinin Ölçümü	56
2.17.5. Behçet Hastalığında hs-CRP ve Vasküler Tutulum.....	56
2.18. IL-6	58
2.18.1. IL-6 ve Yapısal Özellikleri	58
2.18.2. IL-6'nın Metabolizması	59
2.18.3. IL-6'nın Klinik Önemi.....	60
2.18.4. IL-6 Düzeylerinin Ölçümü.....	61
2.18.5. Behçet Hastalığında IL-6 ve Vasküler Tutulum	61
2.19. Vitamin D	62
2.19.1. Vitamin D Kaynakları, Yapısal Özellikleri, Sentezi ve Metabolizması	62
2.19.2. Vitamin D'nin Klinik Önemi.....	64
2.19.3. Vitamin D Düzeylerinin Ölçümü.....	64
2.19.4. Behçet Hastalığında Vitamin D ve Vasküler Tutulum	65

3. MATERYAL VE METOT	67
3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Oluşturulması	67
3.2. Kan alımı ve Örnek Toplama.....	68
3.3. Biyokimyasal Analizler	69
3.3.1. Trombotik Parametrelerin Ölçümü	69
3.3.2. Koagülasyon Belirteçlerinin Ölçümü	73
3.3.3. İnflamasyon Belirteçlerinin Ölçümü	75
3.3.4. Vitamin D Düzeyleri Ölçümü.....	76
3.4. İstatistiksel Analiz.....	76
4. BULGULAR.....	78
5. TARTIŞMA	98
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	125
KAYNAKLAR	128
EKLER.....	153
EK-1. Özgeçmiş.....	153
EK-2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu.....	154
EK-3. İ.Ü.TÖTM Romatoloji Kliniği Behçet Hastalığı Hasta Değerlendirme Formu.	155
EK-4. Behçet Sendromu Aktivite Skalası.....	157

TEŞEKKÜR

Lisansüstü öğrenimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Mehmet Çağatay TAŞKAPAN'a, tez konumun şekillenmesinde, hasta bilgilerinin ve numunelerinin toplanmasında desteğini gördüğüm ve tez izleme komitemde yer alan İnönü Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Servet YOLBAŞ'a; doktora eğitim sürecimde destek ve yardımlarını esirgemeyen, tez izleme komitemde yer alarak tecrübeleri ve yönlendirmeleri ile gelişimime katkı sağlayan, değerli hocam Prof. Dr. Tayfun GÜLDÜR'e, tezimin istatistiksel analizinin yapılmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı hocalarına ve asistanlarına, bir üyesi olarak çalışmaktan memnuniyet duyduğum Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nın değerli hocalarına, çalışmalar sırasında yardımını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve tüm Merkez Laboratuvarı personeline, kan numunelerinin alınmasında yardımcı olan Turgut Özal Tıp Merkezi kan alma birimi personeline teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimi farklı dönemlerde beraber yürüttüğümüz, zorlu eğitim sürecini arkadaşlıkları, sohbetleri ve destekleri ile kolaylaştıran hem mesleki anlamda hem dostluk anlamında önemli bir kazanım olarak gördüğüm çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Fatma Ölmez BUDAK, Biyolog Emine KOÇ, Dr. Öğr. Üyesi Hüsniye Gül OTLU, Biyolog Nurcan GÖKTÜRK, Biyokimyager Nursena DEMİRCİGİL, Öğr. Gör. Esmanur ÇİĞ'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca desteğini her zaman hissettiğim anneme ve hayata karşı duruşunu örnek aldığım, eğitimimi tamamladığımı göremeyen eğitim sürecinde kaybettiğim babama, varlıklarıyla güç bulduğum abilerim Suat DİLLER ve Sedat DİLLER'e ve kıymetli ailelerine şükranlarımı sunarım.

Tez süresince her anlamda desteğini esirgemeyen, annelik yükümü hafifleten, tezimin istatistiksel analizlerinde ve sonuçların yorumunda sık sık bilgisine başvurduğum eşim Doç.Dr. Yunus BULUT'a ve bu zorlu süreci katlanılır kılan motivasyon kaynaklarım kızım Azra Begüm ve oğlum Muhammed Furkan'a sabırları ve destekleri için sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak, TDK-2020-2136 numaralı tez projemin gerekli mali desteğini sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine teşekkür ederim.

ÖZET

ADAMTS-13'ün Behçet Hastalarında Tromboz Gelişimindeki Rolünün Araştırılması

Amaç: Behçet hastalığının vasküler tutulumunda, inflamasyon, tromboz ve koagülasyon süreçlerini bir arada değerlendirip, hastaların ilaç kullanım durumlarını inceleyerek, bu süreçlerde etkisi olabilecek parametrelerin serum düzeylerini belirlemek, bu parametrelerin vasküler tutulum ve hastalık aktivitesini belirlemedeki rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve metot: Çalışmaya 60'ı aktif dönemde ve 32'si vasküler tutulum öyküsüne sahip 98 Behçet hastası ile 50 gönüllü sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Katılımcılardan alınan kanlar santrifüj edilip serum ve plazmalar -80°C'de dondurularak analiz gününe kadar saklanmıştır. Serum ADAMTS-13 ve Lp(a) düzeyleri ELISA yöntemiyle; D-dimer, fibrinojen, vWF düzeyleri immunotürbidimetrik yöntemle; IL-6 ve HCY düzeyi elektrokemilüminesans yöntemle; hs-CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle; vitamin D düzeyleri ise LC-MS/MS yöntemiyle analiz edilmiştir.

Bulgular: Behçet hastalarında ADAMTS-13, Lp(a), HCY, hs-CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, vitamin D düzeyleri ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur; ADAMTS-13 düzeyi aktif dönemde olan hastalarda remisyon döneminde olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşükken fibrinojen ve hs-CRP aktif dönemde olan hastalarda remisyon dönemindeki hastalara göre daha yüksek bulunmuştur; steroid kullanan hastaların ADAMTS-13 düzeyleri steroid kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Behçet hastalarında ADAMTS-13 düzeyi ile hs-CRP arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur.

Sonuç: Sonuçlarımız ADAMTS-13 düzeylerinin hastalık aktivitesini yansıtmada gösterge olabileceğini göstermiştir. Ayrıca steroid kullanımının ADAMTS-13 düzeylerini artırmada etkili olduğu ve ADAMTS-13 düzeylerinin yüksekliğinin antiinflamatuvar etkide de rolü olabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: ADAMTS-13, Behçet hastalığı, inflamasyon, koagülasyon belirteçleri, Lipoprotein (a), steroid ilaçlar, vasküler tutulum, vitamin D, von Willebrand faktör

ABSTRACT

Investigation of the Role of ADAMTS-13 in the Development of Thrombosis in Behçet's Patients

Aim: In our study, we aimed to evaluate the inflammation, thrombosis and coagulation processes together in the vascular involvement of Behçet's disease, to examine the drug use status of the patients, to determine the serum levels of the parameters that we think may have an impact on these processes, and to investigate the role of these parameters in determining vascular involvement and disease activity.

Material and Method: 98 Behçet's patients and 50 healthy volunteers were included in the study. 60 of 98 patients are in the active phase of the disease and 32 have a history of vascular involvement. After venous blood was collected from the participants and the blood was centrifuged, serum and plasma were frozen at -80°C and stored until the day of analysis. Serum ADAMTS-13 and Lp(a) levels by ELISA method; D-dimer, fibrinogen, vWF levels were determined by immunoturbidimetric method; IL-6 and HCY levels by electrochemiluminescence method; hs-CRP levels by nephelometric method; Vitamin D levels were analyzed by LC-MS/MS method.

Results: ADAMTS-13, Lp(a), HCY, hs-CRP levels were found to be significantly higher and vitamin D levels were significantly lower in Behçet's patients than in the control group; while ADAMTS-13 levels were significantly lower in patients in the active period than in patients in the remission period, fibrinogen and hs-CRP were found to be higher in patients in the active period than in patients in the remission period; ADAMTS-13 levels of patients using steroids were found to be significantly higher than patients not using steroids. According to the correlation analysis, a significant negative relationship was found between ADAMTS-13 level and hs-CRP in Behçet's patients.

Conclusion: Our results showed that ADAMTS-13 levels may be an indicator of disease activity. It has also been observed that steroid use is effective in increasing ADAMTS-13 levels and that high ADAMTS-13 levels may also play a role in the anti-inflammatory effect.

Keywords: ADAMTS-13, Behçet's disease, coagulation markers, inflammation, Lipoprotein (a), steroid drugs, vascular involvement, von Willebrand factor, vitamin D

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADAMTS-13	: A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin type 1 member 13
apo(a)	: apolipoprotein(a)
BDCAF	: The Behçet's Disease Current Activity Form
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BSAS	: Behçet Sendromu Aktivite Skalası
CLEIA	: Kemilüminesans Enzim Immunoassay
CRP	: C-Reaktif Protein
CV	: Coefficient of Mass Variation
DIC	: Dissemine Intravasküler Koagülasyon
DVT	: Derin Ven Trombozu
ELISA	: Enzim-Linked Immunosorbent Assay
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: The European Alliance of Associations for Rheumatology
gp130	: Glikoprotein 130
HCY	: Homosistein
HHCY	: Hiperhomosisteinemi
HIV	: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	: Human Leucocyte Antigen
hs-CRP	: High sensitive C-Reactive Protein
HRP	: Streptavidin-Horseradish Peroksidaz
HSP	: Heat Shock Protein
HSV	: Herpes Simpleks Virüsü
IFN-α	: Interferon-alfa
IFN-γ	: Interferon gama
IL-6	: Interlökin-6
IL-6R	: IL-6 reseptörü
IL-17	: Interlökin-17
IL-21	: Interlökin-21
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

LDLR	: LDL reseptörü
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MS	: Multipl Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktazdır
NO	: Nitrik Oksit
NSAI	: Non-Steroid Anti Inflamatuvar
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
RAS	: Rekürren Aftöz Stomatit
rhADAMTS-13	: rekombinant human ADAMTS-13
RIA	: Radyoimmunoassay
SAA	: Serum Amiloid A
SAH	: S-adenosilhomosistein
SAM	: S-adenosilmetiyonin
Th	: T-helper
TLR	: Toll-like reseptör
TMA	: Trombotik Mikroanjiyopati
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü- α
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
ULvWF	: Ultra Large von Willebrand Factor
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VTE	: Venöz tromboembolizm
vWF	: von Willebrand Factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. ADAM, ADAMTS ve ADAMTS-13 yapısının şematik gösterimi.....	30
Şekil 2.2. Lp(a) yapısı.....	36
Şekil 2.3. D-dimer'in oluşum aşamaları	42
Şekil 2.4. Fibrinojen molekülünün yapısı.....	43
Şekil 2.5. Homosisteinin yapısı	49
Şekil 2.6. CRP'nin yapısı	54
Şekil 2.7. IL-6 yapısı	58
Şekil 2.8. Vitamin D'nin yapısı	63
Şekil 3.1. ADAMTS-13'e ait standart eğri.....	71
Şekil 3.2. Lp(a)'ya ait standart eğri	73
Şekil 4.1. Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farka sahip biyokimyasal parametrelerin box-plot grafiği	79
Şekil 4.2. Vasküler tutulumu olmayanlar, olanlar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farka sahip parametrelerin box-plot grafiği.....	83
Şekil 4.3. Aktif dönem, remisyon dönemi ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı farka sahip parametrelere ait box-plot grafiği	86
Şekil 4.4. Fibrinojenin aktif dönem, remisyon dönemi ve kontrol grubuna ait box-plot grafiği	86
Şekil 4.5. Kolşisin kullananların hs-CRP düzeyine ait box-plot grafiği	90
Şekil 4.6. Steroid kullananların vitamin d, vWF ve ADAMTS-13 düzeylerine ait box-plot grafiği	90
Şekil 4.7. Imuran kullananların hs-CRP, IL-6, ESR ve vitamin D düzeylerine ait box-plot grafiği.....	90
Şekil 4.8. Anti-TNF kullanımına göre HCY, IL-6 ve vitamin D düzeylerine ait box-plot grafiği	90
Şekil 4.9. İmmüsupresif kullanımına göre hs-CRP ve vitamin D düzeylerine ait box-plot grafiği	91
Şekil 4.10. Genital tutulumu göre hastalarda vitamin D düzeylerine ait box-plot grafiği	95

Şekil 4.11. Göz tutulumuna göre hastalarda IL-6 düzeylerine ait box-plot grafiği.....	96
Şekil 4.12. Artriküler tutulumuna göre hastalarda D-dimer, fibrinojen ve ESR düzeylerine ait box-plot grafiği	96



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Sınıflama Kriterleri.....	17
Tablo 2.2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD)	18
Tablo 4.1. Behçet Hastaları ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Demografik ve Karakteristik Özellikler.....	78
Tablo 4.2. Behçet Hastaları ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Biyokimyasal Belirteçlerin Karşılaştırması	79
Tablo 4.3. Vasküler Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalara ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Demografik ve Karakteristik Özellikler.....	80
Tablo 4.4. Vasküler Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalara ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Biyokimyasal Belirteçlerin Karşılaştırması	82
Tablo 4.5. Hastalığın Aktif Döneminde Olan ve Olmayan Hastalara ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Demografik ve Karakteristik Özellikler	84
Tablo 4.6. Hastalığın Aktif Döneminde Olan ve Olmayan Hastalara ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Biyokimyasal Belirteçlerin Karşılaştırması.....	85
Tablo 4.7. Tedavide Kullanılan İlaçlara Göre Hastaların Biyokimyasal Parametrelerindeki Değişime ait p Değerleri	87
Tablo 4.8. İlaç Kullanımına göre İstatistiksel Olarak Anlamlı Fark Bulunan Parametrelerin Dağılımı	88
Tablo 4.9. Behçet Hastalarında İncelenen Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi	91
Tablo 4.10. Vasküler Tutulumu olan Behçet Hastalarında İncelenen Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi	92
Tablo 4.11. Aktif Dönemde Olan Behçet Hastalarında İncelenen Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi	93
Tablo 4.12. Diğer Tutulumlara göre Hastaların Biyokimyasal Parametrelerindeki Değişime ait p Değerleri.....	94
Tablo 4.13. Genital, Göz ve Artriküler Tutulumu göre İstatistiksel Olarak Anlamlı Fark Olan Parametrelerin Dağılımı.....	95
Tablo 4.14. Hastalarda BSAS ile Anlamlı Korele Olan Biyokimyasal Parametreler	97

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı etyolojisi tam olarak bilinmeyen, oral ve genital aftlar, artrit, kutanöz lezyonlar şeklinde ortaya çıkan, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi gibi farklı sistemleri de tutabilen kompleks multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın tanısı daha çok klinik bulgularla konur. Hastalığa özgü bir laboratuvar testi yoktur (1). Hastalık deri ve mukoza belirtilerine ilave olarak eklemeleri, gözü etkileyebilmekle birlikte, vasküler sistem, kardiyak, gastrointestinal ve nörolojik sistem gibi farklı tutulumlar da sergileyebilmektedir. Vaskülit, tromboz eğilimine sahip venleri ve arterleri tutan temel süreçtir (2). Behçet hastalığının vaskülit, küçük venüllerden büyük çaplı venlere ve arterlere kadar vücudun damarsal kaynağı olan her yerinde görülebilir. Vasküler tutulumu, anormal pıhtı oluşumu ve pıhtının damar içerisindeki kan akışını engellemesi şeklinde tanımlanan tromboz eşlik edebilmektedir (1).

Vasküler endotelin yapısı ve endotel hasarının Behçet hastalığının trombotik durumunda tetikleyici olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle vasküler endoteldeki aterojenik süreçler hastalığın ilerlemesinde önemli olarak görülür ve vasküler tutulumunun da Behçet hastalığında önemli bir morbidite nedeni olduğu bilinmektedir. Genel olarak vaskülit ve endotel disfonksiyonun tromboza neden oldu varsayılsa da diğer bir faktör olabilecek hemostatik mekanizmaların rolü hakkında net bir veri yoktur. Bu nedenle bu durumu belirlemeye yönelik laboratuvar belirteçlerini bulunması önem arz etmektedir.

ADAMTS-13 ise (A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin type 1 member 13), metalloproteaz ailesinin son yıllarda tanımlanan ve adı tromboz ile birlikte anılmaya başlayan yeni bir üyesidir. Son yıllarda TTP (Trombotik Trombositopenik Purpura) patogeneziye yönelik yapılan çalışmalar neticesinde bulunmuş ve plazmadaki vWF (von Willebrand Factor) multimerlerindeki spesifik peptid bağlarına etki ederek multimer büyüklüğünü azalttığı ve böylece trombosit kümelenmesinin engellendiği saptanmıştır (3, 4). Özellikle TTP'nin gelişiminde ADAMTS-13'ün etkisinin aydınlatılması ADAMTS-13 aktivitesinde azalmanın diğer trombotik vakalarla ilişkisi olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Tromboz oluşma eğilimi olan hastalıklardan olan Behçet hastalığında da ADAMTS-13 düzeylerinin damar endotel disfonksiyonu aracılığıyla koagülasyon kaskadını etkileyerek tromboz oluşumunu etkileyebileceğini ve

aynı zamanda koagülasyon parametrelerinin de bu süreçte etkili olabileceğini düşündürmektedir. Behçet hastalarındaki olası pıhtılaşmadan, hastalarda varolan inflamasyona eşlik eden endotel disfonksiyon sorumlu tutulsa da bu durumun sebepleri ve net mekanizması henüz bilinmemektedir. Hastalığın kompleks patogenezi gereği tedaviye birçok antiinflamatuvar, immünsupresif, steroid türü ilaç da eşlik etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda, vasküler tutulum için risk faktörü olabilecek bazı biyokimyasal parametrelerin damar tutulumuna katkıda bulunup bulunmadığı ve hastaların kullandığı ilaçların bu sürece etkisini araştırdık. Bu amaçla çalışmada ADAMTS-13'ün Behçet hastalığının klinik aktivitesini göstermedeki tanısal değeri ve Behçet hastalarında tromboz riskini belirlemede faydalı olup olmayacağı ile birlikte; inflamasyon-tromboz-koagülasyon kaskadı üçgeninde farklı parametrelerin de hastalığın olası tromboz mekanizması üzerine etkisi ve hastaların kullandığı ilaçların bu parametrelere etkileri araştırıldı. Bu bağlamda Turgut Özal Tıp Merkezi Romatoloji Polikliniğinde takipli Behçet hastaları, hastalığa bağlı tutulumlara göre sınıflandırılarak ADAMTS-13 düzeyleri belirlendi. ADAMTS-13 dışında inflamasyon ve endotel disfonksiyon ile ilgili olduğu düşünülen Lipoprotein (a) (Lp(a)), vWF, D-dimer, fibrinojen, C-Reaktif Protein (CRP), İnterlökin-6 (IL-6), homosistein (HCY) ve vitamin D düzeyleri de değerlendirildi. Tüm bu veriler sağlıklı bireylerin verileriyle karşılaştırıldı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu numunelerinden ADAMTS-13 ve Lp(a) analizi Enzim-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle gerçekleştirildi. vWF, D-dimer, fibrinojen otoanalizörlerde turbidimetrik metodla, IL-6 elektrokemilüminesans yöntem ile, hs-CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle, vitamin D LC-MS/MS yöntemiyle, HCY yarışmalı immunoassay yöntemle çalışıldı. Elde edilen verilerden hareketle Behçet hastalığının patogeneze ışık tutulabilecek, hastaların olası tromboz durumunun teşhisi ve tedavisine yönelik olarak kullanılabilecek yeni yaklaşımlar ortaya konulması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral aft, genital aft ve oküler inflamasyon (üçlü semptom kompleksi) ile karakterize; sıklıkla eklemleri, cildi, merkezi sinir sistemini (MSS) ve gastrointestinal sistemi tutan multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (5). Belirsiz tetikleyici faktörlere sahip sistemik vaskülit ile karakterize tekrarlayan akut inflamasyon atakları, hastalığın ayırt edici özelliğidir. Hastalık, oral aftöz ülserler, genital ülserler, kutanöz belirtiler dışında, artrit, gastrointestinal ve nörolojik lezyonları içeren kronik bir nüks ile de seyredebilir. Behçet hastalığının en sık görülen semptomları, genellikle ilk belirtiler olan genital ve oral ülserlerdir (6).

Hastalığın yükü özellikle tanıyı takip eden ilk yıllarda önemli olup tekrarlayan ve düzelen bir seyir ile karakterize edilir. Daha sonra hastalık aktivitesi azalma eğilimi gösterir ve hastaların yaklaşık %60'ında 20 yıl içinde tam remisyona yol açar (7). Alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden bu hastalıkta, morbidite ve mortalite durumu daha çok nörolojik, oküler ve arteriyel/venöz damar tutulumlarından kaynaklanır. Nükslerin sıklığı ve süresi tahmin edilemez ve fark edilebilir bir başlangıç modeli izlemez (1, 8).

2.2. Tarihçe

M.Ö. 450 yıllarında Hipokrat Behçet hastalığının bulgularına benzer bulguları tanımlamış, tekrarlayan oral aftları 'aphtai' olarak isimlendirmiştir (9). Benzer belirtiler Avrupa'da 1900'lü yıllarda, farklı araştırmacılar tarafından tanımlanmış ama bu belirtilerin ya tesadüfen bir arada olduğunu veya başka enfeksiyonlardan kaynaklanıyor olabileceğini bildirmişlerdir (10). 18. yüzyıldan 20. yüzyıla kadar Behçet hastalığına benzeyen semptom ve bulgu kümelerine sahip hastaların tanımları farklı yazarlar tarafından yapılsa da (11), yeni bir sendromu işaret eden "Klasik Triad" olarak da bilinen "Üçlü Semptom Kompleksi"nin net bir tanımı Dr. Hulusi Behçet'in önemli yayınlarına kadar sunulmamıştır (5, 12). 1937 yılında bunu ayrı bir hastalık olarak ilk tanımlayan Türk Dermatolog Hulusi Behçet olmuştur. Hulusi Behçet üç hastada ağız ve genital mukozayı tutan (oral aft, genital aft) ve göz tutulumunu (hipopyonlu anterior üveit) içeren

üçlü kompleksi bir hastalık olarak sunmuştur. Daha sonra başta cilt, vasküler ve nörolojik bulgular olmak üzere hastalığın diğer belirtileri tarif edilmeye başlanmıştır (5, 13).

2.3. Epidemiyoloji

Behçet hastalığının prevalansı coğrafi olarak değişmektedir ve hastalık, Türkiye dışında Suudi Arabistan, İran, İsrail, İtalya, Kore, Çin ve Japonya dahil olmak üzere antik İpek Yolu üzerindeki ülkelerde daha yaygın görülmektedir (8). Bu nedenle Behçet hastalığı, Orta Doğu ve Uzak Doğu Asya'daki sıklığı nedeniyle bazen İpek Yolu hastalığı olarak da anılır ve bu bölgeler hastalık için bir nevi endemik alanlar olarak kabul edilmiştir (14). Bu bölgeler arasında hastalığın en yaygın olarak görüldüğü yer ise Türkiye'dir (20-420 vaka/100.000) (13). Türkiye'den sonra ise İran, İsrail, Kuzey Çin ve Kore en yüksek prevalansa sahip ülkelerdir. En düşük prevalansa sahip ülkeler ise, 100.000 kişi başına 0.3-6.4 arasında değişen yüzdelerle Birleşik Krallık, İspanya, İsveç, Portekiz ve Amerika Birleşik Devletleri'dir (11).

Behçet hastalığının başlangıcı tipik olarak yaşamın üçüncü veya dördüncü dekatında ortaya çıkar ve çocuklarda veya 50 yaşın üzerindeki hastalarda nadiren görülür. Çocuklukta başlayan ve geç başlangıçlı Behçet hastalığının klinik seyri nispeten iyi huyludur (11). Cinsiyet açısından ise erkeklerde kadınlara göre biraz daha yaygındır (8). Ancak literatürde kadınlarda erkeklere göre daha yüksek prevalans bildiren karşıt çalışmalar da mevcuttur (6). Genel olarak bakıldığında Behçet hastalığının, Ortadoğu ülkeleri ve Akdeniz'de erkek baskınlığı gösterirken; Japonya ve Kore'de kadınlarda erkeklere göre daha yaygın görüldüğü söylenebilir (11). Belirtilerin cinsiyet dağılımına bakıldığında ise yapılan meta-analizinde, erkek cinsiyetin, papülopüstüler lezyonlar, yüzeysel ve derin ven trombozları (DVT), oküler belirtiler ile daha fazla ilişkili olduğu; kadın cinsiyetin ise genital ülserler, oral ülserler ve eklem tutulumu ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Bu şekilde, cinsiyetin prognozu etkilediği ve erkeklerin etkilenen hayatı organların sıklığı nedeniyle daha kötü bir hastalık süreci geçirdiği görülmektedir (15).

Hastalık kalıtım modeli, çok vakalı aile çalışmalarında anlatıldığı gibi Mendel kurallarına uymaz. İnsan Lökosit Antijeni olarak bilinen Human Leucocyte Antigen (HLA) sınıf I antijenleri ile bir korelasyon gözlenmiştir (1). HLA kompleksindeki, özellikle HLA-B51'deki polimorfizmlerle hastalığa yatkınlığın tutarlı ilişkisi bunu destekleyen bir durum niteliğindedir (16). HLA-B51'in coğrafi dağılımı ile Behçet hastalığı prevalansı arasında da ilişki vardır. HLA-B51'in İpek Yolu bölgesinde görülme

sıklığı genel popülasyonda %20-25, tüm hastalarda %50-80'dir. Kuzeydoğu Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde bu sıklık sırasıyla %2-8 ve %15'tir (15).

2.4. Etyopatogenezi

Behçet hastalığının etiyojisi bilinmemekle birlikte, hastalık patogenezi en kabul gören hipotez, genetik açıdan duyarlı bir konakçıda enfeksiyöz bir ajan tarafından derin bir inflamatuvar yanıtın tetiklenmesidir (5). Örneğin hastalığa genetik olarak yatkın bireylerde bulaşıcı veya çevresel bir ajan olan herpes simpleks virüsü (HSV) gibi enfeksiyöz ajanlar, Streptococcus sanguinis gibi Streptococcus türleri veya ısı şok proteinleri olarak bilinen Heat Shock Proteins (HSP) gibi bir otoantijen ile tetiklenen bir inflamatuvar reaksiyon vardır. Bunun gibi birkaç immünolojik anormallik gösterilmiş olmasına rağmen, meydana gelen inflamatuvar değişikliklerin kesin mekanizması açıklığa kavuşturulmamıştır (17).

2.4.1. Genetik Ajanlar

Ailesel Behçet hastalığı vakalarının gözlenmesine ilave olarak üç önemli nokta, Behçet hastalığı duyarlılığı üzerinde genetik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir: Bunlar özel coğrafi dağılım, HLA-B51 tip I antijeni ile korele olması ve immün yanıtları kontrol eden genlerdeki polimorfizmlerdir (15). Hastalığın HLA-B51 ile ilişkisi ilk olarak 1973'te Ohno ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (15, 18). HLA-B51 aleli, büyük doku uygunluk kompleksi denilen majör histokompatibilite kompleksinde (MHC) kromozom 6p'de bulunur (19). Bu kromozom 6p üzerindeki MHC lokusunda yer alan HLA-B51 aleli, eski İpek Yolu boyunca uzanan bölgelerde Behçet hastalığı için en güçlü ilişkili risk faktörü olmuştur. Bölgeler kıyaslandığında ise Kafkasyalılara kıyasla Türk ve Japon hastalarda HLA-B51 ile daha güçlü bir ilişki tanımlanmıştır (11, 20).

2.4.2. Enfeksiyöz Ajanlar

Behçet hastalığının gelişiminde viral etiyojinin etkili olabileceğini ileri süren ilk kişi yine Hulusi Behçet olmuştur. Hulusi Behçet oral ve genital ülserlerin viral kaynaklı olabileceği düşüncesiyle mikroskopik incelemeler yapmıştır (21). İlerleyen zamanda yapılan insan ve hayvan çalışmalarıyla da bu etkiyi doğrular sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin HSV Tip 1'in, Behçet hastalarında Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile tükürük, bağırsak ülserleri ve genital ülserlerde saptandığı bildirilmiştir (11). Bunun dışında HSV-

1 DNA'sı, hastalardan alınan genetik ülserin beraberinde oral ülserlerden ve periferik kan mononükleer hücrelerinden de izole edilmiştir ve hastalarda HSV-1'e karşı daha yüksek serum antikor oranı bildirilmiştir. Ayrıca hayvan çalışmalarında fare kulak memelerinin HSV ile aşılmasıyla farelerde oral ülserler, genital ülserler, cilt ülserleri, göz tutulumu, gastrointestinal ülserler, artrit ve deride kabuklanma gibi Behçet hastalığını taklit eden lezyonlar görüldüğü bildirilmiştir (22).

Bugüne kadar, enfeksiyöz ajanların Behçet hastalığındaki etkisini açıklamak için en genel kabul gören teori, “antijenlerinin insan proteinleri ile yüksek homolojiye sahip olması ve çapraz reaksiyonun bir immün yanıtı yol açması” teorisi olmuştur. HSP60 ve HSP65'in bu hasta grubunda çapraz reaksiyona neden olan moleküler yapılar olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HSP65'in immün yanıtta ve otoimmünitede rolü olan γ - δ T hücreli lenfositleri aktive ettiği bildirilmiştir (19).

Behçet hastalığının olası çevresel tetikleyicileri olarak kabul edilen ve hastalığın patojeninde sık araştırılan diğer mikroorganizma Streptokok'tur. Streptokok enfeksiyonları ve Behçet hastalığı arasındaki ilişki, bademcik iltihabı ve diş çürüğü gibi enfeksiyonların daha yüksek insidansı, Behçet hastalığının alevlenmesi durumunda antibakteriyel tedavilerin mukokütanöz ve artritik semptomlar üzerindeki yararlı etkisi gibi klinik gözlemler ile doğrulanmaktadır (11). Streptokok antijenlerinin, Behçet hastalarında, T hücreleri aracılığıyla, IL-6 ve interferon-gama (IFN- γ) üretimini artırdığı ve oral mukozal antijenlerle antijenisiteyi paylaşan 65 kD'lik bir HSP ile çapraz reaksiyona girdiği gösterilmiştir (23). Bunlar dışında Helicobacter pylori, Mycoplasma fermentans, Hepatitis virüs A, B, C, E ve G virüsleri, Parvovirus B19, Epstein-Barr virüs, Cytomegalovirus, Varicella zoster virüs, Borrelia burgdorferi virüsleri de Behçet hastalığı gelişiminde tetikleyici faktörler olarak öne sürülmüştür (19).

Mevcut veriler değerlendirilerek mikrobiyal patojenlerin Behçet hastalığına neden olan bir ajan veya hastalığı tetikleyen bir faktör olduğu varsayılmıştır. Streptokok ile birlikte Streptococcus sanguinis ve diğer antijenlerinin Behçet hastalığında etiyolojik bir rolü olabileceğine dair önemli kanıtlar vardır fakat diğer bakteriyel enfeksiyonlar ile Behçet hastalığı arasındaki olası bir ilişkiye yönelik veriler tartışmalıdır. Sonuç olarak, mevcut veriler, Behçet hastalığında bakteriyel bir tetikleyicinin rol alabileceği fikrini desteklemektedir, ancak bu tetikleyicinin hastalığı nasıl indüklediği şu anda net olarak bilinmemektedir (24).

2.4.3. İmmünolojik Ajanlar

Hastalık patogenezi ile ilişkili immünolojik mekanizmaların ortaya çıkarılmasında önemli ilerleme kaydedilmiştir (25). Behçet hastalığı patogenezinde immün sistemin çeşitli elemanları görev almaktadır. Behçet hastalarında mevcut immün sistemdeki değişikliklerde hücrel immünite rol oynamakla birlikte humoral immünitinin de rolü vardır. Bu durumun oluşumunda T hücre aktivasyonu ve bu hücrelerden salınan sitokinlerin nötrofilleri uyarması anahtar rol oynamaktadır. Behçet hastalığında T lenfositler aktive bir fenotipe sahiptir ve inflamatuvar sitokinler üretir (11).

Behçet hastalığında proinflamatuvar sitokinlerin oynadığı ana rol göz önüne alındığında, özellikle HLA-B51 geni ile yakından bağlantılı olan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) genine odaklanılmıştır ve Türk popülasyonunda TNF- α -1031C aleli, Behçet hastalığına duyarlılıkla ilişkili bulunmuştur (26). Daha sonra TNF- α ve çeşitli proinflamatuvar sitokin polimorfizmleri ile ilgili olarak çeşitli genetik belirteçler tanımlanmıştır (25). Hastalıkta nötrofil hiperaktivitesi, antijen sunan hücreler tarafından uyarılır ve bunu nötrofillerden salgılanan sitokinler ile T helper 1 (Th1) yanıtının uyarılması izler. Bu nedenle başlangıçta Behçet hastalığının sadece Th1 ile ilişkili bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünülüyordu. Yapılmış çalışmalara dayalı olarak, ilerleyen yıllarda Behçet hastalığı patogenezinde yeni bir ışık tutan yeni T hücre alt popülasyonları da keşfedilmiştir. $\gamma\delta$ T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri, Th1 T hücreleri, düzenleyici T hücrelerinin (Treg'ler) Behçet hastalığı patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir (27). Son zamanlarda yapılan prospektif çalışmalarda Th17'nin de patogenezinde rol oynadığı bildirilmiş ve bu rol genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ile desteklenmiştir (19, 28). Behçet hastalığının patogenezi ile ilgili önceki çalışmalar, özellikle T helper'ların, sitokin dengesini sağlayan CD4⁺ T hücrelerine odaklanmış ve dolaşımdaki artmış interferon- γ üreten T hücrelerine ve Behçet hastalarının etkilenen dokularına dayalı olarak, Behçet hastalığında aşırı Th1-polarize T-hücre fonksiyonları gösterilmiştir. Ancak etkilenen lezyonlarda CD8⁺ T hücreleri ve $\gamma\delta$ T hücrelerinin de biriktiği tespit edilmiştir. Behçet hastalığının patojenik inflamatuvar yanıtına hangi T hücre alt kümesinin katkıda bulunduğu araştırılmış ve CD8⁺ ve $\gamma\delta$ T hücrelerinin, klinik olarak aktif hastalığı olan HLA-B51-pozitif Behçet hastalarında in vivo olarak aktive edildiği gösterilmiş ve bu da hastalık alevlenmesinde CD8⁺ ve $\gamma\delta$ T hücrelerinin doğrudan katılımı olduğunu düşündürmüştür (29).

T hücrelerinin ve polimorfonükleer lökositlerin etkisi, arteriyel ve MSS tutulumu olan Behçet hastalarında vaskülitik lezyonlar içinde bellek T hücrelerinin ve

polimorfonükleer lökositlerin perivasküler infiltrasyonunu gösteren patolojik çalışmalarla da desteklenmektedir. İnterlökin-21 (IL-21) üretimi tarafından indüklenen ve Behçet hastalığı aktivitesi ile korelasyon gösteren düzenleyici T hücrelerinin baskılanması ve Th17 tepkilerinin teşvik edildiği gösterilmiştir. Yine MSS tutulumu olan aktif Behçet hastalarından beyin omurilik sıvısı, beyin parankim inflamatuvar infiltratları ve intraserebral kan damarlarında IL-21 ve IL-17A üreten T hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. Bu bulgular, interlökin ailesinden olan IL-21'in Behçet hastalığının patogenezinde kritik bir rol oynadığını ve böylece yeni tedavi için umut verici bir hedef sağladığını göstermektedir (2).

2.5. Klinik Özellikler

Behçet hastalığındaki klinik belirtiler değişkendir, sıklık ve şiddet zamanla azalma eğiliminde olsa da, önceden tahmin edilemeyen nüks ve remisyon dönemleri ile karakterizedir (14). Birkaç klinik bulgu Behçet hastalığı ile ilişkili olmasına rağmen, ilk olarak 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanan oral aft, genital aft ve üveitten oluşan üçlü sistem kompleksi genellikle hastalık paternini gösterir (1). Deri-mukoza lezyonları en sık görülen belirtidir ve genellikle başvuru semptomlarıdır. Buna karşılık oküler, vasküler ve nörolojik tutulum daha az yaygın ancak daha ciddidir (14).

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde, immünosupresan tedaviyi kapsayan modern tedavi stratejileri ve agresif yaklaşımların kullanımı, ciddi Behçet hastalığı formlarının prognozunda iyileşmeler sağlamıştır. Özellikle kardiyovasküler, nörolojik, oküler ve gastrointestinal belirtiler görüldüğünde, hastalığın prognozu genellikle belirsizdir (1).

2.5.1. Oral Ülserler

Mukokutanöz lezyonlar Behçet hastalığının, en yaygın ve genellikle en erken belirtileri olan ayırt edici özelliğidir (7). Oral aft vakaların %98'inde görülür ve uluslararası sınıflandırma kriterlerinde de vardır. Dil, farinks, bukkal ve labial mukozal membranlarda ağırlı oral ülserler görülür. Tipik lezyon yuvarlak, keskin, eritemli ve kabarık kenarlıdır. Çoğunlukla 1-3 cm çapındadır, fakat daha büyük lezyonlar da görülebilir. Yükselmiş bir kızarıklık şeklinde başlayabilir ve ülserleşebilirler. Yüzey sarımsı bir psödomembran ile kaplıdır. Tekrarlayan ağız yarası olarak bilinen rekürren aftöz stomatit (RAS)'lerden ayırt edilemezler, ancak sayıları, boyutları, tekrarlamaları, Behçet hastalığının diğer belirtilerini arama dürtüsüdür (2). Behçet hastalığında görülen aftlar minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç morfolojik tipe ayrılır:

Minör ülserler (1 cm çapında) 4-14 gün içinde iz bırakmadan iyileşirken, majör ülserler (1 cm çapın üzerinde) ağrılıdır ve 2-6 haftalık bir sürede iyileşir. Herpetiform ülserler, sayıları 10 ila 100 arasında değişen, 0.2-0.3 cm çapındaki küçük ülserlerin tekrarlaması şeklinde oluşur ve ağrılıdır. Tedavi genellikle semptomatiktir ve oral ülserasyonların prognozu olumludur (1, 19).

2.5.2. Genital Aft

Genital aft, vakaların %60-65'inde görülür ve Behçet hastalığı tanısını çok düşündürür. Morfolojik olarak oral ülserlerle benzer klinik özelliklere sahiptir, genellikle daha büyük ve daha derin formdadırlar. Lezyonlar geriye dönük tanıya izin veren vakaların %50'sinde iz bırakır (2). Ayrıca iyileşme sürecinin süresi ve remisyon süresi de daha uzundur. Kadınlarda çoğunlukla vulvada, nadiren vajinada ve istisnai olarak servikste lokalize olurlar. Vulvanın dev aftöz ülserleri sekel olarak büyük defektlere neden olabilir. Erkeklerde esas olarak skrotumda görülürler. Penis shaftında ve nadiren meatus üzerinde de görülebilirler (13). Genital aftlar 10 gün ile 1 ay arasında sürebilir ve derin genital lezyonlar özellikle kadınlarda mesaneyi delip fistül oluşumunu indükleyebilir (6).

2.5.3. Cilt Bulguları

Cilt tutulumu hasta popülasyonunun %38-99'unu etkiler (1). Behçet hastalığının kutanöz lezyonları arasında akneiform lezyonlar, eritema nodozum, papüloveziküler veya püstüller döküntüler, piyoderma gangrenozum benzeri döküntüler ve tromboflebit bulunur (6). Bunlar arasında en sık görülen deri bulguları ise psödofolikülit ve eritema nodozum benzeri lezyonlardır (2). Eritema nodozum lezyonları hastaların %15-78'inde, özellikle kadınlarda, alt ekstremitelerde görülür (1). Bacakların ön yüzeyinde daha sık görülmekle birlikte yüz, kollar ve kalçaları etkileyen geniş bir dağılım gösterir (8). Cilt lezyonları vaskülit ile karakterizedir. Erken lezyonlar lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyonlar sergilerken, olgun lezyonlar lenfositik vaskülit ile karakterize edilir. Eritema nodozum lezyonları ülser oluşturmaz ve rezidüel pigmentasyon bırakarak kendiliğinden iyileşebilir. Kutanöz ülserler nadirdir ve hastaların sadece %3'ünü etkiler. Aftöz ülserlere benzerler, tekrarlayıcıdırlar ve genellikle boyun, meme, koltuk altı, kasık bölgesi, bacaklar ve ayakların interdigital derisinde skarlar ile iyileşirler. Behçet hastalığındaki çoğu kutanöz lezyon için prognoz genellikle olumludur (1).

Papülopüstüler lezyonlar hastaların %30-96'sında bulunur. Papülopüstüler lezyonlar, psödofolikülit veya akneiform lezyonlar göğüs, omuz ve sırtta lokalizedir ve daha sık erkeklerde görülür. Bunların diğer papülopüstüler lezyonlardan ve akneiform deri döküntülerinden farklı olduğunun bilinmesi Behçet hastalığı tanısında önemlidir. Histopatolojik incelemede lökositoklastik vaskülit ve nötrofilik vasküler reaksiyon gösteren lezyonlar Behçet hastalığı lehinedir (19). Vaskülit, eritema nodozumlu hastalardan alınan biyopsilerin neredeyse yarısında yaygın bir bulgudur. Akneiform lezyonlar tipik akne gibi görünür ve bir paterji testine pozitif yanıt veren veya eklem tutulumuna sahip kişilerde daha sık oluşturma eğilimindedir. Genellikle 24-48 saat içinde püstül haline gelir. Bu lezyonlar histopatolojik incelemelerde vaskülit varlığı ile klasik eritema nodozum lezyonlarından ayırt edilir (15).

Psödofolikülit ve akneiform nodüller akne vulgarisin aksine vücudun her yerinde görülebilir ve her zaman kıl folikülü ile ilişkili değildir. Biyopsi, kıl folikülü ile bağlantılı olmayan bir inflamatuvar infiltratı göstermek için yararlıdır. Hastaya steroid tedavisi verildiğinde tanı koymak mümkün değildir (2).

2.5.4. Göz Tutulumu

Erkeklerde daha yüksek insidansla, Behçet hastalarının yaklaşık yarısında, oküler tutulum bildirilmiştir (7). Göz tutulumu genellikle oral ve/veya genital ülserlerden 2-3 yıl sonra görülür, fakat vakaların %10-20'sinde hastalığın ilk belirtisi olarak da ortaya çıkabilir (15). Bilateral ve asimetriktir, her bir gözde üveit başlangıcı arasındaki aralık 1 ay-2 yıl arasında değişir. Hastalar görmede azalma, ağrı, kızarıklık ve fotofobi ile başvurur. Hastalık gözün ön ve arka segmentlerini tutabilir ve klinik seyri kronik ve tekrarlayan inflamasyon şeklindedir (8). Ön üveit, katarakt, glokom, vaskülit, vitrit, retinit, panüveit, retina ödemi, kistoid maküler dejenerasyon, venöz veya arteriyel tıkanıklık, disk ödemi ve retina dekolmanı ile birlikte arka segment tutulumu dahil olmak üzere çeşitli göz lezyonları görülebilir. Hipopiyonlu ön üveit, ilk tarif edilmesine rağmen nadirdir, geçicidir ve göreceli olarak iyi bir prognoza sahiptir. Sineşi ve glokom ile komplike olabilir (2). İridosiklit, keratit, episklerit, vitrit, vitreus kanamaları, retinal venlerde tıkanıklık, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörit ile daha az sıklıkta karşılaşılabılır (19). En sık görülen göz bulgusu ise, alevlenme dönemleri ile başlayıp ardından remisyon ile seyreden granümatöz olmayan posterior veya panüveittir. İzole ön üveit ile daha az sıklıkta karşılaşılr ve daha çok kadınları etkiler (%5-10) (7). Vaskülit, tromboz eğilimi olan venleri ve arterleri tutan temel süreçtir. Sık nöksler ve tedavi ile

kısmi iyileşme nedeniyle prognoz şiddetlidir. Kötü uzun vadeli görsel prognoz, çoğu seride 5 yılda vakaların %25-30'unda meydana gelen körlük ile birlikte oküler hipertansiyon, katarakt ve retinal vaskülit ile ilişkilidir (2). Behçet hastalarının %25'inde görme kaybı meydana gelir ve vasküler tromboz görme bozukluğu için en önemli risk faktörlerinden biridir (30). Retinal vaskülit vakaların yaklaşık %50'sinde birlikte bulunur. Kötü görsel prognoz özellikle yılda üçten fazla oküler atak, güçlü vitreus opasitesi ve retinal vasküler arkiste eksudası olan hastalarda artar (7).

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, Orta ve Uzak Doğu Asya'dan gelen Behçet hastalarında oküler tutulumun HLA-B51 ekspresyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Bu lezyonlar, erken tanı koymada da diğer semptomların gelişmesinden önce yardımcı oldukları için Behçet hastalığı tanısında önemlidir (6). Behçet hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan geniş, uzun süreli takip çalışmaları, tedavide immünosupresif ajanların daha agresif kullanımına bağlı olarak, önceki yıllara kıyasla daha iyi görme sonuçları göstermiştir (31).

2.5.5. Artiküler Tutulum

Artralji ve/veya artrit vakaların %45'inde görülür. Daha küçük eklemler de etkilenebilse de en çok dizler ve ayak bilekleri etkilenir (11). Artralji eroziv olmayan monoartrit veya poliartriti içerir (15). Eklem belirtileri, vakaların büyük çoğunluğunda iyi sonuç veren belirtiler arasındadır. Artraljiden poliartrite kadar farklı şekillerde olabilirler. Atak ve remisyon kuralına uyarlar ve çoğu durumda non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar atakları bastırabilir ve remisyon süresi uzundur (32). Histolojik bakımdan, sinovyuma nötrofillerin ve mononükleer hücrelerin infiltrasyonu ve damarda vaskülit süreci içerir. Spondilartropati hastaların %2'sinde görülmektedir. Kalça ve dizlerde de osteonekroz gözlenmiştir, ancak hastaların çoğu kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir (2).

Behçet hastalığı atakları, hastaların yaklaşık %50'sinde artrit ile ilişkilidir (6). Eklem tutulumu olan hastalarda destrüktif değişiklikler nadiren görülür. Antiinflamatuvar tedavi genel olarak etkili olduğu için prognoz genellikle olumludur (1). HLA-B5 veya HLA-B27 ile herhangi bir kas-iskelet sistemi tutulumu arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir ve psödofolikülit eklem tutulumu ile ilgili en yaygın belirtidir (33). Eklem tutulumuna ek olarak, bu hastalarda ve özellikle kadınlarda fibromiyalji ve ankilozan spondilit tanımlanmıştır (19).

2.5.6. Nörolojik Tutulum

Nörobeçet olarak da adlandırılan Behçet hastalığının nörolojik belirtileri nadir belirtiler arasında olsa da ciddi bir prognoza sahip olan en agresif belirtilerinden biridir. Belirtilerin parankimal ve parankimal olmayan tutulum olmak üzere iki şekli vardır. Parankimal lezyonlar beyin sapı tutulumu, hemisferik bulgular, omurilik bulguları ve meningoensefalittir. Parankimal olmayan lezyonlar ise dural sinüs trombozu, arter tıkanıklığı ve anevrizmaları içerir (34). Parankimal tutulum, parankimal olmayan tutuluma göre daha kötü prognoza sahiptir (19). Nörobeçet hastalığının parankimal lezyonları sıklıkla hafif ilerleyici bir seyirden ziyade bir atakla başlar. Baş ağrısı, menenjit veya meningoensefalit, nöbetler, hemipleji veya kraniyal sinir felçlerini içerir. Prognoz ağırdır, ancak kortikosteroidler ve immünosupresif ilaçları içeren yoğun ve hızlı tedavi ile iyileşme gözlenir (2). Vasküler tutulumla birlikte, parankimal nörolojik belirtiler, hastaların %25-60'ında meydana gelen ölüm oranıyla, Behçet hastalığı ile ilişkili mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Mevcut sakatlık veya bağımlılığın varlığı, steroid dozunun azaltılması sırasında nöks, ateş, meningeal belirtiler ve mesane tutulumu, nörobeçetin kötü bir sonucuyla ilişkili prognostik faktörlerdir (7).

MSS tutulumu hastaların %5-10'unda görülür. Nörolojik belirtiler genellikle hastalığın başlangıcından sonraki 5 yıl içinde meydana gelir ve en sık erkeklerde görülür. Parankimal beyin tutulumu en siktir (%80) ve özellikle beyin sapını etkiler. Klinik görünüm değişkendir, ancak en yaygın olanları iki taraflı piramidal belirtiler, hemiparezi, davranış değişiklikleri, baş ağrıları ve sfinkter bozukluklarıdır (16). Nörobeçet hastalığına nadiren serebral arter trombozu eşlik edebilir. Posterior üveiti olan hastalarda parankimal nörolojik tutulum gelişme olasılığı posterior üveiti olmayanlara göre daha fazladır (6). Geç evrelerde, hastaların yaklaşık üçte birinde demans geliştiği gözlenmiştir. Nörobeçet hastalarında bilişsel bozulma, kişilik değişiklikleri gibi psikolojik bozukluklara ek olarak hafıza, dikkat ve motivasyonda zayıflamayı içerebilen belirtiler de görülebilir (1).

2.5.7. GİS Tutulumu

Behçet sendromunda gastrointestinal tutulum hastaların %3-26'sında görülür ve farklı popülasyonlar arasında değişiklik gösterir (1). Klasik olarak belirtileri, sindirim sisteminin aftöz ülserleri ve en klasik şekli ileoçekal tutulumdur. Ülserler tüm sindirim sistemi boyunca görülebildiğinden, disfaji, retrosternal ağrı, hematemez, gastrit, peptik ülser, karın ağrısı ve ishal gibi çeşitli klinik semptomlar ortaya çıkabilir (32).

Gastrointestinal belirtiler genellikle oral aftların görülüşünden 5-10 yıl sonra görülmeye başlar, ancak daha nadiren başka herhangi bir Behçet hastalığı semptomunun başlangıcından önce de başlayabilirler. Hemoraji veya perforasyon gibi acil komplikasyonlar da ortaya çıkabilir (7).

2.5.8. Pulmoner Tutulum

Hastalarda pulmoner tutulumun vaskülit, emboli, fibrozis, plörezi ve enfeksiyon gibi farklı etiyolojileri vardır. Behçet hastalığında pulmoner bulgular nadir olmakla birlikte, özellikle pulmoner vaskülit önde gelen ölüm nedenidir (32). Pulmoner embolinin nadir görülmesinin nedeni Behçet hastalığında olası bir DVT durumunda trombüsün damar duvarına sağlam bir şekilde yapışık olmasıdır (13). Behçet hastalığında pulmoner tutulum, radyolojik çalışmalarda akciğer hacminde azalma, akciğer parankiminde retikülonodüler opasiteler ve ayrıca vasküler pulmoner patolojiler ile karakterizedir. Pulmoner arter anevrizması, venöz ve arteriyel tromboz, pulmoner infarktüs, plörezi ve tekrarlayan pnömoni pulmoner tutulumun başlıca formlarıdır. Behçet hastalığında tüm damar hastalıkları yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olmakla birlikte, pulmoner arter anevrizması için mortalite oranı %23 olarak bildirilmiştir (6). Pulmoner arter anevrizmaları Türkiye'de daha sık, Japonya'da ise nadiren tanımlanmaktadır. Bazı araştırmacı grupları, izlemde torasik aort görüntülemenin tüm Behçet hastaları için bir prosedür olmasını önermektedir (15). Hemoptizi masif ve ölümcül olabilir ve ana tezahürüdür. Plevral efüzyonlar nadirdir ve pulmoner emboli, tüberküloz veya hastane enfeksiyonunu ekarte etmeye yol açar (2).

2.5.9. Genitoüriner Tutulum

Behçet hastalarında üriner sistem anormallikleri nadiren görülür. Böbrek tutulumu genellikle amiloidoza sekonder bulunur (35). Venöz veya arteriyel trombozun ikincil etkileri olarak da bildirilmiştir. Ara sıra tekrarlayan epididimit, hastaların %4-11'inde görülür (2). Üretrit dışındaki genitoüriner bulgular salpenjit, epididimit ve varikoseldir. Behçet hastalığının böbrek tutulumunun hematüri, proteinüri ve hafif ila son dönem böbrek yetmezliği ile karakterize olduğu belirtilmiş ve Behçet hastalığında böbrek hastalığının, diğer otoimmün vaskülitik sendrom tiplerinde görülen böbrek tutulumu kadar ciddi ve yaygın olmadığı vurgulanmıştır. Her 10 vakadan yaklaşık 1'inde hematüri veya proteinüri gelişmesine rağmen %0.2'lik bir insidansa sahip olan glomerülonefrit gibi ileri böbrek hastalığı son derece nadirdir. Diğer böbrek tutulumu türleri arasında renal

vasküler hastalıklar, sekonder amiloidoz ve interstisyel nefrit bulunur. Behçet hastalığı tanısı ile amiloidoz gelişimi arasındaki ortalama süre 3 ile 15 yıl arasında değişmektedir (6).

2.5.10. Kardiyak Tutulum

Behçet hastalarında kardiyak anormallikler arasında perikardit, miyokardit, endokardit, intrakardiyak tromboz, endomiyokardiyal fibroz, koroner arterit ve koroner arterlerin veya valsalva sinüsünün anevrizmaları bulunur (36). Kardiyovasküler tutulumdaki en yüksek doğrudan ölüm oranı, anevrizma rüptürü veya tromboz nedeniyle ani ölümün bir sonucu olarak büyük damar vaskülitine bağlanmıştır (1). Koroner arterlerin anevrizmaları ve/veya trombozu hemoraji, miyokard infarktüsü ve ani ölümle komplike gözlenir. Mikrosirkülasyon anormallikleri esasen kapilleroskopi (peteşi, kapiller distrofi) yoluyla tanımlanmıştır, ancak bunların herhangi bir özgünlüğü yoktur (2).

2.5.11. Vasküler Tutulum

Vasküler hasarlar ve otoimmün yanıtların Behçet hastalığının karakteristiği olduğu, hastaların, venöz ve/veya arteriyel tromboz için artmış risk altında olduğu kabul edilmiştir (37). Bu nedenle, hastalık, ana patolojik özelliği vaskülit olan hiperpıhtılaşabilir bir pretrombotik durum olarak adlandırılmıştır (38). Her türlü damarı tutabileceğinden Behçet hastalığının vaskülit, vücudun damarsal kaynağı olan her yerinde görülebilir (1).

Sistemik vasküler belirtiler arasında DVT, arteriyel tromboz, yüzeysel tromboflebit ve pulmoner arteriyel anevrizma oluşumu yer alır (30). Büyük damarlar vasa vasorum vaskülitinden etkilenir ve hastaların yaklaşık %25'inde venöz ve arteriyel tromboz olarak kendini gösteren bir vasküler tutulum prevalansı vardır (37). Hatta bazı çalışmalarda Behçet hastalarında çeşitli vasküler komplikasyonların görüldüğü sıklık %38'e varan oranlarda bildirilmiştir (30). Venöz tromboembolizm (VTE), arteriyel trombozdan daha sık görülür ve en sık görülen DVT'dir (37). Behçet hastalığında venöz tromboz gelişme riskinin, sağlıklı popülasyona göre ise 14 kat arttığı belirtilmiştir (39).

Behçet hastalığında inflamasyondan kaynaklanan endotelial disfonksiyon, hastalarda görülen vasküler tutulumun önemli bir faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (37). Diğer inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi, Behçet hastalığında inflamasyon, endotel hasarı ve trombojenisite arasında yakın bir bağlantı vardır. Hastalıkta varolan

inflamatuvar senaryo, vaskülitten sorumlu olduğunu düşündüren vasküler endotelin aktivasyonunu indükler (40). Damardaki bu inflamasyon, Behçet hastalığının kaotik trombotik tablosunu daha da hızlandıran prokoagülasyonun ardışık aktivasyonuna neden olabilir. Bu nedenle hemostazın moleküler belirteçlerindeki değişiklikler, Behçet hastalığının spesifik bir anormalliği olmaktan ziyade sistemik inflamasyona bağlanabilir (38).

Behçet hastalığında pıhtılaşma kaskadında spesifik bir defekt saptanmamıştır. Antikardiolipin antikoları gibi intravasküler pıhtılaşmayı indüklediği bilinen trombofilik faktörlerin, genel popülasyonda artacağı, ancak bu durumun spesifik olarak tromboembolik komplikasyonlarla ilişkili olmadığı ve muhtemelen birincil trombofilik süreçten ziyade endovasküler bozulmadan kaynaklandığı düşünülmüştür (16). Bir endotelial ürün olan, von Willebrand faktörü ve bir endotel hasarı belirteci olan çözünür trombomodulin konsantrasyonu, aktif Behçet hastalarında yüksek bulunmuştur. Bu durum da Behçet hastalığında endotel hücre hasarı ve/veya patolojik aktivasyona ilişkin ipuçları vermektedir (41). Behçet hastalarında gözlenen prokoagülan durum da çeşitli testler ile doğrulanmıştır. Artan HCY, fibrinojen ve Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri, bu patolojinin protrombotik durumunda rol oynuyor gibi görünmektedir. Bu çalışmalar endotel aktivasyonunun/hasarının Behçet hastalarının hem prokoagülan durumuna hem de klinik koşullarına etki eden bir faktör olabileceğini göstermiştir (40). Histolojik olarak ve artan dolaşımdaki vasküler endotelial faktörlerle tespit edilebilen vaskülitik damar hasarının, vasküler inflamasyon ile tetiklendiği ve hemostatik sürecin bu şekilde başladığı veya ilerlediği düşünülse de (38), Behçet hastalığının vasküler komplikasyonları, etyopatogenezin belirlenmesi ve daha da önemlisi tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından hastalığın zorlu bir yönünü temsil eder. Ayrıca, trombotik eğilim için hala net ve yeterli bir açıklama yoktur (42).

Behçet hastalığında hiper pıhtılaşmayı açıklamak için farklı potansiyel mekanizmalar da önerilmiştir. Plazma Lp(a), antifosfolipid antikor, faktör V Leiden mutasyonu, protein S eksikliği ve protein S antikorlarındaki artışların Behçet hastalığındaki tromboz ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (43). Her ne kadar bazı çalışmalar bu anormallikler ile Behçet hastalığında tromboz arasında bir ilişki bulsa da (44–46), bu anormalliklerin Behçet hastalığı ile ilişkili olmadığının gösterildiği çalışmalar da tespit edilmiştir (37, 47, 48).

Mevcut çalışmalardan elde edilen bulgulara rağmen Behçet hastalığı vaskülit için spesifik bir laboratuvar anormalliği de net olarak yoktur (38). Bütün bu çalışmalardan

Behçet hastalığındaki vasküler olaylardan endotel hücre hasarı, azalmış fibrinoliz ve artmış tromboz sorumlu tutulmakla birlikte (43), bugüne kadar elde edilen verilerden, Behçet hastalığında endotel hücre hasarının ve protrombotik durumun etyopatogenezinin muhtemelen çok faktörlü olduğu sonucuna varılmaktadır (40). Bu nedenle Behçet hastalığında hiperkoagülabilité durumunun ve sık görülen trombozun olası mekanizmaları üzerinde durulsa da kesin nedeni henüz tam olarak ortaya çıkarılamamıştır denilebilir (30).

Damar tutulumunun olası komplikasyonları göz önüne alındığında damar tutulumu hafife alınmamalıdır (49). Behçet hastalığındaki vasküler tutulumun morbidite ve uzun vadeli mortalite üzerinde büyük etkisi vardır ve bu hastalarda önde gelen ölüm nedeni olarak tanımlanmıştır (7). Bu sebeple tedavisi de önem arz etmektedir. Şiddetli vaskülit olan hastalarda genellikle immünosupresif tedavi önerilen uygulamadır. Bu amaçla genellikle kortikosteroidler ve sitotoksik ajanların kombinasyonu kullanılmaktadır. Ancak sitotoksik tedavilerin sınırlamaları ve toksisitesi nedeniyle alternatif rejimlere ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. İnterferon- α tedavisi, vasküler tromboz ile komplike olan hastalarda toksik immünosupresif tedavi modalitelerine etkili bir alternatif olabilir (41).

2.6. Tanı/Teşhis

Behçet hastalığı, otoimmün ve otoinflamatuvar sendromların kesiştiği noktada yer alan kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalık olduğu için, Behçet hastalığında mukokutanöz bulgulardan, kardiyopulmoner bulgulara kadar farklı belirtiler görülebilir (2, 32). Demografik özellikler, organ bulguları, nökslerin sıklığı ve şiddeti, hastalığın seyri, tedaviye yanıt ve prognoz açısından hastalar arasında görülen bu heterojenlik, çalışmaların sonuçlarını yorumlamayı ve karşılaştırmayı, hastalık değerlendirmesini standartlaştırmayı ve yönetim stratejileri geliştirmeyi zorlaştırmıştır (50). Hastalığın kesin etiyolojisi hala bilinmemekle birlikte, Behçet hastalığında yer alan üç ana patofizyolojik değişiklik nötrofil hiperfonksiyonu, vaskülit ve otoimmün yanıttır. Behçet hastalarında sunulan yaygın histolojik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile bir fikir birliğine varılamadığından klinik muayene hala tanıda ana bileşendir (51). Oral ülserasyon genel popülasyonda yaygındır. Hastalığın tanısı için de oral aftöz ülserler ve Behçet hastalığının karakteristik klinik bulguları gereklidir. Hipopiyonlu üveit, retinal vaskülit, nörobehçet bulguları, damar tutulumu, özellikle pulmoner arter anevrizması, hepatik veya serebral ven trombozu ve pozitif paterji testi Behçet hastalığı tanısını

kuvvetle düşündürür. Genital lezyonların tanı koymada oral aftöz ülserlere göre daha fazla özgüllüğü vardır ancak duyarlılığı daha düşüktür (6).

2.6.1. Tanı Kriterleri

Behçet hastalığının klinik spektrumu çok geniş olduğu için ayırıcı tanı listesi de geniştir ve hastaların klinik bulgularına göre farklılık gösterir (6). Şimdiye kadar, 1946'daki Curth kriterlerinden 2014'teki revize edilmiş “*The International Criteria for Behçet's Disease*” (ICBD) olarak geçen Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri'ne kadar 17 set tanı kriteri vardır ve hiçbir hastalığın Behçet hastalığı kadar çok sınıflandırma/tanı kriterlerine sahip olmadığı belirtilmiştir (32). Yıllar içinde oluşturulan birbirinden farklı sınıflandırma kriterlerinin hepsi, daha çok hastalığın 3 önemli özelliği olan oral ülserler, genital ülserler ve göz lezyonlarına odaklanmıştır (52). 1990 yılında, kriterler daha önceki sınıflama kriterleri dikkate alınarak, Uluslararası Çalışma Grubu sınıflama kriterleri (Tablo 2.1.) adı altında revize edilmiştir (2). Bu kriterlere göre tekrarlayan oral aftlara ilave olarak iki farklı klinik özelliğin daha görülmesi, başka bir klinik açıklaması yoksa Behçet hastalığını düşündürmelidir. Farklı revizyon önerileri olsa da bu kriterler günümüzde en çok kabul gören tanı kriterleridir (52). Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri Behçet hastalarında tanı koymada %95 duyarlılık ve %97 özgüllüğe sahiptir (6).

Tablo 2.1. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Sınıflama Kriterleri

1.Yıl içinde en az üç kez tekrarlayan, doktor veya hasta tarafından gözlemlenen oral ülserasyon (aftöz veya herpetiform)
Oral afta ek olarak aşağıdaki bulgulardan en az ikisi
2. Tekrarlayan genital ülserasyon
3. Göz lezyonları: Ön üveit, arka üveit, retinal vaskülit
4. Deri lezyonları: Eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid kullanmayan postadolesan hastalarda akneiform nodüller
5. Paterji pozitifliği

Bir diğer değerlendirme kriteri olan orijinal ICBD, 2006 yılında 27 ülkenin iş birliğiyle oluşturulmuş ve Portekiz'in Lizbon kentinde düzenlenen 12. Uluslararası Behçet Hastalığı Konferansında sunulmuştur. ICBD 2010 yılında revize edilmiş ve Londra'da 14. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri olarak sunulmuştur. ICBD'de, oral aft, deri lezyonları, pozitif paterji testi ve vasküler lezyonlar puanlandırılır. Oral aft,

genital aft, oküler lezyonlar 2'şer puan; cilt bulguları, nörolojik bulgular ve vasküler bulgular ise 1'er puan alır. Bir hasta 4 veya daha fazla puan alırsa, Behçet hastalığı tanısı alabilir (13). Bu kriterlere ait değerlendirme ölçütleri Tablo 2.2.'de verilmiştir (53).

Tablo 2.2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD)

Bulgular	Puan
Oküler lezyon	2
Genital aft	2
Oral aft	2
Cilt lezyonu	1
Nörolojik tutulum	1
Vasküler tutulum	1
Pozitif paterji testi*	1*

* Paterji testi puanlama sisteminde primer olarak yer almaz. Bununla birlikte, paterji testinin yapıldığı durumlarda, pozitif bir sonuç için bir ekstra puan verilebilir.

2.6.2. Ayırıcı Tanı

Behçet hastalığına tanı koymada hem güçlü hem de zayıf unsurlar vardır. Güçlü unsurlar, benzersiz bir patogeneze sahip patolojik bir durum ve onu diğer patolojik koşullardan ayıran aşağı yukarı benzersiz özellikler iken; zayıf unsurlar, birden fazla ortak patogenetik mekanizmaya işaret eden özelliklerdir (14). Behçet hastalığı için hedeflenmiş bir tanı testi bulunmadığından, özellikle semptomlar eşlik etmediğinde klinik semptomların teşhisi zordur. Bununla birlikte, tanının zorluğu göz önüne alındığında, klinisyenlerin doğrulama yapmadan önce benzer belirtilere sahip hastalıkları dışlamak için hastaların klinik geçmişini kapsamlı bir şekilde araştırmaları hayati önem taşımaktadır (54). Üçlü semptom kompleksi belirgin olsa bile, Behçet hastalığı tanısı, tipik olarak, diğer olası hastalık senaryolarının ortadan kaldırılmasıyla doğrulanır (1).

Örneğin Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ülserasyon öyküsü olmadığında nadiren bulunur. Oral ülserlere ilave olarak genital ülserler, paterji (bir deri batmasının papül veya püstüle dönüşmesi) ve göz tutulumu diğer üç güçlü unsurdur. Özellikle iz bırakan genital yaralar genellikle Behçet sendromunun varlığının güçlü bir kanıtıdır (14). Oral aft ile başvuran hastaların sadece %1-3'ünde Behçet hastalığı gelişir; bu nedenle ayırıcı tanıda diğer nedenlerin dışlanması önemlidir (19). Buna karşılık, bipolar ülserasyonlar Behçet hastalığına spesifiktir. Oral ülserasyonlar ayrıca hemopati, Crohn hastalığı, lupus, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), büllöz dermatoz, vitamin eksiklikleri, glutene duyarlı

enteropati, hiper immüoglobulin D sendromu, yetersiz beslenme, viral enfeksiyon gibi durumlarda ve kemoterapi alan hastalarda da görülebilir (2, 6). Ayrıca HSP virüsü enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, hematolojik yetersizlikler, çölyak hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE), reaktif artrit (Reiter sendromu), iltihaplı kıkırdak sendromlu ağız ve genital ülserler (MAGIC sendromu), siklik nötropeni ve otoinflamatuvar hastalıklar (Ailesel Akdeniz Ateşi gibi) da ayırıcı tanıda düşünülmelidir (19).

Behçet hastalığı genital lezyonlarının ayırıcı tanısı da çok geniştir. Örneğin bu ülserler sifiliz, lenfoganüloma venerum, şankroid ve granüloma inguinaleda de görülmektedir. Behçet hastalığı ile ilgili değerlendirme yapılırken genital ülserlerin ayırıcı tanısında bunlarla birlikte, HSV, HIV ve Epstein Barr Virüsünde görülebilen ilaç döküntüleri göz önünde bulundurulmalıdır (6).

Behçet hastalığında sıklıkla görülen cilt bulguları da, piyoderma gangrenozum, staz ülseri, eritema multiforme, Raynaud fenomeni, büllöz nekrotizan vaskülit, pernio benzeri lezyonlar ve Sweet sendromu gibi durumlarında görülen lezyonlardan ayırt edilmelidir (19). Behçet hastalığının arteriyel lezyonları ise Takayasu arteritini veya polikondriti taklit edebilir. Gastrointestinal tutulum durumunda kronik inflamatuvar bağırsak bozuklukları ekarte edilmelidir (2). Fakat Behçet hastalığını diğer iltihaplı bağırsak hastalıklarından ayırt etmek, başka patolojiler olmadığı sürece son derece zor olabilir (14).

Tekrarlayan üveit durumunda Crohn hastalığı, sarkoidoz, Vogt-Koyanagi Harada ve enfeksiyöz üveit ekarte edilmelidir (2). Üveit, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ve Ankilozan Spondilit gibi spondiloartropatilerde de görülebilir. Behçet hastalığının eroziv olmayan artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, sarkoidoz, sistemik vaskülit, Reiter sendromu ve psoriatik artritte de görülebilir. Bu nedenle ayırıcı tanıda bu hastalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır (6).

Nörobeçeti multipl sklerozu (MS) veya tüberkülozdan ayırt etmek bazen zor olabilir (2). Behçet hastalarındaki nörolojik semptomlar her zaman nörobeçet ile ilişkili olmayıp, migren gibi bozukluklara bağlı olabilir veya tedavinin olumsuz etkilerinden kaynaklanabilir. Manyetik rezonans görüntüleme ayırıcı tanı için anahtar bir muayenedir. Görüntülemede yaygın lezyonların ve izole beyin sapı atrofisinin tespiti Behçet hastalığı için oldukça spesifiktir. Bugüne kadar Behçet hastalığı ve MS'i ayırt etmek için sadece birkaç biyobelirteç önerilmiştir (7).

Behçet hastalığının gastrointestinal semptomları ve belirtileri, inflamatuvar barsak hastalıkları tarafından taklit edilebilir ve Uzakdoğu Asya dışındaki coğrafyalarda nadir görülen bir bulgudur (6, 14). Bağırsak ve bağırsak dışı semptomların benzerliği nedeniyle, Behçet hastalığı ile bağırsak iltihabi hastalıkları arasında ayırım yapmak zordur. %1 ile %30 arasında değişen görülme sıklığı farkını bu durum açıklayabilir (2). Ayırıcı tanı esas olarak endoskopik muayeneye dayanır ve >1 cm boyutunda yuvarlak veya oval ülserlerin ve/veya ayrı sınırları olan delinmiş lezyonların bulunması Behçet hastalığı ile ilişkili tutulumu gösterir (7). Histolojik olarak ise, bağırsak ülserleri Crohn hastalığından ayırt edilemez, ancak granülom oluşumu Behçet hastalığını dışlamak için kullanılabilir (2).

Venöz tutulum, antifosfolipid sendromu veya trombofiliyi dışlamalıdır. (2). Bunun dışında vasküler belirtiler palpabl purpura, subungual infarktüs veya Sweet sendromu, piyoderma gangrenozum ve eritema multiforme gibi hastalıkların klinik tablolarını taklit eden semptomlar olarak da görülebilir. Bu vakalarda, Behçet hastalığının diğer belirtilerinin varlığı veya HLA-B51'in varlığı ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Bunun dışında yalnızca nötrofilik vasküler reaksiyonlu veya doğrulanmış lökositoklastik vaskülitli lezyonların Behçet hastalığına atfedilebileceği öne sürülmüştür (15).

2.6.3. Paterji testi

Paterji, Behçet hastalarında görülen lokal cilt yaralanmalarına karşı eritemli popüler veya püstüler bir yanıttır (8). Eritematöz papülopüstüler lezyonla ilişkili lokal steril cilt yaralanması yanıtına ise paterji pozitifliği denir. Paterji pozitif hastalarda, deriye steril bir iğne batmasından 48 saat sonra deri reaksiyonu meydana gelir (6). Bir kutanöz kaşıntıdan 24-48 saat sonra indüklenen 2 mm'lik bir papül olan paterji testi, sınıflandırma kriterlerinden biridir, ancak tek kullanımlık iğne ve kutanöz dezenfeksiyon ile duyarlılığı düşüktür. Enjeksiyon bölgesinde papüllerde spesifik bir kutanöz irritabilite sık görülür (2).

Paterji reaksiyonu hastalığın ana kriterlerinden biri olarak kabul edilmesine rağmen, standardize bir ölçüm yöntemi yoktur. Türk hastalarda yapılan bir çalışmada çeşitli vücut bölgelerinde paterji reaksiyonu sonuçları karşılaştırılmıştır. Paterji reaksiyonu için en sık pozitif olan bölgenin önkol, en az sıklıkla da karın bölgesi olduğu belirtilmiştir. Behçet hastalığında multiple needle pricks denilen çoklu iğne uygulanması paterji reaksiyonunun pozitiflik oranını artırmıştır (25).

Paterji testinin değerlendirilmesinde klasik olarak, 2 mm'den daha büyük bir reaksiyon meydana gelmişse test pozitif olarak kabul edilir. Dermoskopi de değerlendirme için faydalı olabilir. 5 yıldan az hastalık geçmişi olan hastalar, HLA-B51 pozitif hastalar daha yüksek pozitiflik oranlarına sahip olma eğilimindedir. Bu oranlar hala önemli bir coğrafi farklılık göstermekte ve paterji pozitifliği Behçet hastalığı insidansının yüksek olduğu İpek Yolu kıyısındaki bölgelerde daha sık görülmektedir (15).

2.7. Laboratuvar Bulguları

Behçet hastalığı, nüks ve remisyon dönemleri ile karakterizedir ve hastaların birkaç net klinik semptom gösterebildiği dönemlerle ilişkilidir (1). Behçet hastalığında laboratuvar bulguları spesifik değildir. Kronik hastalıkta orta derecede anemi yaygındır. Serum immünoglobulinleri spesifik olmayan bir şekilde yükselmiş olabilir. Romatoid faktör, anti-nötrofil sitoplazmik antikor ve anti-nükleer antikor gibi otoantikorlar genellikle negatiftir (16).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), CRP ve diğer akut faz reaktanları, Behçet hastalığının akut fazı ve/veya relapsları sırasında nadiren yükselir, ancak hastalık aktivitesi ile iyi korele değildir. Bazen CRP seviyesi ve ESR gibi spesifik olmayan inflamasyon belirteçleri aktif genital, oküler veya MSS tutulumuna rağmen normal olabilir (16). Periferik lökosit ve trombosit sayıları, CRP, ESR, bazı serum sitokinleri (TNF- α , IFN- γ , IL-1b, IL-6 ve IL-8 dahil olmak üzere) ve çeşitli inflamatuvar belirteçlerin yüksek seviyeleri Behçet hastalığına duyarlıdır ancak spesifik değildir. Derinin minör travmaya karşı spesifik olmayan hiperreaktivitesi ile karakterize olan paterji testi, Behçet hastalığının karakteristik bir özelliğidir (1). Fakat Behçet hastalığının diğer belirtileri gibi, paterji fenomeni belirleyici değildir ve hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir veya kaybolabilir (32).

2.8. Histopatoloji

Behçet hastalığının histopatolojik özellikleri esas olarak vaskülit ve tromboz ile karakterizedir. Büyük damar tutulumu sıklıkla tromboz veya anevrizma ile birlikte vaskülitik olma eğilimindedir. Mukokutanöz lezyonlar, düzenli olarak vaskülit olarak ortaya çıkmaz. Erken kutanöz lezyonların histopatolojik değerlendirmesi sıklıkla lökositoklastik vaskülit özelliklerine sahiptir. Öte yandan, geç lezyonların histopatolojik değerlendirmesi öncelikle lenfositik perivaskülit tanımlar (17). Histopatolojik inceleme,

dermal damarlar çevresinde mononükleer hücrelerin baskın olduğu ve mast hücrelerinin sayısında artış olan bir inflamatuvar infiltratı ortaya koymaktadır. Ancak histopatolojik incelemeler küçük çaplı lezyonlarda tipik değişiklikler gösterebilir (15).

Damarların, arterlerin ve kılcal damarların histopatolojik nonspesifik vaskülit, ilgili tüm organlarda ortaktır. Esas olarak vaskülitik lezyonlar, perivasküler lenfosit ve mononükleer hücre infiltrasyonu, endotel ödemi, elastik lamina internada dejenerasyon, vasküler duvarda immün kompleksin birikmesi ve fibrinoid nekroz ile karakterizedir (55). Behçet hastalığında nötrofil aktivitesi artar ve etkilenen organlar önemli bir nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu gösterir. Bu nedenle vaskülit tüm hastalarda söz konusu değildir ve birçok vakada vaskülit olmaksızın nötrofilik vasküler reaksiyon görülebileceğini göz önünde bulundurmak gerekir (17).

2.9. Hastalık Aktivitesi Değerlendirme

Herhangi bir spesifik hastalık aktivitesi belirtecinin yokluğunda, hastalığın aktivite durumu klinik izlemle yapılmaktaydı. Bu durum, yakın zamanda bir hastalık aktivite indeksinin yayınlanmasıyla kolaylaştırılmıştır. Behçet hastalığı aktivite formu kullanışlı bir araçtır ve karşılaştırma için bir standart sağlamak üzere rutin bir konsültasyon sırasında kolaylıkla uygulanabilir (16).

En sık kullanılan hastalık aktivitesi değerlendirme indeksi The Behçet's Disease Current Activity Form olarak bilinen Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu (BDCAF)'dur. Bu indeks klinisyen tarafından doldurulmakta ve Behçet hastalığına ait tüm tutulum tiplerini hastanın geçirdiği son 4 haftayı sorgulayarak değerlendirmektedir. Majör organ tutulumlarının değerlendirmesi alanında uzman kişilerce yapılmalıdır. Sorulan soruların bir kısmının subjektif olması dezavantaj iken, tutulum tipleri için ağırlıklandırma olmaması bir diğer dezavantajdır. Örneğin son bir ayda 1 oral afta sahip hasta da, 20 oral afta sahip hasta da 1 puan alabilmektedir (56).

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanılan diğer bir ölçek Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS)'dır. BDCAF'dan farkı tamamen hasta tarafından cevaplandırılmasıdır. Hastanın geçirdiği son 4 haftayı değerlendiren ve 10 sorudan oluşan bir formdur. Avantajı, her bir lezyonun, hastayı ne kadar rahatsız ettiğinin de sorgulanmasıdır. Ancak bu indeks BDCAF indeksindeki gibi tutulum tiplerine göre bir ağırlıklandırmaya sahip değildir (56).

2.10. Tedavi

Behçet hastalığının tedavisi, hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, tutulan organlar ve bu tutulumların şiddeti, nüks sıklığı ve cinsiyet gibi bir dizi faktöre bağlıdır. Tedavi seçenekleri spesifik değildir. Tedavinin temel amacı, semptomları hafifletmek, hastalığın ilerlemesini ve şiddetini kontrol etmek, özellikle hastalığın erken döneminde geri dönüşü olmayan organ hasarlarını önlemektir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmak için yakın takip, erken ve uygun tedavi zorunludur (17). Behçet hastalığında farklı başarı iddiaları ile birçok farklı tedavi planı denenmiştir. Önerilen tedavilerin sayısının çokluğu, belki de hiçbirinin tam olarak bu hastalığın tedavisinde evrensel olarak etkili olmadığı gerçeğinin kanıtıdır (57). Etiyolojik bir etkenin olmaması nedeniyle tedavi semptomatiktir (2). Buna yönelik olarak da genellikle sistemik immünomodülatör ve immünosupresif ajanlar kullanılarak hastalığın inflamatuvar ataklarını bastırmak hedeflenir (17). Fakat yine de en iyi ilaç rejimlerinin bireysel hasta koşullarına yaratıcı bir şekilde uyarlanması gerektiği belirtilmiştir (57). Belirli bir ajanın bir hastalığın çeşitli belirtilerini kontrol etmedeki etkinliği veya etkisizliği, altta yatan hastalık mekanizmaları hakkında ipuçları verebilir. Bu nedenle çeşitli ilaçlara verilen farklı tepkiler de tedavinin yönetiminde faydalı olabilir. Örneğin kolşisin, artrit ve eritema nodozum için yararlıdır, ancak cilt-mukoza ülserleri için artiküler olarak etkili değildir. Talidomid ise oral ülserler için iyidir, ancak eritema nodozumu alevlendirebilir (14). Herhangi bir tedavi programının değerlendirilmesi, hastalığın doğal olarak öngörülemeyen, aralıklı seyri nedeniyle özellikle zordur. Yine de her ilaç sınıfı hakkında bazı genellemeler yapılabilir (57).

2.10.1. Topikal Tedavi

Topikal tedavi sadece lokal bir etkiye sahiptir. Kontrollü çalışmalar hala eksik olsa da, olumlu ve yaygın kullanımlarına bağlı olarak topikal kortikosteroidlerin etkinliği tartışılmazdır (17). Topikal kortikosteroidler, aft oluşumuyla ilişkili inflamasyonu baskılar ve özellikle erken evrelerde genital ve oral lezyonların tedavisinde faydalıdır (15). Oral ülserle yönelik belirtilen tedavi yaklaşımlarına ek olarak, hastalara günlük ağız hijyenini sağlamaları tavsiye edilmelidir. Bu hastalar asitli, sert, baharatlı veya tuzlu yiyecekler ve alkollü içecekler gibi tahriş edici maddelerden kaçınılmalıdır (58).

Steroidler, topikal veya sistemik olarak uygulanan antiinflamatuvar ajanların temel taşıdır (2). Gözün ön segmentlerindeki hafif oküler hastalık, topikal oftalmik steroidlerle tedavi edilebilir (15). Eritema nodozum benzeri lezyonlar topikal olarak

tedavi edilir. Bu lezyonların erken evrelerinde alüminyum asetat (%3–5 Burow solüsyonu) gibi ıslak pansumanlar uygulanabilir. Bu yaklaşım, yüzeysel tromboflebit tedavisi için de yararlıdır. Bununla birlikte, klinisyenlerin topikal tedavinin sadece lokal etkilere sahip olabileceğini ve hemen hemen her zaman sistemik tedavi ile desteklenmesi gerektiğini göz önünde bulundurmaları çok önemlidir (17).

2.10.2. Sistemik Tedavi

Kolşisin antiinflamatuvar bir bitki alkaloididir ve mikrotübül fonksiyonunu inhibe ederek nötrofil kemotaksisini engeller (59). Aynı zamanda gastrointestinal rahatsızlık gibi minimum istenmeyen etkileri olan ve iyi tolere edilen bir ilaçtır (60). Nötrofil kemotaksisini inhibe etmesi nedeniyle Behçet hastalığındaki oral aft, genital aft, eritema nodozum benzeri lezyonlar, papilopüstüler lezyonlar gibi mukokutanöz belirtiler için en yaygın olarak kullanılan ilaçtır. Kolşisinin özellikle, artrit ve eritema nodozum tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (15). Kolşisin, oküler tutulum ya da majör organ tutulumu olmaksızın, aktif mukokutanöz ve eklem belirtilerinin olduğu Behçet hastalığının tedavisi için 2 yıllık plasebo kontrollü bir çalışmada etkili bir şekilde kullanılmış ve 1.0-2.0 mg/gün dozunda iyi tolere edildiği belirtilmiştir (59).

Topikal tedavinin işe yaramadığı papülöpüstüler veya akne benzeri lezyonların daha ağır formda olup kronik tekrarlayan türlerinde kolşisinin etkisi sınırlı olduğu için retinoidler kullanılır. Kolşisine rağmen mukokütanöz lezyonları devam eden veya ilgili tedavilere yanıt vermeyip sık tekrarlayan olgularda azatiopürin, talidomid, interferon-alfa (IFN- α), TNF- α inhibitörleri veya apremilast gibi ilaçlar kullanılabilir (61). Talidomidin ayrıca oral ülserler, genital ülserler ve kesildiğinde tekrarlayan psödofolikülit için de etkili olduğu bildirilmiştir (2). Ayrıca benzatin penisilinin, kolşisin ile beraber verilmesinin, kolşisinin tek başına kullanımına kıyasla oral ülser genital ülser sıklığında ve eritema nodozum süresinde azalma gözlenmiştir (62). Akut artrite sahip Behçet hastalarında da ilk uygulanacak tedavi kolşisin tedavisi olmalıdır. Akut monoartiküler tutulum, glukokortikoidlerle tedavi edilebilir. Fakat bu tedavilere yanıt vermeyen, tekrarlayan ve kronik vakalarda yine azatioprin, IFN- α veya TNF- α inhibitörleri düşünülmelidir (61).

Kortikosteroidler, hastalığın hemen hemen tüm lezyonları için yaygın olarak kullanılmaktadır (58). Behçet hastalığının yaşamı tehdit eden komplikasyonları da yüksek dozlarda sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilmelidir. Bu durumlar nörobeçet, gözün arka segmentlerinin tutulumu veya yaşamı tehdit eden damar tutulumunu içerir (6). Bu

ilaç grubu mukokutanöz lezyonlar, akut üveitler ve nörolojik hastalıklarda etkilidir. Kısa süreli kortikosteroidler kolşisin gibi diğer ilaçlarla kombinasyon halinde oral aft, genital aft, eritema nodozum benzeri lezyonların akut atakları ve yüzeysel tromboflebit tedavisinde de alternatif olarak kullanılabilir. Yüksek dozlarda kortikosteroidlerin iyi bilinen yan etki profili, uzun süreli kullanımlarını sınırlar (58). Genellikle topikal (anterior üveit) veya sistemik olarak uygulanan antiinflamatuvar ajanların temel taşı olan steroidler kullanıldığında, 4 hafta sonra dikkatle azaltılabilirler (2). Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar da, romatologlar tarafından hastalığa bağlı oluşan eklem ağrılarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır (63). İmmünosupresif ilaçların da Behçet hastalığı tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Tedaviye yanıtta gecikmeleri nedeniyle, başlangıçta kortikosteroidlerle birlikte ve daha çok şiddetli organ tutulumu (örneğin arka üveit, MSS tutulumu, damar tutulumu) durumlarında reçete edilirler (2). Örneğin kortikosteroidli veya kortikosteroidsiz kolşisin ile sistemik tedavi dışında, standart tedaviye dirençli olgularda azatioprin gerekebilir (17).

Azatioprin randomize kontrollü bir klinik çalışmada, oküler hastalık kontrolünde ve organın yeni bir tutulumunu azaltmadaki etkinliği gösterilmiştir. Çalışma, azatioprin ile tedavi edilen hastalarda yeni genital ülser, artrit ve tromboflebit gelişiminin ve ayrıca vasküler ve nörolojik bozukluğun azaldığını da göstermiştir. Bu ilacın oftalmik hastalıkta kullanımı Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği olarak bilinen The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) tarafından da tavsiye edilmiştir (15).

Dapsone de tedavide etkili bir bileşik olarak kullanılabilir (17). Dapsone, lökotrien-4'ü (bir inflamatuvar sitokin) antagonize eder, ayrıca nötrofillerin kemotaksisini ve yapışmasını önler ve oksijen ürünlerinin etkilerini nötralize eder. Dokuların otoinflamatuvar hasardan kurtarılmasında faydalı olabilir (6). Birçok cilt hastalığında güçlü bir terapötik ajan olan Dapsone'un da oral ülser görülme sıklığını ve iyileşme süresini, genital ülser sayısını, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyon sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte hemolitik anemi ve methemoglobinemi bu ilacın en önemli yan etkileri olup, gerekli durumlarda kullanımını önemli ölçüde sınırlamaktadır (64).

Metotreksatın da bazı çalışmalarda göz tutulumu olan veya nörolojik hastalığı olan hastalarda kullanıldığı bildirilmiştir (15). Siklosporinin üveitte etkili olduğu kanıtlanmış olsa da sekonder nefropati gelişme ihtimali reçete edilmesini sınırlar. Behçet hastalığının ciddi üveit vakalarında infliximabın etkinliği bildirilmiştir. Bunlar dışında INF- α da özellikle şiddetli ve/veya dirençli üveit durumunda etkilidir (2). Behçet hastalığının DVT

ve arteriyel lezyonlarının tedavisinde antikoagulanların faydalarına dair hala bilimsel bir kanıt yoktur (15). Yaşam boyu antikoagülasyon tedavisi, ölümcül kanama riskini artırabileceğinden tartışma konusudur (65). Bu nedenle, EULAR bu ilaçların bu endikasyonla kullanılmasını önermemektedir (15). Behçet hastalarında kan damarı duvarı inflamasyonunun olası bir tromboz nedeni olduğu düşünüldüğünde, immünosupresif tedavinin kullanılması daha akılcı bir seçim olabilir (65). Fakat yine de vasküler tutulum durumunda çok gerekli görüldüğünde antiagregan veya antikoagulan ilaçlar reçete edilebilmektedir (2).

2.10.3. Yeni Biyolojik Tedaviler

Behçet hastalarında tedaviyle ilgili yeterince güçlü, randomize, kontrollü klinik çalışma yoktur. Bununla birlikte, son birkaç yılda, TNF etkilerinin inhibisyonunun, hastalık için, özellikle ciddi oküler komplikasyonlar için ve aynı zamanda çeşitli ekstraoküler belirtiler için umut verici bir terapötik yaklaşım olduğu belirtilmektedir (25). TNF- α inhibitörleri; infliximab, adalimumab ve etanercept gibi ajanlarla yapılan hemen hemen tüm denemeler, diğer tedavilere dirençli oküler ve gastrointestinal belirtiler, artrit ve serebral vaskülitin yanı sıra inatçı mukokutanöz lezyonlar için olumlu sonuçlar bildirilmiştir (17).

Infliximab: Behçet hastalığı tedavi silahlarına eklenen en yeni ürünlerdendir ve kullanımına ilişkin bir dizi olumlu rapor yayınlanmıştır. İlaç, TNF'nin inhibisyonu yoluyla etki eder. Başlangıçta kullanımı olası yan etkileri nedeniyle sınırlı kalmıştır. Bununla birlikte, daha yakın tarihli sonuçlar, remisyonun sürdürülmesinde olası bir uzun vadeli rolünü de ortaya koymaktadır (57). Refrakter üveoretiniti olan hastalarda infliksimabı siklosporin ile karşılaştıran iki retrospektif çalışmanın her ikisinde de infliksimabın üveit alevlenmelerinin sayısını azaltmada güvenli ve daha etkili olduğu bulunmuştur (63).

Rituximab: Ateş, artrit ve eritema nodozum ile tekrarlayan şiddetli oral ve genital ülserlerle kendini gösteren zorlu bir Behçet hastalığı vakasında, bir transmembran proteini ve B hücresi yüzey markeri CD20'ye karşı, kimerik bir monoklonal antikor olan Rituximab tedavisinin, steroid gereksinimlerinde azalmaya ve klinik iyileşmeye izin vererek hastalık aktivitesinin klinik kontrolünün sağlanması ile sonuçlandığı belirlenmiştir (66).

Etanercept: Behçet hastalığının mukokutanöz belirtilerinin çoğunu baskılamada etkinliğini gösteren tek TNF inhibitörüdür (67). Etanercept ile ilgili bir çalışmada Behçet

hastalarında daha ciddi klinik belirtileri üzerindeki etkisini ele almadan, paterji reaksiyonunu baskılamadan, oral ülser, papülopüstüler lezyon ve artrit sıklığını orta etki büyüklüğü ile; genital ülser ve nodüler lezyon sıklığını küçük etki büyüklüğü ile azalttığı gözlenmiştir (63). Bir başka çalışmada azatioprin, siklosporin, kolşisin ve prednizon tedavisine rağmen dirençli papillit ve retinal vaskülit gelişen bir hastada 2 aylık etanercept tedavisi sonrası floresan anjiyografide aktif hastalık olmadığı bildirilmiştir. Etanercept ve düşük doz prednizon ile devam eden tedaviden 1 yıl sonra asemptomatik kalmıştır (68).

Adalimumab: Oküler Behçet hastalığında kullanımına ilişkin görme keskinliğinde iyileşme olduğu belirtilmiştir. Bu iyileşme ortalama 4 haftalık bir sürenin ardından fark edilmiştir. Adalimumabın ayrıca kortikosteroid koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur. Steroid dozu (azatioprin ve siklosporin dozları) hastaların çoğunda azaltılmış veya kesilmiştir (63). Adalimumab, üveit tedavisinde başlangıç dozu olarak 80 mg, ardından iki haftada bir 40 mg olarak önerilmektedir (6). Adalimumab, inatçı genital ülserlerin, steroide bağımlı ileokolit, serebral vaskülit ve yaşamı tehdit eden bilateral pulmoner arter anevrizmalarının tedavisinde faydalı bulunmuştur. Adalimumab kullanımı, bu vakaların çoğunda standart immünosupresif ajanların kullanımının sayısında ve dozunda azalmaya da izin vermiştir (63).

2.11. Prognoz

Spontan remisyon ve nükslerle karakterize olan Behçet hastalığında düzenli bir hastalık dönemi gözlenmez ve remisyonların süresini etkileyen hiçbir dış faktör bulunmaz. En sık görülen belirtiler mukokutanöz belirtilerdir ve ciddi komplikasyonlara veya kalıcı hasara yol açmazlar. Morbidite, hepsi zaman içinde gelişebilen, sürekli ve tedaviye dirençli göz tutulumu, uzun süreli artrit, tromboflebit ve yıkıcı nörolojik komplikasyonlardan kaynaklanır (57). Behçet hastalığında özellikle potansiyel görme kaybı ve nörolojik tutulum tehdidi olan üveitlerin, önde gelen morbidite nedenleri arasında olduğu belirtilmiştir (2). Hastaların yaklaşık %25'inde görülen körlük ve hastaların %10'unda görülebilen felç dahil nörolojik hasarlar, kalıcı sakatlığın başlıca nedenleridir (57).

Mortalite açısından Behçet hastalığını inceleyen az sayıda çalışma vardır (69). Ölüm nadir olmakla birlikte, genel ölüm oranının % 3-4 arasında olduğu bildirilmiştir (57). Japonya'da yapılan bir çalışmada bir yıllık takip sırasında 2031 hastanın %31.7'si klinik olarak kötüleşmiş ve %0.9'u ölmüştür. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 428 hastadan 42'si esas olarak majör damar hastalığı ve nörolojik tutulum nedeniyle ölmüştür.

Yakın zamanda 817 Behçet hastasının 41'inin (%5), 7.7 yıllık takipten sonra öldüğü bildirilmiştir (2, 69). Yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında mortalite 35 yaşından büyük hastalarda azalmıştır. Erkek cinsiyet, arteriyel tutulum ve çok sayıda Behçet hastalığı alevlenmesi bağımsız olarak mortalite ile ilişkilendirilmiştir (69).

2.12. Hemostaz ve Koagülasyon (Pıhtılaşma) Mekanizması

Hemostatik sistem, kan damarları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri, pıhtılaşma inhibitörleri ve fibrinolizi içeren, bu basamakları stimüle ya da inhibe edici yolları kapsar (70). Kanamanın durması bu yolların normal fonksiyonuna bağlıdır (71). Pıhtılaşma sistemi, kanın ekstravasküler dokuya maruz kalmasına izin veren endotel yırtılmasına yanıt olarak tetiklenir. Pıhtılaşma sisteminin tepkileri, başlangıçta vasküler lezyonu tıkayan trombosit tıkaçının oluşumu ile düzenlenir. Antikoagülan mekanizmalar, pıhtılaşmanın kontrol edilmesini sağlar ve şartlar normal ise prokoagülan kuvvetlere üstün gelirler. Prokoagülan ve antikoagülan sistemler arasındaki dengenin genetik veya edinsel faktörlere bağlı olarak değişmesi kanamaya veya trombotik hastalıklara yol açabilir. Kan pıhtılaşması ve trombosit aracılı birincil hemostaz, kanamaya karşı önemli savunma mekanizmaları olarak gelişmiştir (72). Travmatize olan kan damarı, travmatik etkiyle damar duvarının kasılması yoluyla kan kaybını azaltmaya çalışır. Damarlarda oluşan bu daralma, ağrı ile tetiklenen sinirsel refleksleri, miyojenik spazmı ve tromboksan A₂ (TxA₂) gibi maddelerin salınımını başlatır. Vasküler yataktaki minör hasarlar bu şekilde kapatılır. Trombositler bir araya gelerek trombosit tıkaçı oluşturur. Daha büyük hasarlar da bazı koagülasyon faktörlerinin bu trombosit tıkaçının etkisini artırıcı yöndeki sinerjik katılımı ile, pıhtı oluşturularak kapatılır. Doku tamiri bu şekilde sağlandıktan sonra oluşan pıhtı eritilerek fibrinolizis denilen olay gerçekleşmiş olur. Bu basamaklar ana hatlarıyla hemostaz mekanizmalarını meydana getirir (71). Bu yönüyle kan pıhtılaşma sistemi, omurgalılarda hemostazı etkin bir şekilde kontrol eden moleküler bir sistemin mükemmel bir örneğidir (73).

Prototipik pıhtılaşma kaskadı modelleri, kanama yaraları gibi akut olaylarla ilgilidir, ancak venöz tromboz veya yaygın damar içi pıhtılaşma denilen Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) gibi diğer durumlarda daha ince ve ilerleyici pıhtılaşma enzimleri ortaya çıkabilir. Kademeli modellerden bağımsız olarak, trombin dahil tek tek proteazlar, in vivo olarak önemli biyolojik fonksiyonları ifade edebilir. Bu sistem için ana zorluklardan biri, insan hastalıklarında aktive pıhtılaşma proteazlarının kesin rolünü

göstermek ve fibrin oluşturan yola atfedilebilen reaksiyonları, hücre sinyallemedeki doğrudan proteaz etkilerinden kaynaklananlardan ayırmaktır (73).

Trombin, trombositlerin aktivasyonu, fibrinojenin fibrin ağına dönüştürülmesi ve pıhtılaşmanın geri besleme amplifikasyonu gibi biyolojik olarak önemli birçok işlevi olan pıhtılaşma sisteminin anahtar efektör enzimidir. Vasküler yaralanma bölgelerinde kesin ve dengeli trombin üretimi, topluca kan pıhtılaşması olarak adlandırılan düzenli bir dizi reaksiyonun sonucudur (72, 74). Sistem, doku faktörünün kana maruz kalmasıyla ekstrasvasküler hücrelerin yüzeyinde tetiklenir. Doku faktörü, vasküler yatağı çevreleyen hücrelerde bol miktarda bulunan bir zar proteindir. Faktör VII'nin (faktör VIIa) zimojen ve aktive edilmiş formlarını bağlar. Faktör VII'nin bir kısmı kanda aktif enzim olarak dolaşır ve bu formun doku faktörüne bağlanması, faktör IX ve X'i aktif formlarına (IXa ve Xa) dönüştürerek pıhtılaşmayı tetikler (72, 75). Faktör VII'ye bağlandığında geri besleme amplifikasyonu sağlanır. Doku faktörü, VIIa, IXa ve Xa gibi faktörler tarafından aktive edilir. Faktör IXa ve Xa, doku faktörü taşıyan hücre ile ilişkili kalabilir veya kana yayılabilir ve birincil trombosit tıkaçını oluşturan yakındaki aktif trombositlerin yüzeyine bağlanabilir (72).

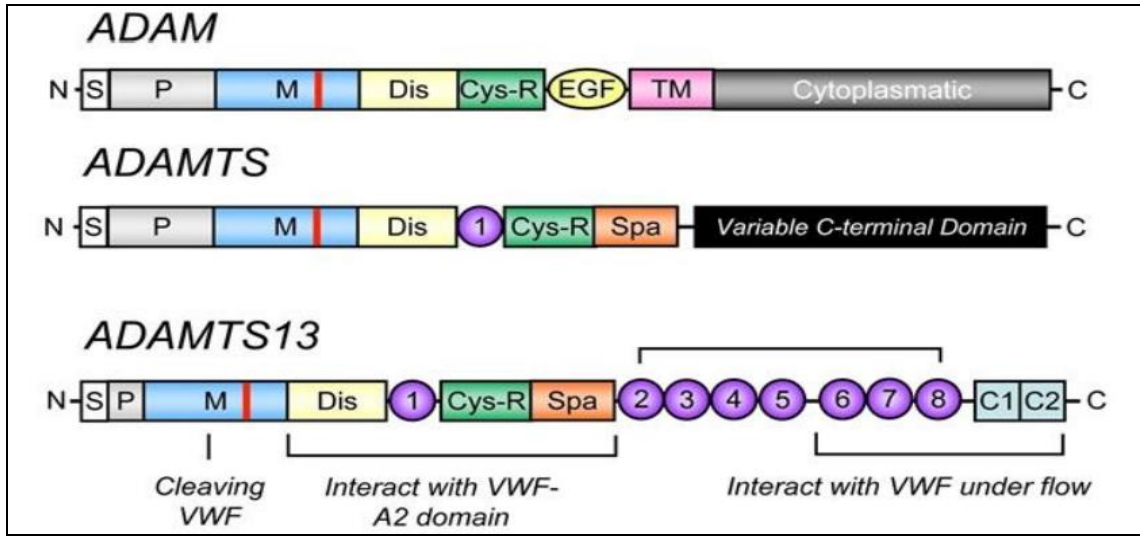
Aşırı pıhtılaşma aktivitesi patolojiktir ve mikro damar sisteminde DIC olarak çöken bir damar içi pıhtı oluşumu olan “tromboz” durumunda meydana gelir. Tromboz, yırtılmış bir aterosklerotik plak üzerinde aterotromboz durumunda bir biyokimyasal mekanizma modeline göre oluşur, ancak venöz trombozda daha yavaş bir hızda gelişebilir, bu da pıhtılaşma mekanizmasının farklı hızlarda hareket edebileceğini gösterir (73). Hemostaz ile bedeninin diğer savunma mekanizmaları olan immün sistem ve inflamatuvar sistemler arasında da ilişki vardır (70). Bu nedenle pıhtılaşma enzimleri, bir pıhtılaşma faktörünün diğeri tarafından hızlı bir şekilde dönüştürülmesinin bir ön koşul olmadığı inflamasyon da dahil olmak üzere diğer biyolojik süreçlerde de önemlidir (73).

2.13. ADAMTS-13 ve vWF

2.13.1. ADAMTS-13, vWF ve Yapısal Özellikleri

ADAMTS ailesi proteazları çinko içeren metalloproteazlardır. ADAM ailesi proteazlarından farklı olarak, membranda bağlanma alanının olmaması nedeniyle zara bağlı değildir. Dolaşımdaki bir metalloproteaz olan ADAMTS-13, ilk olarak 2001 yılında ADAMTS ailesinin bir üyesi olarak klonlanmış ve tanımlanmıştır (4). ADAMTS-13, diğer ADAMTS proteazlarına benzer şekilde, bir metalloproteaz alanı, bir disintegrin

benzeri alan, trombospondin tip 1 tekrarı, bir sistein açısından zengin alan ve bir aralayıcı alandan oluşur (Şekil 2.1) (3, 76). ADAMTS-13'ün insan plazmasındaki konsantrasyonları 0.7–1.4 µg/ml (3.5–7.0 nM)'dir (77).



Şekil 2.1. ADAM, ADAMTS ve ADAMTS-13 yapısının şematik gösterimi (76)

(S: Sinyal Peptidi, P: Propeptid, M: metaloproteaz (çinko bağlama motifinin yeri kırmızı ile gösterilmiştir), Dis: Disintegrin Alanı, 1: ilk trombospondin tip 1 (TSP1) tekrarı, (Cys-R): sistein açısından zengin alan, Spa: ara alan, 2-8: İki ila sekizinci TSP1 tekrarları, C1 ve C2: iki CUB alanı)

vWF, vasküler endotel hücrelerde ve megakaryositlerde multimerik bir protein olarak sentezlenir ve endotel hücrelerinin Weibel-Palade gövdelerinde ve trombositlerin α -granüllerinde depolanır. Plazma vWF konsantrasyonu yaklaşık olarak 10 µg/mL'dir (3). Endoplazmik retikulumda, pro-vWF, yüksek mannoz N-bağlı oligosakkaritleri alır ve C-terminal disülfid bağlarının oluşumu yoluyla kuyruktan kuyruğa dimerler oluşturur. Golgi aygıtına ulaştıktan sonra, pro-vWF dimerleri üzerindeki yüksek mannozlu glikanlar, karmaşık forma işlenir ve sülfasyona uğrar. Asidik pH'ta, pro-vWF dimerleri, propeptid tarafından kolaylaştırılan N-terminal disülfid bağları yoluyla büyük multimerler oluşturur. Endotel hücrelerinin Weibel-Palade gövdelerinde veya megakaryositlerin ve trombositlerin alfa granüllerinde salgılanmadan ve depolanmadan önce, propeptid, subtilisin benzeri proprotein dönüştürücü ailesine ait bir enzim olan furin tarafından parçalanır. Propeptid, olgun vWF alt birimleriyle ilişkili kalır. Plazmada vWF, büyüklükleri ~500 kDa ile ~20,000 kDa arasında değişen bir dizi tekrar eden alt birim olarak bulunur. Her vWF alt birimi, indirgeme koşulları altında moleküler kütlesi ~250 kDa olan 2.050 amino asit kalıntısı içerir (77).

2.13.2. ADAMTS-13 ve vWF'nin Sentezi ve Metabolizması

İnsan ADAMTS-13 mRNA ve proteini, yalnızca hepatositler arasındaki interstisyel boşlukta bulunan hepatik yıldız hücrelere lokalizedir. İn situ hibridizasyon ve immünohistokimya ile gösterildiği gibi öncelikle karaciğerde sentezlenir (77, 78). Ayrıca farelerden ve sıçanlardan izole edilen hepatik yıldız hücreler, multimerik vWF ve peptidil türevlerinin bölünmesinde proteolitik olarak aktif olan ~195-kDa ADAMTS-13 proteini salgılar (79, 80). ADAMTS-13'ün sıçan hepatik yıldız hücrelerinde ekspresyonu, hücrelerin aktive olduğu kültür süresinin bir fonksiyonu olarak artar. Bu veriler hepatik yıldız hücrelerin memelilerde plazma ADAMTS-13'ün ana kaynağı olduğu hipotezini desteklemektedir. ADAMTS-13 ayrıca vasküler endotelial hücreler, megakaryositler ve trombositler, glomerüler podositler ve glial hücreler tarafından da sınırlı miktarlarda üretilir, ancak bu kaynakların fizyolojik önemi henüz belirlenmemiştir (77).

ADAMTS-13, vasküler sistemden protrombotik vWF multimerlerini parçalayarak etki eden bir enzimdir (81). vWF, hücre yüzeyine bağlanan ve daha sonra ADAMTS-13 tarafından parçalanarak ultra büyük 'ip benzeri' yapılar oluşturur. Büyük bir glikoprotein olan vWF parçalamasıyla da, trombositleri vasküler yaralanma bölgesine toplayarak primer hemostazda önemli bir rol oynar (3). ADAMTS-13'ün plazma seviyelerinin fizyolojik koşullar altında nasıl düzenlendiği tam olarak anlaşılamamıştır. İnsanlarda vWF, plazma ADAMTS-13 konsantrasyonunun ana düzenleyicisi gibi görünmekle birlikte, tam olarak aydınlatılmamış mekanizmalar yoluyla çeşitli patofizyolojik koşullar altında transkripsiyonel ve translasyon sonrası seviyelerde düzenlendiğini göstermektedir (77). vWF'nin en trombojenik multimerlerini fizyolojik olarak ortadan kaldıran metaloproteaz olan ADAMTS-13, vWF yüksek olduğunda plazmada düşük olma eğilimindedir. Fakat ADAMTS-13'ün değişiklikleri, vWF'nin plazma seviyelerinin, ADAMTS-13 geninin ekspresyonunu modüle ettiğini ve yüksek olduğunda aşağı regülasyona veya düşük olduğunda yukarı regülasyona yol açtığını varsaymak için çok hızlı gerçekleşir (82).

ADAMTS-13 tarafından ultra large vWF (ULvWF)'nin proteolitik bölünmesi, hemostaz ve tromboz arasındaki hassas dengeyi korumak için gereklidir. ADAMTS-13 aktivitesinin ciddi eksikliği nedeniyle ULvWF'nin parçalanamaması, potansiyel olarak ölümcül bir kan bozukluğu TTP ile sonuçlanır (3). ADAMTS-13 artık vWF'yi daha küçük multimerlere bölmediğinde, TTP'li hastaların plazmasında alışılmadık derecede büyük ULvWF multimerleri oluşur. Bu ULvWF multimerleri yüksek oranda trombosit yapışkanıdır ve TTP'li hastalarda organ iskemisine yol açan trombosit ve vWF'den zengin

mikrovasküler trombüsleri açıklar (83). Plazma ADAMTS-13'ü olmayan ancak trombositlerinde insan ADAMTS-13'ü eksprese eden transgenik farelerin arteriyel trombozdan ve TTP'den korunduğu gözlenmiştir. ADAMTS-13 mutasyonları veya plazma ADAMTS-13 aktivitesini bloke eden edinilmiş otoantikörleri olan hastalarda görüldüğü gibi, ADAMTS-13 aktivitesinin yokluğunda, endotel bağlantılı ULvWF dizileri, akan trombositleri toplayabilir ve terminal arteriollerde ve kılcal damarlarda kontrolsüz tromboza neden olabilir. Megakaryositler ve trombositler ayrıca trombositlerden zengin plazmadaki toplam vWF'nin %10-20'sine katkıda bulunan vWF'yi sentezler ve salgılar (77).

Endotelial hücre aktivasyonu genellikle plazma vWF seviyeleri ile belirlenir (30). Bazı klinik ve deneysel raporlar, yüksek vWF düzeylerinin endotelial hasarı yansıtabileceğini düşündürmektedir (38, 84). Trombosit agregasyonuna ve hasarlı endoteliuma yapışmasında görev alan bir endotel hücre ürünü olarak vWF'nin, trombosit tıkaçı oluşumunda rol almak dışındaki diğer önemli fonksiyonu, faktör VIII'i proteolitik inaktivasyonundan koruyarak ve stabilizasyonunu sağlayarak pıhtılaşma sistemini güçlendirmesidir (42). Faktör VIII'i stabilize etmek için endotelde sentezlenir ve bu yolla trombosit agregasyonu ve birincil hemostazda yer alır. Artan seviyeleri FVIII'i bozulmadan korur ve işlevini geliştirebilir (38). Trombosit vWF, N bağlantılı sialilasyondan yoksun ve ADAMTS-13 tarafından proteolize nispeten dirençli olan yüksek moleküler ağırlıklı ayrı bir doğal glikoformda bulunur. Bu farklı glikan profilinin bir sonucu olarak trombosit-vWF, ADAMTS-13 proteolizine karşı direnç gösterir. Böylece, vasküler yaralanma bölgelerinde, yalnızca lokal yüksek moleküler ağırlıklı multimerler olan trombosit-vWF konsantrasyonları artmakla kalmaz, aynı zamanda bu vWF, ADAMTS-13'e kısmen dirençli olur ve trombosit tıkaçı oluşumunu daha da artırır (85). vWF'nin endotelial dışı kaynakları (megakaryositler, trombositler), fizyolojik koşullar altında plazma konsantrasyonlarına büyük ölçüde katkıda bulunmaz. Bununla birlikte, patolojik koşullar altında trombositler, vWF plazma seviyelerinde artışa katkıda bulunabilir. Hastalarda trombosit sayıları normal olsa bile, trombositlerin de yüksek vWF seviyelerine katkıda bulunma olasılığının tamamen dışlanamayacağı vurgulanmıştır (30).

2.13.3. ADAMTS-13 ve vWF'nin Klinik Önemi

Sağlıklı bireylerde pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemler arasında dinamik bir denge vardır. Fibrinolitik sistem, plazminojen aktivatörü ve inhibitöründen oluşan enzimatik bir sistemdir. Aktivatör ve inhibitör sistemler arasındaki dengesizlik trombotik olaylarla

sonuçlanır (86). vWF ile trombüs oluşumu (trombogenez) veya aterojenez süreçleri arasında yakın ilişkiler vardır. Bu nedenle, yüksek vWF seviyeleri, ateroskleroz ve/veya trombozun yararlı bir dolaylı göstergesi olabilir (38). Endotel hücrelerinin, vWF'ü parçalayan enzim olan ADAMTS-13'ün plazma seviyelerine, önemli ölçüde katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (77). Endotel yıkımı da yine vWF seviyelerinde bir artış ile ilişkilendirilmiştir ve vaskülitte bağlı çeşitli rahatsızlıklarda plazmada vWF'de artış bildirilmiştir (86). Çünkü vWF bölünmesinin olmaması, ULvWF'nin birikmesine ve sonunda arteriyollerin ve kılcal damarların tıkanmasına neden olan trombositlerin toplanmasına izin verir (3). Bu nedenle, vWF multimerlerinin ADAMTS-13 tarafından bölünmesi veya azaltılması, normal hemostazın korunması için kritik öneme sahiptir (77). TTP'nin de altında yatan neden ADAMTS-13 eksikliğidir ve diğer birçok trombotik mikroanjiyopati (TMA) ile de ilişkili olabilir. TTP ve diğer TMA'lar gibi patolojik durumlarda, vWF endotelyuma bağlanabilir ve büyük multimerler oluşturabilir. Bağlı vWF zincirleri büyüdükçe, dolaşımdaki trombositleri (PLT'ler) bağlamak için daha büyük bir yüzey alanı sağlayarak TTP'yi karakterize eden benzersiz trombüsler üretirler. Bu, mikrovaskülatür tromboz, kan akışının tıkanması ve nihayetinde son organ hasarı ile sonuçlanır (81). Benzer şekilde, azalmış plazma ADAMTS-13 aktivitesi ve artan plazma vWF, miyokard infarktüsü, iskemik inme, preeklampsi ve serebral sıtma dahil olmak üzere diğer arteriyel ve inflamatuvar hastalıkların gelişimi için risk faktörleridir (3).

ADAMTS-13 sentezi, sistemik inflamasyon ve akut TTP epizodları sırasında değişken şekilde salınan INF- γ , TNF- α ve interlökin-4 dahil olmak üzere inflamatuvar sitokinler tarafından çarpıcı biçimde inhibe edilir. Ayrıca gliyal hücrelerde (astrositler ve mikrogliya), ADAMTS-13 ekspresyonu omurilik yaralanmasından sonra önemli ölçüde up-regüle edilir (87), bu da ADAMTS-13'ün merkezi sinir sisteminde potansiyel bir rolü olduğunu düşündürür (77). Serebrovasküler hastalığı olan kişilerde yüksek plazma vWF düzeyleri, ölüm ve miyokard infarktüsü gibi daha sonra ortaya çıkan majör klinik olayları öngörebilir. Ayrıca, hipertansiyon ve diyabet gibi bireyleri ateroskleroza yatkın hale getiren diğer komorbid durumlarda da vWF seviyeleri yükselir (42). Trombositler, protrombotik ve proinflamatuvar olan granüler içeriklerini (vWF dahil) serbest bırakarak aktive edildikleri ve degranüle edildikleri vasküler hasar bölgelerini spesifik olarak hedef alır. Bu nedenle, küçük miktarlarda bile aktif ADAMTS-13 proteazın eş zamanlı lokal salınımı, tromboz ve inflamasyon üzerinde derin inhibitör etkilere sahip olabilir (77).

ADAMTS-13 ile ilişkili olduğu düşünülen hastalıkların birçoğunun genel ilerlemesi güçlü bir şekilde anlaşılmasına rağmen, ayrıntılı tetikleyiciler ve değişken

klirik seyirler nedeniyle test ve tedaviye yönelik standart bir yaklaşıım hala mevcut değildir. Hastalık patogeneğine ilişkin araştırmalar başlangıçta yavaş olup, vWF parçalayıcı proteazın yapısal motifinin tanımlanmasından sonra, ilerleme önemli ölçüde hızlanmıştır (81). Bu nedenle, ADAMTS-13'n işlevsel mekanizmalarının ve yapılarının daha iyi anlaşılması, bu potansiyel olarak ölümcül insan hastalıklarının teşhis ve tedavisi için yeni araçlar sağlayacaktır (3). ADAMTS-13'n vWF'nin bölünmesinde ve mikrovaskülatür içinde PLT açısından zengin trombüsün nlenmesindeki anahtar rolü göz önüne alındığında, gelecekteki tedaviler anti-vWF teraptiklerini, rekombinant ADAMTS-13 infüzyonlarını ve gen yoluyla ADAMTS-13 ekspresyonunu içerebilir (81).

2.13.4. ADAMTS-13 ve vWF Düzeyleri lçm Yöntemleri

ADAMTS-13' ölçmek için birkaç farklı tahlil türü mevcuttur. Bunlara antijen tahlilleri, inhibitör ve anti-ADAMTS-13 tahlilleri ve aktivite tahlilleri dahildir. Aktivite deneyleri, literatürde en yaygın olarak bildirilen deneylerdir ve doğrudan ve dolaylı teknikleri içerir. Doğrudan testler (SDS-Agaroz Jel Elektrofrezisi ve Western Blot / SDS-Page ve Western Blot), belirli bir substratın parçalanma ürünlerini tespit ederken, dolaylı testler (Collagen binding assays / Ristocetin-induced aggregation / Flow based / ELISA), kalıntı substratı veya substratın kaybolmasını lçer. Son birkaç yılda bu tahlillerde önemli gelişmeler olmuştur ve artık analizlerin rutin laboratuvarlarda daha kolay elde edilmesini sağlayan ticari olarak mevcut testler bulunmaktadır (88).

Trombosit agregometrisi ile vWF ristosetin kofaktör aktivitesi (vWF:RCo), 40 yılı aşkın bir süredir vWF'nin trombositleri bağlama yeteneğini değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilmiştir. Birçok otomatik sistem artık trombosit gerektirmez ve bunun yerine lateks parçacıklarının aglutinasyonuna güvenir. vWF aktivitesini ölçmek için otomatik yöntemler, geliştirilmiş performans özelliklerine sahiptir ve immünotürbidimetrik metodoloji yoluyla rutin testler için kullanılan aynı pıhtılaşma aletleri üzerinde gerçekleştirilir. Alternatif olarak, vWF aktivitesini ölçmek için daha yeni bir kemilüminesans tahlil sistemi de mkemmел performans özellikleri göstermiştir. Otomatik vWF aktivite yöntemleri von Willebrand disease (VWD)'nin değerlendirilmesinde klinik olarak faydalıdır, ancak tanıyı ve uygun VWD alt tipini doğrulamak için VWF:CB, multimer analizi, RIPA (Ristocetin induced platelet aggregasyonu) ve VWF propeptidi gibi ek laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır (89).

2.13.5. Behçet Hastalığında ADAMTS-13, vWF ve Vasküler Tutulum

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen Behçet hastalığında damar duvarlarının inflamasyonunun yanı sıra damar dejenerasyonu ve tıkanması da gözlenir. Vasküler endotel, metabolik aktiviteye sahip tek hücreli bir tabakadır ve özel yapısı ile tüm kan damarlarının iç duvarını çevreler. Endotel dokusu dinamik bir baz oluşturarak önemli fizyolojik mekanizmalarda önemli rol oynar. Vaskülit nekrozu sırasında lizis, deskuamasyon, stimülasyon, aktivasyon, rejenerasyon ve neovaskülarizasyon şeklinde endotel hücrelerinde disfonksiyon gözlenmiştir (86).

Vasküler hasara yol açan inflamatuvar hastalıklarda yüksek plazma vWF düzeylerinin vasküler anormalliklere ikincil olduğu öne sürülmüştür (90). Behçet hastalığında, diğer birçok aterosklerotik hastalıkta olduğu gibi, vWF'nin yüksek seviyeleri kaydedilmiştir (42). Kan damarlarını etkileyen çeşitli hastalıklarda olduğu gibi Behçet hastalığında da vWF düzeylerindeki bu yüksekliğin endotel hasarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (43). vWF hasarlı endotelden salındığından, bu bulgu vaskülitik hastalığın doğası ile çok uyumludur (38).

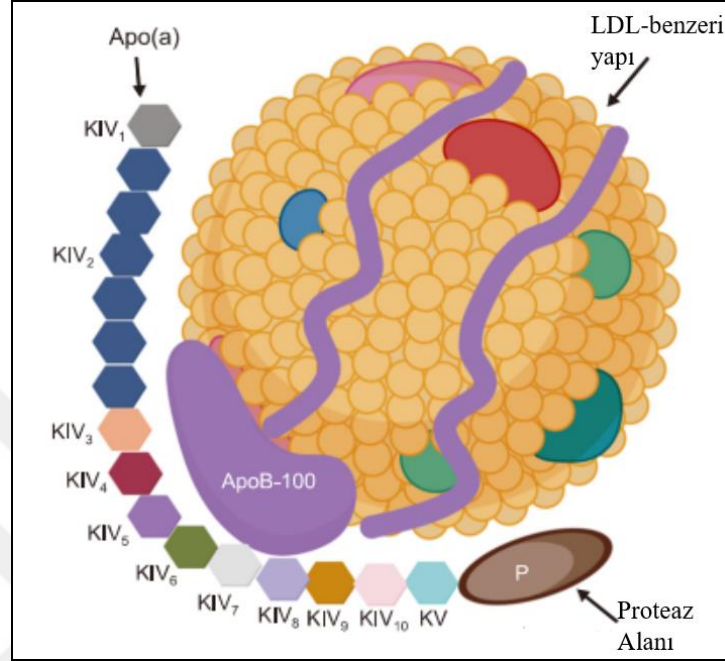
Ciddi, büyük damar tutulumu ile ilişkili olarak, çok yüksek vWF düzeyleri olan hastalarda prognozun kötü olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yüksek vWF ve serum ferritin seviyeleri arasındaki anlamlı doğrusal korelasyon, bunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (90). Bir diğer önemli nokta, Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre hem faktör VIII hem de von Willebrand faktör antijen düzeylerinin yüksek olmasıdır. Ayrıca trombozlu Behçet hastalarında trombozsuz olan hastalara göre yüksek vWF düzeyleri gözlenmiştir. Bu veriler, aktif olmadıklarında bile Behçet hastalarında kalıcı endotelial disfonksiyon olduğunu düşündürebilir (91).

2.14. Lp(a)

2.14.1. Lp(a) ve Yapısal Özellikleri

Lp(a), apo B-100'e kovalent olarak bağlı Apolipoprotein(a) [Apo(a)] ile karakterizedir ve ilk olarak 1963 yılında Berg tarafından insan plazmasında tanımlanmıştır (92). Lp(a) molekülü iki kısımdan oluşur: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) / apoB 100 kısmı ve glikoprotein, apolipoprotein(a) – Apo(a), her ikisi de pıhtılaşma kaskadı bileşenleri, inflamatuvar yollar ve kan damarı hücreleri (düz kas hücreleri ve endotel hücreleri) ile etkileşime girebilir. Apo(a), Lp(a)'nın yapısal ve fonksiyonel özelliklerini belirlemiştir. Apo(a), LDL'nin ApoB-100'üne bir disülfür bağı

ile bağlanır ve Lp(a) oluşturur. Apo(a) ve ApoB-100'ün Lp(a) parçacığındaki stokiyometrik oranı 1:1'dir (93). Lp(a)'nın yapısı aşağıda Şekil 2.2'de verilmiştir (94).



Şekil 2.2. Lp(a) yapısı (94)

Lp(a) iki kısımdan oluşur: İlk kısım, apo-B100 içeren LDL benzeri parçacıklardır. Diğer kısım, disülfür bağları ile kovalent olarak bağlanmış apo (a)'dır. Apo(a), 10 tip kringle IV (KIV) alt tipi içerir.

Lp(a) partikülü büyüklük olarak ise, yaklaşık 25 nm çapında ve 1.05-1.12 g/mL arasında değişen yoğunlukta küresel bir makromoleküler komplekstir (95). Yapısal olarak kolesterolden zengin olan düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL'ye) benzerlik gösterir (96, 97). İkisi arasındaki en büyük yapısal fark, apo B'dekine ek olarak, Lp(a)'nın ikinci bir protein olan apo(a)'ya sahip olmasıdır, ve apo(a) da kovalent olmayan etkileşimler yoluyla bir disülfid köprüsü ile apo B-100'e bağlanır (95).

Lp(a) ve LDL karşılaştırılırsa, ikisinin de benzer fosfolipid bileşimi ve yağ asidi kalıntıları dağılımı sergilediği görülür. Fosfolipitler, serbest kolesterol ve proteinler, partiküllerin yüzey tabakasında bulunur. Fosfatidilkolin ve sfingomiyelin, Lp(a)'da bulunan başlıca fosfolipidlerdir. Hem Lp(a) hem de LDL, hidrofobik çekirdeklerinde esterlenmiş kolesterol ve trigliseritleri içerirler. Ayrıca her iki lipoprotein de önemli miktarlarda plazmalojen içerdiği bildirilmiştir (98). Lp(a)'nın plazmada kalış süresi, LDL'den daha uzundur. Bunun sebebi, apo B'nin LDL reseptörü (LDLR) bağlama bölgesine kovalent şekilde bağlanan ve apo B'den daha büyük olabilen apo(a) kısmının

LDLR'ye kenetlenmesini engellemesi, LDLR aracılığıyla klirensi azaltması olabilir ve bu durum da alternatif yollardan geçişe iter (99). Mevcut bilgilerden, Lp(a) oluşumunun karmaşık olduğu ve disülfid bağının oluşmadan önce iki proteinin etkili bir şekilde birleşebilmesi için çoklu apo(a)/apo B etkileşimlerinin gerektiği söylenebilir (100).

Yapılan çalışmalar, Lp(a) oluşumunun gerçekleştiği yerin hücre dışı olarak, ya dolaşımda ya da hepatosit yüzeyi olduğunu göstermekteydi (101). İnsanlarda yapılan kinetik çalışmalardan Lp(a)'nın oluşum sürecinde hücre içi birleşimin olduğuna dair de bazı kanıtlar elde edilmiştir (100). Fakat Lp(a) oluşturmak üzere spesifik olarak, apo(a) ve apo B-100'ün tam olarak nereye bağlandıkları hususunda devam eden tartışmalar vardır. Lp(a) oluşturmak için, hangi apo B-100 lipoproteinlerinin apo(a)'ya bağlandığı, apo(a) bağlanmasının tersine çevrilebilir olup olmadığı, apo(a)'nın dolaşımdaki ömrü boyunca birden fazla apo B-100 lipoproteine bağlanmasına izin verip vermediği, Lp(a) veya apo(a)'nın dolaşımı nasıl terk ediyor olabileceği konusunda bazı görüşler olsa da bu konu da hala belirsizliğini korumaktadır (102). Bu nedenle literatürde birçok çalışmada Lp(a)'nın aydınlatılmayı bekleyen bu yönlerine farklı vurgular yapılarak önemine dikkat çekilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla, bu aterojenik parçacığı tanımlamak için "gizemli", "anlaşılmaz" ve "esrarengiz" gibi sıfatlar kullanıldığını görmek mümkündür (103).

2.14.2. Lp(a) Sentezi ve Metabolizması

Lp(a) ve LDL'nin yapısal benzerliğine rağmen, Lp(a) sentezi ve metabolizması LDL sentezi ve metabolizmasından bağımsızdır. Yapılan in vitro çalışmalar ile apo(a) sentezinin hepatositlerde gerçekleştiği bulunmuş ve molekülün apo B-100 ile olan ilişkisinin hücre yüzeyinde gerçekleşmesi gerektiğini göstermiştir (104). Dolaşımdaki Lp(a) seviyelerinde, yaş, cinsiyet, açlık durumu, inflamasyon, diyet veya fiziksel aktivite gibi faktörlerin etkileri olmaksızın öncelikle LPA gen lokusunun belirleyici olduğu düşünülmektedir (105). Lp(a)'nın oluşum yerinin ise hepatosit, disse alanı ya da plazma bölgesi içinde herhangi bir yerde olabileceği sonucuna varılmıştır (99). Hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarla da, Lp(a)'nın karaciğer yüzeyinde ya da plazmadan ayrılmış ekstra hepatik bir boşlukta olduğu bir modele işaret edilmiştir (96). Hayvan çalışmaları ile, kas ve dalakta da bir miktar Lp(a) birikimi rapor edilmiş olsa da, Lp(a) metabolizması bölgesi karaciğer gibi görünmektedir (100).

Hücre kültürü, hayvan modelleri ve insanlarda yapılan çalışmalara rağmen Lp(a)'nın plazmadan nasıl temizlendiğine dair mekanizmalar ise yine tartışmalıdır ve bu atılımda LDLR'nin rol oynayıp oynamadığı hakkında farklı görüşler vardır. LDL'ye

benzerliğinden dolayı, başlangıçta Lp(a)'nın LDLR ilişkili mekanizmalar aracılığıyla atılacağı düşünülüyordu. Lp(a)'nın LDLR'ye bağlanmasına yönelik in vitro olarak yapılan deneyler ile, Lp(a)'nın LDLR için düşük bir afinite göstermiş olduğu bulunmuştur. Ayrıca insan idrarında apo(a) parçalarının bulunması, böbreğin Lp(a) katabolizması için ana yol olmamasına rağmen Lp(a) klirensinde de rol oynadığını düşündürmüştür (100). Sonuç olarak hem hepatik hem de renal yolların, karaciğer klirensinin baskın olduğu varsayılan Lp(a) katabolizmasında rolü olduğu düşünülmektedir (96).

2.14.3. Lp(a)'nın Klinik Önemi

Lp(a)'ya yönelik araştırma ve klinik ilgi, 1963'teki ilk keşfinden bu yana inişli çıkışlı olmuştur (92, 106). Lp(a) araştırmasında ilk altın çağ 1987'de Lp(a)'da apo(a) kodlayan LPA geninin klonlanması ve dizilenmesiyle başladı, bu da Lp(a)'ya olan bilimsel ilgide büyük bir artışa yol açtı (106, 107). Daha sonra 2009'da, Lp(a)'nın tıpkı LDL gibi kardiyovasküler hastalığın doğrudan bir nedeni olduğuna dair yeni genetik kanıtlar, araştırma ve klinik ilgide ikinci altın çağı başlattı (108). Çok yüksek konsantrasyonlara sahip bireylerde Lp(a) azalmasına ilişkin randomize çalışmaların kardiyovasküler hastalığı azalmayı belgeleyebileceği bir dönem olan üçüncü bir altın çağ yaşanırsa ancak o zaman Lp(a)'ya olan klinik ilgi yaygınlaşacaktır (106).

Lp(a)'nın kardiyovasküler hastalık (KVH) için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Gerçekten de, plazma konsantrasyonları Lp(a) > 200 mg/L olan kişilerde KVH gelişme riskinin arttığı rapor edilmiştir (93). Lp(a)'ya olan ilgi, yüksek Lp(a) plazma konsantrasyonlarının KVH ile ilişkili olduğu keşfedildiğinde başlamıştır fakat molekülün fizyolojik işlevi hala net değildir (109). Lp(a)'nın plazma konsantrasyonları bireyler arası çeşitlilik gösterir. Çevresel faktörlerden çok fazla etkilenmez. Lp(a)'nın monoklonal antikor bazlı yöntemler kullanılarak belirlenebilen plazma konsantrasyonu <1 mg ile > 1.000 mg/dL arasında değişir. Ayrıca 20-30 mg/dL'den daha yüksek Lp(a) düzeyleri, koroner arter hastalığı gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (95).

Bu molekülün başlangıçta tromboz ve ateroskleroza birbirine bağlayan zincirdeki halkayı temsil ettiği düşünülmüştür (103). Plazminojene benzerliği nedeniyle, Lp(a) trombojenik ve aterojenik özellikler gösterir ve prokoagülan ve antikoagülan, antiinflamatuvar ve proinflamatuvar, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon ve endotelin özellikleri arasındaki dengeyi bozabilir. Lp(a) endotelin işlevini bozabilir ve bu da bu molekülü sadece ateroskleroz ve tromboz arasında bir bağlantı kurmanın yanı sıra endotel disfonksiyonu ile bu iki süreç arasında da bir bağlantı kurar (93). Bu nedenle Lp(a),

protrombotik ve proaterojenik özellikleri ile gündeme gelmiştir (96). Lp(a) hücrel etkilerini hedef alan terapötikler tasarlamak için Lp(a)'nın vasküler sistemi etkilediği moleküler yolları, Lp(a)'nın aterogenez, trombogenez, inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katıldığı hücrel etkileri ve moleküler mekanizmaları belirlemek çok önemlidir (93).

Artan Lp(a) konsantrasyonunun, farklı mekanizmalarla plazmin oluşumunu azaltarak fibrinolizi engelleyebileceği ileri sürülmüştür. Bunlar:

- (1) plazminojen hücre yüzeyi reseptörleri için rekabet etmek,
- (2) plazminojen aktivasyonunun inhibe edilmesi ve
- (3) fibrin üzerindeki bağlanma bölgeleri için rekabettir (110) .

2.14.4. Lp(a) Düzeyleri ve Ölçümü

İnsanlarda yapılan çalışmalardan, Lp(a) seviyelerinin değişken olduğu ve apo(a) geni tarafından genetik kontrol altında olduğu sonucuna varılmıştır. Lp(a) düzeylerini etkileyebilecek bir takım faktörler tanımlansa da, Lp(a) düzeylerinin manipüle edilmesinin zor olduğu vurgulanmaktadır (100). Daha önce yapılmış bir çalışmada Lp(a) düzeylerinin, patolojik bir aralıkta olup olmadığına bakılmaksızın, apo(a) tipine bağlı olduğu belirtilmiştir ve kişisel risk değerlendirmesi için ailesel hiperkolesterolemisi olan ve muhtemelen LDL konsantrasyonları yüksek olan bireylerde belirli aralıklarla plazma Lp(a) konsantrasyonunun belirlenmesi tavsiye edilmiştir (111). Lp(a) lokusundaki genetik varyasyon ve Lp(a) sentezi ve metabolizması ile ilgili diğer bazı genler, plazma Lp(a) seviyelerinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu durum apo(a)'yı kodlayan gen düzeyinde kontrol edilir. Apo(a) boyutu ile Lp(a) düzeyleri arasında ters korelasyon vardır. Daha küçük apo(a) boyutu, daha yüksek plazma Lp(a) düzeyleri ile ilişkilidir, fakat bu noktada bireyler ve etnik gruplar arası heterojenliğin de göz önünde bulundurulması gerekir (96).

Lp(a) düzeyleri esas olarak apo(a)'ya karşı poliklonal antikorlar içeren immünoanalizler kullanılarak ölçülür (112). Lp(a)'yı ölçmek için en çok kullanılan yöntem, monoklonal anti-apo(a) antikorları kullanarak apo(a) konsantrasyonunun belirlenmesidir. Başlangıçta, radyoimmünoassay veya radyal immünodifüzyon yöntem kullanan ticari kitler ile Lp(a) düzeyleri ölçülmüştür (95). Lp(a) şu anda, immünoturbidometrik analiz, Lp(a)'nın apo(a) kısmına spesifik antikorlar kullanan immünonefelometrik testler ve ELISA dahil olmak üzere ticari olarak temin edilebilen bir dizi immünoanaliz yöntemi ile ölçülmektedir. Antikorların farklı apo(a) boyutlu

izoformlara afinitesinden kaynaklı olarak bu yöntemlerin çoğunda bir ikilem vardır (100). Bu tür tahlillerde kullanılan antikorlar genel olarak kringle alanları tanır. Test kringle alanlarının toplam miktarını ölçtüğü için, sırasıyla daha az kringle alana veya daha fazla kringle alana sahip apo(a) izoformu olan hastalarda Lp(a) düzeyleri eksik veya fazla tahmin edilebilir (95, 112). Bunun dışında numunelerin saklanma koşulları da ölçüm için bir sorun oluşturabilir. Lp(a) düzeylerinin ölçümü için numunelerin uzun süre optimum altı sıcaklıklarda saklanması, Lp(a) partikülünün fiziksel olarak bozulmasına ve immünoreaktivitesinde değişikliklere yol açabileceği belirtilmiştir (109).

2.14.5. Behçet Hastalığında Lp(a) ve Vasküler Tutulum

Behçet sendromu, vakaların yaklaşık üçte birinde venöz tromboz ile komplike olan, nadir görülen bir sistemik vaskülitik bozukluktur (110). Behçet hastalığının vasküler belirtileri arasında arteriyel tromboz, anevrizmalar, derin veya yüzeysel ven trombozu bulunur. Yüksek Lp(a) seviyesi tromboz riskini artırır (113). Behçet hastalığı olan hastalarda vasküler bulguların insidansında artış bildirilmiştir ve bu hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birini bu durum oluşturur (114). Olguların %7-37'sinde venöz tromboz ile komplike olan sistemik bir vaskülit olan Behçet hastalığında azalan fibrinolitik aktivitenin venöz tromboza neden olduğu düşünülmekte ancak kesin mekanizma bilinmemektedir (115). Bacaklarda derin ve yüzeysel ven trombozu baskındır. Büyük venöz veya arteriyel lezyonlar hastaların yaklaşık %7-38'inde görülür. Alt ve üst vena kava, hepatik venler ve serebral sinüslerin trombotik tıkanıklıkları da daha az sıklıkta görülebilir. Behçet hastalığındaki hemostatik çalışmalar, farklı düzeylerde protrombotik duruma doğru bir dengesizliği desteklese de, bu trombotik eğilimi açıklayabilecek, Behçet hastalığına özgü bir defekt henüz tanımlanmamıştır (116). In vitro ve ex vivo çalışmalar, Lp(a)'nın immobilize fibrine (fibrinojen), monositlerdeki fibronektin reseptörüne ve arter duvarında bulunan glikozaminoglikana bağlanabildiğini ve ayrıca plazminojeni plazmine dönüştürmede doku plazminojen aktivatörü ile rekabet edebildiğini göstermiştir (110). Yapılan çalışmaların bir sonucu olarak; bir taraftan Behçet hastalığı olan hastalarda yüksek plazma Lp(a) seviyelerinin, azalan fibrinolitik aktiviteye katkıda bulunan bir faktör olabileceği belirtilirken, diğer taraftan henüz tanımlanamayan faktörlerin de bu süreçte önemli bir rolü olabileceği belirtilmiştir (117).

Lp(a) yapısındaki apo (a), fibrin kan pıhtılarını hidrolize eden plazmin enziminin doku plazminojen aktivatörleri tarafından salındığı plazminojen ile ilgilidir (110). Apolipoprotein(a) ve plazminojen arasındaki çarpıcı benzerlik nedeniyle, Lp(a)'nın

bağlanma bölgeleri için plazminojen ile doza bağımlı bir şekilde rekabet ederek ve plazminojen aktivasyonunu inhibe ederek fibrinolitik sistem içinde etki ettiği öne sürülmüştür. Artan plazma Lp(a) seviyeleri bu nedenle lipoprotein partikülü tarafından reseptör işgalini kolaylaştırır ve artan tromboz riski ile ilişkilidir (117). Lp(a)'nın bu benzersiz yapısal özellikleri, ona aterojenik ve trombojenik aktiviteler için potansiyel sağlar (110). Trombotik komplikasyonu olan hastalarda Lp(a) ve PAI-1 düzeyleri diğer Behçet hastalarına göre daha yüksek bulunmuş, bu nedenle Behçet hastalığı olan hastalarda da artan Lp(a) konsantrasyonlarının trombotik olayların gelişme riskinin bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür (117). Behçet hastalarında sık görülen aterojenik, trombojenik ve inflamatuvar vasküler olaylarda yüksek Lp(a) konsantrasyonları, özellikle >30 mg/dL düzeyleri risk olarak görülmüştür. 30 mg/dL'lik plazma Lp(a) konsantrasyonlarında, Lp(a)'nın hücrel plazminojen bağlanmasının %20 azaldığı, böylece hücre fibrinolizini azalttığı ve bunun prokoagülan bir durumu desteklediği tahmin edilmiştir (114). Bu nedenle özellikle venöz trombozlu Behçet hastalarında 30 mg/dL'den fazla artmış Lp(a) konsantrasyonları tromboz için olası bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (118).

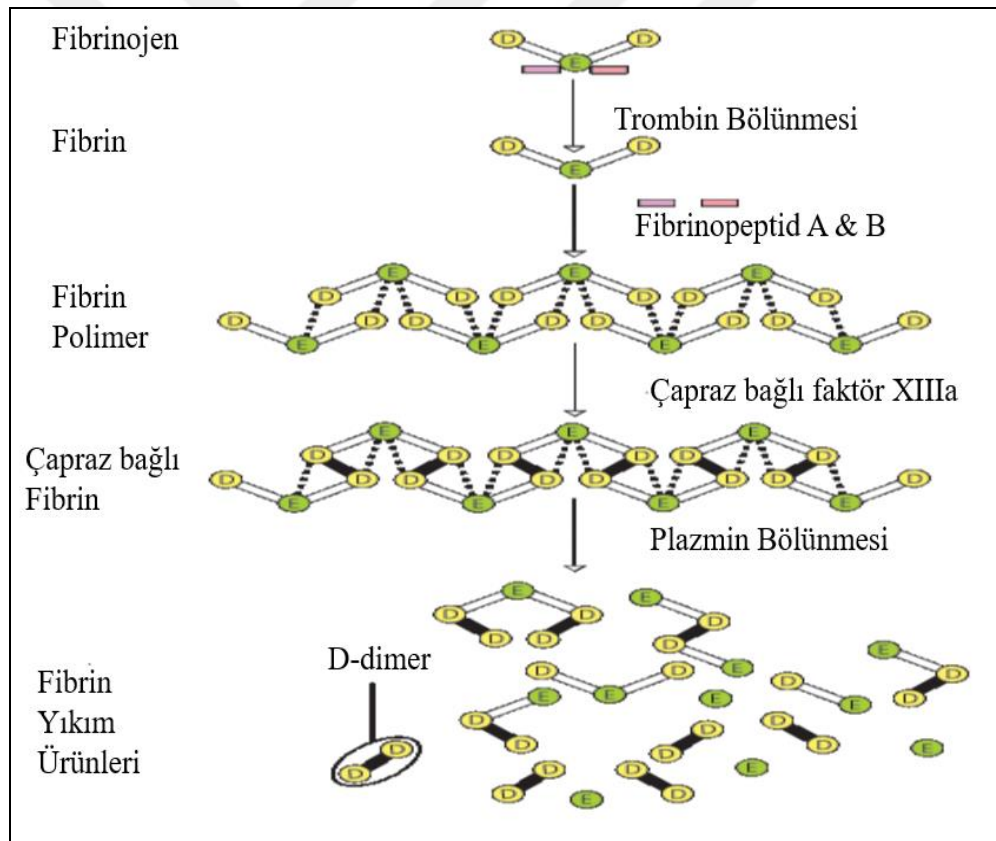
İnflamasyon da lipoproteinlerin ve vasküler endotelial yapının ve fonksiyonlarının aterojenezi destekleyecek şekilde değişmesine neden olur ve serumdaki aterojenik proteinlerin konsantrasyonunu artırır. Lp(a) bir akut faz proteini olarak bilinmektedir ve akut faz reaktanları ile önemli ölçüde koreledir. İnflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalığında artan serum Lp(a), vasküler komplikasyon insidansının artmasına katkıda bulunabilir (119). Bu nedenle FVIII, plazma Lp(a) gibi parametrelerin düzeylerinin ölçümünün, Behçet hastalığında trombotik olayların potansiyel gelişimi hakkında faydalı bilgiler sağlayabileceği belirtilmiş ve Behçet hastalarının rutin analizlerinde taranması önerilmiştir (118).

2.15. D-dimer ve Fibrinojen

2.15.1. D-dimer, Fibrinojen ve Yapısal Özellikleri

Hemostaz sırasında, damar hasarına yanıt olarak pıhtılaşma sistemi tarafından fibrin pıhtılarının oluşumu, fibrinolitik sistemin pıhtıyı parçalamasıyla dengelenir. D-dimer ise, pıhtıları parçalamak için fibrin parçalandığında üretilen birkaç üründen biridir (120). Çapraz bağlı fibrin ağı plazmin aracılı bozunmaya maruz kaldığında üretilir (121). Başlıca üç enzimin etkisinden kaynaklanan fibrin pıhtılarının bozunmasıyla spesifik ürün

D-dimer oluşur: fibrinojeni fibrine dönüştüren pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ile üretilen trombin; fibrin monomerleri arasındaki kovalent bağlar aracılığıyla fibrin pıhtılarını çapraz bağlayan aktifleştirilmiş faktör XIII; çapraz bağlı olan fibrini bozan ve fibrinolizin nihai enzimi olan plazmin (122). İşlem, pıhtılaşma sistemi tarafından üretilen trombin, çözünür fibrinojeni fibrin monomerlerine dönüştürdüğünde başlar. Fibrin monomerleri oluşturmak için trombin, kısa peptitleri böler ve çift sarmallı fibrin protofibrilleri oluşturmak için kendiliğinden uçtan uca polimerize olur. Bireysel protofibriller, yüzlerce iplikten oluşan fibriller oluşturmak üzere birbirleriyle birleşirler. Monomerler ve protofibriller alanları kovalent olmayan bir şekilde birleştiklerinden, fibrin ağı kararsızdır. Fibrin gücü, sırasıyla D-dimer ve polimerleri oluşturmak için, bir transglutaminaz olan faktör XIIIa tarafından artırılır (121). Aşağıda D-dimer'in oluşum aşamaları verilmiştir (123).

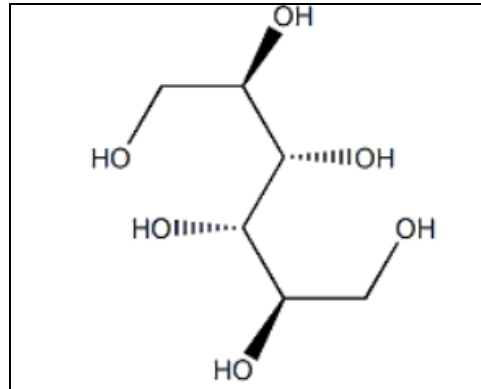


Şekil 2.3. D-dimer'in oluşum aşamaları (123)

Fibrin bağlı plazmin, fibrin ağını çözünür fragmanlara indirgediğinde, bunun yapı taşı olan D-dimer daha sonra böbrekler ve retiküloendotelyal sistem tarafından temizlenene kadar yaklaşık 8 saatlik bir yarı ömürle plazmada dolaşır. Yalnızca çapraz bağlı fibrin oluşumu ve yıkımı olduğunda üretilbildiğinden, D-dimer pıhtılaşma ve

fibrinolitik sistemlerin aktivasyon belirteci ve trombotik aktivitenin dolaylı bir belirteci olarak hizmet eder (121). Bu nedenle, D-dimer; fibrin birikimi ve stabilizasyonunun hem güvenilir, hem hassas bir indeksidir ve plazmadaki varlığı trombüs oluşumunun göstergesidir (122).

Fibrinojen, hepatositte sentezlenen ana plazma protein pıhtılaşma faktörüdür. Aynı zamanda klasik bir pozitif akut faz reaktan proteinidir ve yükselmesi, plazma viskozitesi ve ESR gibi akut faz yanıtının hematolojik ölçümlerinin yükselmesinde önemli bir rol oynar (124). 350 yılı aşkın bir süre önce keşfedilmesinden bu yana, fibrinojen ile ilgili çalışmalar önemli özellikler ortaya çıkarmıştır. Karmaşık yapısı ile fibrinojen, büyük (340 kDa) bir heksamerik homodimer olarak hemostaz ve homeostazda önemli rol alır (125). İnsan fibrinojeni, esas olarak hepatositler tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Her biri $A\alpha$, $B\beta$ ve gama olarak adlandırılan üç farklı polipeptit zincirinden oluşan iki simetrik yarım molekülden oluşur. Fibrinojen molekülünün üç polipeptit zincirinin her biri, dördüncü kromozom üzerinde bulunan ayrı bir gen tarafından kodlanır. Molekül, alternatif ekleme, kapsamlı translasyon sonrası modifikasyon ve proteolitik bozunma nedeniyle oldukça heterojendir. Ayrıca, $A\alpha$ ve $B\beta$ zincirlerinde, her bireyin kanında bir milyondan fazla özdeş olmayan fibrinojen molekülü taşıyabileceği fikrine yol açan polimorfik varyasyon vardır (126). Fibrinojen molekülünün yapısı aşağıda verilmiştir (127).



Şekil 2.4. Fibrinojen molekülünün yapısı (127)

Fibrinojen, kan pıhtılarını stabilize eden ve hemostazı destekleyen fibrine dönüştürülür. Fibrin yapısı ve mekanik özellikleri genetik ve çevresel faktörler tarafından değiştirilir. Fibrin(ojen) ayrıca tromboza, konak savunmasına, inflamasyona ve yara iyileşmesine de katkıda bulunur. Fibrinojen sentezi, hem karaciğerden yapısal sekresyona uğrayan hem de inflamatuvar olaylara yanıt olarak indüklenebilen yukarı yönlü

regülasyona uğrayan transkripsiyonel ve translasyonel seviyelerde düzenlenir (125). Fibrinojen kanın bir bileşeni olarak yaklaşık 9 mM konsantrasyonda ve yaklaşık 100 saatlik bir yarı ömürle dolaşır (126). Pıhtılaşma sırasında fibrinojen fibrin dönüşümü, ara protofibriller üreten trombin aracılı proteolitik parçalanma ve pıhtılara biyokimyasal ve mekanik stabilite veren olgun lifler yoluyla gerçekleşir. Fibrin oluşumu, yapısı ve stabilitesi biyokimyasal, genetik ve çevresel faktörler ile düzenlenir ve fibrin yapısının dinamik kinetiğine izin verir (125). Doku hasarı bölgelerinde fibrinojen, sırasıyla A α ve B β zincirlerinin amino-terminal uçlarından fibrinopeptidler A ve B'nin salınmasıyla a-trombin tarafından fibrine dönüştürülür. Fibrin monomerleri kendiliğinden polimerleşir ve transglutaminaz (faktör XIIIa) varlığında stabil bir fibrin pıhtısı oluşturmak için moleküller arası çapraz bağlanmaya uğrar. Daha sonra fibrin matrisi, esas olarak plazmin etkisi ile bir dizi fragmana parçalanır. Üç potansiyel integrin bağlanma bölgesi içeren insan fibrinojeni, ancak nonintegrin reseptörler yoluyla hücrelerle etkileşime girebilir. Ek olarak, fibrin(ojen) diğer hücre dışı matris moleküllerine bağlanır ve büyüme faktörleri, proteazlar ve proteaz inhibitörleri için bir rezervuar görevi görebilir (126).

2.15.2. D-dimer ve Fibrinojenin Klinik Önemi

D-dimer testi, VTE'nin dışlanması ve daha az ölçüde, ilk akut provoke edilmemiş VTE'si olan hastalarda nüks tahmininde önemli bir rol oynar. D-dimer tahlilleri 1970'lerde ilk kez tanıtıldığında, esas olarak, mikrovaskülatür içinde pıhtı oluşumunun ve parçalanmasının hızlı dönüşümünü destekleyen bir durum olan yaygın damar içi pıhtılaşmanın kanıtlarını kontrol etmek için kullanıldılar. Takip eden yıllarda, D-dimer tahlillerinin performans özelliklerinde çarpıcı bir gelişme olarak, klinik kullanımları akut tromboz tıbbi alanına kaydı. Şu anda ise klinisyenler bunları alt ekstremitelerde veya akciğerlerde tromboz tanısını dışlamak için bir tanı algoritmasının parçası olarak rutin olarak kullanırlar. Daha yakın zamanlarda, antikoagülan kullanımı durdurulduğunda hangi hastaların tekrarlayan tromboz yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu tahmin etmek için D-dimer tahlilleri de kullanılmıştır (120).

Tekrarlayan venöz tromboembolizmi olan hastalarda, yaşlı hastalarda ve yatan hastalarda D-dimer seviyeleri daha yüksek olduğundan, D-dimer testinin özgüllüğü düşüktür ve ek radyolojik testlere duyulan ihtiyaç artar (128). Bu nedenle D-dimer testi, VTE'yi teşhis etmek için tek başına test olarak kullanılmamalıdır (120). Negatif bir D-dimer sonucu, daha fazla test yapılmadan VTE tanısını yalnızca testin duyarlılığı yüksekse dışlayabilir (>%98) (129). Tedavi sonrası nüks açısından ise, 3 aylık

antikoagülan tedaviden sonra, provoke edilmemiş VTE'si olan hastalar, antikoagülan tedavi kesildiğinde nüks riskinin ilk yılda %10 ve ilk 5 yılda %30 olduğu konusunda bilgilendirilir (122).

Hemostaz, kan damarı duvarı, trombositler, pıhtılaşma ve fibrinoliz arasındaki etkileşimlerden kaynaklanan, damar yaralanmasından sonra kan kaybının fizyolojik olarak kesilmesidir. En iyi fibrin öncüsü olarak bilinmesine rağmen, fibrinojen ayrıca aktive trombositleri birbirine bağlayarak trombosit agregasyonunda, dolayısıyla hemostaz ve trombozda önemli bir rol oynar. Aktive trombositler, yaralanmış damar duvarına (trombosit yapışması) ve birbirlerine (agregasyon) yapışarak, başlangıçta hemostazı (birincil hemostaz) güvence altına alan trombositten zengin bir tıkaç oluşturur. Bu başlangıçtaki zayıf trombosit tıkaçı, daha sonra fibrin oluşumuyla (ikincil hemostaz) stabilize edilir. Bundan sonra, fibrin tıkaçı, doku onarım süreçlerine paralel olarak, endojen fibrinolitik sistemlerin (plazmin, nötrofil elastaz) aktif enzimleri tarafından birkaç gün içinde sindirilir. Bu nedenle düşük plazma fibrinojen konsantrasyonları, bozulmuş birincil hemostaz (in vivo olarak uzamış cilt kanama süresi, in vitro olarak azalmış trombosit agregasyonu) ve ayrıca bozulmuş sekonder hemostaz (uzamış kan pıhtılaşma süreleri: trombin zamanı, protrombin zamanı) nedeniyle artan kanama riski ile ilişkilidir (124).

Fibrinojen veya fibrin ile trombosit, lökosit, endotel hücreleri ve diğer hücreler üzerindeki plazma proteinleri ve reseptörleri arasındaki etkileşimler, hemostaz, tromboz, gebelik, inflamasyon, enfeksiyon, kanser ve diğer patolojilerde karmaşık işlevleri mümkün kılar. Fibrinojen konsantrasyonunda değişiklik ve işlevinde meydana gelen bozukluklar tromboz, kanama ve enfeksiyon riskini artırır (125). Trombüs oluşumunun, vasküler yaralanmayı takiben önemli bir komplikasyon ve hem mortalite hem morbidite nedeni olduğu, fibrinojenin ise trombüs oluşumunda merkezi bir rol oynadığı, trombosit agregasyonuna neden olduğu ve aktivasyonunu kolaylaştırdığı iyi bilinmektedir. Bu yönüyle fibrinojenin yapısının, işlevinin ve ayrıca bunların spesifik reseptörlerinin daha iyi anlaşılması, doku onarımı ve fibroproliferatif bozukluklar sırasında hücre fonksiyonunu modüle etmek için yeni ilaç hedeflerini ortaya çıkaracaktır (126).

2.15.3. D-dimer ve Fibrinojen Düzeylerinin Ölçümü

Tam kan veya plazmadaki D-dimer düzeyi, fibrinojen ve çapraz bağlı olmayan fibrin monomerlerinin D alanında bulunmayan çapraz bağlı D-dimer üzerindeki bir epitopunu tanıyan monoklonal antikorlarla saptanır (121). D-dimer ölçüm süreci

kavramsal olarak iki adıma ayrılabilir: (i) D-dimer fragmanlarının monoklonal antikorlar tarafından yakalanması ve (ii) D-dimer pozitif monoklonal antikorların saptanması ve nicelleştirilmesidir. Yakalanan antikorlar, mikropilaka kuyusu veya membran gibi daha büyük bir yapı üzerinde hareketsiz hale getirilir veya bir lateks boncuk veya hücreye bağlanır. Tespit antikorları etiketlenebilir ve D-dimer bağlanınca nicelleştirilebilen bir kolorimetrik veya floresan reaksiyon üretebilir veya aglütinasyonu indüklemek için kırmızı kan hücresi gibi bir parçacığa bağlanabilir. Sandviç bazlı deneylerde, yakalama ve saptama antikorları, D-dimer molekülü üzerindeki farklı epitoplar için özgünlüğe sahip olabilir. Bundan, D-dimer molekülünün, bu tür deneyler tarafından belirlenebilmesi için iki farklı epitopa sahip olması gerektiği sonucuna varılır. Aglütinasyon bazlı deneylerde, aynı monoklonal antikor hem yakalama hem de tespit antikoru görevine sahiptir. Bu tahlillerle sadece birden fazla özdeş epitopa sahip D-dimer fragmanları yakalanır (120). Bu ölçüme yönelik çok sayıda ticari D-dimer testi olmasına rağmen, bunlar 3 genel tiptedir: (1) Kantitatif ve oldukça hassas olan ancak zaman alan ELISA yöntemi; (2) yarı niceliksel ve ELISA'dan daha az hassas, ancak daha hızlı görsel inceleme ile manuel olarak gerçekleştirilen lateks bazlı immünoanalizler ve (3) immünotürbidimetrik okumalara sahip lateks bazlı otomatik testler (130). D-dimer sonuçları, benzer formatları kullananlar arasında bile çeşitli testler arasında karşılaştırılabilir değildir. Bu farklılığın nedenleri arasında D-dimer için değişen özgünlüklere sahip monoklonal antikorların kullanılması, test metodolojisindeki veya enstrümantasyondaki farklılıklar ve pozitif ve negatif test sonuçları arasında ayırım yapmak için kullanılan değerlerdeki farklılıklar yer alır. Farklı sonuçların birden çok eldesi nedeniyle, testlerin standardizasyonu zordur (121). Standardizasyon eksikliği de dahil olmak üzere sınırlamalara rağmen, D-dimer, VTE'yi dışlamak ve DIC'yi teşhis etmek ve izlemek için rutin olarak kullanılır; test ayrıca antikoagülasyon süresinin belirlenmesinde de faydalı olabilir (131).

D-dimer düzeylerinin yaşla birlikte önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, D-dimer testinin güvenli ve uygun maliyetli bir şekilde kullanılabileceği yaş belirsizdir (128, 132). Hemen hemen tüm akut VTE vakalarında D-dimer seviyeleri yükselir. Bununla birlikte, fibrin üretimini veya parçalanmasını artıran herhangi bir işlem, D-dimer düzeylerini de artırır. Bu durumların örnekleri arasında kanser, hamilelik, inflamasyon ve ameliyatlara sayılabilir. Bu nedenle, yükselmiş D-dimer düzeyleri, VTE için spesifik bir test değildir. VTE'li hastalarda D-dimer seviyeleri pıhtı yüküne, ölçüm zamanlamasına ve tedavinin başlamasına göre değişir. Doğrulanmış pulmoner embolisi olan hastalar arasında, akciğer hacminin %50'sinden fazla tutulumu olanlarda, daha az

trombozu olan hastalara kıyasla daha yüksek D-dimer seviyeleri gözlenir (120, 133). Benzer şekilde, DVT'li hastalarda, diz seviyesinin üzerinde trombozu olan hastalarda, baldırlarında sınırlı trombozu olan hastalara göre (proksimal ve distal DVT) daha yüksek D-dimer seviyeleri gözlenir (134). D-dimer seviyeleri tedavinin başlamasından sonra da hızla düşer (örneğin heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin, K vitamini antagonistleri ile tedaviler). Özellikle heparin tedavisinden sonraki 24 saat içinde, D-dimer seviyeleri yaklaşık %25 düşer (120).

Toplam pıhtılaşabilir fibrinojen testleri, plazma fibrinojen ölçümü için kesin ve referans yöntemdir. Bununla birlikte, zaman alıcıdır ve klinik uygulamada nadiren gereklidirler. Pıhtılaşma hızı tahlilleri, düşük plazma fibrinojen konsantrasyonlarıyla ilişkili kanama bozukluklarının araştırılması, izlenmesi ve tedavisi için tercih edilen rutin yöntem olmaya devam etmektedir. Protrombin zamanından türetilmiş deneyler, daha ucuz oldukları ve protrombin zamanı deneyleriyle ekstra bir maliyeti olmadığı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, sonuçları analizörler ve reaktifler ile büyük ölçüde farklılık gösterir, hem düşük hem de normal plazma fibrinojen numuneleri için pıhtılaşma hızı testleri ile farklılıklar gösterir ve şu anda rutin klinik kullanım için önerilmemektedir (124). Toplam fibrinojenin çeşitli immünolojik tahlilleri mevcuttur [örn. radyal immünoadiüzyon (RID), enzime bağlı immünosorbent tahlili (ELISA), nefelometri] ve karşılaştırmalı performans hakkında çok az doğrudan kanıt vardır. Enzim bağlantılı immünosorbent ve immünonefelometrik testler, daha yüksek hassasiyet nedeniyle tercih edilir; toplam pıhtılaşabilir fibrinojen tahlilleri bazen faydalı olabilir (135). İmmünoanalizler (RID, ELISA veya nefelometrik); hipofibrinojenemiye disfibrinojenemiden ayırt etmede ve kardiyovasküler risk ve akut faz reaksiyonlarını değerlendirmede faydalıdır (124).

2.15.4. Behçet Hastalığında D-dimer, Fibrinojen ve Vasküler Tutulum

Behçet hastalığının ana patolojik özelliği olan vaskülitik damar hasarı, çoklu risk faktörlerinin bir araya gelmesiyle oluşur, artan dolaşımdaki vasküler endotelial faktörlerle tahmin edilir ve histolojik olarak tespit edilebilir. Venöz veya arteriyel tromboz prevalansı bazı serilerde %40'a ulaşan Behçet hastalığı vaskülitisi için spesifik bir laboratuvar anormalliği ise yoktur (38). Birçok klinik durum, artan D-dimer konsantrasyonları ile karakterize edilir. D-dimer testi, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC), venöz tromboembolizm (VTE), iskemik kardiyopati, felç ve trombolitik tedavi dahil olmak üzere trombozla ilgili çeşitli klinik durumların teşhisi ve yönetimi için potansiyel

olarak faydalı olabilir. Bununla birlikte, D-dimer konsantrasyonlarının yüksek olduğu, ancak pozitif prediktif değerini oldukça zayıf yapan trombozla ilgili olmayan birçok durum vardır (122). Karaciğer hastalığı, koroner arter hastalığı ve diğer kardiyovasküler hastalıklar, kanser, travma, gebelik, enfeksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar, şiddetli böbrek hastalığı, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi prosedürler ve ileri yaştaki hastalarda da dolaşımdaki D-dimer yükselir (131). Yüksek D-dimer seviyesi, pulmoner emboli teşhisi için hassas bir araçtır. Hem akut (%90) hem de kronik tromboflebitli (%72) Behçet hastalarında ve ayrıca tromboflebitsiz hastalarda (%47) da yüksek düzeyler bulunduğundan, Behçet hastalığında dikkatli bir şekilde yorumlanması gerektiği belirtilmiştir. Yüksek bir D-dimer düzeyi, klinisyeni kolayca pulmoner emboli tanısına yönlendirebilir. Bu da, özellikle hasta hemoptiziden şikayet ettiğinde, tromboflebitli bir Behçet hastasında uygunsuz ve potansiyel olarak tehlikeli antikoagülasyona yol açar (136). Çeşitli prokoagülan belirteçlerin artan seviyeleri, kusurlu fibrinoliz ve değişmiş trombosit işlevi bugüne kadar elde edilen sayısız bulgudan bazılarıdır; ancak bu değişkenler çeşitli yöntemler kullanılarak ayrı ayrı araştırılmış ve bazı durumlarda çelişkili sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (65). Bununla birlikte aktif hastalığı ve DVT'si olan Behçet hastalarında yüksek D-dimer düzeylerini gösteren raporun aksine (136), Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında D-dimer'de herhangi bir fark bulunamayan çalışma da vardır (65).

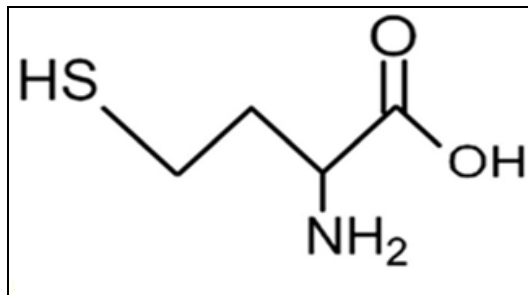
Artan plazma fibrinojen konsantrasyonları, trombotik durumlarla ve ayrıca trombotik hastalık için çeşitli risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir (124). Behçet hastalığı ve trombin oluşumu ile ilgili prospektif çalışmalar yapılmamasına rağmen, diğer trombotik hasta gruplarında yapılan birçok prospektif çalışma, yüksek trombin oluşumunun ilk ve tekrarlayan tromboz riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (91, 137, 138). Vasküler inflamasyon da bu hemostatik süreci tetikleyebilir veya geliştirebilir. Bu nedenle hemostazın moleküler belirteçlerindeki değişiklikler, Behçet hastalığının spesifik bir anormalliği olmaktan ziyade sistemik inflamasyona bağlanmıştır. Vaskülitik endotel hasarı, patolojik hemostatik süreci tetikleyebilir. Bununla birlikte, trombofilik faktörler de, vaskülitik yaralanma/disfonksiyona bağlı olarak trombotik olaya katkıda bulunabilir (139). Fibrinojen düzeyleri Behçet hastalarında ve özellikle damar tutulumu olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olmasa da daha yüksek bulunmuştur ve bu durumun yine, aktif bir inflamatuvar süreçten kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (55). Buradan vasküler inflamasyonunun, Behçet hastalığının kaotik trombotik resmini daha da hızlandıran prokoagülasyonun ardışık aktivasyonuna neden olabileceği yorumu

yapılabilir (38). Bu çalışmaların sonuçlarına dayanarak, trombin oluşturma potansiyeli daha yüksek olan Behçet hastalarının hiper pıhtılaşma durumuna ve muhtemelen daha yüksek tromboz riskine sahip olacağı varsayılabilir. Bazı çalışmalarda patojenik substrat endotelial inflamasyon olduğu için ve trombotik süreç ikincil bir olay olacağı için tedavinin sadece immünosupresan ajanlara dayanacağı belirtilmiştir. Başka çalışmalarda ise bu tedavi rejiminin antikoagülan tedaviyi de içermesi gerektiği belirtilmiştir (91, 140, 141). Artmış plazma fibrinojen konsantrasyonlarının arteriyel hastalıkları ve iskemik olayları teşvik edebileceği çeşitli mekanizmalar vardır ve arteriyel trombozda plazma fibrinojeni azaltmaya yönelik büyük, uzun süreli randomize kontrollü çalışmalar devam etmektedir (124).

2.16. Homosistein

2.16.1. Homosistein (HCY) ve Yapısal Özellikleri

HCY, esansiyel amino asit metiyoninin metabolizmasından üretilen kükürt içeren bir amino asittir. Metiyoninden HCY sentezi, metiyoninin Adenozin Trifosfat (ATP) ile yoğunlaştırılmasıyla üretilen bir bileşik olan S-adenosilmetiyonin (SAM) oluşturmak için adenosilasyonu içerir. SAM daha sonra bir dizi metil-transferaz tarafından bir metil donörü olarak kullanılır ve bir yan ürün olarak S-adenosilhomosistein (SAH) verir. SAH da HCY oluşturmak için hidrolize uğrar. HCY ya karaciğerde serinle birleşerek sistatyonin oluşturur ya da kofaktör olarak B12 vitamini gerektiren bir reaksiyonda N5-metiltetrahidrofolattan bir metil grubu aldıktan sonra veya betainden bir metil grubu aldıktan sonra metiyonine yeniden sentezlenebilir (142, 143). Aşağıda homosisteinin yapısı verilmiştir (144).



Şekil 2.5. Homosisteinin Yapısı (144)

Total plazma homosistein düzeyindeki gözlenen yükseklikler, homosistein metabolizmasında görev alan enzim reaksiyonlarının kofaktörleri olan folat ve vitamin B12 eksikliklerinden kaynaklanabilir (145). Bu nedenle seviyeleri beslenme yetersizliklerinden etkilenebilir (146). Hiperhomosisteinemi (HHCY) bu açıdan bakıldığında, düzeltilebilir bir risk faktörüdür. Folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 takviyesi, venöz trombozlu hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde homosistein düzeylerini etkili bir şekilde azaltabilir. Bununla birlikte, vitamin takviyesi ile bu azalmanın trombozun önlenmesine yol açıp açmadığı belirsizdir (147). Bunun dışında genetik varyasyonlar ve edinsel patoloji de homosistein seviyelerinde önemlidir (146).

2.16.2. Homosisteinin Metabolizması

HCY ve metionin metabolizmasını düzenleyen enzim 5,10-metilen tetrahidrofolat redüktazdır (MTHFR). HHCY'nin en yaygın genetik nedeni, C677T gen polimorfizmi nedeniyle MTHFR'nin termolabil bir varyantının ekspresyonudur. Bu polimorfizm, enzim aktivitesinin azalmasıyla ilişkilidir, bu nedenle HCY'nin metionine remetilasyonunun bozulmasına ve ardından HHCY'ye neden olur. Fakat Behçet hastalarında ve sağlıklı kontrollerde eşit sıklıkta MTHFR C677T polimorfizmi rapor edilmiştir (40).

HCY, aterotrombozun bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (43). HCY, her ikisi de endotel hasarıyla bağlantılı olan süperoksit ve hidrojen peroksit üretir. HCY, protein plazma C'nin aktivasyonu, pıhtılaşma faktörü V'nin aktivasyonu ve trombomodülünün inhibisyonu yoluyla pıhtılaşma kademesini teşvik edebilir (145). Aşırı HCY, toksik hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikallerinin oluşumu yoluyla endotel fonksiyonunun kaybına yol açar (148).

2.16.3. Homosisteinin Klinik Önemi

1969'da McCully, HHCY seviyeleri ile karakterize bir metabolik hastalık olan homosistinüri hastalarının otopsi örneklerinde aterosklerotik plaklar sergilediklerini gözlemleyerek, HCY'nin kardiyovasküler hastalık nedeni olduğunu öne sürmüştür (142). Bunlar arasında en güçlü varsayım, endojen olarak sentezlenen amino asit olan HCY'nin artan seviyelerinin, aterosklerozda önemli rolü olan okside LDL oluşumunda etkili olması olarak karşımıza çıkmaktadır. HHCY'nin bu yolla, lipidlerin peroksidasyonuna neden olup, vazomotor regülasyonu bozarak ve vasküler endotel hasarına neden olarak ateroskleroza yol açtığı düşünülmektedir (51). HCY'nin bu vasküler hasara, doğrudan

endotel hasarı, vasküler nitrik oksit aktivitesinin bozulması, glutatyon peroksidazın inhibisyonu, prokoagulan faktörlerin stimülasyonu, antikoagulan mekanizmaların inhibisyonu, fibrinolizin bozulması veya düşük yoğunluklu lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu yoluyla neden olabileceği öne sürülmüştür (43). Ayrıca bunlara ilave olarak bazı çalışmalarda HCY'nin endotelial-lökosit etkileşimlerini artırdığı da bildirilmiştir (149).

HCY mekanizma olarak kan viskozitesini artırır ve bu da trombüs oluşumu riskine neden olur (51). Bunu pıhtılaşma faktörü seviyelerini, toplanmış trombositlerle kan pıhtısı oluşumunu artıracak şekilde değiştirerek yapar (150), böylece endotel hücrelerinin adezyon özelliklerini değiştirir (151). Bu nedenle yüksek serum HCY düzeyleri, serebrovasküler, periferik vasküler, koroner kalp hastalıkları, nonarteritik anterior iskemik nöropati ve tromboz için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir (145).

Plazma total HCY düzeyindeki yükselmeler, homosistein metabolizmasında yer alan enzimatik reaksiyonların kofaktörleri olan folat, vitamin B12 veya vitamin B6'daki beslenme yetersizliklerinden kaynaklanabilir (152). Bu nedenle bazı uzmanlar bu hastaların vitamin takviyesi ile tedavi edilmesini önermektedir (148). B6 vitamini, B12 vitamini ve folik asit HCY düzeylerini düşürebildiğinden, bu vitaminlerle tedavinin venöz ve arteriyel tromboz riskini azalttığı düşünülebilir (153).

2.16.4. Homosistein Düzeylerinin Ölçümü

Tanımlanmış yapısına, metabolizmasına ve laboratuvar temelli tespit yöntemleri önemli ölçüde geliştirilmiş olmasına rağmen, HCY ölçümü için evrensel olarak kabul edilmiş metodolojiler eksik kalmaktadır (142). Serbestçe elde edilen havaya maruz kalan plazmadaki hızlı oksidasyonun bir sonucu olarak, HCY, azalan nispi konsantrasyonda sunulan üç ana formda bulunabilir: protein (albümin)-bağlı, serbest dolaşımdaki disülfid ve sülfhidril formları (154). HCY'ye özgü özellikler, onun laboratuvar tayini için standartlaştırılmış yöntemlere ulaşmanın önündeki engeller olmuştur (142).

Sağlıklı popülasyonda plazma total HCY düzeyinin normal aralığı yakın zamanda 5-15 $\mu\text{mol/l}$ olarak bildirilmiştir (152). Şu anda, HHCY derecesi için yaygın olarak kullanılan bir sınıflandırma vardır: Normal düzey 5-14 $\mu\text{mol/L}$, hafif düzey 15-30 $\mu\text{mol/L}$, orta düzey 31-100 $\mu\text{mol/L}$ ve şiddetli düzey $>100 \mu\text{mol/L}$ olarak tanımlanmıştır (153).

2.16.5. Behçet Hastalığında Homosistein ve Vasküler Tutulum

Endotel hasarı, lökositlerin ve diğer kan bileşenlerinin ekstrasvazasyonuna neden olduğu için Behçet hastalığının patogeneğinde ve immünopatolojisinde anahtar role sahiptir (51). Behçet hastalığının HCY ile ilişkili aktivasyonunun ve endotelyal toksisitenin mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da son yıllardaki çalışmalara göre, HHCY'nin özellikle venöz tromboz ve Behçet hastalığında oküler tutulum için bağımsız bir risk faktörü olduğu varsayılmaktadır (151). HHCY'nin Behçet hastalarında venöz tromboz için bir risk faktörü olarak öne sürülmesi, HCY'nin vasküler tutulumun bir belirteci olduğunu düşündürülebilir. Özellikle damar tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarının ayırımında kullanılabileceği ve vasküler tutulumu olan hastalarda daha fazla yükseldiğinden klinik bulgularla birlikte Behçet hastalarında KVH risk değerlendirmesinin potansiyel laboratuvar belirteçleri olarak kullanılabileceği söylenmiştir (51). HCY, ayrıca protein C aktivasyonu için bir kofaktör olan trombomodülinin ekspresyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca antitrombin III'ün antikoagülan etkisini de baskılar. Bu özellikler yüksek serum HCY düzeylerinin Behçet hastalığında venöz ve arteriyel trombozların gelişiminde bir miktar rol oynayabileceğini düşündürmektedir (147).

Özellikle inflamasyona bağlı endotel disfonksiyonu, Behçet hastalığında önemli bir olası tromboz faktörü olarak kabul edilir (153). Behçet hastalığında bulunan bu kronik inflamasyon senaryosu, endotel hücre hasarına katkıda bulunan ve proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salınımı yoluyla trombosit, lökosit ve endotelyal hücre aktivasyonunu indükleyen artan bir oksidatif durumu gösterir. Bu faktörler, Behçet hastalarında gözlemlenen artan HCY seviyeleri ile birlikte doku faktörünün endotelyal hücre ekspresyonunu indükler. Endotel hücre disfonksiyonu, hastalarda protrombotik ve antifibrinolitik bir fenotipe yol açar. Artan tip 1 plazminojen aktivatör inhibitörü seviyeleri ile birlikte HCY ve fibrinojen de pıhtılaşma testleri ile doğrulanmış olan bu patolojinin prokoagülan durumunda rol oynuyor gibi görünmektedir (40). Trombozu indükleyen olası mekanizmaları nedeniyle vasküler bozukluklar için düzeltilebilir bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar, düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunda hızlanma, bir vazodilatör ajan olarak nitrik okside karşı antagonistik etkiler, vazodilatasyon kusurları nedeniyle dolaşımın azalması, trombosit aktivasyonu ve IL-8 indüksiyonu yoluyla proinflamatuvar yanıtı içerir (155). Bir diğer görüş inflamatuvar sitokin olan IL-6'nın, hepatositlerde piridoksal fosfataz aktivitesini uyarabileceğidir. Böylece piridoksal fosfat seviyelerini azaltabilir, sistatyonin beta

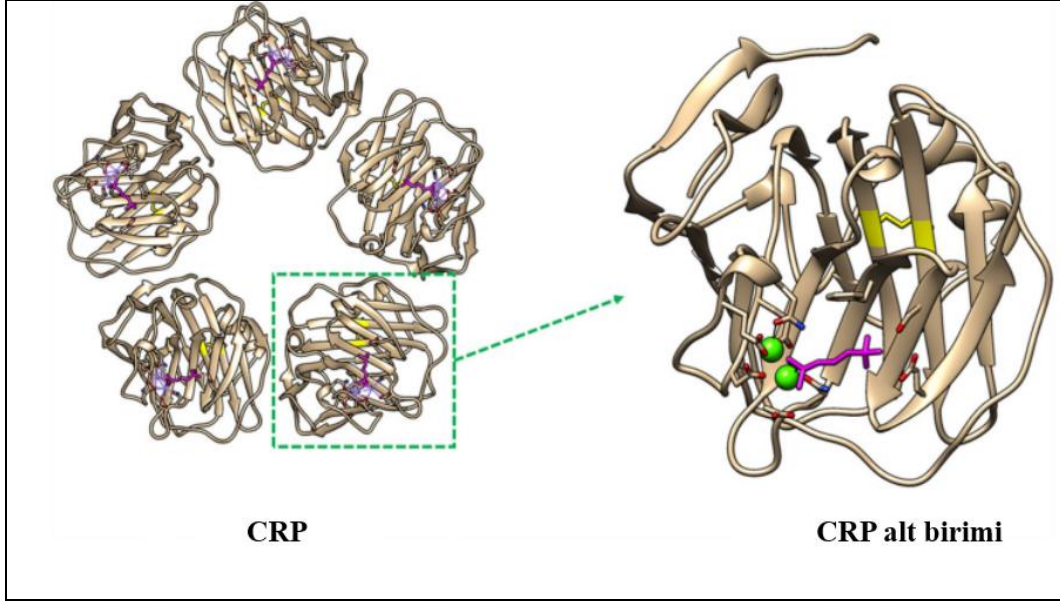
sentaz aktivitesini tehlikeye atabilir ve plazma HCY düzeyini yükseltebilir (156). Bu durumda görülen HHCY, Behçet hastalığına özgü bir anormallik olmaktan çok kronik inflamasyonla ilişkili venöz tromboz için bağımsız bir risk faktörü olabileceği şeklinde yorumlanabilir (38). Bu çalışmalar, endotel aktivasyonunun/hasarının hem prokoagülan durumda hem de Behçet hastalarının klinik koşullarında rolü olan bir faktör olabileceğini göstermiştir (40). Bunların yanı sıra sigara içenler, kronik inflamatuvar bozuklukları olan hastalar ve yaşlılar, artmış IL-6 sebebi ile HHCY için risk gruplarıdır (38).

Venöz trombozlu hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde yapılan randomize kontrollü çalışmalar, HHCY'li veya HHCY'siz, kombine vitamin takviyesinin HCY seviyelerini etkili bir şekilde azalttığını gösterse de, HHCY'li Behçet hastalarının vitaminlerle tedavi edilip edilmeyeceği henüz belirlenmemiştir (148). Ayrıca sigara içmek daha yüksek plazma HCY seviyelerine neden olabilir. Böbrek disfonksiyonu, akut lenfoblastik lösemi ve meme kanseri gibi çeşitli hastalıklar da HHCY ile ilişkili olabilir (152). Serum HCY seviyeleri ile ilgili bu çelişkili sonuçların varlığı, HCY'nin Behçet hastalığındaki rolünün belirsizliğine yol açmaktadır. Tüm olasılıklar göz önünde bulundurulduğunda, Behçet hastalığı seyri sırasında proinflamatuvar sitokinleri indüklediği düşünülen HCY'nin rolünün net bir resmini bulmak önemlidir (153).

2.17. hs-CRP

2.17.1.hs-CRP ve Yapısal Özellikleri

CRP, pentraksin grubunun üyesi olup dairesel pentamerik disk şeklindeki proteinlerden oluşur. İlk kez 1930 yılında Francis ve Tillet adlı araştırmacılar tarafından akut enfeksiyonlu pnömoni hastaların kanında keşfedilmiştir (157). İnsan CRP molekülü, 206 amino asit kalıntısına sahip beş özdeş glikosile edilmemiş polipeptit alt birimlerinden oluşur. Protomerler, döngüsel pentamerik simetri ile halka şeklinde bir konfigürasyonda kovalent olmayan bir şekilde ilişkilidir (158). Aşağıda pentamerik CRP molekülünün yapısı verilmiştir (159).



Şekil 2.6. CRP'nin yapısı (159)

CRP beş özdeş alt birimden oluşur. Her alt birim, tek zincir içi disülfid bağı (sarı) ile stabilize edilmiş bir hidrofobik çekirdek içerir. Disülfid bağının karşı tarafında, alt birim, fosfokolinin (mor) bağlanmasına katılan iki kalsiyum iyonunu (yeşil) bağlayabilir.

Adını *Streptococcus pneumoniae* bakterisinin C-polisakkaritine bağlanma kapasitesinden alan CRP, tanımlanan ilk akut faz proteinidir (160). Önceleri IL-6'ya cevap olarak sadece karaciğerden sentezlendiği düşünülürken, zamanla koroner arter düz kas hücreleri, adipositler, aterosklerotik lezyonlar ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir (161).

Tıpta son zamanlarda hs-CRP (high sensitive C-Reactive Protein) olarak kısaltılan "yüksek hassasiyetli" veya "yüksek derecede hassas" CRP vurgusu, bunun geleneksel CRP testinden farklı bir analiz olduğunu düşündürse de gerçekte farklı değildir. "Yüksek hassasiyet", basitçe, kullanılan tahlil prosedürlerinin alt saptama limitini ifade eder. hs-CRP standart CRP testlerinin ölçemediği, normalin üzerinde duyarlılık ve daha hassas ölçüm için geliştirilmiş yeni CRP testidir (158).

2.17.2. hs-CRP'nin Metabolizması

CRP'nin ekspresyonu esas olarak transkripsiyonel düzeyde düzenlenir, ancak transkripsiyon sonrası mekanizmalar da önemli bir rol oynar. CRP'nin transkripsiyonel regülasyonu, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (162). Hepatik sentez, büyük ölçüde makrofajlar, T hücreleri ve adipositler tarafından eksprese edilen IL-6 tarafından transkripsiyonel düzeyde yürütülür (163). Kombine sonuçlar, IL-

6'nın CRP geninin başlıca indükleyicisi olduğunu, IL-1, glukokortikoidler ve tamamlayıcı aktivasyon ürünleri dahil olmak üzere diğer bazı faktörlerin etkisini artırmak için IL-6 ile sinerjistik olarak hareket ettiğini göstermiştir. Karaciğerdeki sentez, kan CRP'sinden sorumludur, ancak ekstrahepatik ekspresyon da belgelenmiştir (162).

De novo hepatic sentez, tek bir uyarıdan sonra hızlıca başlar, serum CRP konsantrasyonları 6 saate yakın bir sürede 5 mg/L'nin üzerine çıkar ve 48 saatte zirve yapar. CRP'nin plazma yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve tüm sağlık ve hastalık koşullarında sabittir. Yani dolaşımdaki CRP konsantrasyonunun tek belirleyicisi sentez edilme hızıdır. Bu nedenle CRP üretimini uyaran patolojik sürecin yoğunluğunu doğrudan yansıtır. Artan üretim için uyaran tamamen kesildiğinde, dolaşımdaki CRP konsantrasyonu, hemen hemen plazma CRP klirensi oranında hızla düşer (158).

CRP'nin temel biyolojik işlevi, konakçının patojenlerini, hasarlı hücrelerini tanıma ve kompleman sistemi ve fagositik hücreleri toplayarak bunların ortadan kaldırılmasına aracılık etme yeteneği ile belirlenir. Bu özelliği CRP'yi doğuştan gelen konak savunmasının ilk basamağının önemli bir bileşeni yapar. Ayrıca, proteinin apoptotik ve nekrotik konakçı hücrelerin temizlenmesinde rol oynadığı ve böylece normal yapı ve hasarlı dokuların işlevinin restorasyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (162).

2.17.3. hs-CRP'nin Klinik Önemi

CRP, enfeksiyon veya doku hasarına yanıt olarak serum konsantrasyonunda hızlı ve belirgin artış gösteren ana akut faz plazma proteinidir (162). Aynı zamanda akut inflamasyon ve doku hasarının oldukça hassas bir belirtecidir ve bulaşıcı, inflamatuvar, otoimmün veya romatolojik hastalıklarda hastalığın şiddetini ya da tedaviye yanıtı izlemek için kullanılır. CRP ayrıca serebral ve kardiyovasküler hastalıklarda mortalite ve morbiditeyi öngörmek için de bir biyobelirteçtir (164). Spesifik olmayan sistemik inflamasyon belirteci olan CRP çarpıcı biyolojik özelliklere sahiptir (51). Akut faz sırasında serum konsantrasyonunun hızla yükselmesi, 24-48 saatte 1000 kata kadar artabilmesi, hızla eski seviyelerine dönmesi, yaş, cinsiyet farkı ve diürenal varyasyon göstermemesi CRP'nin en etkileyici biyolojik özelliklerindendir (162, 165).

Yüksek duyarlıklı CRP'nin (hsCRP) vasküler endotelde ve ayrıca aterosklerotik plaklarda sentezlendiği bilinmektedir ve yüksek hs-CRP plazma konsantrasyonunun ateroskleroz nedeni olduğu düşünülmektedir. Seviyeleri subklinik inflamasyonda da yükseldiğinden, hem KVH gelişme riski olan bireyleri belirlemek hem de KVH önleme (tedavi komplikasyonları ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi) için hs-CRP testi

önerilir. İyi bilinen bir akut faz reaktanı olan CRP, doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktif olarak düzenler. CRP, klasik kompleman yolunu aktive eder ve ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul görmüş alternatif yolu inaktive eder (51).

CRP seviyeleri, iltihaplanmalar, enfeksiyonlar ve maligniteler dahil olmak üzere çeşitli durumlarda yükselir. İnflamatuvar bir durumun belirlenmesinde iyi duyarlılığına rağmen, CRP'nin altta yatan nedeni ayırt etmede özgüllüğünün olmaması, belirli bir durumun teşhisinde veya değerlendirilmesinde klinik uygulamalarını sınırlamıştır (166). Tedavide ise kortikosteroidlerin, hastalık durumunu değiştirmeden CRP azaltma potansiyeline sahip olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir (162, 165).

2.17.4. hs-CRP Düzeylerinin Ölçümü

Tarihsel olarak, CRP, aktif inflamasyon ve enfeksiyonu tespit etmek için tasarlanmış immünotürbidimetrik ve immünonefelometrik testler ile klinik laboratuvarlarda ölçülmüştür. Bu tahlillerin dinamik aralığı 3 mg/L'den (genel popülasyonun yüzde 90'ı) 200 mg/L'nin oldukça üzerine kadar uzanır. Bununla birlikte, bu tür geleneksel tahliller, görünüşte sağlıklı erkek ve kadınlarda kardiyovasküler riskin belirlenmesi için gereken aralıkta uygun duyarlılığa sahip değildir (167). Geleneksel ölçüm yöntemleri, inflamasyondan kaynaklanan (40-200 mg/L) yüksek CRP düzeylerini belirlemek için uygundur (161). KVVH risk sınıflandırılmasında yararlanılan düzeyler, halen kabul edilen referans aralık (0-5 mg/L) içinde yer almaktadır ve bu düzeyler konvansiyonel CRP yöntemleri ile ölçülememektedir. Bu risk düzeylerini belirlemek amacıyla, son yıllarda üretici firmalar tarafından birçok ticari hs-CRP ölçüm yöntemi piyasaya sunulmuştur (165). İstenen miktar tayini limitini elde etmek için, hs-CRP'yi ölçme girişimlerinde immünokimyasal teknikleri kullanmaya devam edilmiş, ancak tespit edilebilir sinyali artırmak için modifikasyonlar yapılmıştır. Geliştirilen teknikler klinik kimya laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan otomatik analizörlere adaptasyonu mümkün kılmıştır (167). Şu anda bu testler 0.1-0.2 mg/L'ye kadar düşük düzeyleri güvenilir bir şekilde ölçebilir (161). Bununla birlikte, tüm hs-CRP tahlillerinin benzer bir duyarlılığa veya alt miktar belirleme sınırına sahip olmadığına dikkat etmek önemlidir (167).

2.17.5. Behçet Hastalığında hs-CRP ve Vasküler Tutulum

CRP seviyelerinin, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi çeşitli enfeksiyöz ve inflamatuvar koşullarda yükseldiği bilinmektedir. Behçet hastalığının da

gerçek patofizyolojisi hala belirsiz olsa da, T hücre hipersensitivitesi, immün yanıtı aktive etmede kilit bir rol oynar (166). Behçet hastalığının önemli özelliklerinden biri, spontan remisyon ve alevlenme olup, bu durum tedaviyi belirleme ve doz ayarlamasında güçlüklerin ortaya çıkmasının nedenidir. İnflamatuvar yanıtla birlikte CRP'nin varlığı ve diğer akut faz proteinlerindeki varyasyon, klinisyenlere tanı, tedavinin değerlendirilmesi ve prognoz konusunda çok değerli bilgiler sağlar. ESR de bir grup akut faz proteini olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak özellikle akut hastalıklarda ESR akut faz proteinlerinin dolaylı bir göstergesi olduğu için CRP tercih edilen reaktandır (86).

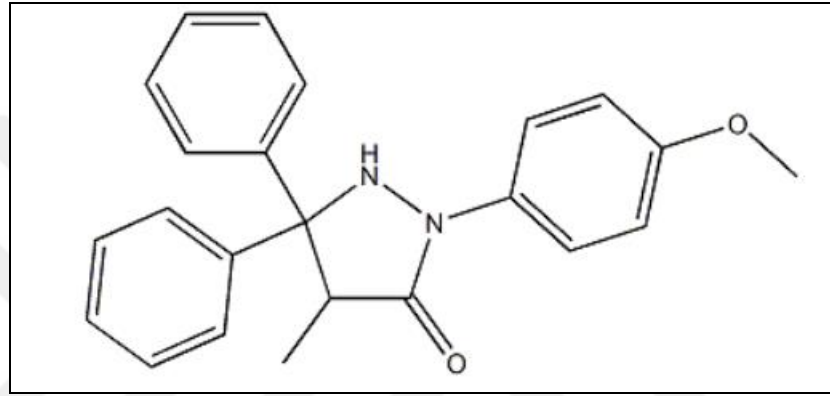
Behçet hastalığında hs-CRP'nin rolüne ilişkin literatür az olmakla birlikte hastalığın aktivitesini saptamak için önerilen parametrelerden biri de bu parametredir (168). Behçet hastalığında T-hücresi aşırı duyarlılığı, bağışıklık kaskadı aktivasyonuna ve ardından doğal bağışıklık sisteminin aşırı uyarılmasına neden olabilir. İnflamasyon bölgesinde istenen antijenlere bağlanan CRP gibi akut faz reaktanlarının aşırı ekspresyonu ve ayrıca kırmızı kan hücrelerinin çökmesini geciktiren hasarlı dokudan artan fibrinojen salınımı, Behçet hastalarında CRP düzeylerinin yükselmesini haklı çıkarabilir ve yüksek CRP düzeyi, hastalığın aktif vasküler belirtilerine neden olabilir (166). Bu nedenle CRP düzeylerinin ölçümü ve takibinin, Behçet hastalığının aktivitesinin ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (86). Fakat literatürde hs-CRP'nin, Behçet hastalığının gelişiminde kritik bir rol oynadığı düşünülen Th1 ve Th17-proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırarak inflamatuvar patlamayı şiddetlendirdiğini; özellikle üveitli Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek hs-CRP düzeyleri olduğunu bildiren çalışmaların yanı sıra (169), hastalarda hs-CRP'nin üveit ile herhangi bir ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (168).

Sonuç olarak CRP gibi akut faz reaktanları klinik ortamda kolayca ölçülebilir, ancak Behçet hastalığı için ne duyarlı ne de spesifiktirler. Bunun için değerlendirmede daha çok BDCAF gibi, hasta ve klinisyen değerlendirmelerinden oluşan ve hastalık aktivitesinin klinik olarak hesaplanmasını kolaylaştırmak için tasarlanmış bir indeks olan değerlendirme formu kullanılır (170).

2.18. IL-6

2.18.1.IL-6 ve Yapısal Özellikleri

IL-6, 28 aminoasitlik sinyal dizisi ve 184 aminoasitlik olgun segment ile 212 amino asitlik öncü protein olarak sentezlenen bir pleiotropik sitokindir (22-28 kD) (171). Aşağıda yapısı verilen IL-6, esas olarak dört sarmal demetten oluşan tek zincirli fosforile edilmiş bir glikoprotein ve insanlarda hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar roller oynayan çok işlevli bir sitokindir (172, 173).



Şekil 2.7. IL-6 yapısı (173)

IL-6, birçok farklı hücre tarafından üretilir, ancak *in vivo* ana kaynaklar, (bağışıklık sisteminin modülasyonundaki rolünün bir göstergesi olarak) uyarılmış monositler/makrofajlar, fibroblastlar ve vasküler endotelial hücrelerdir (171). Enfeksiyöz inflamasyonun erken evresinde, IL-6, Toll benzeri reseptörlerin (TLR'ler) farklı patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler) ile uyarılmasından hemen sonra monositler ve makrofajlar tarafından üretilir (174). IL-6'yı eksprese ettiği bilinen hücreler arasında T-hücreleri, B-hücreleri, keratinositler, osteoblastlar, nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri, düz kas hücreleri ve iskelet kası hücreleri bulunmaktadır. IL-6 üretimi için tipik uyarıcılar, TNF-a ve IL-1'dir (171).

IL-6 tipi sitokinler ailesi, çeşitli mekanizmalar yoluyla fonksiyonel aktivitelerinden sorumlu olan gp130 (glikoprotein 130) olarak adlandırılan bir β zincirini spesifik olarak paylaşır. IL-6, sinyallerini, bu sinyal ileten bileşen olan gp130'dan oluşan hücre yüzeyi tip I reseptör kompleksi ve IL-6 reseptörü (IL-6R) olarak adlandırılan bir ligand bağlayıcı glikoprotein aracılığıyla iletir (172). IL-6 biyolojik etkiyi iki yoldan gerçekleştirir. Klasik (cis) IL-6 sinyali, transmembran IL-6R eksprese eden hücrelerde

meydana gelir. Bu yol aracılığıyla, IL-6, transmembran IL-6R'ye bağlanır ve sinyal verdiği bir gp130 homodimerini alır. Buna karşılık, alternatif trans-sinyalleme yolunda, IL-6, gp130 homodimerini toplamadan ve sinyallemeden önce çözünür IL-6R denilen sIL-6R'ye bağlanır; böylece trans-sinyalleme, IL-6'nın transmembran IL-6R'den yoksun hücrelerde hareket etmesine izin verir ve IL-6R eksprese eden hücrelerde IL-6 etkilerini güçlendirir (175).

2.18.2. IL-6'nın Metabolizması

IL-6, metabolik homeostaz ve fizyolojik stresörler tarafından substrat metabolizmasına aracılık etmede “endokrin benzeri” bir faktör olarak hareket etmek üzere değiştirildiğinde dolaşımda belirgin şekilde artar (176). IL-6'nın bir acil durumun meydana geldiğini belirtmek için bir uyarı sinyali vermesi, IL-6 sentezinin hem transkripsiyonel hem de post-transkripsiyonel olarak katı bir şekilde düzenlenmesini açıklar (177).

IL-6, inflamatuvar ve immünomodülatör mekanizmalara aktif olarak katılır. Akut faz reaksiyonlarını indükleyen akut faz proteinlerinin üretimini uyarır, B-lenfositleri için olgunlaştırıcı bir ajan görevi görür, çeşitli immünoglobulinlerin sentezini ve salgılanmasını uyarır ve timik ve periferik T hücrelerinin proliferasyonunu indükler (172). Enfeksiyonlara ve doku hasarlarına yanıt olarak hızlı ve geçici olarak üretilen IL-6, böylelikle hematopoezin, akut faz yanıtlarının ve immün reaksiyonların uyarılması aracılığıyla konak savunmasına katkı sağlar (177). Yanık veya travmatik yaralanma gibi enfeksiyöz olmayan inflamasyon durumunda ise, hasarlı hücrelerden gelen hasarla ilişkili moleküler modeller, TLR'leri IL-6 üretmesi için uyarır. Bu akut IL-6 ekspresyonu, çeşitli hücre popülasyonlarını uyararak konak savunmasında merkezi bir rol oynar. IL-6, inflamasyonun ilk basamağında lokal bir lezyonda sentezlenmesinin ardından, kan dolaşımı ile karaciğere hareket eder, bunu, çok çeşitli akut faz proteinlerinin hızlı indüklenmesi izler. IL-6, hapatositler üzerinde etkili olduğunda, albümin, sitokrom P450, fibronektin ve transferrini azaltırken; CRP, fibrinojen, hepsidin, haptoglobin, serum amiloid A (SAA) ve antikimotripsin gibi geniş bir akut faz protein spektrumunu indükler. Yüksek seviyeli SAA konsantrasyonları uzun süre devam ettiğinde, amiloid A amiloidoz oluşumu yoluyla çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların ciddi bir komplikasyonuna yol açar. Ayrıca üreme sisteminde, IL-6 menstrüasyona ve sperm matogenezine katılır (174). IL-6, osteoklastogenez ve osteoklast aktivitesinin indüklenmesi yoluyla kemik metabolizmasında da önemli bir rol oynar. IL-6, karaciğer rejenerasyonundaki rolü ve

belirli koşullarda bir antiinflamatuvar yanıtı teşvik etmesi nedeniyle çok sayıda karaciğer patolojisinde faydalı bir etkiye sahiptir. Bu aktivitelerine ek olarak deri proliferasyonu, megakaryositopoiesis, makrofaj farklılaşması, ve nöral hücre farklılaşması ve proliferasyonu gibi çeşitli süreçlerde de fonksiyonel roller oynar (172).

IL-6, taşıyıcılarının kontrolünde, serum demir ve çinko seviyelerinin düzenlenmesinde de görev alır. Demir taşıyıcı ferroportin-1'in bağırsak üzerindeki etkisini bloke eden ve böylece serum demir seviyelerini düşüren hepsidin üretimini indükler. Bu, IL-6-hepsidin ekseninin, kronik inflamasyonla ilişkili hipoferremi ve anemiden sorumlu olduğunu gösterir. IL-6 kemik iliğine ulaştığında, megakaryosit olgunlaşmasını teşvik eder ve böylece trombosit salınımına yol açar. Akut faz protein düzeylerindeki, kırmızı kan hücresi ve trombosit sayılarındaki bu değişiklikler, rutin klinik laboratuvar incelemelerinde inflamatuvar şiddetin değerlendirilmesi için kullanılır. Ayrıca, IL-6, saf CD4+ T hücrelerinin spesifik farklılaşmasını destekler, böylece doğuştan gelen bağışıklık tepkisi ile kazanılmış bağışıklık tepkisi arasında bağlantı kurmada önemli bir işlevi yerine getirir (177).

2.18.3. IL-6'nın Klinik Önemi

Bazı bağışıklık sistemi aracılı hastalıklarda, hastalığın ilerlemesini destekleyen sınırlı sayıda kilit taşı sitokin olabileceği düşüncesi, bu faktörlerin hedeflenmesinin remisyon için en iyi fırsatı sunması gerektiği önerisine yol açmıştır. IL-6R'yi hedefleyen monoklonal antikor Tocilizumab'ın, inflamatuvar artrit ve diğer immünolojik durumların bir alt kümesinin tedavisindeki başarısı da, IL-6'yı bu süreçlerde temel sitokin olarak tanımlamıştır (172, 178).

İnflamasyon, inflamasyon tetikleyicisini yok etmek için lökositlerin hasarlı dokulara göçünü içeren vücudun doğal bir savunma mekanizmasıdır. Akut inflamasyon, nötrofilik hücrelerin infiltrasyonu ve monositik hücreler ile; kronik inflamasyon ise inflamasyon bölgesinde makrofajlar ve lenfositler gibi mononükleer hücrelerin varlığı ile karakterizedir. Bu hücrelerin inflamatuvar bölgede toplanmasına ilave olarak inflamatuvar süreçler sırasında bazı sitokinler de üretilir. Bunlardan biri de IL-6'dır (172). IL-6 geçici olarak sentezlendiğinde, enfeksiyon ve yaralanma gibi çevresel strese karşı konak savunmasına anında katılır ve aynı zamanda geniş bir biyolojik olay yelpazesini tetikleyerek bir uyarı sinyali sağlar. Stres kaynağı konakçıdan kaldırıldığında, sinyal iletim kaskadının IL-6 aracılı aktivasyonu, serum IL-6 ve CRP seviyelerinin normalleşmesiyle bağlantılı olarak negatif düzenleyici sistemler tarafından sonlandırılır.

Ekspresyonu, transkripsiyonel ve transkripsiyon sonrası mekanizmalar tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmesine rağmen, pleiotropik aktiviteye sahip bir sitokin olan IL-6'nın düzensiz sürekli üretimi, kronik inflamasyon ve otoimmünitede patolojik bir etkiye sebep olur (174).

IL-6'nın fizyolojik seviyeleri çok düşüktür, ancak inflamasyon sırasında seviyeler önemli ölçüde artabilir. İltihaplı dokularda artan IL-6 seviyeleri, vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) üretimini artırır ve bu da anjiyogenez ve vasküler geçirgenliğin artmasına neden olur (179). Bunun dışında akut faz reaksiyonlarını ortaya çıkarmakla kalmayıp akut ve kronik inflamasyon arasındaki geçişte son aşama olan B-hücresi farklılaşması, T-hücresi aktivasyonu ve immünoglobulin salgılaması yoluyla spesifik hücrel ve humoral immün yanıtların gelişmesine de yol açar. Bu nedenle IL-6, alevlenmenin akut fazından kronik fazına geçiş için önemli bir modülatördür (172).

2.18.4. IL-6 Düzeylerinin Ölçümü

Proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminin nötrofilleri, pıhtılaşma sistemini ve diğer mediatör kaskadları aktive ederek organ disfonksiyonuna yol açtığı ve kan sitokin seviyelerinin organ disfonksiyonu başlangıcından önce yükselmeye başlayacağı düşünülmektedir. Bu nedenle, kan seviyelerinin rutin klinik ölçümü ve sitokin kaskadı aktivasyonunun gerçek zamanlı izlenmesi, organ disfonksiyonu gelişimini önlemek için anti-sitokin tedavisi gibi önlemlerin alınmasına katkıda bulunabilir. Bununla birlikte, kan IL-6 seviyesi genellikle deneysel laboratuvarlarda havuzlanmış örneklerle RIA (radyoimmunoassay) veya ELISA (enzim-bağılı immünosorbent testi) yöntemleri uygulanarak ölçülür. Bu yöntemler çok zaman alır ve günlük klinik uygulamada rutin olarak kullanılmaları zordur. Bu nedenle son zamanlarda, kemilüminesans enzim immunoassay (CLEIA) kullanarak kan IL-6 seviyelerinin yaklaşık 30 dakika içinde ölçülmesine olanak tanıyan hızlı bir ölçüm sistemi uygulanmaya başlanmıştır (180).

2.18.5. Behçet Hastalığında IL-6 ve Vasküler Tutulum

IL-6'nın bağışıklık sistemi ve inflamatuvar süreçler üzerindeki etkileri nedeniyle, IL-6 antagonizması, çeşitli otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda potansiyel bir terapötik strateji olarak kabul edilir (181). Behçet hastalığı patogenezinde rol oynayan sitokinler proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler, Th1 tipi, Th2 tipi ve Th17 tipi sitokinler olarak kategorize edilebilir (182). Özellikle Th1 ve Th17 hücrelerinin Behçet hastalığı hastalığının devamlılığında ve ilerlemesinde rol aldığı bildirilmiştir Th1 ve IFN-

γ ve IL-17 proinflatuvar sitokinleri salgılayan Th17 hücreleri, nörobehçetde yaygın olan nöroinflatuvar hastalıklarda MSS içindeki majör infiltre lenfositler olarak tanımlanmıştır. Bu sitokinler, inflamatuvar kaskadı düzenler ve IL-1β, IL-6 ve TNF-α üretimini indüklemek için yerleşik MSS hücreleri üzerinde hareket eder (183).

TGF-β ile kombine edildiğinde, IL-6, saf CD4+ T hücrelerinden Th17 hücre gelişimini indüklemek de dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik etkilere sahiptir. Tersine, IL-6, TGF-β 'nin neden olduğu Treg farklılaşmasını inhibe eder. IL-6 blokajı otoantikor sentezini azaltabilir veya Th17 dengesizliğini düzeltebilir. IL-6'nın neden olduğu Th17 ve Treg arasındaki dengedeki bozulma, immünolojik toleransın bozulmasından sorumlu olabilir. IL-6 ayrıca organ tutulumu ve Behçet hastalığı şiddeti ile ilişkili olabilen Th22-hücre farklılaşmasını ve IL-22 üretimini de destekler (184).

Behçet hastalığında çeşitli sitokin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, bazı diğer sitokinlerin yanı sıra hastalarda sağlıklılara göre IL-6 konsantrasyonları da önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (182). IL-6'nın özellikle nörobehçet hastalarında yükseldiği ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir, ayrıca ağırlıklı olarak nörolojik tutulumu olan hastalarda hastalık aktivitesi ile de bir korelasyonu olduğu düşünülmektedir (181, 183). Farklı bir çalışmada da yine Behçet hastalarında hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak da dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin yükseldiği belirtilmiştir (184).

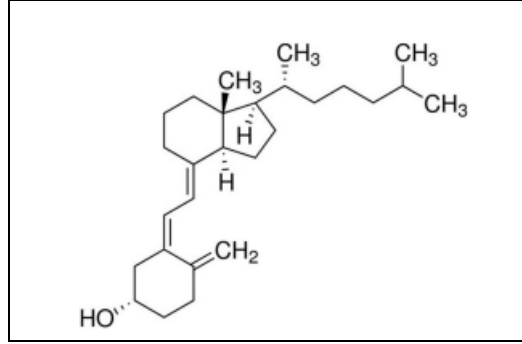
Oküler tutulumu olan hastalarda etkili olduğu gösterilen Tocilizumab IL-6 reseptörünü hedefleyen monoklonal bir antikordur; IL-6 etkisini baskılayabilir, bu da Behçet hastalığı için yararlı bir terapötik hedef olabileceğini düşündürür. Özellikle vasküler lezyonları olan Behçet hastalarında da Tocilizumabın klinik sonuçları iyileştirdiği mekanizmalar bilinmemektedir. Fakat oküler, nöro ve vaskülobehçet dahil olmak üzere çeşitli Behçet hastalığı komplikasyonlarında etkinliği doğrulanmıştır (184).

2.19. Vitamin D

2.19.1. Vitamin D Kaynakları, Yapısal Özellikleri, Sentezi ve Metabolizması

Vitamin D, steroid hormonu görevi gören yağda çözünen bir vitamindir (185). Yağda çözünebilen bazı sekosterollerini içermesi bakımından kolesterole yapıca benzerlik gösteren vitamin D'nin, steroid yapıda olması ve insan vücudunda da sentez edilebilmesi gibi özellikleri bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak da tanımlanmasına yol

açmaktadır (186). Vitamin D iki formda bulunur: İnsanlarda ve hayvanlarda meydana gelen D₃ vitamini (cholekalsiferol); bitkilerde bulunan D₂ vitamini (ergokalsiferol) (187). Aşağıda vitamin D'nin kimyasal yapısı verilmiştir (188).



Şekil 2.8. Vitamin D'nin yapısı (188)

Vitamin D'nin ana kaynakları diyet ve güneş ışınlarıdır (189). Güneş kaynaklı Ultra viyole B (UVB) radyasyonu, fotolitik, enzimatik olmayan bir reaksiyonla ciltte bulunan 7-dehidrokolesterolü D₃ vitaminine dönüştürür. D₃ vitamini deriden genel dolaşıma girer. Böylece oluşan D₃ vitamini ve ayrıca alınan D₃ vitamini daha sonra karaciğerde vitamin D-25-hidroksilaz tarafından 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye yani vitamin D'ye dönüştürülür. Hepatik parankimde bu dönüşüm birkaç yüksek kapasiteli sitokrom P450'den biri tarafından gerçekleştirilir; mikrozomal CYP2R1, substrat vitamin D için en yüksek afiniteye sahip gibi görünmektedir. 25-(OH)D, biyolojik olarak aktif olmamasına rağmen, vitamin D'nin en bol dolaşan formudur ve genellikle vitamin D durumu değerlendirilirken ölçülür. Ancak böbrek ve diğer dokularda 25-hidroksivitamin D-1 α -hidroksilaz tarafından 1,25-dihidroksivitamin D (1,25-(OH)D)'ye dönüştürüldükten sonra hücre çekirdeğinde bulunan vitamin D reseptörü (VDR)'nü aktive eder (189, 190). Çoğu vücut dokusunda 1,25(OH)₂D vitamini (kalsitriol) için reseptörler bulunur (187). VDR, bağışıklık hücreleri ve kardiyovasküler hedef organları dahil olmak üzere birçok dokuda bulunur. Aktivasyonu, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve işlevi ile renin-anjiyotensin sistemi ile ilgili çok sayıda geni etkiler (189). Vitamin D'nin aktive edilmiş formu, 30'dan fazla doku ve organda hücre çekirdeğinde (gen up-regülasyonu) ve hücre membranında etki eder ve 2200'den fazla geni hedef alır (187).

2.19.2. Vitamin D'nin Klinik Önemi

Tarihsel olarak vitamin D, raşitizmi iyileştiren morina karaciğeri yağının bir bileşeni olarak biliniyordu. Ayrıca çocuklarda raşitizmi ve yetişkinlerde osteomalaziye önlemesiyle ön plandaydı. Daha yakın zamanlarda, vitamin D'nin kalsiyum homeostazındaki önemli rolüne ek olarak başka etkileri de keşfedilmiştir (187). Vitamin D bağırsakları, kemikleri, bağışıklık sistemini ve kardiyovasküler sistemleri, kasları, beyni, pankreası ve hücre döngülerinin kontrolünü etkiler (185). Vitamin D'nin en majör etkisi kemik mineralizasyonu, kalsiyum-fosfor metabolizması üzerine olsa da bunlar dışında otoimmün, alerjik, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının hatta kanserin önlenmesinde de gerekli olduğu vurgulanmaktadır (191). Bunlar dışında tip 1 diyabetes mellitus, hipertansiyon, multipl skleroz gibi sağlık sorunlarına karşı koruma sağlayabileceği de belirtilmiştir (192).

İmmün hücrelerde VDR keşfi ve makrofajlar, kondrositler ve sinoviyositler gibi hücrelerde vitamin D'nin üretildiğinin gösterilmesi ile vitamin D'nin immün regülatör olarak rol oynayabileceği düşünülmüştür (193). Ek olarak, 1,25(OH)₂D₃ veya analogları ile klasik immünosupresanlar arasında hem farklı in vitro test sistemlerinde hem de çeşitli otoimmün hastalıklar ve transplantasyon hayvan modellerinde sinerjistik etkiler gözlemlenmiştir. Bu durum vitamin D'nin immün sisteme olan etkisinin immünregülasyon ile sınırlı olmadığını, immünosupresyonda da rol aldığını düşündürmüştür. Bu da otoimmün hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için vitamin D'yi bir terapötik hedef olarak sorgulatmaya itmiştir (194, 195).

2.19.3. Vitamin D Düzeylerinin Ölçümü

Vitamin D ölçümünde, sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrik analizi, ölçümden önce serumun lipid ekstraksiyonunu gerektirir ve 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃'ü ayrı ayrı ölçer. En hızlı büyüyen yöntemdir; ancak, ticari olarak temin edilebilen tahliller için normatif standartlar henüz yayınlanmamıştır. HPLC ile de ölçüm gerçekleştirilmektedir. Sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrik analizi gibi, serumun lipid ekstraksiyonunu gerektirir ve 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃'ü ayrı ayrı ölçer. Bu yöntem için normatif standartlar mevcuttur, ancak teknoloji, zaman alıcı ve pahalıdır. İnsan serumunda vitamin D'yi ölçmek için en iyi ticari metodoloji konusunda önemli tartışmalar olsa da immunoassay yöntem “altın standart” olmaya devam etmektedir. Bu teknoloji, serumun katı faz ekstraksiyonundan sonra toplam vitamin D'yi ölçer. 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃'ü eşit derecede iyi ölçer ve ikisi arasında ayırım yapmaz (190).

2.19.4. Behçet Hastalığında Vitamin D ve Vasküler Tutulum

Vitamin D'nin kalsiyum homeostazındaki rolüne ek olarak, immün düzenleyici, pleiotropik etki ve enfeksiyon eğilimini modüle etme gibi fonksiyonlara sahip olduğu ve otoimmün/inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. Özellikle T ve B hücrelerinde VDR'lerin tespiti, araştırmacıları otoimmün hastalıkların patogeneğinde bu vitaminin rolünü araştırmaya itmiştir. Güneşe daha az maruziyetin olduğu Kuzey ülkelerinde insanlarda görülen düşük vitamin D seviyeleri ile yükselmiş otoimmün hastalık sıklığı, bu hastalıkların etiyolojisinde vitamin D'nin rolünü destekleyen bir klinik gözlemdir (194). Vitamin D eksikliği, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi romatolojik hastalıkları olan hastalarda da özellikle yaygındır. Vitamin D'nin immünomodülatör etkilerinden dolayı, düzeyleri bu hastalıklarda hastalık aktivitesi ile anlamlı negatif korelasyonlar göstermiştir (196). Klinik olarak vitamin D alımının azalması bazı otoimmün/inflamatuvar hastalıkların prevalansını artırmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar da, yeterli vitamin D düzeylerinin MS, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklara yakalanma riskini azalttığını göstermektedir (197). Romatolojik hastalıklarda vitamin D eksikliğinin patofizyolojisinde çevresel ve inflamatuvar faktörler, böbrek ve karaciğer tutulumu ve bazı ilaçlar rol oynayabilir. Vitamin D eksikliğinin bir dizi otoimmün hastalık ile ilişkisinden ve vitamin D'nin bağışıklık sistemini baskılayıcı özelliklere sahip oluşundan dolayı, çeşitli otoimmün hastalıklar için terapötik bir müdahale olarak kabul edilmiştir (196). Bu nedenle otoimmün hastalık geliştirme riski yüksek olduğu düşünülen bireylerin vitamin D ile koruyucu tedavisi önerilmiştir (197).

Behçet hastalarının immün sisteminin in vivo aktivasyonundan ne tür uyaran ve mekanizmaların sorumlu olduğu aydınlatılamamış olsa da vitamin D'nin bir immünomodülatör olarak rolü iyi bilinmektedir. Vitamin D, Th1 sitokinlerinin (IL-2 ve IFN- γ), Th17 sitokinlerinin (IL-17 ve IL-21) üretimini inhibe ederek ve Th2 sitokin üretimini (IL-4) uyararak T hücre yanıtlarını doğrudan etkiler. Çalışmaların nispeten yüksek 25(OH)D düzeyleri olan hastalarda Th1 ve Th2 arasındaki dengenin Th2 yönünde çarpık olduğunu gösterdiği belirtilmiştir. İn vivo olarak 1,25(OH) $_2$ D $_3$ tedavisi, dendritik hücreleri, CD4 T hücrelerini ve düzenleyici T hücrelerini hedef alır ve otoimmün Th1 yanıtında semptomların iyileşmesiyle bağlantılı bir azalmaya neden olur. T ve B lenfositleri, makrofajlar ve dendritik hücreler VDR'leri eksprese eder. Bu sebeple vitamin D'den en çok etkilenen hücreler, muhtemelen olgunlaşma durumlarını modüle eden

dendritik hücrelerdir (197). Ayrıca Behçet hastalarının monositlerinde vitamin D'nin Toll-like reseptör (TLR) ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Behçet Hastalığı patogeneğinde önemli olan TLR2 ve TLR4 ile tetiklenen inflamasyon için vitamin D'nin tedavi seçeneğı olarak yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (198).



3. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, tek merkezli bir çalışma olarak planlandı. Çalışma öncesi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2020/52 protokol koduyla onay alındı (EK-2) ve araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından TDK-2020-2136 proje numarası ile desteklendi. Çalışma için, İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Romatoloji Polikliniğinde takipli Behçet tanısı almış hasta grubu ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya alınan bütün hastaların kan alımı sonrasında Behçet Hastalığı Hasta Değerlendirme Formunda (EK-3) yer alan bilgileri sorgulanarak kaydedildi. Çalışmaya dahil edilme ölçütlerine uygun olan tüm katılımcılar değerlendirme öncesinde sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında aydınlatıldı, bilgilendirilmiş olur formları doldurularak çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ve izinleri alındı.

3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Gruplarının Oluşturulması

21 Eylül 2020-30 Nisan 2021 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Romatoloji Polikliniğine başvuran, Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış 98 gönüllü hasta ve araştırmaya engel herhangi bir hastalığı bulunmayan 50 gönüllü sağlıklı kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan 98 hastanın 32'si vasküler tutulum öyküsüne sahipti ve 60'ı da kan alımı gerçekleştirilirken hastalığın aktif dönemindeydi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımının uyumlu olmasına dikkat edildi. Behçet hastalığına bağlı tutulumlar yönünden hastaların semptom ve bulguları ayrıntılı sorgulandı. Hastaların geçmişe dönük radyolojik görüntüleri tarandı. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi amacıyla BSAS ölçeği kullanıldı (EK-4) ve hastaların hastalık aktivasyon skoru bu ölçeğe göre hesaplandı. Hastalar yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, hastalıkla ilgili yakınmaların başlangıç tarihi, hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar yönünden sorgulandı. Bu formda kullanılan klinik değerlendirme metodları Behçet hastalığının klinik belirtilerinden oluşan oral ülserler, genital ülserler, akne ve akne benzeri cilt lezyonları, karın ağrısı, ishal, göz tutulumu, damar tutulumu ile ilişkili şikayetler ve hastanın cevapladığı ve skorladığı genel hastalık aktivitesi ile ilişkili toplam 10 sorudan oluşmaktaydı. Her bir soruya 0-10 puan aralığında puan verildi ve total skor 100 üzerinden hesaplandı.

Çalışmada esas olarak üç grup oluşturuldu. Birinci grup: Behçet hastası olup, hastalığın herhangi bir döneminde vasküler tutulumu olan hastalar; İkinci grup: Behçet hastası olup, vasküler tutulum öyküsü olmayan hastalar; Üçüncü grup: Sağlıklı gönüllülerden oluşmaktaydı. Ayrıca hastaların eklem tutulumu, nörolojik tutulum gibi farklı tutulum durumları da kategorize edildi. İlave olarak hastalar hastalığın aktif döneminde veya remisyon döneminde oluşlarına göre de sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma yapılırken BSAS formundan ve bu formda yer alan sorulara verilen yanıtlardan hesaplanan BSAS skorundan yararlanıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Behçet hastalığı uluslararası çalışma grubu tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış olmak
2. 18-65 yaş arası olmak

Çalışmadan Dışlama kriterleri:

1. Bilinen farklı bir kronik hastalığı olan hastalar (böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği gibi)
2. Hamile hastalar
3. Malignitesi olanlar

3.2. Kan alımı ve Örnek Toplama

98 Behçet hastası (57 Kadın-41 Erkek) ve 50 sağlıklı kontrol (28 Kadın-22 Erkek) çalışmaya dahil edildi. Demografik bilgiler ve tıbbi hikaye görüşmeyle ve gerektiğinde kayıtlar gözden geçirilerek elde edildi. Hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden örnek toplanması yaklaşık 8 aylık bir sürede gerçekleştirildi. Çalışma için uygun bulunan hastalardan ADAMTS-13, Lp(a), IL-6, hs-CRP ve vitamin D çalışılacak numuneler için 3 adet jelli düz biyokimya tüpüne; vWF, D-dimer ve Fibrinojen çalışılacak numuneler için 2 adet mavi kapaklı sitratlı koagülasyon tüpüne; HCY çalışılacak numuneler için ise 1 adet Etilen Diamin Tetra Asetik Asit (EDTA)'li tüpe kan alımları gerçekleştirildi. Alınan kanlar transfer koşullarına uygun olarak (vitamin D çalışılacak tüp karanlıkta, HCY çalışılacak tüp buz aküsü ile temas halinde olacak şekilde) laboratuvara ulaştırıldı. Kan numuneleri 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. İlgili poliklinikçe istenen rutin parametreler çalışıldıktan sonra kalan serum ve plazmalar alikotlanarak çalışma gününe kadar uygun saklama koşullarında -80°C'de saklandı.

3.3. Biyokimyasal Analizler

Hasta numunesi toplama işlemi tamamlanınca, ölçümü yapılacak parametreler İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya Merkez Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda çalışıldı.

-ADAMTS-13 ve Lp(a) düzeyleri Enzim Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle, Biotek marka SYNERGY H1 model cihazda,

-D-dimer, fibrinojen ve vWF düzeyleri türbidimetrik yöntemle, Siemens marka Sysmex-2500 model cihazda,

-Homositein düzeyleri, kemilüminesans yöntemle, Siemens marka Immulate-2000 model cihazda,

-hs-CRP düzeyleri Mikrobiyoloji Laboratuvarında nefelometrik yöntemle, Siemens marka Dade Behring BN-II model cihazda,

-IL-6 düzeyleri, elektrokemilüminesans yöntemle, Roche marka, Cobas-e601 model cihazda,

-Vitamin D düzeyleri, LC-MS/MS yöntemiyle, Thermo Scientific marka, Ultimate-3000 model cihazda ölçüldü.

3.3.1. Trombotik Parametrelerin Ölçümü

Lp(a) ve ADAMTS-13 tayini için düz jelli biyokimya tüpüne alınan örnekler, 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrılan serumlar polipropililen tüpe alınarak analiz gününe kadar -80°C'de donduruldu. Analiz yapılacağı gün oda ısısına çıkarılarak çözümleri sağlandı. Lp(a) ve ADAMTS-13 parametrelerinin çalışma prensibi sandviç ELISA olarak da bilinen, antikor-antijen-enzim işaretli antikor komplekslerinin oluşması ve sonrasında eklenen substratla bağlı enzim arasındaki tepkime sonucunda ortaya çıkan ürünün kantitatif olarak ölçülmesi esasına dayalıydı. ELISA yöntemine uygun üretilmiş Elabscience marka test kitleri ile gerçekleştirildi. ADAMTS-13 için: (Katalog Numarası: E-EL-H1552, Lot Numarası: 1KHWB93JK, Houston, Texas, USA). Lp(a) için: (Katalog Numarası: E-EL-H0160, Lot Numarası: 6NDSIWZBV7, Houston, Texas, USA)

• ADAMTS-13 Düzeylerinin Ölçümü:

Kullanım öncesi tüm reaktifler oda ısısına getirildi. 15 mL konsantre yıkama solüsyonu 360 mL distile su ile karıştırıldı. Çözününceye kadar hafifçe çalkalandı. Stok standart 10000 g'de bir dakika santrifüj edildi. 1 mL standart dilüent ile sulandırıldı. 10

dakika oda ısısında bekletilip birkaç kez yavaşça çevrilerek tamamen çözünmesi sağlandı. 20 ng/mL’lik bir stok çözelti elde edilmiş oldu. Daha sonra hazırlanan stoktan, seri dilüsyon yapılarak, azalan konsantrasyonlarda 10-5-2.5-1.25-0.63-0.31 ng/mL’lik standartlar hazırlandı. Biotinli antikor solüsyonu, kullanım öncesi 800 g’de bir dakika santrifüj edildi. Daha sonra konsantre olduğu için dilüenti ile 100 kat dilüe edildi. HRP Konjüгат Solüsyonu hazırlamak için, stok çözelti kullanım öncesi 800 g’de bir dakika santrifüj edildi. Konsantre olduğu için dilüenti ile 100 kat dilüe edildi.

Çalışma Prosedürü

1. Plakadaki kuyucuk konumları belirlendikten sonra blank, standart ve örneğin her birinden 100 µL ADAMTS-13’e bağlı monoklonal antikorla kaplı kuyucuklara eklendi. Blank olarak standart dilüenti kullanıldı. Üzeri kapatılarak 37°C’de 90 dakika inkübasyona bırakıldı.

2. Süre sonunda plakadaki kuyucuk içeriği boşaltıldı. Yıkama yapılmadan her bir kuyucuğa 100 µL biyotinli antikor solüsyonu eklendi. İnkübasyon periyodu sırasında, örnekteki ADAMTS-13, kuyucuklardaki kaplanmış antikora bağlanmış oldu. Üzeri kapatılıp hafifçe karıştırılarak 37°C’de 1 saat inkübasyona bırakıldı.

3. Süre sonunda otomatik yıkama cihazında her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalabilecek sıvının uzaklaşması için bir kurutma kağıdı üzerine hafifçe vurularak kuruması sağlandı.

4. Antikor enzim saptama kompleksinin oluşumunu tamamlamak için kuyucuklara 100 µL HRP konjugatı eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

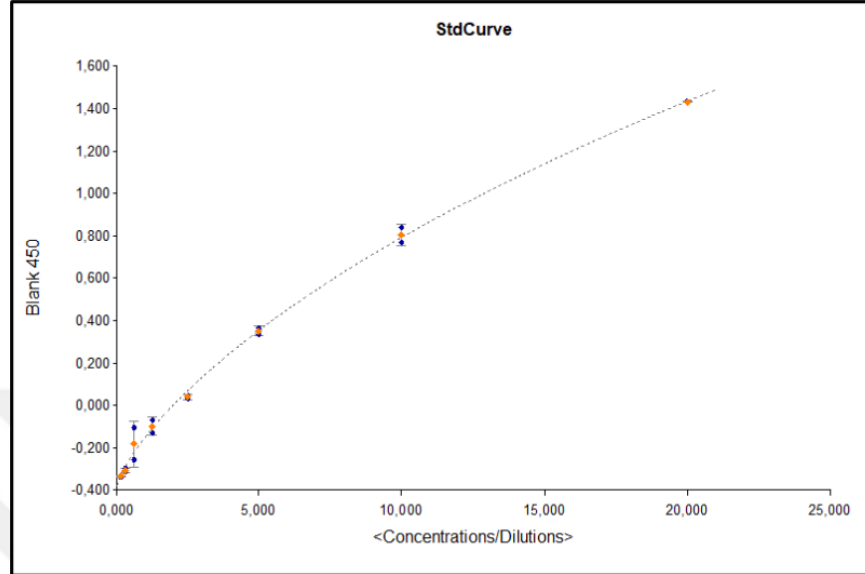
5. Süre sonunda otomatik yıkama cihazında her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Bir kurutma kağıdı üzerine hafifçe vurularak kuruması sağlandı.

6. Yıkama basamağının ardından, 90 µL substrat reaktifi Perborat/3,3',5,5'-tetrametilbenzidinin her bir kuyucuğa eklenmesi ve horseradish peroksidaz varlığı ile mavi renkli solüsyon oluştu. Üzeri kapatılarak 37°C’de, substratın maviye döneceği zamana kadar, yaklaşık 10-15 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu aşamada ışıktan korundu. Reaksiyon süresi renklenme durumuna göre değerlendirildi.

7. Reaksiyon, solüsyonu sarıya döndüren sülfürik asit eklenmesiyle durduruldu. Bu amaçla 50 µL stop solüsyonu her bir kuyucuğa eklendi. 450 nm’de okutuldu.

Test için, Sensitivity: 0.19 ng/ml, Detection Range: 0.31-20 ng/mL olarak belirtilmiştir. Değişim kat sayısı olarak bilinen Coefficient of Mass Variation (CV) değeri: (Intra-assay: 6.06-5.03-5.22 / Inter-assay: 6.12-4.35-5.11)

ADAMTS-13'e ait standart eğri aşağıda Şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. ADAMTS-13'e ait standart eğri

- **Lp(a) Düzeylerinin Ölçümü**

Kullanım öncesi tüm reaktifler oda ısısına getirildi. 15 mL konsantre yıkama solüsyonu 360 mL distile su ile karıştırıldı. Çözününceye kadar hafifçe çalkalandı. Stok standart 10000 g'de bir dakika santrifüj edildi. 1 mL standart dilüent ile sulandırıldı. 10 dakika oda ısısında bekletilip birkaç kez yavaşça çevrilerek tamamen çözünmesi sağlandı. Böylece 15 ng/mL'lik bir stok çözelti elde edilmiş oldu. Daha sonra hazırlanan stoktan, seri dilüsyonla, azalan konsantrasyonlarda 7.5-3.75-1.88-0.94-0.47-0.23 ng/mL'lik standartlar hazırlandı. Biotinli antikor solüsyonu, kullanım öncesi 800 g'de bir dakika santrifüj edildi. Daha sonra, konsantre olduğu için, dilüenti ile 100 kat dilüe edildi. HRP (Streptavidin-Horseradish Peroksidaz) konjüгат solüsyonu hazırlamak için, stok çözelti kullanım öncesi 800 g'de bir dakika santrifüj edildi. Konsantre olduğu için, dilüenti ile 100 kat dilüe edildi.

Çalışma Prosedürü

1. Plakadaki kuyucuk konumları belirlendikten sonra blank, standart ve örneğin her birinden 100 µL Lp(a)'ya bağlı monoklonal antikorla kaplı kuyucuklara eklendi.

Blank olarak standart dilüenti kullanıldı. Üzeri kapatıldı. 37°C’de 90 dakika inkübasyona bırakıldı.

2. Süre sonunda plakadaki kuyucuk içeriği boşaltıldı. Yıkama yapılmadan her bir kuyucuğa 100 µL biyotinli antikor solüsyonu eklendi. İnkübasyon periyodu sırasında, örnekteki Lp(a), kuyucuklardaki kaplanmış antikora bağlanmış oldu. Üzeri kapatılıp hafifçe karıştırılarak 37 °C de 1 saat inkübasyona bırakıldı.

3. Süre sonunda otomatik yıkama cihazında her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Kuyucuklarda kalabilecek sıvının uzaklaşması için bir kurutma kağıdı üzerine hafifçe vurularak kuruması sağlandı.

4. Antikor enzim saptama kompleksinin oluşumunu tamamlamak için kuyucuklara 100 µL HRP konjugatı eklendi ve üzeri kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

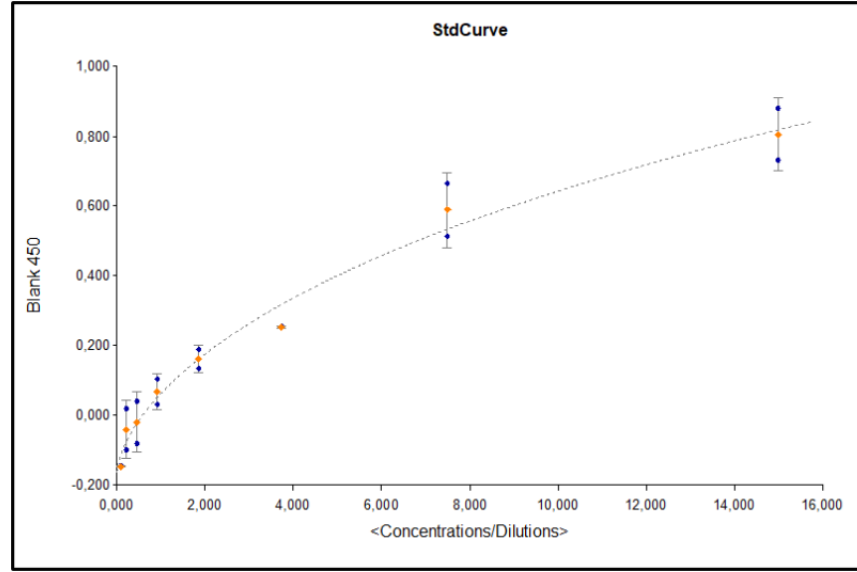
5. Süre sonunda otomatik yıkama cihazında her bir kuyucuk yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı. Bir kurutma kağıdı üzerine hafifçe vurularak kuruması sağlandı.

6. Yıkama basamağının ardından, 90 µL substrat reaktifi Perborat/3,3',5,5'-tetrametilbenzidinin her bir kuyucuğa eklenmesi ve horseradish peroksidaz varlığı ile mavi renkli solüsyon oluştu. Üzeri kapatılarak 37°C de, substratın maviye döneceği zamana kadar, yaklaşık 10-15 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu aşamada ışıktan korundu. Reaksiyon süresi renklenme durumuna göre değerlendirildi.

7. Reaksiyon, solüsyonu sarıya döndüren sülfürik asit eklenmesiyle durduruldu. Bu amaçla 50 µL stop solüsyonu her bir kuyucuğa eklendi. 450 nm’de okutuldu.

Test için, Sensitivity: 0.14 ng/ml, Detection Range: 0.23-15 ng/mL olarak belirtilmiştir. CV değeri: (Intra-assay: 6.41-5.56-3.34 / Inter-assay: 6.76-5.88-4.89)

Lp(a)’ya ait standart eğri aşağıda Şekil 3.2.’de verilmiştir.



Şekil 3.2. Lp(a)'ya ait standart eğri

- **Homosistein Düzeylerinin Ölçümü**

HCY analizi için mor kapaklı sitratlı tüpe alınan numuneler buz aküsünde laboratuvara ulaştırıldı. 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra Siemens marka Immulate-2000 model cihazda kemilüminesans immunoassay yöntem ile çalışıldı (Siemens Healthcare Diagnostics / Rhonwy, Llanberis /Germany).

Test prensibi, enzimatik bir etiket olarak alkalın fosfataz ile lüminometrik immünolojik test formatına uyarlanmış reaktifler ve antikor kullanan yerleşik immünolojik testler ile temelde aynıdır. İmmünoanalizde, ditiyotreitol ile indirgendikten sonra HCY enzimatik olarak S-adenosil-homosisteine dönüştürülür ve ardından bir monoklonal antikor kullanılarak nicelleştirilir ve S-adenosil-homosistein olarak etiketlenir. Test, antikora bağlı serbest S-adenosil-homosisteini ayıran, otomatik yıkama prosedürüne sahip rekabetçi bir testtir. Reaktifler kalibre edilir ve kullanıcı tarafından S-adenosil- homosistein kalibratörleri ile ayarlanır.

3.3.2. Koagülasyon Belirteçlerinin Ölçümü

- **vWF Düzeyleri Ölçümü**

vWF analizi için mavi kapaklı sitratlı tüpe alınan örnekler, 3500-4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrılan plazma polipropililen tüpe alınarak analiz gününe kadar -20°C'de donduruldu. Analiz yapılacağı gün oda ısısına çıkarılarak çözümleri sağlandı. Çözünen örneklerin ölçümü, numuneler vortekslenip

homojenizasyonu sağlandıktan sonra, Siemens marka Sysmex-2500 model otoanalizörde immünotürbidimetri yöntemiyle kantitatif olarak gerçekleştirildi.

Yöntemin prensibine göre, spesifik antikorların kovalent bağla bağlandıkları küçük polistiren partiküller, von Willebrand antijeni içeren örneklerle karşılaştırıldığında agregatlar oluşturur. Daha sonra, bu agregasyon test örneği içindeki antijen seviyesi ile orantılı olan türbidite artışı yoluyla türbidimetrik olarak tespit edilir. vWF(Ag) düzeyleri plazma seviyesi yaş, postmenopozal dönem, fiziksel egzersiz ve stres ile birlikte artış gösterir. Erişkin popülasyonda normal plazma vWF seviyesi genellikle %50-160 aralığındadır.

- **D-dimer Düzeyleri Ölçümü**

D-dimer analizi için mavi kapaklı sitratlı tüpe alınan örnekler, 3500-4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra ölçüm Siemens marka Sysmex-2500 model otoanalizörde immünotürbidimetri yöntemiyle kantitatif olarak gerçekleştirildi.

Yöntemin prensibine göre bir monoklonal antikor ile her tarafı eşit kaplanmış polistiren partikülleri, D-dimer içeren örneklerle karıştırıldığında agregatlar oluşturur. D-dimer çapraz bağlantılı bölge stereometrik bir yapıya sahiptir. Yani monoklonal antikor epitopu iki kez oluşmuş olur. Sonuç olarak agregasyon reaksiyonunu tetiklemek için bir antikor yeterlidir ve türbiditedeki artış sayesinde D-dimer düzeyleri türbidimetrik olarak tespit edilir.

- **Fibrinojen Düzeyleri Ölçümü**

Fibrinojen analizi için mavi kapaklı sitratlı tüpe alınan örnekler, 3500-4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Daha sonra Siemens marka Sysmex-2500 model otoanalizörde immünotürbidimetri yöntemiyle kantitatif olarak ölçüm gerçekleştirildi.

Cihazın ölçüm prensibine göre, enzim niteliğinde bir madde olan trombin, çözünebilir protein fibrinojenini çözünemeyen polimer olan fibrine dönüştürür. Seyreltilen plazma için pıhtılaşma zamanı, plazmanın fibrinojen konsantrasyonu ile ters orantılıdır. Bu prensibe dayanarak, trombin eklenerek seyreltilen plazmada pıhtılaşma zamanının hesap edilebilmesine dayanan bir fibrinojen belirleme prosedürü geliştirilmiştir. Bu yöntem ile elde edilen pıhtılaşma zamanı daha sonra standart fibrinojen hazırlamak için gerekli olan zamanla karşılaştırılır.

3.3.3. İnflamasyon Belirteçlerinin Ölçümü

- **IL-6 Düzeyleri Ölçümü**

IL-6 tayini için düz jelli biyokimya tüpüne alınan örnekler, 3500-4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası ayrılan serumlar polipropililen tüpe alınarak analiz gününe kadar -80°C’de donduruldu. Analiz yapılacağı gün oda ısısına çıkarılarak çözünmeleri sağlandı. Çözünen örneklerin ölçümü, vortekslenip homojenizasyonu sağlandıktan sonra, Roche marka Cobas-e601 model cihazda elektrokemilüminesans yöntem ile gerçekleştirildi (Roche Diagnostics GmbH D-68298 Mannheim/Germany). Kontrol ve kalibrasyon yapılmış tam otomatize cihazda yapılan çalışmanın sonuçları pg/mL olarak değerlendirildi. Ölçüm aralığı 1.5-5000 pg/mL olarak tanımlanmıştır.

Test prensibine göre, 30 µL numune, IL-6’ya spesifik biyotinli monoklonal antikorla inkübe edilir. Rutenyum kompleksi ile işaretli monoklonal IL-6’ya spesifik antikor ve streptavidin kaplı mikropartiküller eklendikten sonra, antikorlar numunedeki antijenle bir sandviç kompleksi oluştururlar. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış maddeler ProCell/ProCell M ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonuna neden olup, bu bir foton sayıcı (photomultiplier) ile ölçülür. Sonuçlar, iki noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri ile tayin edilir.

- **hs-CRP Düzeyleri Ölçümü**

hs-CRP tayini için düz jelli biyokimya tüpüne alınan örnekler, 3500-4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Serum hs-CRP düzeyleri nefelometrik yöntemle Siemens marka Dade Behring Nephelometer 100 model analizör cihazında ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostic Products GmbH, Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg/Germany). Ölçümlerden elde edilen hs-CRP sonuçlarına göre 0.33 mg/dL’den düşük değerler normal kabul edilmekteydi.

Cihazın ölçüm prensibine göre, insan CRP’sine spesifik monoklonal antikorlarla kaplı polistiren partikülleri CRP içeren örneklerle karıştırıldığında agrege hale gelir. Bu agregatlar örnekten geçirilen bir ışık demetinin dağılmasına sebep olur. Dağılan ışığın şiddeti, örnekteki ölçülecek proteinin yani CRP’nin konsantrasyonu ile orantılıdır. Sonuç konsantrasyonu bilinen bir standart ile karşılaştırılarak değerlendirilir.

3.3.4. Vitamin D Düzeyleri Ölçümü

150 µl karışım IS/P*	50µl örnek (kalibratör, kontrol, örnek)
30 saniye boyunca karıştırılır (vorteks.)	Bekleme (10 dakika, 4°C)
10 saniye boyunca karıştırılır (vorteks.)	Santrifüj(5 dakika, 10000 x g)
	
10-50µl enjeksiyon	

Liyofilize halde olan serum kalibratörleri ve serum kontrolleri kullanılmadan önce sulandırıldı. Çökme işlemi için, yukarıda IS olarak belirtilen Internal Standart ve P olarak belirtilen çöktürücü içeren bir karışım (IS/P karışımı) kullanıldı. Bu karışım numune sayısına göre belli bir oranda hazırlandı. Gerekli ön hazırlıklar yapıldıktan sonra 150 µl IS/P karışımı pipet ile alındı ve ön işlem vialine aktarıldı. Üzerine 50 µl örnek (kalibratör, kontrol, hasta numunesi karışımı) eklendi. 30 saniye boyunca vortekslendi ve 10 dakika 4°C’de bekletildi. 10 saniye boyunca tekrar vortekslendi ve 10000xg’de 5 dakika boyunca santrifüj edildi. Ölçüm için bir miktar süpernatant örnek vialine aktarıldı ve Thermo Scientific marka Ultimate-3000 model cihazda LC-MS/MS yöntemi kullanılarak 25(OH)D düzeyleri ölçüldü.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan analizler sonucunda sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler Ortalama±Standart Sapma ve Medyan (Minimum-Maksimum) olarak, kategorik veriler için tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde olarak tablolar halinde özetlenmiştir. Kategorik olarak elde edilen ve frekans tabloları halinde sunulan değişkenler incelendiğinde, 2x2 tipindeki kategorik verilerin anlamlılığı için Fisher’s Exact Testi, daha büyük tipteki kontenjans tabloları için Pearson Chi-Square Testi kullanılmıştır. Nicel değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını araştırmak için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk analitik normallik testleri ile Box-plot grafikleri kullanıldı. Sapan değerlerin belirlenmesi amacıyla $K_1 - 1.5 \times (K_3 - K_1)$ ve $K_3 + 1.5 \times (K_3 - K_1)$ aralığının dışındaki birimler sapan değerler olarak saptandı. Burada K_1 birinci kartili ve

K_3 üçüncü kartili göstermektedir. Grafiksel olarak da sapan değerler belirlenirken box-plot grafiği kullanıldı. Normal dağılımlı iki grup karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılımlı olmayan iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç grup karşılaştırmalarında ortalamaları karşılaştırmak için ANOVA testi, normal dağılımlı olmayanlar için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Çalışmada normal dağılımlı sayısal değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile normal dağılımlı olmayan sayısal değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiler ise Spearman's rho Korelasyon Katsayısı ile belirlendi. Tüm istatistiksel testler için anlamlılık düzeyleri 0.05 ve 0.01 kabul edilerek istatistiksel olarak anlamlı çıkan analiz sonuçları raporlandı.



4. BULGULAR

Çalışmada 98 Behçet hastası ve 50 sağlıklı kontrol olmak üzere 148 kişi yer aldı. Behçet hastalarının 57'si (%58.2) kadındı, 50'si (%51) sigara kullanıyordu ve 24'ünde (%24.5) ailede Behçet hastalığı öyküsü vardı. Kontrol grubunun 28'i (%56) kadındı ve 17'si (%34) sigara kullanıyordu. Yaş ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) açısından Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp, Behçet hastalarının yaş ortalaması 39.28, VKİ ortalaması 25.43 ve kontrol grubunda yaş ortalaması 38.48 ve VKİ ortalaması 25.64 idi. Behçet hastalarının hastalık süresi ortalaması 8.57 yıl idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Behçet Hastaları ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Demografik ve Karakteristik Özellikler

		Behçet Hastaları	Kontrol Grubu	p
		n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	57 (58.2)	28 (56)	0.469 ^a
	Erkek	41 (41.8)	22 (44)	
Sigara	Kullanan	50 (51)	17 (34)	0.036 ^{a*}
	Kullanmayan	48 (49)	33 (66)	
Ailede Behçet Hastalığı Öyküsü	Var	24 (24.5)		
	Yok	74 (75.5)		
Ebeveynlerde	Var	26 (26.5)		
Akraba Evliliği	Yok	72 (73.5)		
Toplam		98 (100)	50 (100)	
		Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş		39.28±10.54	38.48±8.74	0.65 ^b
VKİ		25.43±4.37	25.64±3.96	0.77 ^b
Hastalık Süresi (yıl)		8.57±6.71		

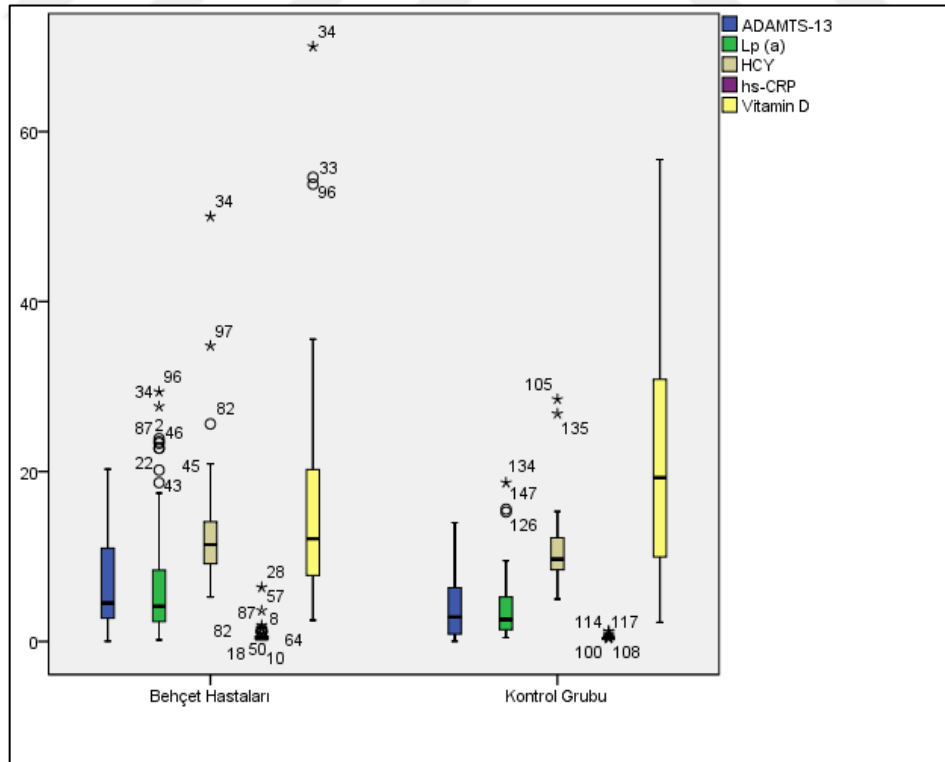
^a Ki-Kare Testi ^b Student t Testi *p<0.05 **p<0.01

Behçet hastaları ile kontrol grubuna ait biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında ADAMTS-13, Lp(a), HCY, hs-CRP ve vitamin D değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde farklı bulundu (Tablo 4.2, Şekil 4.1).

Tablo 4.2. Behçet Hastaları ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Biyokimyasal Belirteçlerin Karşılaştırması

	Behçet Hastaları		Kontrol Grubu		p
	Ort.±SS	Medyan (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Medyan (Min.-Maks.)	
ADAMTS-13 (ng/mL)	6.95±5.87	4.53(0.03-20.27)	4.09±3.81	2.89(0.03-13.99)	0.003^{***}
vWF (%)	100.63±42.56	98.95(24.80-207.40)	94.09±29.18	85.35(39.60-172.70)	0.397
Lp(a) (ng/mL)	6.46±6.45	4.15(0.18-29.37)	3.94±3.97	2.60(0.45-18.68)	0.004^{***}
D-dimer (mg/L)	0.53±1.93	0.24(0.18-19.00)	0.27±0.11	0.21(0.19-0.59)	0.534
Fibrinojen (mg/dL)	312.24±84.54	297.93(150.18-601.44)	288.9±57.76	289.47(132.60-422.51)	0.211
HCY (μmol/L)	12.61±5.92	11.40(5.23-50.00)	10.81±4.33	9.68(4.98-28.50)	0.021^{ab*}
hs-CRP (mg/dL)	0.58±0.75	0.31(0.30-6.37)	0.39±0.19	0.33(0.33-1.21)	0.002^{***}
IL-6 (pg/mL)	3.50±5.43	1.50(1.50-34.15)	1.79±0.63	1.50(1.50-4.21)	0.183
Vitamin D (ng/mL)	15.67±11.46	12.10(2.49-70.00)	21.50±14.05	19.27(2.26-56.71)	0.014^{ab*}

^aMann-Whitney U Testi *p<0.05 **p<0.01

**Şekil 4.1.** Behçet Hastaları ile Kontrol Grubu Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farka Sahip Biyokimyasal Parametrelerin Box-Plot Grafiği

Hastalar vasküler tutulumu olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırıldığında, 98 Behçet hastasının, 32'sinde (%33) vasküler tutulum vardı. Vasküler tutulumu olanların 11'i (%34.4) kadındı, 22'si (%68.7) sigara kullanıyordu, 6'sında (%18.8) ailede Behçet hastalığı öyküsü vardı ve 8'inde (%25) ebeveynlerde akraba evliliği vardı. Vasküler tutulumu olmayanların 46'sı (%69.7) kadındı, 28'i (%42.4) sigara kullanıyordu, 18'inde (%27.3) ailede Behçet hastalığı öyküsü vardı ve 18'inde (%27.3) ebeveynlerde akraba evliliği vardı.

Yaş ve VKİ açısından vasküler tutulumu olan hastalar, vasküler tutulumu olmayan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp, vasküler tutulumu olanların yaş ortalaması 39.80, vasküler tutulumu olmayanların yaş ortalaması 38.19 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 38.48 idi. Vasküler tutulumu olanların VKİ ortalaması 25.47, vasküler tutulumu olmayanların VKİ ortalaması 25.37 ve sağlıklı kontrol grubunun VKİ ortalaması 25.64 idi. Hastalık süresi bakımından vasküler tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Vasküler tutulumu olanların ve olmayanların hastalık süresi ortalaması sırasıyla 9.08 ve 7.53 idi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Vasküler Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalara ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Demografik ve Karakteristik Özellikler

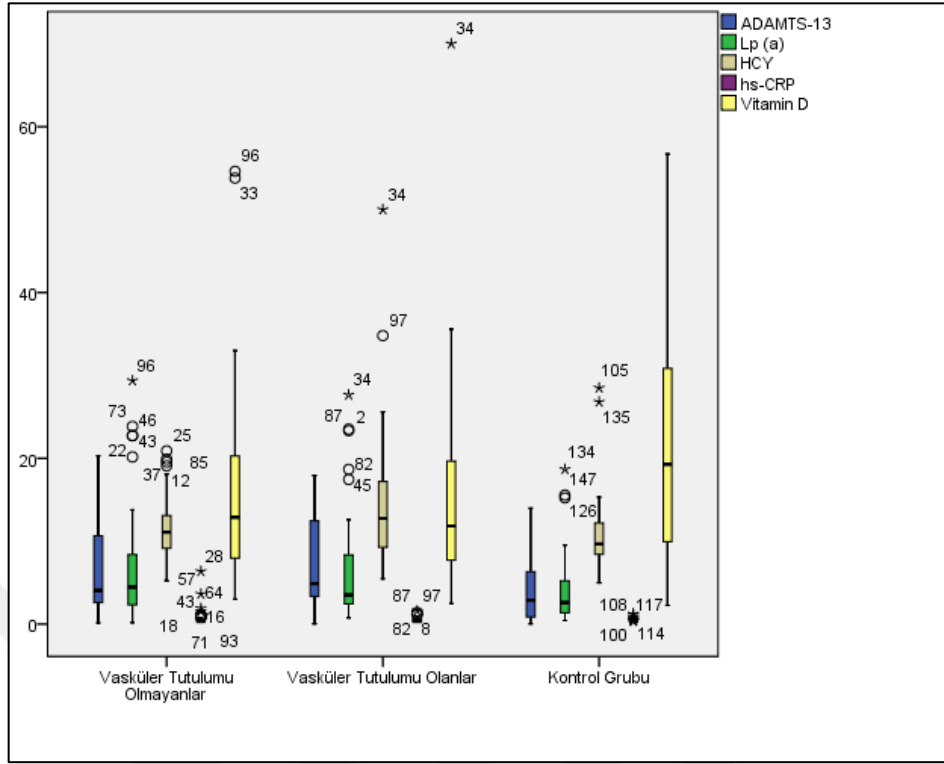
		Vasküler Tutulum Grubu		Kontrol Grubu	
		Var	Yok		
		n (%)	n (%)	n (%)	p
Cinsiyet	Kadın	11 (34.4)	46 (69.7)	28 (56)	0.004 ^{***}
	Erkek	21 (65.6)	20 (30.3)	22 (44)	
Sigara	Kullanan	22 (68.7)	28 (42.4)	17 (34)	0.007 ^{***}
	Kullanmayan	10 (31.3)	38 (57.6)	33 (66)	
Ailede Behçet Hastalığı Öyküsü	Var	6 (18.7)	18 (27.3)		0.456 ^a
	Yok	26 (81.3)	48 (72.7)		
Ebeveynlerde Akraba Evliliği	Var	8 (25)	18 (27.3)		1.000 ^a
	Yok	24 (75)	48 (72.7)		
Toplam		32 (100)	66 (100)	50 (100)	
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş		39.80±10.51	38.19±10.70	38.48±8.74	0.68 ^b
VKİ		25.47±4.68	25.37±3.72	25.64±3.96	0.953 ^b

Hastalık Süresi (yıl)	9.08±6.81	7.53±6.48	0.288 ^c
^a Ki-Kare Testi ^b ANOVA ^c Student t Testi * $p<0.05$ ** $p<0.01$			

Vasküler tutulumu olanlar, olmayanlar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ADAMTS-13, Lp(a), HCY, hs-CRP ve vitamin D değerleri 3 grupta anlamlı şekilde farklı bulundu. Bu parametre değerleri incelendiğinde, tüm parametreler için vasküler tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında bir farklılık yokken kontrol grubu ile hem vasküler tutulumu olan hem de vasküler tutulumu olmayan gruplar arasında farklılık bulundu (Tablo 4.4, Şekil 4.2).

Tablo 4.4. Vasküler Tutulumu Olan ve Olmayan Hastalara ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Biyokimyasal Belirteçlerin Karşılaştırması

	Behçet Hastaları				Kontrol Grubu		p
	Non-vasküler		Vasküler				
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca(Min.-Maks.)	
ADAMTS-13 (ng/mL)	6.94±6.10	4.07 ^b (0.16-20.27)	6.97±5.48	4.89 ^b (0.034-17.92)	4.09±3.81	2.88 (0.025-13.99)	0.010^{d*}
vWF (%)	98.39±41.79	98.2 (27-207.4)	105.25±44.41	103.15 (24.8-185.2)	94.09±29.18	85.35 (39.6-172.7)	0.548 ^d
Lp(a) (ng/mL)	6.30±6.02	4.467 ^b (0.18-29.37)	6.81±7.36	3.51 ^b (0.761-27.648)	3.94±3.97	2.59 (0.445-18.68)	0.014^{d*}
D-dimer (mg/L)	0.64±2.34	0.23 (0.18-19)	0.31±0.17	0.24 (0.19-0.84)	0.28±0.11	0.21 (0.19-0.59)	0.705 ^d
Fibrinojen (mg/dL)	316.50±82.15	301.055 (184.26-601.44)	303.44±89.98	287.16 (150.18-531.15)	288.90±57.76	289.47 (132.6-422.51)	0.297 ^c
HCY (μmol/L)	11.60±3.47	11.1 (5.23-20.9)	14.71±8.81	12.75 ^b (5.48-50)	10.81±4.33	9.67 (4.98-28.5)	0.026^{d*}
hs-CRP (mg/dL)	0.61±0.88	0.31 ^b (0.30-6.37)	0.53±0.36	0.314 ^b (0.3-1.58)	0.39±0.19	0.33 (0.33-1.21)	0.007^{d**}
IL-6 (pg/mL)	3.34±4.98	1.5 (1.5-30.01)	3.83±6.34	1.5 (1.5-34.15)	1.79±0.63	1.5 (1.5-4.21)	0.245 ^d
Vitamin D (ng/mL)	15.80±10.68	12.89 ^b (3.01-54.62)	15.39±13.12	11.84 ^b (2.49-70)	21.50±14.05	19.27 (2.26-56.71)	0.042^{d*}
^a Vasküler tutulum grubuna göre farklıdır, ^b Kontrol grubuna göre farklıdır ^c ANOVA ^d Kruskal-Wallis Testi * <i>p</i> <0.05 ** <i>p</i> <0.01							



Şekil 4.2. Vasküler Tutulumu Olmayanlar, Olanlar ile Kontrol Grubu Arasında İstatistiksel Olarak Anlamlı Farka Sahip Parametrelerin Box-Plot Grafiği

Hastalar aktif veya remisyon döneminde oluşlarına göre sınıflandırıldığında, 98 Behçet hastasının, 60'ı (%61.2) aktif dönemde idi. Aktif dönemde olanların 37'si (%61.7) kadındı, 28'i (%38.3) sigara kullanıyordu, 13'ünde (%21.7) ailede Behçet hastalığı öyküsü vardı ve 12'sinde ise (%20) ebeveynlerde akraba evliliği vardı. Remisyon döneminde olanların 20'si (%52.6) kadındı, 22'si (%57.9) sigara kullanıyordu, 11'inde (%28.9) ailede Behçet hastalığı öyküsü vardı ve 14'ünde (%36.8) ebeveynlerde akraba evliliği vardı.

Yaş ve VKİ açısından aktif dönemde olan hastalar, remisyon döneminde olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp, aktif dönemde olanların yaş ortalaması 39.48, remisyon döneminde olanların yaş ortalaması 38.95 ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 38.48 idi. Aktif dönemde olan hastaların VKİ ortalaması 25.88, remisyon döneminde olan hastaların VKİ ortalaması 24.72 ve sağlıklı kontrol grubunun VKİ ortalaması 25.64 idi. Aktif dönemdeki hastaların ortalama hastalık süresi 9.23 yıl, remisyon dönemindeki hastaların ortalama hastalık süresi ise 7.53 yıl idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalığın Aktif Döneminde Olan ve Olmayan Hastalara ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Demografik ve Karakteristik Özellikler

		Aktif Dönemdeki Hastalar	Remisyon Dönemindeki Hastalar	Kontrol Grubu	
		n (%)	n (%)	n (%)	p
Cinsiyet	Kadın	37 (61.7)	20 (52.6)	28 (56)	0.657 ^a
	Erkek	23 (38.3)	18 (47.4)	22 (44)	
Sigara	Kullanan	28 (46.7)	22 (57.9)	17 (34)	0.08 ^a
	Kullanmayan	32 (53.3)	16 (42.1)	33 (66)	
Ailede Behçet Hastalığı Öyküsü	Var	13 (21.7)	11 (28.9)		0.414 ^a
	Yok	47 (78.3)	27 (71.1)		
Ebeveynlerde Akaraba Evliliği	Var	12 (20)	14 (36.8)		0.099 ^a
	Yok	48 (80)	24 (63.2)		
Toplam		60 (100)	38 (100)	50 (100)	
		Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş		39.48±11.05	38.95±9.81	38.48±8.74	0.871 ^b
VKİ		25.88±4.85	24.72±3.44	25.64±3.96	0.403 ^b
Hastalık Süresi (yıl)		9.23±6.78	7.53±6.55		0.222 ^c

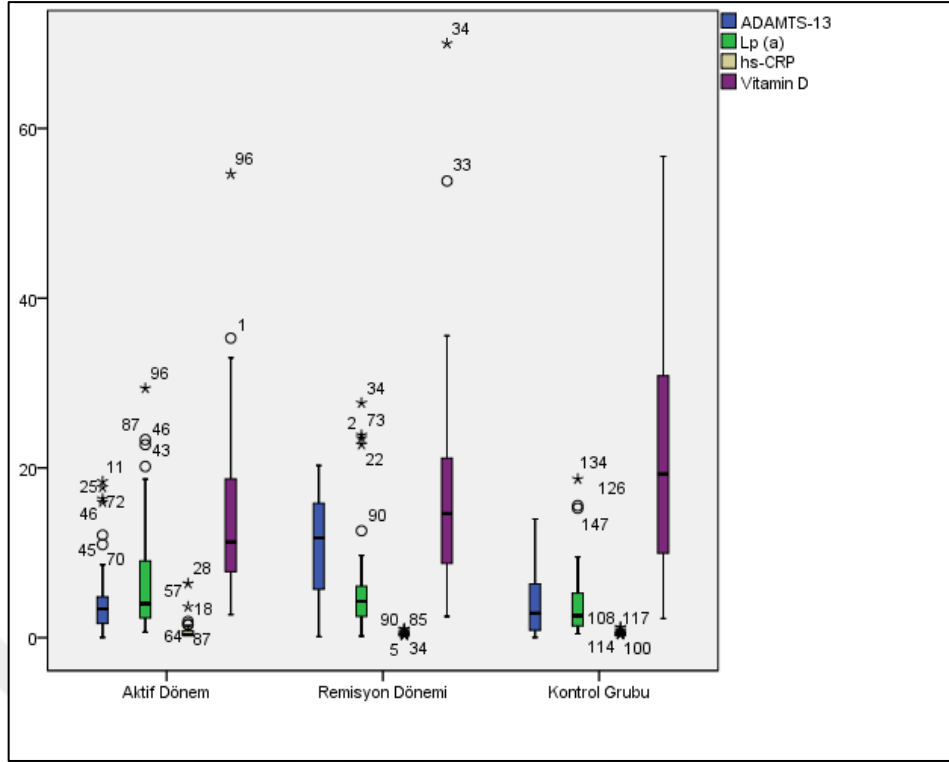
^a Ki-Kare Testi ^b ANOVA ^c Student t Testi *p<0.05 **p<0.01

Aktif dönemde olan hastalar, remisyon döneminde olan hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ADAMTS-13, Lp(a), Fibrinojen, hs-CRP ve vitamin D değerleri 3 grupta anlamlı şekilde farklı bulundu. Bu parametre değerleri incelendiğinde, Fibrinojen için aktif dönemde olan hastaların ortalaması hem remisyon döneminde olan hastaların ortalamasından hem de kontrol grubundakilerin ortalamasından anlamlı şekilde yüksekti. Aktif dönemdeki hastalar ile kontrol grubu arasında vitamin D düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup, kontrol grubunda vitamin D düzeyleri daha yüksekti. hs-CRP düzeyleri açısından ise aktif dönem grubu ile remisyon dönemi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, aktif dönemde olanların hs-CRP düzeyleri daha yüksekti. Remisyon ve kontrol grubu arasında ise yine bu parametre için istatistiksel olarak anlamlı fark olup kontrol grubunda hs-CRP düzeyleri daha yüksekti. Lp(a) açısından kontrol grubu değerleri hem aktif dönem hem de remisyon dönem düzeylerinden anlamlı derecede düşüktü. ADAMTS-13 için remisyon döneminde olanlar hem aktif dönemden hem de kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.6, Şekil 4.3, Şekil 4.4).

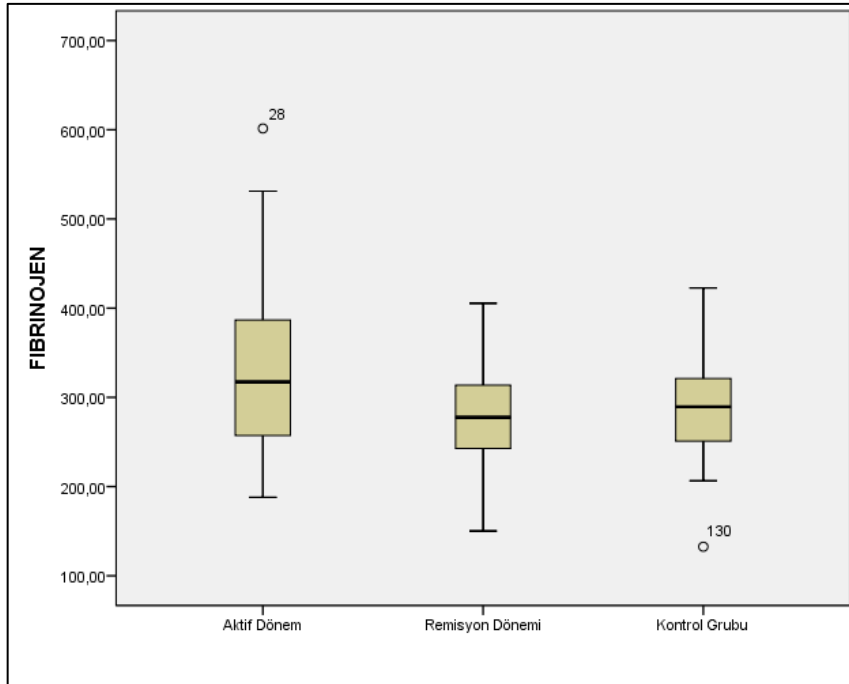
Tablo 4.6. Hastalığın Aktif Döneminde Olan ve Olmayan Hastalara ve Kontrol Grubuna Ait Bazı Biyokimyasal Belirteçlerin Karşılaştırması

Behçet Hastaları					Kontrol Grubu		
Aktif Dönem			Remisyon Dönemi				
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	P
ADAMTS-13 (ng/mL)	4.28±4.22	3.393 ^a (0.03-18.40)	11.17±5.6 8	11.75 ^b (0.117-20.272)	4.09±3.81	2.886 (0.025-13.99)	0.001 ^{d*}
vWF (%)	101.55±41.43	98.2 (27-207.4)	99.18±44. 81	105.3 (24.8-183)	94.09±29.18	85.35 (39.6-172.7)	0.662 ^d
Lp(a) (ng/mL)	6.57±6.26	4.011 ^b (0.64-29.37)	6.30±6.82	4.284 ^b (0.179-27.648)	3.94±3.97	2.596 (0.445-18.68)	0.014 ^{d*}
D-dimer (mg/L)	0.39±0.51	0.24 (0.18-3.69)	0.77±3.04	0.22 (0.18-19)	0.28±0.11	0.21 (0.19-0.59)	0.433 ^d
Fibrinojen (mg/dL)	332.69±91.99 ^{ab}	317.22 (187.93-601.44)	279.96±5 9.12	277.715 (150.18-405.44)	288.90±57.76	289.47 (132.6-422.51)	0.011 ^{c*}
HCY (μmol/L)	12.49±5.01	11.5 (5.48-34.8)	12.81±7.1 9	11.25 (5.23-50)	10.81±4.33	9.675 (4.98-28.5)	0.066 ^d
hs-CRP (mg/dL)	0.71±0.92	0.33 ^a (0.3-6.37)	0.39±0.19	0.314 ^b (0.302-1.03)	0.39±0.19	0.33 (0.33-1.21)	0.001 ^{d**}
IL-6 (pg/mL)	4.07±6.51	1.5 (1.5-34.15)	2.60±2.90	1.5 (1.5-15.06)	1.79±0.63	1.5 (1.5-4.21)	0.087 ^d
Vitamin D (ng/mL)	14.35±9.99	11.27 ^b (2.72-54.62)	17.75±13. 35	14.62 (2.49-70)	21.50±14.05	19.27 (2.26-56.71)	0.020 ^{d*}

^aRemisyon dönemi grubuna göre farklıdır, ^bKontrol grubuna göre farklıdır ^cANOVA ^dKruskal-Wallis Testi * $p<0.05$ ** $p<0.01$



Şekil 4.3. Aktif Dönem, Remisyon Dönemi ve Kontrol Grubunda İstatistiksel Olarak Anlamlı Farka Sahip Parametrelere ait Box-Plot Grafik



Şekil 4.4. Fibrinojenin Aktif Dönem, Remisyon Dönemi ve Kontrol Grubuna ait Box-Plot Grafik

Hastaların ilaç kullanım durumları incelendiğinde, antiinflamatuvar olarak sınıflandırılan ilaçlardan; Kolşisin kullanan 79 kişi, Steroid kullanan 25 kişi, NSAİ kullanan 5 kişi vardı. İmmüsupresif olarak sınıflandırılan ilaçlardan; Imuran kullanan 41 kişi, Siklosporin kullanan 3 kişi, Anti-TNF kullanan 5 kişi vardı. Antikoagülan ve antiagregan tedavi alanlar az olmakla birlikte antiagregan kullanan 13 kişi, antikoagülan kullanan 7 kişi vardı.

Tablo 4.7. Tedavide Kullanılan İlaçlara Göre Hastaların Biyokimyasal Parametrelerindeki Değişime ait p Değerleri

	Antiinflamatuvar			İmmüsupresif				Antikoagülan		Antiagregan
	Kolşisin	Steroid	NSAİ	Total	Imuran	AntiTNF	Siklosporin	Total		
ADAMTS-13 (ng/mL)	0.964	0.009**	0.262	0.306	0.147	0.163	0.439	0.208	0.298	0.256
vWF (%)	0.381	0.043*	0.741	0.268	0.184	0.545	0.228	0.099	0.054	0.218
Lp(a) (ng/mL)	0.791	0.448	0.704	0.336	0.689	0.188	0.348	0.552	0.720	0.749
D-dimer (mg/L)	0.160	0.891	0.370	0.514	0.124	0.506	0.334	0.275	0.415	0.334
Fibrinojen (mg/dL)	0.191	0.929	0.765	0.244	0.067	0.199	0.464	0.408	0.065	0.104
HCY (μmol/L)	0.113	0.591	0.305	0.244	0.393	0.004**	0.672	0.124	0.080	0.996
hs-CRP (mg/dL)	0.021*	0.545	0.921	0.510	0.002**	0.292	0.936	0.020*	0.129	0.579
IL-6 (pg/mL)	0.363	0.799	0.093	0.896	0.024*	0.010**	0.198	0.167	0.743	0.083
ESR (mm/h)	0.835	0.414	0.412	0.759	0.015**	0.149	0.409	0.126	0.788	0.250
Vitamin D (ng/mL)	0.364	0.033*	0.994	0.866	0.040*	0.004**	0.392	0.003**	0.972	0.417

*Tüm ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. *p<0.05 **p<0.01*

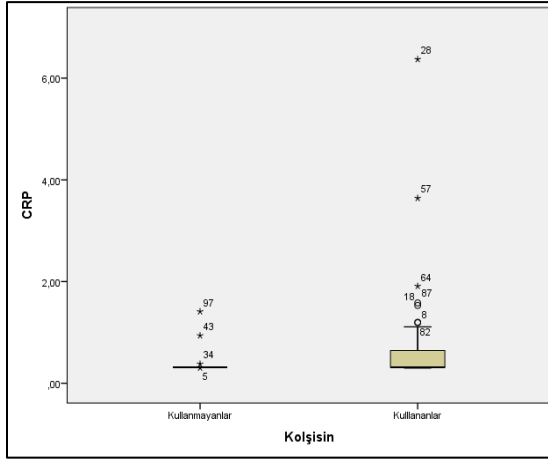
NSAİ, Siklosporin, Antikoagülan ve Antiagregan kullanan Behçet hastaları ile kullanmayan Behçet hastaları arasında incelenen hiçbir biyokimyasal parametrede anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.7). Kolşisin kullananlarda hs-CRP anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.7, Tablo 4.8, Şekil 4.5). Steroid kullananlarda vitamin D, vWF ve ADAMTS-13 değerleri anlamlı derecede daha yüksekti (Tablo 4.7, Tablo 4.8, Şekil 4.6). Imuran kullanan 41 Behçet hastasında vitamin D değerleri anlamlı derecede yüksekti; Imuran kullanmayan 57 Behçet hastasında ise hs-CRP, IL-6 ve ESR değerleri anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.7, Tablo 4.8, Şekil 4.7). Anti-TNF kullanan 5 Behçet hastasında HCY, IL-6 ve vitamin D değerleri anti-TNF kullanmayan 93 Behçet hastasına

göre anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.7, Tablo 4.8, Şekil 4.8). İmmüsupresif tedavi alan (Imuran, Anti-TNF veya Siklosporin kullanan) tüm Behçet hastaları birlikte değerlendirildiğinde, immüsupresif kullanan 45 Behçet hastasında vitamin D değeri kullanmayanlara göre yüksekti, immüsupresif kullanmayan 53 Behçet hastasında ise hs-CRP düzeyi kullananlara göre yüksekti (Tablo 4.7, Tablo 4.8, Şekil 4.9).

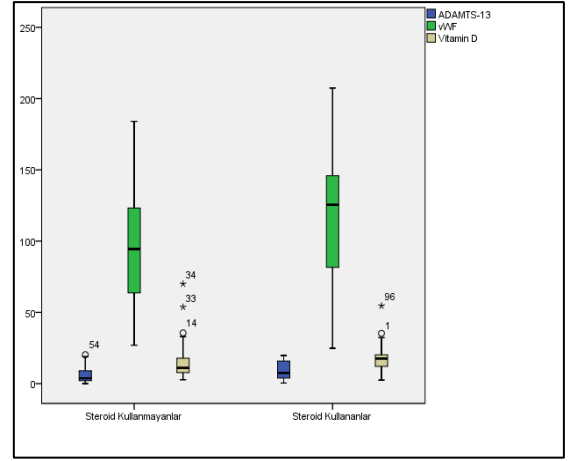
Tablo 4.8. İlaç Kullanımına göre İstatistiksel Olarak Anlamlı Fark Bulunan Parametrelerin Dağılımı

		Ortalama	SS	K ₁	Medyan	K ₃
Kolşisin Kullananlar (n=79)	hs-CRP (mg/dL)	0.63	0.82	0.31	0.31	0.65
Kolşisin Kullananmayan (n=19)		0.41	0.28	0.31	0.31	0.31
Steroid Kullanan (n=25)	ADAMTS-13 (ng/mL)	9.69	6.58	3.89	7.48	15.83
	vWF (%)	116.66	49.16	81.60	125.50	145.90
	Vitamin D (ng/mL)	18.34	11.02	12.10	17.55	20.24
Steroid Kullananmayan (n=73)	ADAMTS-13 (ng/mL)	6.01	5.34	2.09	3.74	8.99
	vWF (%)	95.14	38.92	63.70	94.40	123.20
	Vitamin D (ng/mL)	14.75	11.54	7.73	11.10	17.86
Imuran Kullanan (n=41)	hs-CRP (mg/dL)	0.42	0.30	0.31	0.31	0.31
	IL-6 (pg/mL)	2.37	2.45	1.50	1.50	1.50
	ESR (mm/h)	7.45	6.52	2.00	5.00	10.00
	Vitamin D (ng/mL)	17.49	11.19	10.71	15.53	20.24
Imuran Kullananmayan (n=57)	hs-CRP (mg/dL)	0.71	0.93	0.31	0.33	0.68
	IL-6 (pg/mL)	4.32	6.73	1.50	1.50	3.68

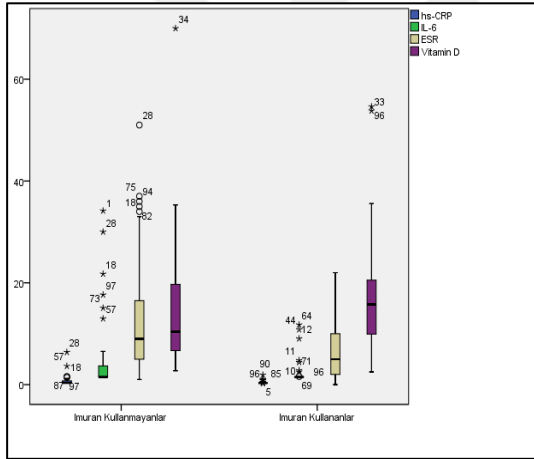
		ESR (mm/h)	12.54	11.25	5.00	9.00	16.50
		Vitamin D (ng/mL)	14.36	11.58	6.82	10.42	19.10
		HCY (μmol/L)	23.36	15.06	16.30	16.60	20.10
Anti-TNF Kullanan (n=5)		IL-6 (pg/mL)	14.56	16.10	2.40	4.76	30.01
		Vitamin D (ng/mL)	34.29	20.85	21.84	24.77	35.29
Anti-TNF (n=93)	Kullanmayan	HCY (μmol/L)	12.04	4.52	9.14	11.00	13.60
		IL-6 (pg/mL)	2.91	3.58	1.50	1.50	1.85
		Vitamin D (ng/mL)	14.67	9.99	7.75	12.00	19.10
İmmüsupresif (n=45)	Kullanan	hs-CRP (mg/dL)	0.56	0.94	0.31	0.31	0.33
		Vitamin D (ng/mL)	19.12	13.47	10.85	15.97	21.14
İmmüsupresif (n=53)	Kullanmayan	hs-CRP (mg/dL)	0.61	0.55	0.31	0.33	0.65
		Vitamin D (ng/mL)	12.74	8.52	6.56	10.15	14.56



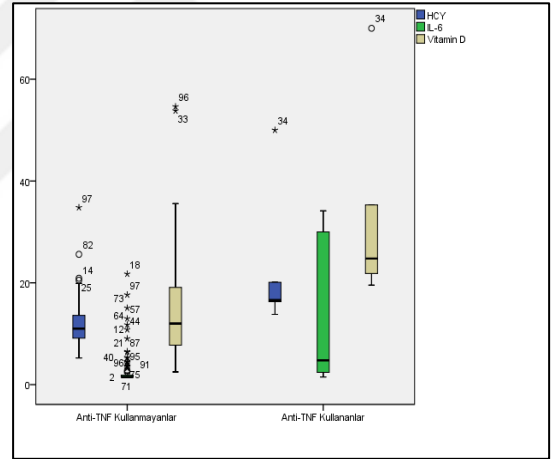
Şekil 4.5. Kolşisin Kullananların hs-CRP Düzeyine Ait Box-Plot Grafiği



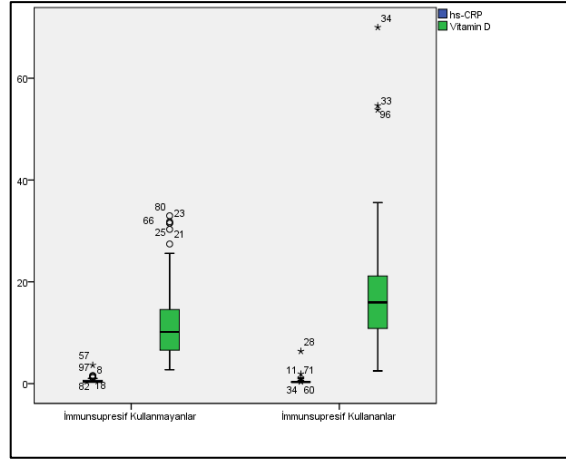
Şekil 4.6. Steroid Kullananların vitamin D, vWF ve ADAMTS-13 Düzeylerine Ait Box-Plot Grafiği



Şekil 4.7. Imuran Kullananların hs-CRP, IL-6, ESR ve vitamin D Düzeylerine Ait Box-Plot Grafiği



Şekil 4.8. Anti-TNF Kullanımına göre HCY, IL-6 ve vitamin D Düzeylerine Ait Box-Plot Grafiği



Şekil 4.9. İmmünespresif Kullanımına göre hs-CRP ve vitamin D Düzeylerine Ait Box-Plot Grafiği

Behçet hastalarında incelenen biyokimyasal parametreler normal dağılımlı olmadığından ($p < 0.01$) parametreler arasındaki ilişkiler Spearman Rho Korelasyon katsayısı ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.9’de verilmiştir. Buna göre ADAMTS-13 ile Lp(a) arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki, ADAMTS-13 ile hs-CRP arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki, ADAMTS-13 ile vitamin D arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki; vWF ile Lp(a) arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki; Lp(a) ile HCY arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki; D-dimer ile Fibrinojen arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki, D-dimer ile inflamasyon belirteçleri olarak kabul edilen hs-CRP, IL-6 ve ESR arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki; Fibrinojen ile hs-CRP ve ESR arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki, Fibrinojen ile IL-6 arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki; HCY ile vitamin D arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki; hs-CRP ile IL-6 arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki, hs-CRP ile ESR arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Behçet Hastalarında İncelenen Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

	ADAMTS-13	vWF	Lp(a)	D-dimer	Fibrinojen	HCY	hs-CRP	IL-6	ESR
ADAMTS-13 (ng/mL)	1								
vWF (%)	-0.044	1							
Lp(a) (ng/mL)	0.270**	-0.270**	1						
D-dimer (mg/L)	-0.098	0.177	0.178	1					
Fibrinojen (mg/dL)	-0.121	0.079	0.095	0.381**	1				
HCY (μmol/L)	0.001	0.101	-0.209*	-0.031	0.016	1			

hs-CRP (mg/dL)	-0.238*	-0.075	0.099	0.401**	0.550**	0.014	1		
IL-6 (pg/mL)	-0.092	-0.095	0.192	0.296**	0.347**	0.188	0.517**	1	
ESR (mm/h)	-0.107	0.185	0.122	0.356**	0.565**	-0.139	0.278**	0.163	1
Vitamin D (ng/mL)	0.266**	0.108	0.12	0.085	-0.014	0.296**	-0.067	0.037	-0.003

* $p<0.05$; ** $p<0.01$

Vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında incelenen biyokimyasal parametreler normal dağılımlı olmadığından ($p<0.01$) parametreler arasındaki ilişkiler Spearman Rho Korelasyon katsayısı ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.10.'da verilmiştir. Buna göre vWF ile Lp(a) arasında negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki; D-dimer ile inflamasyon belirteçlerinden biri olan hs-CRP arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki; Fibrinojen ile hs-CRP, IL-6 ve ESR arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki; HCY ile vitamin D arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki; hs-CRP ile IL-6 ve ESR arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki; IL-6 ile ESR arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki bulunmuştur (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Vasküler Tutulumu olan Behçet Hastalarında İncelenen Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

	ADAMTS-13	vWF	Lp(a)	D-dimer	Fibrinojen	HCY	hs-CRP	IL-6	ESR
ADAMTS-13 (ng/mL)	1								
vWF (%)	0.022	1							
Lp(a) (ng/mL)	0.223	-0.489**	1						
D-dimer (mg/L)	-0.162	-0.07	-0.022	1					
Fibrinojen (mg/dL)	0.005	-0.007	0.073	0.270	1				
HCY (μ mol/L)	-0.076	0.121	-0.106	-0.07	0.042	1			
hs-CRP (mg/dL)	-0.193	-0.074	-0.025	0.580**	0.646**	-0.066	1		
IL-6 (pg/mL)	-0.098	-0.144	0.254	0.319	0.664**	0.137	0.512**	1	
ESR (mm/h)	-0.051	0.193	-0.002	0.245	0.614**	0.072	0.419*	0.445*	1
Vitamin D (ng/mL)	0.202	0.083	0.082	0.049	-0.206	0.478**	-0.298	-0.080	-0.002

* $p<0.05$; ** $p<0.01$

Aktif dönemde olan Behçet hastalarında incelenen biyokimyasal parametreler normal dağılımlı olmadığından ($p<0.01$) parametreler arasındaki ilişkiler Spearman Rho Korelasyon katsayısı ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 4.11’de verilmiştir. Buna göre ADAMTS-13 ile Lp(a) arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki; vWF ile D-dimer, HCY ve vitamin D arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki; Lp(a) ile HCY arasında negatif yönlü zayıf bir ilişki; D-dimer ile Fibrinojen ve hs-CRP arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki, D-dimer ile IL-6 ve ESR arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki; Fibrinojen ile hs-CRP, IL-6 ve ESR arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki; HCY ile vitamin D arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki; hs-CRP ile IL-6 arasında pozitif yönlü orta düzeyde bir ilişki, hs-CRP ile ESR arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Aktif Dönemde Olan Behçet Hastalarında İncelenen Biyokimyasal Parametreler Arasındaki Korelasyon Analizi

	ADAMTS-13	vWF	Lp(a)	D-dimer	Fibrinojen	HCY	hs-CRP	IL-6	ESR
ADAMTS-13 (ng/mL)	1								
vWF (%)	-0.05	1							
Lp(a) (ng/mL)	0.475**	-0.203	1						
D-dimer (mg/L)	-0.184	0.265*	0.127	1					
Fibrinojen (mg/dL)	-0.129	0.074	0.109	0.459**	1				
HCY (μ mol/L)	-0.067	0.282*	-0.348**	0.106	0.072	1			
hs-CRP (mg/dL)	-0.156	-0.12	0.119	0.462**	0.571**	0.008	1		
IL-6 (pg/mL)	0.037	0.086	0.15	0.371**	0.440**	0.144	0.577**	1	
ESR (mm/h)	-0.097	0.123	0.231	0.351**	0.544**	-0.076	0.284*	0.252	1
Vitamin D (ng/mL)	0.159	0.275*	0.115	0.202	0.038	0.372**	0.069	0.058	0.032

* $p<0.05$; ** $p<0.01$

Hastaların organ tutulumları değerlendirildiğinde 98 Behçet hastasının 98’inde (%100) Oral aft, 75’inde Genital aft (%76.5), 63’ünde (%64.2) cilt tutulumu, 41’inde

(%41.8) göz tutulumu, 38'inde (%38.7) artriküler tutulum, 15'inde (%15.3) SSS tutulumu, 5'inde (%5.1) pulmoner tutulum, 1'inde (%1.02) GİS tutulumu vardı.

Biyokimyasal parametreler, vasküler tutulum dışında, diğer tutulumlar açısından da değerlendirilmiştir. Hastalar arasında pulmoner tutulum ve GİS tutulumuna sahip hasta sayısı çok az olduğundan bu tutulumlar istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Cilt tutulumu ve SSS tutulumu açısından tutulumu sahip olan ve olmayan hastalar arasında hiçbir biyokimyasal parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark yokken; Genital tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında vitamin D düzeyleri, göz tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında IL-6 düzeyleri, artriküler tutulumu olanlar ve olmayanlar arasında D-dimer, fibrinojen ve ESR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Diğer Tutulumlara göre Hastaların Biyokimyasal Parametrelerindeki Değişime ait p Değerleri

	Genital Tutulum	Göz Tutulumu	Artriküler Tutulum	Cilt Tutulumu	SSS Tutulumu
ADAMTS-13 (ng/mL)	0.642	0.460	0.951	0.470	0.518
vWF (%)	0.494	0.567	0.572	0.472	0.240
Lp(a) (ng/mL)	0.543	0.197	0.309	0.236	0.444
D-dimer (mg/L)	0.959	0.514	0.024**	0.967	0.563
Fibrinojen (mg/dL)	0.903	0.072	0.012**	0.269	0.949
HCY (μmol/L)	0.169	0.057	0.659	0.935	0.372
hs-CRP (mg/dL)	0.657	0.256	0.492	0.254	0.750
IL-6 (pg/mL)	0.332	0.046*	0.273	0.952	0.157
ESR (mm/h)	0.966	0.820	0.009**	0.739	0.810
Vitamin D (ng/mL)	0.046*	0.368	0.686	0.873	0.361

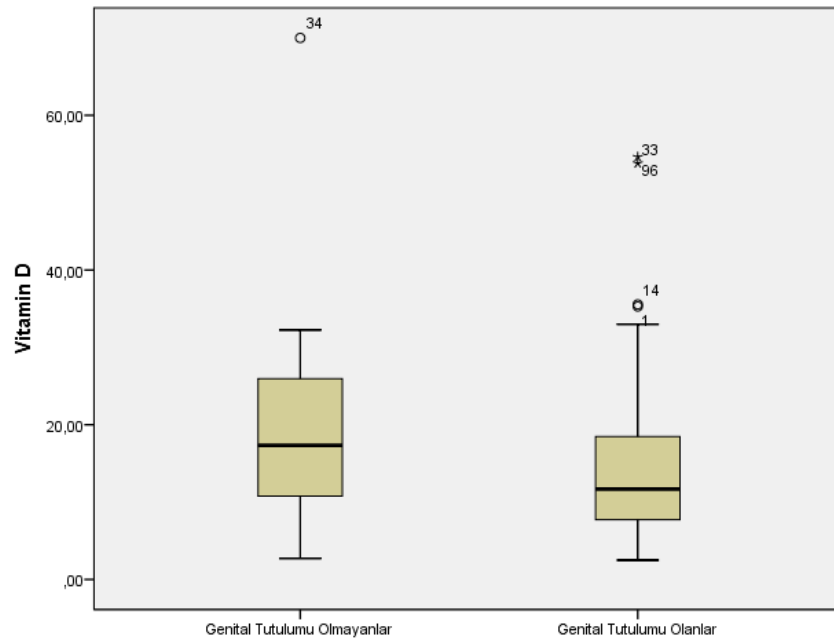
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Genital tutulumu olan hastalarda vitamin D düzeyleri, genital tutulumu olmayan hastalardan anlamlı derecede düşük idi (Tablo 4.13, Şekil 4.10). Göz Tutulumu olan hastalarda IL-6 değerleri, göz tutulumu olmayan hastalardan anlamlı derecede yüksekti (Tablo 4.13, Şekil 4.11). Artriküler tutulumu olan hastalarda D-dimer, Fibrinojen ve ESR

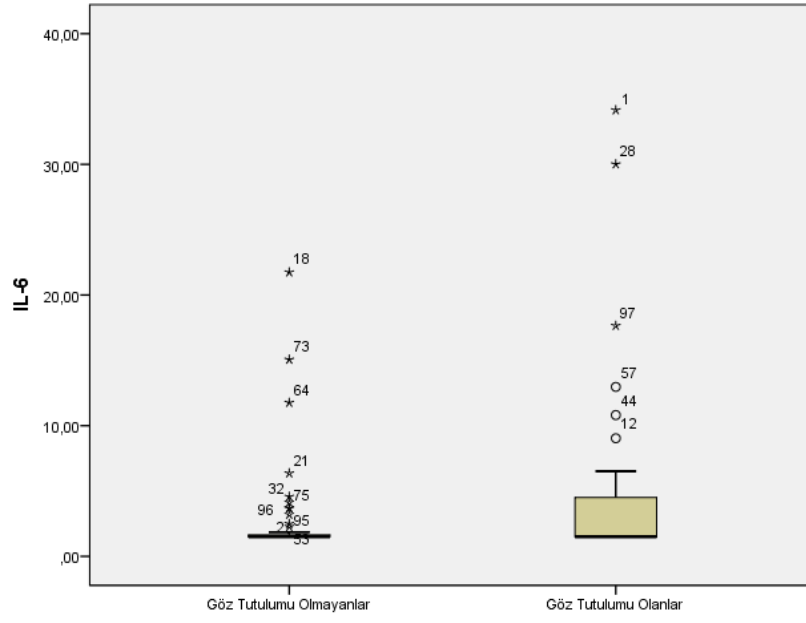
değerleri, artriküler tutulumu olmayan hastalardan anlamlı derece yüksekti (Tablo 4.13, Şekil 4.12).

Tablo 4.13. Genital, Göz ve Artriküler Tutulumu göre İstatistiksel Olarak Anlamlı Fark Olan Parametrelerin Dağılımı

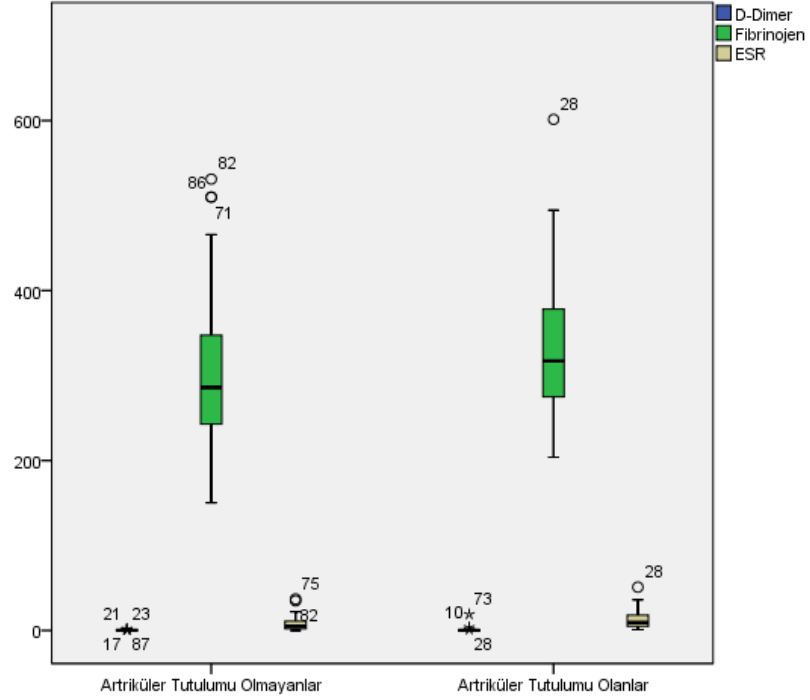
		Ort.	SS	K ₁	Medyan	K ₃
Genital Tutulum Yok (n=23)	Vitamin D	19.79	14.21	10.71	17.33	28.82
Genital Tutulum Var (n=75)	(ng/mL)	14.40	10.27	7.73	11.69	19.10
Göz Tutulumu Yok (n=57)	IL-6	2.62	3.49	1.50	1.50	1.64
Göz Tutulumu Var (n=41)	(pg/mL)	4.74	7.20	1.50	1.50	4.50
Artriküler Tutulum Yok (n=60)	D-dimer	0.31	0.25	0.19	0.22	0.32
	(mg/L)					
	Fibrinojen	296.87	82.18	242.88	283.05	345.67
	(mg/dL)					
Artriküler Tutulum Var (n=38)	ESR	8.29	7.96	2.00	5.00	11.00
	(mm/h)					
	D-dimer	0.90	3.07	0.20	0.29	0.39
	(mg/L)					
Artriküler Tutulum Var (n=38)	Fibrinojen	336.51	83.55	274.91	317.22	378.24
	(mg/dL)					
	ESR	13.66	11.57	5.00	9.50	18.00
	(mm/h)					



Şekil 4.10. Genital Tutulumu göre Hastalarda vitamin D Düzeylerine ait Box-Plot Grafiği



Şekil 4.11. Göz Tutulumuna göre Hastalarda IL-6 Düzeylerine ait Box-Plot Grafiği



Şekil 4.12. Artriküler Tutulumuna göre hastalarda D-dimer, Fibrinojen ve ESR düzeylerine ait Box-Plot Grafiği

Çalışmamızda hastalığın aktivite durumunu değerlendirmede kullandığımız ölçek olan ve hastalara sorulan sorularla, hastalığın son bir aylık değerlendirilmesinin yapılarak 0-100 arasında bir skor olarak hesaplanan BSAS ile biyokimyasal parametrelerimiz arasındaki korelasyon da değerlendirildi.

- i) Tüm Behçet hastalarında, BSAS ile fibrinojen, hs-CRP ve ESR arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki; BSAS ile ADAMTS-13 arasında ise anlamlı negatif yönlü orta düzey bir ilişki vardı.
- ii) Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında ise, BSAS ile ESR arasında anlamlı pozitif yönlü orta düzey bir ilişki; BSAS ile ADAMTS-13 arasında ise anlamlı negatif yönlü orta düzey bir ilişki vardı.
- iii) Aktif dönemdeki Behçet hastalarında ise BSAS ile sadece D-dimer arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastalarda BSAS ile Anlamlı Korele Olan Biyokimyasal Parametreler

Hasta Grupları	Parametreler	r	p
Behçet Hastaları (n=98)	ADAMTS-13 (ng/mL)	-0.401	0.000**
	Fibrinojen (mg/dL)	0.256	0.011*
	hs-CRP (mg/dL)	0.242	0.016*
	ESR (mm/h)	0.238	0.020*
Vasküler Tutulumlu Behçet Hastaları (n=32)	ADAMTS-13 (ng/mL)	-0.452	0.009**
	ESR (mm/h)	0.525	0.000*
Aktif Dönemdeki Behçet Hastaları (n=60)	D-dimer (mg/L)	0.257	0.047*

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı, ağırlıklı olarak tekrarlayan tıkaçıcı vaskülit atakları ile karakterize kronik multisistemik bir hastalıktır (57, 199). Vaskülit hem arteriyel hem de venöz sistemlerde her boyutta damarı tutabilir (2). Vasküler endotel prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik özelliklere sahiptir ve endotel hücre hasarı, Behçet hastalığının trombotik durumunda tetikleyici bir faktör gibi görünmektedir (139, 147). Hastalık temelde vaskülit olarak ilerlediği için özellikle vasküler endotelde meydana gelen aterojenik süreçler hastalığın ilerlemesinde etkilidir. Aynı zamanda, vasküler tutulum Behçet hastalarında ciddi bir morbidite nedeni olduğundan, vasküler tutulumu öngörmeye veya tedavi etmeye yönelik laboratuvar belirteçlerinin bulunması kritik önem taşır. Bu anlamda çeşitli inflamatuvar belirteçler, Behçet hastalarının takibinde veya tedavisinde, çok spesifik olmasa da rehber olarak kullanılmaktadır. Fakat moleküler düzeyde vasküler inflamasyonun farklı mekanizmaları hakkında ayrıntılı bilgiye rağmen, vasküler tutulum ile ilişkili olduğu kanıtlanmış özel bir laboratuvar belirteci henüz gösterilememiştir (51).

Genel olarak vaskülit ve endotel disfonksiyonunun tromboza neden olduğu varsayılmaktadır. Vasküler tutulum ile endotel disfonksiyon arasındaki ilişkiye aracılık edebilecek yollar ise inflamasyon ve pıhtılaşma basamaklarıdır. Behçet hastalarında inflamasyon ile ilgili bazı çalışmalar olsa da tromboz gelişiminde hemostatik mekanizmaların rolü hakkında yeterince veri yoktur. vWF-ADAMTS-13 eksenini de inflamasyonu modüle eden bir konumdadır ve son zamanlarda bu eksen "tromboz ve inflamasyon arasında da yeni bir bağlantı" olarak tanımlanmıştır (200). Buradan yola çıkarak çalışmamızda Behçet hastalarında özellikle vasküler tutulum durumunda; klinik bulgular ve hastaların ilaç kullanımlarını da inceleyip, inflamasyon, tromboz ve koagülasyon süreçlerini bir arada değerlendirerek, bu süreçlerde etkisi olabileceğini düşündüğümüz ADAMTS-13, vWF, Lp(a), D-dimer, fibrinojen, HCY, IL-6, hs-CRP, ESR ve vitamin D düzeylerini değerlendirdik. Çalışmamız, Behçet hastalarında vasküler tutulum durumunda trombotik belirteçlerin, inflamasyon belirteçlerinin ve koagülasyon belirteçlerinin birlikte incelenmesinin yanı sıra hastaların kullandığı ilaçların da etkisine bakılması yönüyle literatürde ilk çalışmadır.

ADAMTS-13 ilk olarak TTP hastalığı ile ilişkili olarak gündeme gelmiştir (4, 201, 202). Daha sonra, özellikle vasküler komplikasyon gelişme riski olan farklı hastalıklarla da ilişkili olabileceği düşünülmüş, bunlara yönelik araştırmalar da yapılmıştır (202). Örneğin plazma ADAMTS-13 aktivitesinin eksikliği ve artan plazma vWF konsantrasyonları miyokard infarktüsü, iskemik serebral infarktüs, preeklampsi için artan risk ile ilişkili bulunmuştur. Çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalarla da, bu arteriyel trombotik hastalıkların patogeneğinde vWF ve ADAMTS-13'ün rolü doğrulanmıştır (77, 203–205). Son zamanlarda, bazı çalışmalar sepsisli hastalarda da sağlıklı deneklere kıyasla ADAMTS-13'ün aktivitesinde veya antijen seviyelerinde azalma olduğunu göstermiştir (206, 207).

Literatürde ADAMTS-13'ün değerlendirildiği Behçet hastalığıyla ilgili çok fazla çalışma olmadığından bu parametre ile ilgili elde ettiğimiz veriler, daha çok ADAMTS-13 ile ilgili otoimmün veya otoimmün olmayan farklı hastalıklarla ilgili yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla kıyaslanmıştır. ADAMTS-13'ün ciddi eksikliği TTP'nin spesifik bir bulgusu gibi görünse de, DIC, TTP dışındaki trombositopenik bozukluklarda, iskemik inme, koroner arter hastalığı olan hastalarda, arteriyel tromboz, karaciğer sirozu, gebelik gibi durumlarda, yenidoğanlarda ve bazı sağlıklı kişilerde ameliyat sonrası gibi çeşitli klinik durumlarda ADAMTS-13 aktivitesinin hafif veya orta derecede eksiklikleri tanımlanmıştır (208). Tüfek'in uzmanlık tez çalışmasında Behçet hastalarında ADAMTS-13 düzeyleri bakılmış ve ADAMTS-13'ün vasküler tutulumla ilişkisi sorgulanmıştır. Tüfek'in çalışmasında ADAMTS-13 antijeni açısından vasküler tutulumu olan ve olmayan grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat vasküler tutulumu bakılmaksızın tüm hastalarla kontrol grubu arasında ADAMTS-13 antijen düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, hastalar daha düşük antijen düzeyine sahip bulunmuştur (209). Çalışmamızda da Tüfek'in çalışmasına benzer şekilde vasküler ve non-vasküler grup arasında ADAMTS-13 antijen düzeyleri bakımından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.4). Fakat vasküler tutulumu bakılmaksızın tüm hastalarla kontrol grubu arasında ADAMTS-13 antijeni arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup, Tüfek'in çalışmasının aksine ADAMTS-13 düzeyleri hastalarda anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksekti (Tablo 4.2). Çalışmamızda aktif dönemde olan hastalarla remisyon döneminde olan hastalar arasında da ADAMTS-13 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olup aktif dönemdeki hastalar daha düşük ADAMTS-13 düzeylerine sahipti (Tablo 4.6). Bu sonuçların çeşitli sebepleri olabilir. Aşağıda bu sonuçların olası sebepleri verilmiştir:

i) Behçet hastalarında sık kullanılan bir ilaç grubu olan steroidlerin bu hastalarda ADAMTS-13'e etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Fakat literatürde TTP hastalarında, hastalara uygulanan tedavilerin değerlendirildiği bazı çalışmalarla karşılaştık. TTP tanısı klinik semptomların varlığına, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ile uyumlu laboratuvar anormalliklerine, azalmış ADAMTS-13 aktivitesine ve muhtemelen anti-ADAMTS-13 otoantikörlerinin varlığına dayanır (210) ve TTP tedavisi, plazma değişimine ek kortikosteroidler veya rituksimab ve siklosporin gibi diğer ajanlarla yapılır (77, 211). Plazma değişimi ve kortikosteroid kullanımına yeterli yanıt alınamazsa rituksimab veya siklosporin gibi diğer ajanlara ek immünosupresif tedavi verilir (212). Hem tek başına hem de plazma değişimi tedavisine ek olarak kortikosteroid tedavisinin TTP tedavisinde etkili olabileceğini ileri süren ilk çalışma 1990'ların başında yapılmıştır (213). Daha sonra yapılan çalışmalarla da steroidlerin ADAMTS-13'ü artırmada ve kalıcı remisyon elde etmede etkili olduğu bulunmuştur. Hatta siklosporinin etkisiyle kıyaslandığında, steroidin ADAMTS-13'ü artırmada siklosporinden daha etkili olduğu bulunmuştur (214–216). Çalışmamızda da hastalarda vasküler tutulumda ADAMTS-13 düzeylerinin etkisi yok görünmekle birlikte (Tablo 4.4), tutulum durumuna bakılmaksızın tüm hastalara ait ADAMTS-13 düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4.2). Hastalardaki ilaç kullanım durumları sorgulandığında steroid kullanan hastalarla, kullanmayan hastalar arasında ADAMTS-13 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olup, kullanan hastalarda düzeyler daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.8). Bu nedenle steroid kullanımına bağlı olarak hasta grubunda ADAMTS-13 düzeyleri yükselmiş olabilir. Bu yönüyle çalışmamız ADAMTS-13'ün düşüklüğünün trombozla ilişkili olduğunu belirten literatür verilerine ters düşse de (217–221), steroid kullanımının ADAMTS-13 düzeylerini artırdığı konusundaki literatür verileriyle uyumludur (211, 213–216). Yani steroid kullanımının indüklediği ADAMTS-13'teki artıştan dolayı, hastalarda ADAMTS-13 düzeyi yüksek olabilir. Bu yükseklik aynı zamanda vWF üzerinde yıkımı artırıcı etki oluşturacağından vasküler ve non-vasküler grup arasında ADAMTS-13 bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının sebebi, ADAMTS-13 artışına bağlı vWF yıkımının artışı ile endotel disfonksiyona gidişin önüne geçilmesi ve buna bağlı olarak vasküler tutulumda da eğilimin azalmış olması olabilir. Vasküler ve non-vasküler gruplar arasında ADAMTS-13 bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması da (Tablo 4.4) bu olasılığı destekleyici bir veridir.

ii) Vasküler ve non-vasküler tutulumlu hastalar arasında ADAMTS-13 bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasının bir diğer olası sebebi ise, hastaların geçirilmiş vasküler tutulum öyküsüne sahip olup, dolayısıyla müdahale edilmiş veya tedaviyle kontrol altına alınmış vasküler tutulumla bağlı olarak, o an mevcut bir tutulumla sahip olmamaları da olabilir. Çalışmamıza benzer şekilde vasküler ve non-vasküler grup arasında ADAMTS-13 antijeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulamayan Tüfek (209) ise ADAMTS-13 aktivitesinin vasküler tutulumla sahip hastalarda daha düşük olduğunu bulmuştur. Çalışmamızda ADAMTS-13'ün sadece antijen düzeyi ölçülmüş olup ADAMTS-13 aktivite düzeyi değerlendirilmedi.

iii) İnflamasyonda yer alan bazı adezyon moleküllerinin trombozda da rol oynadığı bilinmektedir. ADAMTS-13, ULvWF multimerlerini parçalayarak trombozla birlikte inflamasyonu da azaltır (222). Yapılan araştırmalar ADAMTS-13'ün inflamatuvar yanıtları down-regüle ettiğini göstermiştir. Deneysel fare modelleri kullanılarak ADAMTS-13'ün vWF üzerindeki etkiye bağlı olarak iskemik miyokarddaki hem trombozu hem de inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (200, 223). Bir hayvan çalışmasında ise rekombinant human ADAMTS-13 (rhADAMTS13) alan miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarlı farelerde, nötrofil infiltrasyonu 9 kat azalmıştır. Bu sonuçlar, miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarında rhADAMTS13'ün güçlü bir antiinflamatuvar etkisi olduğunu göstermiştir (224). Yine protrombotik durumun artritte inflamasyonu şiddetlendirip şiddetlendirmedeğini açıklamayı amaçlayan bir hayvan çalışmasında sonuçlar, ADAMTS-13'ün artritteki inhibitör rolünü göstermiştir. Çalışmada rhADAMTS-13 ile tedavinin, artritte inflamasyonu ve protrombotik durumu hedef alan potansiyel bir terapötik yaklaşım sağladığı belirtilmiştir (225). Bu çalışmalardan yola çıkılarak, ADAMTS-13'ün eksikliği sadece TTP'yi indüklemez, aynı zamanda inflamatuvar hastalıkları da hızlandırabilir sonucu çıkarılmıştır (222). Sepsisli hastalarda yapılan bir çalışmada da %20'den az ADAMTS-13 aktivitesi grubu ile %20'den fazla ADAMTS-13 aktivitesi grubu arasında CRP seviyelerinde anlamlı bir fark bulunmuş ve ADAMTS-13 düzeyi yüksek olanların CRP düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu da ADAMTS-13'teki düşüşün inflamatuvar yanıtlar ile ilişkili olabileceğini gösterir (226). Çalışmamızda da yapılan korelasyon analizi ile Behçet hastalarında hs-CRP ile ADAMTS-13 arasında negatif korelasyon bulunması da (Tablo 4.9) bunu doğrulamakta ve literatürdeki ADAMTS-13'ün inflamasyon üzerindeki etkisiyle uyushmaktadır. Ayrıca hastalığın aktif döneminde olan Behçet hastalarında inflamasyon daha şiddetli seyreder. Çalışmamızda da bu değerlendirmeyi destekler

nitelikte, inflamasyonun arttığı aktif dönemde olan hastalarda ADAMTS-13 düzeyleri, inflamasyonun azaldığı remisyon dönemindeki düzeylerden anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.6). Bu veriden hareketle de aktif dönemde mevcut inflamasyonu baskılamak için ADAMTS-13 daha fazla kullanıldığı için dönemsel olarak seviyelerinin düşmüş olabileceğini düşünüyoruz.

Bunlar dışında korelasyon analizinde Behçet hastalarında ADAMTS-13, hs-CRP ile negatif korelasyonu dışında, vitamin D ile de pozitif korele bulundu (Tablo 4.9). Kalsiyum homeostazı ve kemik mineralizasyonundaki iyi bilinen merkezi rolüne ek olarak, vitamin D'nin, bağışıklık hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve fonksiyonlarını düzenleyen bağışıklık modüle edici ajan olduğu ve eksikliğinin endotel disfonksiyon ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (227–229). Vitamin D takviyesi ile kısa vadede endotel fonksiyonunda önemli gelişmeler gözlenmediğini bildirilen çalışma olmakla birlikte (229), vitamin D tedavisiyle endotel aracılı vasküler yanıtların iyileştirildiğini bildiren çalışma da vardır (228). Kronik inflamasyon olarak adlandırılan uzun süreli inflamasyonun doku hasarına neden olduğu bilinmektedir ve bu da endotel disfonksiyon ile ilişkilidir. NF- κ B yolunun, proinflamatuvar aracılı endotel disfonksiyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Endotel disfonksiyon, güçlü bir endotele bağımlı vazodilatatör olan NO'nin azalmış biyoyararlanımı ile karakterize edilir. Endotel hücrelerinde vitamin D, endotelial eNOS aktivitesine aracılık ederek NO sentezini düzenler. Çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarda, NF- κ B yolunun aktivasyonunun yanı sıra TNF- α , IL-6 ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin endotel fonksiyonu üzerinde zararlı etkiler gösterdiği gösterilmiştir. Vitamin D'nin NF- κ B aktivitesini ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu baskıladığı gösterildiğinden, vitamin D'nin antiinflamatuvar özellikleri, endotelial fonksiyon üzerindeki inflamasyonunun zarar verici etkisini de iyileştirmektedir (230). Vitamin D'nin inflamatuvar sitokinlerin vasküler sistem üzerindeki bu etkisini lökosit adezyonunu teşvik ederek modüle ettiği görülmüştür (231). Yapılan çalışmalardan elde edilen birçok deneysel ve klinik veri, vitamin D'nin birçok otoimmün hastalığın patogenezinde yer alan güçlü çevresel faktörlerden biri olduğu gerçeğini desteklemekte ve deneysel modellerle vitamin D'nin önemli antiinflamatuvar etkisini göstermektedir. Birkaç çalışma Behçet hastalığında da vitamin D eksikliğini ortaya koymuştur fakat şu anda Behçet hastalarında vitamin D'nin antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkisini gösteren az sayıda rapor bulunmaktadır (227). Diğer taraftan hemodiyaliz tedavisi gören diyabetik hastalarda vitamin D düzeylerinin vWF ve

ADAMTS-13 üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada vWF seviyesi ve ADAMTS-13 aktivitesinin vitamin D'den etkilenmediği bununla birlikte, vitamin D < 25 nmol/L olan hastalarda CRP ve vWF seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bu da vitamin D eksikliğinin hemodiyaliz hastalarında inflamatuvar duruma ve endotel disfonksiyona katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (232). Bir başka çalışmada, diyabetik benzeri bir ortama maruz kalan insan umbilikal ven endotel hücreleri (HUVEC)'nde ADAMTS-13 aktivitesinde vitamin D'nin rolü değerlendirilmiş, ADAMTS-13'ün vitamin D ile normalleştirilebileceği ve bunun da hiper pıhtılaşabilirliğin iyileşmesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. Ayrıca vitamin D'nin endotel proliferasyonunu inhibe eden, anjiyogenezi körelten, kardiyoprotektif bir ajan olduğu da vurgulanmıştır (233). Yapılan bir metaanaliz çalışmasında da, metabolik sendromu ve ilgili bozuklukları olan hastalara vitamin D takviyesinin vWF'de bir iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir (234). Bu iyileşmenin de yine vitamin D'nin ADAMTS-13 üzerindeki etkiye bağlı olarak dolaylı yoldan gerçekleştiği söylenebilir. Bizim çalışmamızda da ADAMTS-13 ile vitamin D arasındaki pozitif korelasyon, vitamin D'nin ADAMTS-13 üzerinde normalleşmeye katkı sağladığını gösteren literatür verileriyle (233) uyumludur. Çalışmamızda vitamin D, steroid kullanımından bağımsız olarak veya steroid kullanımıyla sinerjik etki göstererek ADAMTS-13 üzerinde up-regule edici etki göstermiş olabilir.

Çalışmamızda hastalığın aktivite durumunu yansıtan skor olan BSAS da değerlendirildi. CRP, ESR, TNF-a, IL-6 gibi belirteçlerin yüksek seviyelerinin Behçet hastalığına duyarlı ancak spesifik olmadığı belirtilmiştir (1). Fakat diğer taraftan hs-CRP ve ESR gibi belirteçlerin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar da vardır. Bunlar dışında fibrinojen bir akut faz proteini olduğundan, hastalardaki yüksek fibrinojen seviyelerinin de tıpkı hs-CRP ve ESR gibi hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (117). Çalışmamızda BSAS değerinin, ADAMTS-13 ile negatif korele iken; fibrinojen, ESR ve CRP ile pozitif korele bulunması da (Tablo 4.14) yine ADAMTS-13'ün hastalığın aktivite durumunu göstermede de bir belirteç olabileceğini göstermekte, ayrıca ADAMTS-13'ün inflamasyon üzerindeki baskılayıcı etkisini bir başka yoldan desteklemektedir. Ayrıca BSAS değerinin tüm Behçet hastaları dışında vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında da ESR ile anlamlı pozitif yönlü, ADAMTS-13 ile anlamlı negatif yönlü korele bulunması (Tablo 4.14), Behçet hastalarında vasküler tutulum durumunda hastalık aktivitesinde ADAMTS-13'ün etkisinin olduğunu göstermektedir.

ADAMTS-13 tarafından düzenlenen, multimerik boyutuna ve yapışkan özelliklerine bağlı olarak farklı işlev gören bir molekül olan (207), aynı zamanda endotel hasarının belirteci olan vWF'nin yükselen düzeyleri, trombosit agregasyonunu artırabilir, intravasküler fibrin birikimine katkıda bulunabilir (235). Bu yönüyle vasküler hasarın boyutu hakkında bilgi verebilir veya endotel hasarının tutarlı bir göstergesi olan trombosit aktivasyonunu yansıtabilir (236). Vaskülitte yüksek vWF:Ag düzeylerinin belirlendiği ilk çalışma Kahaleh ve ark. tarafından yapılmış; sklerodermalı hastalarda ve Raynaud fenomeni olan hastalarda artmış vWF aktivitesi ve FVIII/vWF oranı gözlenmiştir ve artan vWF aktivitesinin sebebi vasküler hasara bağlanmıştır (237). Bunun dışında Behçet hastalarında da vWF düzeyleri değerlendirilmiş ve birçok çalışmada hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek vWF düzeyleri olduğu bulunmuştur (37, 42, 43, 86, 90, 238). Behçet hastalığı vakalarında da yüksek vWF seviyeleri gözlenmesinin, vasküler endotelin kronik pertürbasyonu ve stimülasyonunun bir sonucu olabileceği belirtilmiştir (236). Çalışmamızda vWF düzeyleri Behçet hastalarında kontrol grubuna göre miktar yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.2). Bu durum steroid kullanımına bağlı olarak yükselen ADAMTS-13 düzeylerine bağlı olabilir. Artan tromboz eğilimi, steroid tedavisinin sıklıkla kullanıldığı kollajen hastalıkları, malign hematolojik bozukluklar ve nefroz gibi birçok hastalığın karakteristik bir özelliğidir (239). Kortikosteroidler, bu hastalıklar dışında inflamatuvar hastalıkları olan hastalarda da venöz tromboembolizm ile ilişkili bulunmuştur. Fakat trombotik riskin, altta yatan hastalıkların inflamasyonu tarafından mı indüklendiği yoksa kortikosteroidlerin mi protrombotik etkiye sahip olduğu açık değildir (240). Steroid kullanımının plazma vWF seviyeleri üzerindeki etkilerini araştıran ilk plasebo kontrollü çalışmada yüksek doz steroid, vWF'yi artırmıştır. Bu durumun oluşumunda olası altta yatan mekanizmanın, vWF-mRNA transkripsiyonunun steroid tarafından indüklenen bir up-regülasyonu olabileceği belirtilmiştir. Bu durum, yüksek doz glukokortikoidlerin hemostazı artırabileceğini gösterir ki bunun belli koşullarda faydalı olabileceği; ancak trombosit aktivasyonunu ve vWF'ye bağlı trombozu artırarak olumsuz vasküler olaylara da katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (241). Bu konuyla ilgili yapılan daha sonraki çalışmalarda da steroid tedavisinin, D-dimer, vWF ve doku plazminojen aktivatörü gibi dolaşımdaki endotelial fonksiyon belirteçleri üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı sonucu elde edilmekle birlikte (242, 243); sağlıklı gönüllülerde ve romatolojik bozukluğu olan hastalarda, steroid tedavisini takiben vWF:Ag'de eş zamanlı artışların olduğunu gösteren araştırmalar da vardır (239, 244). Akut Lenfoblastik Lösemili çocuklarla ilgili olarak yapılan bir

çalışmada hastalara steroid tedavisi verilmesi sonucunda, benzer çalışmaların aksine vWF düzeylerinin azaldığı görülmüştür ve bunun sebebi olarak sadece 3 günlük steroid tedavisi sonrası değerlendirme yapılmış olması gösterilmiş, bu nedenle steroidlerin hemostatik etkilerinin tam olarak gelişmemiş olabileceği ihtimali belirtilmiştir (245). Farklı bir çalışmada 10 günlük bir prednizolon kürünün (0.5 mg kg 1 gün 1), sağlıklı deneklerde prokoagülan bir durumu indüklediği görülmüştür. Bu, oral kortikosteroid tedavisinin, özellikle alevlenmeler sırasında, inflamatuvar hastalıkları olan hastalarda bildirilen tromboembolik riske katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (240). Çalışmamızda ADAMTS-13'ün steroid etkisiyle artması, vWF pretolizinin de artışına, dolayısıyla endotel hasarına sebep olacak ULvWF birikiminin önüne geçmiş olabilir. Fakat diğer taraftan, kullanılan ilaçların vWF ile olan ilişkisi sorgulandığında, steroid tedavisini takiben vWF düzeylerinde artışın görüldüğü çalışmalara (239,244) benzer şekilde steroid kullanmayan hastalara göre kullananlarda vWF düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.8). Çalışmamızda steroidlerin hem vWF üzerinde hem de ADAMTS-13 üzerinde artırıcı etki yapmış olması (Tablo 4.8), vWF'nin hastalar ve sağlıklı kontroller arasında; vasküler ve non-vasküler hasta grupları arasında; aktif ve remisyon dönemindeki hastalar arasında anlamlı bir fark çıkmamasına sebep olmuş olabilir. Çünkü steroidin etkisiyle vWF bir taraftan up-regüle olurken, diğer taraftan yine steroidin olası etkisiyle artan ADAMTS-13'ün proteolitik etkisine uğrayarak down-regüle olmuş olabilir.

Behçet hastalarında vasküler tutulumda vWF etkisini değerlendiren çalışmalarda da birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Demirer ve ark. vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında vWF düzeylerinin, hem vasküler tutulumu olmayan hastalara göre, hem de sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (55). Beyan ve ark. ise vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek vWF seviyeleri bulmuş iken; vasküler ve non-vasküler hastaların vWF düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (90). Navarro ve ark.'nın çalışmasında Behçet hastalarında vWF düzeyleri hastalara göre anlamlı olarak yüksek iken; trombozlu grubun vWF düzeyleri trombozsuz grubun düzeylerine göre bir miktar yüksek çıksa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (37). Alkaabi ve ark. Behçet hastalarında vWF düzeylerini, kontrol grubunun vWF düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek bulsa da, trombozlu ve trombozsuz hastaların vWF düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (42). Tüfek de çalışmasında vWF değerlerini Behçet hasta grubunda daha yüksek bulmuştur. Behçet hasta grubunda vasküler tutulumlu

ve non-vasküler tutulumlu hastaların vWF değerlerinin karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum yüksek vWF düzeyinin endotel hasarının göstergesi olabileceği, fakat trombozun kesin göstergesi olamayacağı şeklinde yorumlanmıştır (209). Çalışmamızda Beyan ve ark., Navarro ve ark. ile Tüfek'in çalışmasına benzer şekilde vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarında vWF düzeyleri kontrol grubuna göre miktar yüksek olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.4). UL-vWF'yi parçalayan ve onu dolaşımda daha küçük, daha az aktif vWF multimerlerine dönüştüren bir proteaz olan ADAMTS-13'deki azalma, ULvWF'nin kalıcılığı ve mikrovasküler trombüs oluşumuna yol açar, bu da mikrovasküler iskemi ve organ yetmezliği ile sonuçlanır (207). Çalışmamızda vasküler tutulumlu grupta vWF düzeylerinin non-vasküler tutulumu göre bir miktar yüksek çıkması istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da endotel hasarın göstergesi olarak kabul edilebilir ama sonuçlarımıza göre tromboz açısından vWF'nin prediktif bir değerinin olduğu söylenemez. Çalışmamızda vasküler tutulum ve non-vasküler tutulum grupları arasında vWF düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasının diğer olası sebebi ADAMTS-13'ün de bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemesinden kaynaklı olabilir. vWF ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren Özorun ve ark. aktif dönemde olan Behçet hastalarında vWF düzeylerinin inaktif dönemde olan hastalarinkinden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu buldu (86). Direskenli ve ark. ise vWF'nin hastalık aktivitesi ile ilişkili olup olmadığını değerlendirdiğinde, elde ettiği verilere göre vWF'nin hastalık aktivitesi ile herhangi bir ilişkisi olmadığını bildirdi (238). Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde, aktif dönemde ve remisyon döneminde olan hastalarda vWF düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığından (Tablo 4.6), vWF düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki olmadığı söylenebilir. Ayrıca, aktif Behçet hastalarında yüksek plazma vWF düzeylerinin varlığı, vaskülit ile birlikte endotelial dejenerasyonu düşündürür, ancak buna yol açmış olabilecek ihtimallerin çokluğundan kaynaklanan geniş bir örtüşme nedeniyle aktif hastalıkta artan vWF seviyelerinin tanısal özgüllüğü veya prediktif değerinin olmadığı belirtilmiştir (86).

Dolaşımdaki vWF'de artışla ilgili olarak iki mekanizmanın buna yol açabileceği öne sürülmüştür: Biri akut inflamatuvar reaksiyonlarla ilişkili olarak akut faz yanıtı sırasında geçici bir yükselme; diğeri, endotel hasara bağlı vasküler tutulumu sahip hastalıklarda vWF'de sürekli artışlar olmasıdır (246). Trombosit aktive edici özelliklere ek olarak, vWF endotel hücrelerine lökosit yapışmasını destekler ve vWF multimerleri

kompleman kaskadının aktivasyonu için geniş yüzeyler sağlar, böylece hemostaz ile inflamasyonu doğrudan ilişkilendirir. Bu bakımdan bir akut faz reaktanı olan vWF'nin, inflamatuvar durumlarda salınımı artar. Plazma seviyeleri genellikle sistemik inflamasyonun derecesi ile ilişkilidir. İnflamasyonla tetiklenen substrat kaynağı yani vWF artışı, enzimin preteolitik kapasitesini aştığında ise ADAMTS-13 eksikliği oluşacağı belirtilmiştir (247). İnflamatuvar hastalıklar ve bunu takip eden hastalık alevlenmeleri genellikle kortikosteroidlerle tedavi edilir (240). Glukokortikoidler, çeşitli hücrelerde farklı transkripsiyonel yolları inhibe eden birçok proinflamatuvar proteinin uyarana bağlı ifadesini baskılar ve çalışmalar, steroidlerin kardiyopulmoner bypassın neden olduğu proinflamatuvar reaksiyonu azaltabildiğini göstermiştir. Metilprednizolonun koagülasyon fonksiyonu üzerindeki etkilerini değerlendiren bu çalışmada steroid tedavisinin antiinflamatuvar etkilerinin proinflamatuvar sitokinlerde önemli bir azalma ile gösterildiği ancak koagülasyon sistemi üzerindeki etkilerinin bilinmediği belirtilmiştir (248). Behçet hastalığı da zaman zaman steroid tedavisine gerek duyulan inflamatuvar bir hastalıktır. Çalışmamızda da vWF düzeyleri bakımından hem tüm Behçet hastaları hem vasküler tutulumu sahip Behçet hastaları hem de aktif dönemde olan Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.2, Tablo 4.4 ve Tablo 4.6). Buradan hareketle steroid kullanımıyla inflamasyon baskılandığı için, inflamasyonla tetiklenen vWF'de de artış olmamış ve bu nedenle hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre bir miktar düzey yüksekliği olsa da ikisi arasında anlamlı bir fark bulunamamış olabilir. Bu durum "O halde ADAMTS-13 düzeyleri neden hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulundu?" sorusunu akla getirmektedir. Bu durumun sebebi, vWF'deki artışların ADAMTS-13'ün müdahalesini gerektirecek kadar fazla olmaması ve dolayısıyla vWF yıkımı için ADAMTS-13'ün kullanımına gerek kalmaması olabilir. Ayrıca ciddi ADAMTS-13 eksikliğinin trombosit tüketimi ile sonuçlandığı ve kaynağından bağımsız olan inflamatuvar konakçı yanıtının şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (249). Bu da yine steroid kullanımıyla baskılanan inflamatuvar durumda vWF'nin artmayışı ve ADAMTS-13 de kullanılmadığı için düzeylerinin yüksek çıkması durumuyla örtüşen bulgulardır. Aynı zamanda vWF'nin inflamasyonla ilişkili olarak, akut faz yanıtı sırasında artıyor olabileceği durumu değerlendirildiğinde, çalışmamızda vWF ile herhangi bir inflamasyon belirteci arasında korelasyon yoktu. Bu durum steroid tedavisi alımına bağlı olarak inflamasyonun baskılanmasından, dolayısıyla inflamasyon kaynaklı endotel hasarının azalmış olmasından kaynaklanmış olabilir ve ADAMTS-13 artışının da bunda katkısı olduğu

söylenbilir. Trombosit açısından zengin plazma üzerinde yapılan in vitro deneyler, inflamasyonun erken bir aşamasında aktive lökositlerden ve endotel hücrelerinden salınan inflamatuvar sitokinlerin, ULvWF multimer dizilerinin sentezini uyardığı ve aynı anda bölünmelerini inhibe ettiğini göstermiştir (250). Buradan hareketle de yine çalışmamızda, steroid kullanımıyla inflamasyon baskılandığından, inflamatuvar sitokinlerin sentezi uyarılmıyor, dolayısıyla inflamasyonla tetiklenen vWF’de artış olmuyor, ortamda parçalanması gereken vWF olmayınca da ADAMTS-13 kullanılmadığından düzeyi yüksek kalıyor olabilir. Bu bulgu, ADAMTS-13’ün de steroid kullanımıyla artarak, vWF üzerindeki proteolitik etkiyle vWF düzeylerinin azalacağı beklentisine ters düşmektedir. Fakat diğer taraftan da vWF ile ADAMTS-13 arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı (Tablo 4.9, Tablo 4.10 ve Tablo 4.11). Bu durum çalışmamızda ADAMTS-13’ün antijen düzeylerinin ölçülmesiyle ilgili bir durum olabilir. Plazmada ne kadar ADAMTS-13 antijeni olduğu değil, aktif olan ne kadar ADAMTS-13 olduğu, yani ADAMTS-13 aktivite düzeyi belirlenebilseydi, belki bu sorulara daha net cevap verilebilirdi. Buna göre bizim çalışmamızda vWF düzeylerinde hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamasa da Behçet hastalarında bir miktar yüksek vWF seviyeleri gözlenmesi, vasküler endotelin uyarılmasının bir sonucu olabilir, inflamasyona bağlı akut faz yanıtıyla ilgili olabilir, farklı hastalık aktivite durumlarından kaynaklanabilir veya çok faktörlü olabilir.

Trombogenez ve aterogenez ile yakından ilişkili diğer bir faktör Lp(a)’dır. Lp(a)’nın protrombotik etkilerinin, Lp(a)’ya özgü bir molekül olan apo(a)’nın fibrinolizin azalmasına neden olan plazminojen ile benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (251). Lp(a)’nın endotel fonksiyonu üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu ve endotel hücreleri tarafından doku plazminojen aktivatör inhibitörü üretimini indüklediği gösterilmiştir. Yapısal olarak LDL ile benzerlik gösteren Lp(a)’nın yüksek serum düzeylerinin, endotel yüzeyinde, plazminojen-plazmin dönüşüm sürecini engelleyebileceği ve azalmış plazmin üretiminin ve pıhtı erimesinin zayıflamasıyla sonuçlanabileceği in vitro çalışmalar yoluyla da bildirilmiştir. Artan plazma Lp(a) seviyeleri bu nedenle artan tromboz riski ile ilişkili bulunmuştur (117, 119, 252). Behçet hastalarında da Lp(a) düzeyi sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş; Lp(a)’nın artriküler, oküler, nörolojik bulgular ve cilt bulgularıyla ilişkili olduğu belirtilmiş ve bunun vasküler belirtilerle de alakalı olabileceği vurgulanmıştır (114). Esmat ve ark.’nın Behçet hastalarında aterojenik ve trombojenik süreçlerde yer alan Lp(a) düzeylerini değerlendirildiği çalışmada da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Behçet

hastalarında önemli ölçüde daha yüksek serum Lp(a) konsantrasyonları bulunmuştur. Ayrıca vasküler komplikasyonları olan hastalarda da önemli ölçüde daha yüksek serum Lp(a) seviyeleri gözlenmiş ve artan serum Lp(a) konsantrasyonunun, Behçet hastalığında vasküler komplikasyon insidansının artmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (119). Çalışmamızda bu iki çalışmaya benzer şekilde hastalarda, sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksek Lp(a) düzeyleri bulunmuştur (Tablo 4.2). Fakat Esmat ve arkadaşlarının çalışmasının aksine vasküler ve non-vasküler hasta grubunda Lp(a) bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 4.4). Bir başka çalışmada ise Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek Lp(a) seviyeleri gözlenirse de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış, fakat vasküler ve non-vasküler hasta grupları arasında, çalışmamıza benzer şekilde, Lp(a) bakımından anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (116). Behçet hastalığında hastalık aktivitesinde Lp(a)'nın bir gösterge olup olmayacağının araştırıldığı ve Lp(a)'nın inaktif hastalarda trombotik komplikasyonlarla ilişkisini değerlendiren çalışmada ise, Lp(a) aktif hastalarda inaktif hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Lp(a) düzeyleri ile trombotik sekel arasında ise ilişki bulunamamıştır (115). Yapılmış bir başka çalışmada da remisyon dönemindeki hastaların plazma Lp(a) konsantrasyonları, aktif dönemdeki hastaların Lp(a) konsantrasyonundan daha düşük bulunmuştur (117). Çalışmamızda bu çalışmaların sonuçlarıyla benzer şekilde aktif dönemde olan hastaların Lp(a) düzeyi, remisyon döneminde olan hastaların Lp(a) düzeyinden anlamlı olarak daha yüksek bulundu ve vasküler ve non-vasküler grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.6 ve Tablo 4.4). Hem tüm hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre, hem de aktif dönemdeki hastalarda remisyon dönemindeki hastalara göre anlamlı olarak yüksek Lp(a) düzeyleri bulunması Behçet hastalığında yüksek plazma Lp(a) seviyelerinin hastalık aktivitesinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Vasküler ve non-vasküler hasta grubunda Lp(a) düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı sonucuna göre, Lp(a)'nın trombotik risk veya vasküler tutulumla ilişkisi yok görünmektedir. Behçet hastalarındaki yüksek plazma Lp(a) düzeyleri, bu parametrenin azalmış fibrinolitik aktiviteye katkıda bulunan bir faktör olabileceğini düşündürse de, artan Lp(a)'nın bu azalmış aktivitenin gelişiminde benzersiz bir rolü olma olasılığının düşük olduğu söylenebilir ve tanımlanamayan diğer faktörlerin de bu süreçte önemli bir rolü olabilir. Çünkü, plazma Lp(a) seviyeleri üzerinde, östrojenler, testosteron, büyüme hormonu, tiroid fonksiyonu, böbrek yetmezliği, peroksizomal bozukluklar, alkol tüketimi, nikotinik asit, aspirin, koenzim Q10, lipoprotein aferez, proprotein dönüştürücü

subtlisin/keksintip 9 (PCSK9) inhibisyonu ve HIV-1 proteaz inhibitörleri gibi genetik olmayan birçok ek faktörün etkisinin olduğu belirtilmiştir (253). Lp(a)'nın trombotik risk faktörü olarak tanımlanmasına rağmen çalışmamızda vasküler ve non-vasküler grup arasında Lp(a) düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamasının sebebi bu faktörlerden birine veya birkaçına bağlı olarak gelişmiş olabilir.

Hemodiyaliz hastalarında Lp(a) ve hiper pıhtılaşma arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, Lp(a) ve trombotik bir diğer belirteç olan vWF arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (254). Hipertansiyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hipertansif hastalarda Lp(a) seviyelerinde de önemli artışlar olsa da, Lp(a) ile kan basıncı, pıhtılaşma veya fibrinolitik parametreler arasında bir korelasyon bulunamamıştır (251). Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek Lp(a) düzeyleri gözlenen bir çalışmada, hastalarda Lp(a)'nın fibrinolizis üzerindeki etkilerinin ve Lp(a) ile hemostatik değişkenler arasındaki ilişkilerin de incelenmesi gerektiği belirtilmiştir (117). Çalışmamızda Lp(a)'nın hemostatik değişkenlerden D-dimer ve fibrinojen ile herhangi bir korelasyonu yokken, Lp(a) ile vWF arasında hem tüm hastalarda hem de vasküler tutulumu sahip hastalarda negatif korelasyon bulundu (Tablo 4.9, Tablo 4.10). Fakat aktif dönemde olan hastalarda vWF ile Lp(a) arasında bir korelasyon yoktu (Tablo 4.11). Bu durum steroid kullanımı gibi antiinflamatuvar ilaç kullanımı ile azalmış inflamasyon ve hemostaz ile ilişkili olabilir. Aktif dönemde olan hastalarda inflamasyon daha ön planda olduğundan, inflamasyon varlığında steroid kullanımıyla baskılanıp, steroidin ADAMTS-13'ü artırıcı etkisiyle vWF üzerinde azaltıcı etki göstermiş olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca vWF:Ag plazma seviyelerinin yaş, postmenopozal dönem, fiziksel egzersiz ve stres gibi faktörlerden etkilendiği belirtilmiştir (255). vWF düzeylerini etkileyen bu faktörlerden biri veya birkaçına bağlı olarak düzeylerinin değişebileceğinin de göz önünde bulundurulması gerekir. Artmış homosistein ve serum Lp(a) düzeylerinin iskemik inme ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ve homosistein ve Lp(a) seviyeleri arasında önemli bir pozitif korelasyon olduğu bulundu. Yüksek homosistein seviyeleri, iskemik inmede Lp(a)'nın toksisitesini modüle edebilir (256). Metabolik sendromlu Türk hastalarda plazma homosistein ve Lp(a) düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada total homosistein ve Lp(a) düzeyleri metabolik sendromlu grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunsada kısmi korelasyonda, HCY ve Lp(a) birbiriyle ilişkili değildi (257). Çalışmamızda ise Lp(a) ile HCY arasında tüm Behçet hastaları ve aktif dönemde olan Behçet hastaları arasında negatif korelasyon vardı (Tablo 4.9 ve Tablo 4.11). Lp(a) da

pretrombotik ve preaterojenik özellikleriyle bilinmesiyle birlikte, çalışmamızda bu duruma ters olan vWF ve HCY ile negatif korelasyonu Lp(a) düzeylerini etkileyebilecek apo(a)'ya benzerliğinden kaynaklanan karmaşık yapısı, plazmada kalış süresi, katabolik hızı, yapısındaki apo(a) bileşeninin izoformu gibi değişkenlerle de ilgili olabilir.

Plazma Lp(a) seviyeleri büyük ölçüde genetik temele göre belirlense de birçok faktörün plazma seviyelerine müdahale ettiği bildirilmiştir. İnflamasyon bu faktörlerden biridir ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına yol açan proaterojenik ve protrombotik değişiklikleri teşvik ettiğine inanılmaktadır. İnflamasyonun plazma Lp(a) seviyelerine olumlu veya olumsuz müdahale edebileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır (253). İnflamasyon, lipoprotein ve vasküler endotelial yapı ve fonksiyonların aterojenezi destekleyecek şekilde değişmesine neden olur ve serumdaki aterojenik proteinlerin konsantrasyonunu artırır. Lp(a) aynı zamanda bir akut faz proteini olarak tanımlanmaktadır ve akut faz reaktanları ile önemli ölçüde ilişkili olduğu belirtilmiştir (258). Akut miyokard infarktüsü gibi akut hastalık durumlarında plazma Lp(a) düzeylerinde geçici artışlar bulunmuştur ki bu da Lp(a)'nın bir akut faz reaktanı olarak rolünü desteklemektedir. Plazma Lp(a) seviyeleri büyük ölçüde genetik faktörler tarafından belirlense de inflamasyonun Lp(a) ile etkileşime girebileceği ortaya konulmuştur. İnflamasyona Lp(a) tepkisi ikiye ayrılır (259). Bazı durumlarda inflamasyon plazma Lp(a) düzeylerinin pozitif bir modülatörü olarak görünse de ek kofaktörlerin Lp(a) ekspresyonu ve plazma düzeylerine müdahale etmesi olasıdır. Bu bağlamda, apo(a) gen ekspresyonunu inhibe eden (örn. TGF- β) veya stimüle eden (örn. IL-6) sitokinlerin akut faz tepkisine sıralı katılımı, plazma Lp(a) seviyeleri üzerinde düzenleyici bir rol oynayabilir. Birlikte ele alındığında, bu veriler, in vitro Lp(a) ekspresyonunu ve in vivo plazma seviyelerini modüle etmede inflamasyonun ikili bir rolü olduğunu göstermektedir (253, 260). İnflamasyon ve Lp(a) arasındaki karmaşık ilişki, Lp(a)'nın çok sayıda proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu destekleyebileceğini ve inflamatuvar hücrelerin arter duvarına invazyonu ve endoteli, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ile sonuçlanan aktif bir duruma geçmesine neden olabileceğini düşündürmektedir. Bu tablodan, artan plazma Lp(a) düzeyleri ile inflamasyonun bir arada bulunabileceği ve birlikte bulunmalarının hem fonksiyonel hem de yapısal düzeyde endotel bütünlüğü üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabileceği ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, inflamasyon ve Lp(a)'nın zararlı düeti, fizyolojik endotelial onarım tepkisine müdahale edebilir, böylece endotelial bütünlük kaybını ve koruyucu fonksiyonları daha da artırabilir (253). Çalışmalarda Lp(a) Behçet hastalarında, ESR gibi akut faz reaktanları

ile anlamlı korelasyonlar göstermiştir. Bu nedenle, plazma Lp(a) düzeylerindeki dalgalanmaların hastalık aktivitesi ile Behçet hastalarında trombojenik komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır (117). Lp(a)'yı ateroskleroza bağlayan kesin mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamış olsa da, Lp(a)'nın arter duvarına girebildiğini, intimal kolesterol birikimini desteklediğini ve endotel hücre aktivasyonunu ve vasküler duvar inflamasyonunu uyardığını gösteren yeterli kanıt vardır (261). Fakat çalışmamızda Lp(a)'nın herhangi bir inflamasyon belirteciyle ya da akut faz proteiniyle korelasyonu yoktu. Bunun sebebi çalışmamızda yer alan hastaların Behçet hastalığı tanısı alıp, belli bir süre tedavi almış olan hastalardan oluşması olabilir. Behçet hastalığı, inflamatuvar bir hastalık olduğu ve tedavisinde de antiinflamatuvar ilaçlardan yararlandığı için, çalışmada yer alan hastaların kullandığı anti-TNF- α ajanları ve kullanılan diğer antiinflamatuvar ilaçlar, inflamasyonu yatıştırıcı etki yapmış, böylelikle inflamasyonun ve Lp(a) yüksekliğinin bir arada bulunmayışı ile endotel disfonksiyon üzerindeki olumsuz etkisi minimize edilmiş olabilir. Yine bu durum da çalışmamızın vasküler ve non-vasküler hasta grubu arasında Lp(a) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmayışının bir diğer sebebi olabilir. Çünkü Lp(a) geninde inflamatuvar yanıt elemanlarının mevcut olduğu belirtilmiştir. Birincil maymun hepatosit kültürlerinde, IL-6, IL-1 α / β , IL-4, IL-13, TGF- β ve TNF- α 'nın, Lp(a) gen ekspresyonunu modüle edebileceği gösterilmiştir. IL-6'nın plazma Lp(a) düzeylerini önemli ölçüde artırırken, diğer sitokinlerin Lp(a) sentezini 10 ng/mL'de %50 veya daha fazla inhibe ettiği ve en güçlü etkiyi TGF- β ve TNF- α 'nın sağladığı belirtilmiştir (253,260). İnflamasyonun plazma Lp(a) düzeylerini artırabileceğine dair yeterli kanıt olmasına rağmen, çift yönlü bir düzenleyici döngünün Lp(a) ve inflamasyonu içerdiğini düşündüren veriler ortaya çıkmıştır; bu nedenle, inflamasyonun plazma Lp(a) seviyeleri üzerinde ikili bir etkisi olduğunu gösteren kanıtlar, Lp(a)'nın çoğu durumda proinflamatuvar olabileceği, diğer durumlarda ise antiinflamatuvar etkiler sergileyebileceği gözlemleriyle bütünleştirilmiştir (253).

Bir tür fibrin yıkım ürünü olarak D-dimer, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu yansıtmak için en sık kullanılan göstergelerdendir (262). Aktif hastalığı ve DVT'si olan Behçet hastalarında yüksek D-dimer düzeylerini gösteren raporların aksine (136), Behçet hastalığında prokoagülan durum, endotel hasarı ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, aktif hastalığı ve DVT'si olan hastalarla sağlıklı kontroller arasında D-dimer düzeylerinde herhangi bir fark bulunamamıştır (65). Behçet

hastalarında trombojenik risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada yine D-dimer düzeyleri bakımından hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (117). Çalışmamızda da D-dimer düzeyleri bakımından hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.2); aynı zamanda vasküler ve non-vasküler hasta grubu ile, aktif dönem ve remisyon döneminde olan hastalar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.4, Tablo 4.6). Bu sonuç, hastalarımızda o dönemde veya yakın zamanda geçirilmiş tromboz öyküsünün olmamasına bağlı olabilir. Romatoid artritte plazma fibrinojen, D-dimer ve fibrin bozunma ürünü gibi pıhtılaşma ile ilgili göstergelerin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; hastalarda kontrol grubundan daha yüksek plazma fibrinojen, D-dimer düzeyleri gözlenmiştir. Plazma fibrinojen, D-dimer düzeyleri hastalarının aktif gruplarında da inaktif gruplara göre yüksek bulunmuştur (262). D-dimer ve diğer fibrin bozunma ürünlerinin, monosit aktivasyonunu teşvik ederek inflamatuvar sitokinlerin salınımını etkileyebileceği bildirilmiştir (263). Bu bulgulara benzer şekilde farklı bir çalışmada da D-dimer ile CRP ve ESR gibi hastalık aktivite parametreleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur (262). Farklı bir hasta grubu olarak Sjögren sendromlu hastalarla yapılan bir çalışmada da D-dimer düzeyleri ESR ve CRP ile anlamlı ilişkili bulunmuştur (264). Bu bulguları destekler nitelikte çalışmamızın korelasyon tabloları incelendiğinde, tüm Behçet hastalarında D-dimer düzeyleri; fibrinojen, hs-CRP, IL-6 ve ESR ile pozitif korele bulundu. Vasküler tutulumlu hasta grubunda da D-dimer düzeyleri, hs-CRP ile pozitif koreleydi (Tablo 4.9, Tablo 4.10). Aktif dönemdeki hastalarda ise D-dimer düzeyleri vWF, fibrinojen, hs-CRP, IL-6 ve ESR ile pozitif koreleydi (Tablo 4.11). Bu pozitif yönlü korelasyonlardan dolayı D-dimer hastalık aktivitesiyle ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda aktif dönemdeki hastaların BSAS değeri ile D-dimer arasında da pozitif yönlü bir korelasyon bulundu. Her ne kadar hasta gruplarıyla, sağlıklı kontrol grubu arasında D-dimer düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmasa da (Tablo 4.2, Tablo 4.4 ve Tablo 4.6), bu korelasyonlar D-dimer'in hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceğini destekleyen bir diğer bulgudur. Son çalışmalar, periprostetik eklem enfeksiyonu olan hastaların genellikle daha yüksek D-dimer seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca serum CRP ve ESR ile karşılaştırıldığında D-dimer'in periprostetik eklem enfeksiyonu tanısında daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (265). Farklı bir çalışmada Sjögren sendromunda D-dimer düzeyi hastalarda anlamlı olarak kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca D-dimer düzeyi yüksek olan hastalarda artriküler tutulumun daha

fazla olduğu belirtilmiştir (264). Bu çalışmayla benzer şekilde bizim çalışmamızda da artriküler tutulumu olan hastaların D-dimer düzeyleri, artriküler tutulumu olmayan hastaların düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4.13). Bu bulgu D-dimer'in, Behçet hastalarında artriküler tutulumda aktivite belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Yüksek plazma fibrin D-dimer düzeylerinin "normal" aralık içinde bile hem arteriyel trombotik olayların hem de postoperatif trombozun habercisi olduğunu gösteren hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada yüksek vWF seviyeleri ve intravasküler trombogenezin bir belirteci olan fibrin D-dimer arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Dolayısıyla bu bulgular, endotel hasarının veya işlev bozukluğunun bir belirteci olan vWF'nin, tromboembolik riskin patogenezinde bir rolü olduğunu düşündürmektedir (251). Kardiyovasküler hastalık kanıtı olmayan hemodiyaliz hastalarında inflamasyon, Lp(a) ve hiper pıhtılaşma arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, hastalarda IL-6 ile fibrinojen, D dimer ve vWF arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ve inflamatuvar yanıtın endotel disfonksiyonu ile bir arada bulunduğu şeklinde yorumlanmıştır (254, 266). Çalışmamızda aktif dönemde olan Behçet hastalarında literatürdeki bu verilerle uyumlu olarak vWF düzeyleri D-dimer ile pozitif korele bulundu (Tablo 4.11). Aktif dönemde ve remisyon döneminde olan hastalar arasında vWF düzeyleri arasında anlamlı bir fark çıkmamış olsa da aktif dönemde olan hastalarda vWF'nin D-dimer ile bu pozitif korelasyonu, vasküler tutulumu giden yolda bir rolü olduğunu düşündürmektedir. vWF'yi baskılayan ADAMTS-13' artıran faktörler azaldığında veya ortadan kalktığında ya da vWF düzeylerini azaltan diğer etkenler ortadan kalktığında belki de hastaları tromboza iten vWF yksekliliğine sebep olan risk mekanizmalarının n açılmış olacaktır. Ayrıca alışmamızda aktif dönemde olan Behçet hastalarında BSAS değerı D-dimer ile pozitif korele bulundu (Tablo 4.14). Behçet hastalarıyla ilgili yapılmış çalışmalardan birinde aktif hastalığı ve DVT'si olan Behçet hastalarında anlamlı olarak daha yüksek D-dimer düzeyleri bulunmuştur ve bu çalışmada hastalar tromboz durumunun akut ve kronikliğine göre de kategorize edilmiştir (136). Diğer taraftan Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında D-dimer'de herhangi bir istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamayan çalışma da vardır ki bu çalışmada herhangi bir kategorizasyon yapılmadan D-dimer düzeyleri incelenmiştir (65). Bu açıdan bizim çalışmamızda da BSAS değerinin aktif dönemde olan Behçet hastalarında D-dimer ile pozitif korele olması, D-dimer'in hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak arttığını ve

D-dimer yüksekliğinin hastalığın aktif dönemini yansıtan bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

Artan fibrinojen seviyelerinin de tıpkı D-dimer gibi prokoagülan durumunda rol oynayabileceği belirtilmiştir (40). Yapılmış bir çalışmada Behçet hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek fibrinojen seviyeleri gözlene de trombotik komplikasyon gelişen hastalardaki değerler kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (117). Bir başka çalışmada fibrinojen düzeyleri Behçet hastalarında ve özellikle damar tutulumu olanlarda kontrol grubuna göre biraz yüksek olsa da gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (55). Çalışmamızda da hem hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında hem de vasküler ve non-vasküler Behçet hasta grupları arasında fibrinojen düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.2 ve Tablo 4.4). Bu nedenle hastalardaki yüksek fibrinojen seviyelerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği ve fibrinojen bir akut faz reaktanı olduğu için yüksekliğinin mutlaka bir trombotik riske işaret etmeyeceği, hastalardaki inflamasyona yanıt olarak yükselmiş olabileceği düşünülebilir. Bunu destekler nitelikte sonuçlarımızda da aktif dönemde olan hastaların fibrinojen düzeyi, remisyon dönemindeki hastaların ve sağlıklı kontrollerin fibrinojen düzeylerine göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.6). Hastalarımızın %61.2'sinin aktif dönemde olduğu ve fibrinojenin bir akut faz reaktanı olduğu dikkate alındığında bu sonuç şaşırtıcı değildir. Fibrinojen reaktif bir proteindir ve bu durum aktif inflamatuvar süreçten kaynaklanıyor olabilir (55). Fibrinojen ayrıca klasik bir pozitif akut faz reaktan proteinidir ve yüksek seviyeleri eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) gibi akut faz yanıtının hematolojik ölçümlerinin yükselmesinde önemli bir rol oynar (124). Çalışmamızın korelasyon tabloları incelendiğinde hem tüm Behçet hastalarında hem de aktif dönemde olan Behçet hastalarında fibrinojen düzeyleri; D-dimer, hs-CRP, IL-6 ve ESR ile pozitif korele bulundu. Vasküler tutulumlu hasta grubunda da fibrinojen düzeyleri, hs-CRP, IL-6 ve ESR ile pozitif koreleydi. Bu pozitif yönlü korelasyonlardan dolayı Behçet hastalarında fibrinojenin hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceği söylenebilir. Ayrıca çalışmamızda aktif dönemdeki hastaların BSAS değeri ile fibrinojen düzeyleri arasında da pozitif yönlü bir korelasyon bulundu. Bu korelasyon da fibrinojenin hastalık aktivitesiyle ilişkili olabileceğini destekleyen bir diğer bulgudur. Bir çalışmada gut hastalarında, özellikle de aktif hastalığı olan gut hastalarında fibrinojenin yüksek oranda arttığı bulunmuştur (267). Çalışmamızda da artriküler tutulumu olan hastaların fibrinojen düzeyleri, artriküler tutulumu olmayan hastaların düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4.13). Bu bulgu fibrinojenin, Behçet hastalarında artriküler tutulumda

aktivite belirteci olabileceğini düşündürmektedir. İnflamasyon artışının monositleri ve nötrofilleri uyarması, dolayısıyla vasküler endotelial hücrelere zarar vermesi, buna bağlı olarak fibrinojen artışının gerçekleşmiş olması bu durumun oluşmasında olasıdır.

İn vitro çalışmalar, homosisteinin endotelial hücreler üzerinde prokoagulan bir etkisi olduğunu öne sürmüştür (268, 269). Metiyonin yüküne bağlı akut hiperhomosisteinemi, sağlıklı gönüllülerde pıhtılaşma aktivasyonunu veya vWF konsantrasyonunu artırmazken, aterosklerotik hastalığı olan hastalarda, homosistein ile pıhtılaşma aktivasyonu ve endotel hücre aktivasyonu belirteçleri arasında ilişki gözlenmiştir. Bu sonuçların, hafifçe yükselmiş homosisteinin pıhtılaşma sistemi aktivasyonu ve endotelial hücre aktivasyonu üzerinde doğrudan etkisine karşı kanıt sağladığı belirtilmiştir (270). Homosistein seviyeleri ile hemostatik/fibrinolitik sistem faktörleri arasındaki ilişkiyi, popülasyon temelli araştırmayı amaçlayan bir çalışmada da yine homosistein düzeyleri, vWF ile pozitif korele bulunmuştur (271). Behçet hastalığının HCY ile ilişkili aktivasyonunun ve endotelial toksisitenin mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da son yıllarda, HHCY'nin Behçet hastalığında venöz tromboz ve özellikle oküler tutulum için bağımsız bir risk faktörü olabileceği varsayılmaktadır. Behçet hastalarında HCY düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek HCY düzeyleri belirlenmiş, ayrıca HCY düzeyleri hastalık aktivitesiyle de korele bulunmuştur (151). Vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında serum HCY düzeyinin, sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek olduğunun gösterildiği çalışma (147) olmakla birlikte, vasküler tutulum durumunda HCY'nin herhangi bir etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (151, 272). Çalışmamızda ise HCY düzeyleri Behçet hastalarında kontrol grubundan daha yüksek olup, iki grup arasında bu parametre bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 4.2). Vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastaları arasında ise HCY düzeyleri arasında non-vasküler ile vasküler grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.4). Hastalığın aktif döneminde, remisyon döneminde olanlar ve kontrol grubu arasında da HCY düzeyleri bakımından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.6). Bu nedenle hastalardaki yüksek HCY düzeyleri, vasküler tutulumu tetikleyen veya hastalığın aktivite durumunu yansıtan Behçet hastalığına özgü bir anormallik olmaktan çok, bunun kronik inflamasyonla ilişkili bir durum olabileceğini düşündürmektedir.

Behçet hastalarında pıhtılaşma belirteçleri ve plazma homosistein düzeylerini inceleyen bir çalışmada vWF antijen seviyeleri, Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve tromboz hastalarında plazma

homosistein konsantrasyonları, plazma vWF seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu durum yüksek homosistein seviyelerinin, damar endotel hasarında ve hastalarının hiper pıhtılaşabilirliğinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (43). Çalışmamızda aktif dönemde olan Behçet hastalarında literatürdeki bu verilerle uyumlu olarak vWF düzeyleri HCY ile pozitif korele bulundu (Tablo 4.11). Homosistein ile fibrinojen, vWF ve D-dimer arasındaki ilişkiye dair bulgularımız, homosistein tarafından pıhtılaşma sisteminin aktivasyonunu gösteren deneysel çalışmaların sonuçlarıyla da (273, 274) uyumludur. Bu yönüyle vWF'nin aktif dönemdeki hastalarda D-dimer ile olduğu gibi HCY ile de pozitif korele olması (Tablo 4.11), HCY'nin de hastalık aktivitesini belirlemede belirleyici bir faktör olmasa da endotel disfonksiyonda etkisi olabileceğine işaret etmektedir. Tromboz veya göz tutulumu gibi komplikasyon riski daha yüksek olan Behçet hastalarına, agresif immünoşüpresif tedavi verilebilmektedir. Kronik inflamasyon ile birlikte alınan immünoşüpresif tedavinin, Behçet hastalarında artmış HCY seviyelerine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (275). Bir immünoşüpresif olan metotreksat ile tedavi edilen romatoid artritli hastalarda plazma HCY konsantrasyonlarında kalıcı bir artış gözlenmiştir, hatta ikinci bir immünoşüpresif kullanımı ile bu artış daha da fazla olmuştur. Bu durumun metilentetrahidrofolat redüktaz genindeki mutasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir (276). Çalışmamızda her ne kadar bir immünoşüpresif olan anti-TNF kullanan hasta sayısı az olsa da hastaların ilaç kullanım durumlarına bakıldığında anti-TNF kullananlarla kullanmayan hastalar arasında HCY düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olup, anti-TNF kullananlarda HCY düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksekti. Bu durum anti-TNF kullanımının homosistein metabolizması üzerinde bilinmeyen bir modülatör etkisi ile ilgili olabilir.

Behçet hastalığında hs-CRP'nin rolüne ilişkin literatür az olmakla birlikte hastalığın aktivitesini saptamak için önerilen parametrelerden biri de CRP'dir (168). Behçet hastalığında hastalık aktivitesinin bir belirteci olarak CRP'nin plazma konsantrasyonlarının inflamasyonu yansıttığı kabul edilir (275). CRP seviyeleri, inflamasyonlar, enfeksiyonlar ve maligniteler dahil olmak üzere çeşitli durumlarda da yükseldiği için CRP ve ESR, TNF- α , IL-6 gibi diğer belirteçlerin yüksek seviyelerinin Behçet hastalığına duyarlı ancak spesifik olmadığı belirtilmiştir (1). Bu nedenle inflamatuvar bir durumun belirlenmesinde iyi duyarlılığına rağmen, CRP'nin altta yatan nedeni ayırt etmede özgüllüğünün olmaması, belirli bir durumun teşhisinde veya değerlendirilmesinde klinik uygulamalarını sınırlamıştır (166). Çalışmamızın

inflamasyon belirteçlerinden hs-CRP düzeyleri bakımından Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark vardı ve hastalarda daha yüksekti (Tablo 4.2). Vasküler tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında da hem vasküler hem de non-vasküler hastalarda, hs-CRP düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti fakat vasküler ve non-vasküler grup arasında hs-CRP düzeyi bakımından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.4). Yapılan çalışmalarda tedavilerde kortikosteroidlerin, hastalık durumunu değiştirmeden CRP azaltma potansiyeline sahip olduğunun göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır (162, 165). Bu durumu dikkate alırsak kortikosteroid kullanımı olan 25 hasta, CRP düzeylerini etkilemiş olabilir ki buna rağmen hastalarda seviyeler sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. ESR, CRP ve diğer akut faz reaktanlarının Behçet hastalığının akut fazı ve/veya relapsları sırasında bazen yükselebileceği, ancak hastalık aktivitesi ile iyi korele olmadığı belirtilmiştir (2). Buna rağmen bazı çalışmalarda CRP ve ESR'nin Behçet hastalarında düşük özgüllük dezavantajına rağmen hastalık aktivitesini değerlendirebilen göstergeler olabileceği belirtilmiştir (277, 278). Hastalığın aktif döneminde olan hastalarda hs-CRP düzeyleri, hem remisyon döneminde olan hastalara göre, hem de kontrol grubuna göre daha yüksekti (Tablo 4.6) ve bu üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu nedenle, duyarlılığı az olsa da CRP düzeylerinin ölçümü ve takibi, Behçet hastalığının aktivitesinin ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Ayrıca çalışmamızda BSAS skoru ile hs-CRP ve ESR'nin pozitif korelasyonu da (Tablo 4.14) bu parametrelerin hastalık aktivitesini yansıtabilen bir gösterge olabileceğini destekleyen bir bulgudur.

Çalışmamızın bir diğer inflamasyon belirteci olan IL-6, Behçet hastalarında yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesiyle ilişkili bulunmuş, özellikle nörolojik tutulumu olan hastalarda IL-6 düzeylerinin yüksekliğine dikkat çekilmiştir (181–184). Çalışmamızda ise ne Behçet hastalarıyla kontrol grubu arasında, ne vasküler tutulumu sahip hastalar, non-vasküler tutulumlu hastalar ile kontrol grubu arasında ne de aktif dönemde olan hastalar, remisyon döneminde olan hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark vardı (Tablo 4.2, Tablo 4.4 ve Tablo 4.6). Bunun sebebinin IL-6'nın daha çok ilişkili bulunduğu bir tutulum grubu olan nörolojik tutulumu sahip hasta sayımızın az olması olabileceğini düşünmekteyiz.

Kolşisinin, miyokard infarktüsü, akut ve kronik koroner sendromlu hastalarda inflamatuvar biyobelirteç olan hs-CRP'yi etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (279, 280). Çalışmamızda ise Behçet hastalarında kolşisin kullananlarda hs-CRP düzeyleri,

kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4.8). Çalışmada ilaç kullanım durumu sorgulanmış olsa da doz düzeyi sorgulanmamıştır, fakat hastaların, hastalığın atak durumuna ve klinik seyrine göre farklı dozlarda kolşisin kullandığı bilinmektedir. Behçet hastalarında kolşisin kullananlarda hs-CRP düzeylerinin, kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olması kullanılan kolşisinin dozuyla ilgili olabilir çünkü düşük doz kolşisin kullanımının, standart doz kolşisin kullanımına göre CRP düzeylerini bir miktar yükselttiği gözlenmiştir (281). Yapılan bir araştırmada, üveitlerde artmış ESR ve CRP düzeyi gözlenmiş, romatizmal hastalıklarla ilişkili üveit vakalarında immünosüpresif tedaviye yanıt önemli ölçüde artmıştır (282). Araştırmamızın sonuçlarına göre de immünosüpresif (Imuran) kullanımına yanıt olarak hs-CRP, IL-6 ve ESR düzeyi kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 4.8). Bu da immünosüpresif tedavinin hedefiyle uyumlu bir sonuçtur. Yapılan korelasyon analizlerine göre de Behçet hastalarında hs-CRP ile D-dimer, fibrinojen ve IL-6, ESR arasında pozitif yönlü; vasküler tutulumu olan hastalarda hs-CRP ile D-dimer, IL-6 ve ESR arasında pozitif yönlü; aktif dönemde olan hastalarda ise hs-CRP ile D-dimer, fibrinojen, IL-6 ve ESR arasında anlamlı pozitif yönlü olarak bulunan ilişki (Tablo 4.9, Tablo 4.10 ve Tablo 4.11), hs-CRP'nin diğer akut faz reaktanlarıyla ve inflamasyon belirteçleriyle beklenildiği gibi uyum içinde olduğunu göstermektedir. Özellikle aktif dönemde olan hastalarda hs-CRP'nin IL-6 ve ESR ile pozitif korelasyonu dışında, fibrinojen ve D-dimer ile de pozitif korele olması (Tablo 4.11), bu koagülasyon parametrelerinin primer olarak olmasa da hastalığın aktivite durumunu yansıtmaya açısından fikir verebileceğini düşündürmektedir. Farklı üveit türlerinde hastaların aköz humor örneklerinde yapılan bir çalışmada IL-6 seviyelerinin HLA-B27 ilişkili üveitte daha yüksek olduğu gösterilmiştir (283). HLA-B27 ile ilişkili üveitin gözyaşı örneklerinde sitokin düzeylerini değerlendiren bir çalışmada da hastalığın aktif döneminde IL-6 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca IL-6'nın HLA-B27 ile ilişkili üveit hastalarında hastalık epizotları için varsayılan bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (284). Çalışmamızda da bu çalışmalardakine benzer şekilde oküler tutulumu olan Behçet hastalarının IL-6 düzeyleri, oküler tutulumu olmayan hastaların düzeylerinden anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4.13). Bu durum IL-6'nın oküler tutulumuna sahip Behçet hastalarında, hastalığın prognostik belirteci olarak klinik durumu yansıtan bir parametre olma ihtimalinin olduğunu göstermektedir. Bunlar dışında inflamasyon parametreleriyle ilgili olarak Behçet hastalarında artriküler tutulumu olan hastaların ESR düzeyi, artriküler tutulumu olmayan hastaların ESR düzeyinden anlamlı

olarak yüksek çıkmıştır (Tablo 4.13), ki bu da tutulumun doğasıyla uyumlu, beklenen bir bulgudur.

İn vitro çalışmalar, endotel hücreleri tarafından $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sentezinin, inflamatuvar sitokinler tarafından uyarıldığını ve lökosit adezyonunun yeni bir otokrin modülatörü olarak işlev görebileceğini göstermiştir. Endotel hücreleri bu nedenle $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün ekstrarenal sentezi için önemli bir yeni bölge olarak tanımlanmıştır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün artan endotelyal sentezinin, lökosit adezyonunu teşvik ederek damar sistemi üzerindeki inflamatuvar sitokinlerin etkilerini modüle etmek için lokal bir seviyede hareket edebileceği belirtilmiştir (231). Doğal vitamin D tedavisinin endotel aracılı vasküler yanıtları iyileştirdiğini gösteren deneysel çalışmalar da vardır (228). Vitamin D takviyesinin endotel aktivasyonu üzerindeki etkilerinin incelendiği bir meta analizinde, vitamin D takviyesi almanın vWF'yi önemli ölçüde iyileştirdiğini, ancak metabolik sendrom ve ilgili bozuklukları olan hastalarda endotelyal aktivasyonla ilgili diğer belirteçleri (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin ve endotelin) etkilemediği gösterilmiştir (234). Bu etkinin inflamasyon aracılı yollar üzerinden gerçekleşiyor olabileceği de tahmin edilmektedir. Ortaya çıkan kanıtlar, vitamin D'nin inflamasyonu modüle etmede önemli bir rol oynayabileceğini ve insanlarda optimal antiinflamatuvar yanıtı sürdürmek için kanda yeterli bir vitamin D seviyesinin çok önemli olduğunu göstermektedir. Vitamin D'nin NF- κ B aktivitesini ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu baskıladığı gösterildiğinden, vitamin D'nin antiinflamatuvar özelliklerinin, endotelyal fonksiyon üzerindeki inflamasyonun zarar verici etkisini iyileştireceği düşünülmektedir (230). Diğer taraftan literatürde az da olsa vitamin D düzeyi ve endotel işlevinin değerlendirilip vitamin D'nin endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmadığı çalışma da (böbrek nakli alıcılarında) vardır (285). Mevcut literatür verileriyle vitamin D ve endotel fonksiyonu arasındaki bağlantıyı düşündüren çok sayıda kanıt olmasına rağmen, vitamin D'nin endotel fonksiyonunu etkileyebileceği kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır (230). Hemodiyaliz alan diyabetik hastalarda vitamin D durumunun vWF ve ADAMTS-13 üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, vWF seviyesi ve ADAMTS-13 aktivitesi vitamin D'den etkilenmemiştir. Bununla birlikte, $25(\text{OH})\text{D} < 25$ nmol/L olan hastalarda CRP ve vWF seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir. Bu da vitamin D eksikliğinin bu hastalarda inflamatuvar duruma ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabileceği şeklinde yorumlanmıştır (232). Çalışmamızda ise aktif dönemde olan hastalarda vitamin D düzeyleri, remisyon döneminde olanlardan anlamlı olarak düşük olup; vitamin D ile vWF arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir.

İnflamasyonun baskın olduğu aktif dönemdeki hastalarda daha düşük vitamin D düzeyleri gözlenmesi, vitamin D'nin antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu ve inflamasyonun zarar verici etkilerini modüle etmedeki rolünden dolayı seviyelerinin azalmış olabileceğini düşündürmektedir. Fakat aktif dönemdeki hastalarda vitamin D'nin vWF ile pozitif korelasyonu endotel fonksiyonu iyileştirici etkisine zıt bir bulgudur. Bu sonucun elde edilmesinde vWF(Ag) düzeylerinin yaş, postmenopozal dönem, fiziksel egzersiz ve stres gibi faktörlerden etkilenen bir parametre olması; vitamin D düzeylerinin ise mevsimsel değişiklik gösteren bir parametre olması etkili olmuş olabilir.

Vitamin D'nin endotel üzerindeki olası rolü ve etkilerini inceleyen ve endotel disfonksiyonu ile vitamin D eksikliği arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren birçok kesitsel çalışma gösterilmiştir. Bununla birlikte, vitamin D takviyesiyle kısa vadede endotel fonksiyonunda bir iyileşme olmadığını gösteren randomize kontrollü çalışmalar da vardır (229). Genel olarak vitamin D'nin endotelde vazoprotektif bir etki ortaya çıkararak hareketsiz endoteli stabilize ettiği, endotel aktivasyonunun belirli aşamalarını modüle ettiği ve hasarlı endotelin in vitro ve in vivo onarımında yer aldığı; vitamin D eksikliğinin ise endotel disfonksiyonu yönünde bir risk faktörü olarak tanımlanabileceği belirtilmektedir. Fakat vitamin D'nin endotel fonksiyonunu etkileyebileceği kesin mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır (230).

T ve B hücrelerinin yüzeyinde VDR'lerin saptanması, araştırmacıları Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde bu vitaminin rolünü araştırmaya itmiştir. Literatürde Behçet hastalarında serum vitamin D düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunduğu çalışmalar vardır ve vitamin D düşüklüğünün Behçet hastalığını tetikleyici bir faktör olabileceği belirtilmiştir (194, 196, 286). Son çalışmalarla, insan monositlerinde TLR ekspresyonunun baskılanması yoluyla vitamin D'nin immünomodülatör etkisi gösterilmiştir. Özellikle aktif Behçet hastalarında daha düşük vitamin D seviyelerine doğru bir eğilimle birlikte, daha yüksek TLR2 ve TLR4 ifadeleri gözlemlenmiştir. Bu değişkenlerin ters korelasyonlu olmasının ve in vitro olarak vitamin D dozuna bağlı olarak düzenlenen TLR'lerin olmasının, Behçet hastalığında doğuştan gelen bağışıklık aracılı inflamasyon üzerinde vitamin D'nin immünomodülatör etkileri hakkındaki görüşü güçlendirdiği belirtilmiştir. Ayrıca Behçet hastalığı patogenezinde önemli olan TLR2 ve TLR4 ile tetiklenen inflamasyonda vitamin D'nin terapötik bir seçenek olarak yararlı olabileceğini vurgulamışlardır (198). Çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak vitamin D düzeyleri Behçet hastalarında, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 4.2). Bu durum vitamin D'nin

immünsupresif özelliğinden dolayı, düzeylerindeki eksikliğin Behçet hastalığına zemin hazırlayan bir duruma yol açma ihtimalini düşündürmektedir.

Hastalık aktivitesi ile vitamin D düzeyinin ilişkisine bakılan araştırmalar arasında çelişkili sonuçlar vardır. Aktif Behçet hastalarıyla inaktif Behçet hastaları arasında vitamin D düzeyi bakımından anlamlı fark bulunan çalışmaların yanı sıra (197, 198), hastalık aktivitesi ile vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamayan çalışmalar da vardır (194, 286). Aktif Behçet hastalarında inaktif dönemdeki hastalara ve sağlıklı kontrollere göre vitamin D düzeylerinde azalma gözlenmiş ve Behçet hastalığı aktivitesi, düşük serum vitamin D seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçlar, düşük vitamin D seviyelerinin Treg hücrelerinde bir azalma ve Th1/Th2 dengesinin Th1'e doğru eğilimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diğer inflamatuvar/otoimmün hastalıklarda önerildiği gibi, vitamin D inflamatuvar aracılığıyla modüle ediyor olabilir (197, 198). Bu bulgular, vitamin D'nin Behçet hastalarında in vivo T hücresi düzenlemesinin önemli bir promotörü olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda TLR ekspresyonu, Th1/Th2 dengesi gibi durumlar incelenmemiştir fakat Do ve Hamzaoui'nin çalışmalarında olduğu gibi aktif Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük vitamin D düzeyleri gözlenmiştir (Tablo 4.6). Bu sonuçlarımız hastalığın aktif döneminde artan immün aktiviteye karşılık immünomodülatör etki gösteren vitamin D düzeylerinde beklenen azalma ile uyumludur. Bunu destekler nitelikte vitamin D bu immünsupresif özelliklerinden dolayı birçok otoimmün hastalık için terapötik bir müdahale olarak kabul edilmiştir (287). İmmün hücrelerde VDR keşfi ile beraber makrofajlar, kondrositler ve sinoviyositler gibi hücrelerde vitamin D üretimi olduğunun bulunması ile vitamin D'nin immün regülatör olarak rol oynayabileceği düşünülmüştür (193). Buna ilave olarak çalışmalarda 1,25(OH)₂D₃ veya analogları ile klasik immünosupresanlar arasında hem farklı in vitro test sistemlerinde hem de çeşitli otoimmün hastalıklar ve transplantasyon hayvan modellerinde sinerjik etkiler gözlemlenmiştir. Bu durum vitamin D'nin immün sisteme olan etkisinin immünregülasyon ile sınırlı olmadığını, immünsupresyonda da rol aldığını düşündürmüştür. Bu da otoimmün hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için vitamin D'yi bir terapötik hedef olarak sorgulatmaya itmiştir (194, 195). Çalışmamızda vitamin D düzeylerinin ilaç kullanımıyla ilişkisi sorgulandığında hem Imuran kullanan hastaların hem de total olarak immünsupresif kullanan hastaların vitamin D düzeyi, kullanmayan hastalarinkine kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.8). Bu durum vitamin D ile immünsupresiflerin sinerjik etki gösterdiği çalışmalarla (194, 195) paralel

yönde bir sonuçtur ve immün savunmanın üst seviyelerde olduğu aktif dönemdeki Behçet hastalarının vitamin D düzeyinin, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunması da vitamin D'nin immünsupresif etki göstermiş olabileceğine farklı bir yoldan işaret ederek, vitamin D'nin immünsupresif etkilerini gösteren literatür verileriyle uyusmaktadır.

Birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta glukokortikoid uygulamasının ilk tercih edilen tedavi olduğu bilinmektedir. Vitamin D takviyesinin de bu tür hastalıklarda, hastalık insidansını azalttığı ve seyrini iyileştirdiği görülmektedir. Bu bağlamda, glukokortikoidler ve vitamin D, klinik uygulamada sıklıkla birlikte uygulanabilir, ancak vitamin D uygulamasının glukokortikoidlere yanıtı nasıl değiştirebileceği net değildir (288). Glukokortikoidlerle tedavi edilen hastalar daha düşük vitamin D durumuna sahip olma eğilimindedir. Glukokortikoid kullanımı ile serum vitamin D konsantrasyonları arasındaki ilişki ise hala belirsizdir. Birkaç çalışma, glukokortikoidlerin dolaşımdaki vitamin D durumunu tehlikeye atabileceğini ve böbrek metabolizmasını etkileyebileceğini öne sürse de sonuçlar hala çelişkilidir ve mekanizmalar kesin değildir. Klinik ve hayvan deneylerinde elde edilen kanıtlar glukokortikoidlerin vitamin D etkisine "antagonistik" etkisi olduğunu gösterse de, bu "antagonizmanın" vitamin D metabolizmasına doğrudan müdahaleden mi yoksa vücuttaki glukokortikoid kaynaklı metabolik değişikliklerden mi kaynaklandığı tartışma konusudur (289). Kimberg ve ark. glukokortikoidlerin vitamin D metabolizmasına veya bağırsak hedef dokusunda (1,25-OH)₂D'lerin hücresel ve hücre altı lokalizasyonuna müdahale etmediğini bulmuşlardır. Fakat glukokortikoidlerin, barsak kalsiyum taşınmasında herhangi bir inhibisyon gözlemlenmeden önce 1 α -hidroksilaz aktivitesini uyardığını belirtmişlerdir (290, 291). (25-OH)D₃'nin (1,25-OH)₂D₃'e dönüşüm oranı üzerinde glukokortikoidlerin uyarıcı bir etkisini gösterememeleri, çalışmalarında kullandıkları hayvanların ciddi vitamin D eksikliği olmasından kaynaklı olabilir. Son literatürler, oral glukokortikoidlerle tedavi edilen hastaların 25(OH)D düzeylerinin önemli ölçüde daha düşük olduğu belirtilmiştir (292–294). Laboratuvar çalışmaları da steroidlerin 24-hidroksilaz aktivitesini artırabileceğini ve böylece 25(OH)D düzeylerini azaltabileceğini ortaya koymuştur. Fakat steroid kullanımı ile 25(OH)D eksikliği arasındaki ilişki büyük popülasyon tabanlı çalışmalarla doğrulanmamış ve vitamin D eksikliği ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Özetle, steroidlerin 24-hidroksilaz aktivitesini up-regüle ederek 25(OH)D'nin inaktivasyonunu artırabileceği düşünülmektedir (295, 296). İnsanda prednizon uygulamasının aktif metabolitlerin üretiminde azalmaya ve inaktif

metabolitlerin üretiminde artışa neden olduğu bildirilmiştir. Prednizon uygulaması sırasında plazma vitamin D'nin kademeli olarak yükseldiği, tüm deneklerde 7-8 saat içinde en yüksek seviyelere ulaştığı ve ardından çalışmanın geri kalanında katlanarak azaldığı gözlenmiştir (289). Literatürdeki bu bilgilerden farklı olarak bir çalışmada ise düşük ve yüksek dozlarda verilen glukokortikoid tedavisi serum vitamin D düzeylerini değiştirmemiştir (297). Çalışmamızda ise literatürde çoğunlukla gözlenen, steroid kullanımıyla azalan vitamin D düzeylerine zıt yönde bir sonuç olarak steroid kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek vitamin D düzeyleri gözlendi (Tablo 4.8). Bu durumun glukokortikoid kullanım sebebi, kümülatif glukokortikoid dozu ve kullanım süresi dahil olmak üzere bazı potansiyel değişikliklerden kaynaklı veya Behçet hastalığının patogeneziyle bağlantılı olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca vitamin D, ölçüldüğü mevsim, katılımcıların bulundukları enlem, güneşe maruziyet süreleri gibi değişkenler tarafından da değişiklik gösterebilen bir parametredir. Bu faktörler de steroid kullanımından bağımsız olarak vitamin D düzeylerini etkilemiş olabilir. Bu çalışmalara dayanarak, kalsiyum absorpsiyonunda steroid kaynaklı değişikliklerin vitamin D metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkili olduğu sonucuna varmak zordur. Mevcut çalışmaların sonuçları, steroid hormonlarının biyolojik olarak aktif vitamin D metabolitlerinin oluşum hızını azaltamayacağını veya bozunma hızını artıramayacağını düşündürmektedir. Çalışmamızda bu bulgulara ek olarak, hastaların tutulum durumlarına göre vitamin D düzeyleri değerlendirildiğinde genital tutulumu olanlarda vitamin D düzeyi, genital tutulumu olmayanların vitamin D düzeylerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 4.13). Bu durum da yine vitamin D'nin immünsupresif özelliğine bağlı olabilir. Düşük vitamin D düzeyleri durumunda azalan bağışıklık düzeyine bağlı olarak genital aftlarda artış olduğu söylenebilir. Buna dayanarak da yine vitamin D'nin bu durumlarda terapötik bir müdahale olarak kullanılabileceği yorumu yapılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Behçet hastalığının olası tetikleyici faktörlerinin çokluğu ve değişken klinik seyri nedeniyle, özellikle vasküler tutulum durumunda tedaviye yönelik standart bir yaklaşım yoktur.

- Öncelikle çalışmamız özellikle vasküler Behçet hastalarında çeşitli trombotik, inflamatuvar ve koagülasyon belirteçlerin kümülatif olarak değerlendirildiği öncü bir çalışma olarak kabul edilebilir.
- Behçet hastalığı vaskülit için incelediğimiz parametreler arasında hastalığa spesifik, hastalığın vasküler tutulumuna veya hastalığın aktif dönemine özgü olduğunu düşündüğümüz bir laboratuvar anormalliği yoktur.
- Steroid kullanımı ADAMTS-13 ve vitamin D düzeylerinin artışına sebep olmuş olabilir. Bu durum araştırmacıları Behçet hastalığında veya vasküler tutulum gözlenebilen diğer hastalıklarda, vasküler tutulumun önüne geçebilecek veya oluştuğunda tedavi edebilecek yeni terapötik hedeflere yöneltme potansiyeline sahiptir.
- Sonuçlarımıza göre vWF düzeyinin tromboz göstergesi olduğu söylenemez, bunun sebebi ADAMTS-13 düzeylerindeki yükseklik, vitamin D'nin endotel disfonksiyonu üzerindeki iyileştirici etkisi veya inflamasyonu iyileştirmeye yönelik uygulanan tedaviler olabilir. ADAMTS-13'deki yüksekliğe bağlı olarak vWF üzerindeki yıkıcı etki artacağından, bu durum dolaylı yoldan (steroidin ADAMTS-13'ü artırıcı etkisi yolu ile) tromboz oluşumunun önüne geçebilir.
- ADAMTS-13 ULvWF'yi parçalayarak trombozla birlikte inflamasyon üzerinde baskılayıcı etki gösterebilir. İnflamasyonun arttığı aktif dönemdeki hastalarda ADAMTS-13 düzeylerinin remisyon dönemindeki hastaların düzeyinden düşük oluşu da aktif dönemde ADAMTS-13'ün inflamasyonu baskılamak için daha fazla kullanıldığı için düştüğünü ve ADAMTS-13'ün antiinflamatuvar etkisini göstermektedir.
- ADAMTS-13 hastalık aktivite durumunu göstermede bir belirteç olabilir.
- Vitamin D'nin ADAMTS-13 ile pozitif korelasyonundan dolayı vitamin D steroid kullanımından bağımsız olarak veya steroid kullanımıyla sinerjik etki göstererek

ADAMTS-13 üzerinde up-regule edici etki göstermiş olabilir. Bu yönüyle vitamin D'nin bağışıklığı modüle edici, eksikliği endotel disfonksiyona yol açıcı bir vitamin olduğu ve proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak ADAMTS-13 üzerinde normalleşmeye katkı sağlıyor olabileceği söylenebilir. Bu nedenle hastalarda vitamin D düzeylerinin takibi ve yeterli bir düzeyde olması yararlı olabilir. Vitamin D'nin endotel fonksiyonu etkileyebileceği mekanizmalar tam olarak anlaşılmadığından, bu mekanizmaları açığa çıkaracak yönde planlanan gelecekteki çalışmalarla vitamin D'nin bu yönü aydınlatılabilir.

- hs-CRP, ESR, IL-6 gibi belirteçler duyarlılığı az olsa da düzeylerinin ölçümü hastalığın aktivitesinin takibi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olabilir.
- Anti-TNF kullanımı, HCY düzeylerini yükseltici bir etkiye sahip olabilir. Bu nedenle bu ilaç grubunun HCY düzeylerine etkisi daha geniş ilaç çalışmalarıyla sınanmalıdır.
- Oküler tutulumu sahip Behçet hastalarında, hastalığın prognostik belirteci olarak IL-6'nın hastalığın klinik durumunu yansıtan bir parametre olma ihtimali vardır.
- Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar Behçet hastalığı ile ilgili gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutmanın yanı sıra, ilaç araştırma ve geliştirme için değerli bir teorik temel sağlar ve klinik uygulama değeri sunar.
- ADAMTS-13'ün işlevsel mekanizmalarının ve vWF ile olan ilişkisinin incelenip anlaşılması, Behçet hastalığının ve belki de diğer vasküler tutulum içeren hastalıkların teşhis ve tedavisi için yeni terapötik araçlar sağlayacaktır.
- ADAMTS-13'ün vWF'nin bölünmesinde ve trombozun önlenmesindeki rolü göz önüne alındığında, gelecekteki tedaviler anti-vWF terapötiklerini, rekombinant ADAMTS-13 infüzyonlarını ve gen yoluyla ADAMTS-13 ekspresyonunu içerebilir.
- Geçirilmiş vasküler tutulum öyküsüne sahip veya vasküler tutulumu olup müdahale edilmiş, tedaviyle kontrol altına alınmış hastaların değerlendirilmesi, ele aldığımız parametrelerin vasküler tutulum durumundaki düzeylerini yansıtmamış olabileceğinden, gelecekte planlanan araştırmalarda, çalışma anında mevcut tutulumu olup henüz tedavi almamış hastaların değerlendirilmesi ile daha sağlıklı sonuçlar alınabilir.
- Aynı hastaların atak sırasında ve atak sonrasındaki durumlarını değerlendirecek yönde planlanan bir çalışmayla daha aydınlatıcı sonuçlar alınabilir.



KAYNAKLAR

1. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Autoimmun Highlights* 2016, 7(1):1–12.
2. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7(1):5–10.
3. Zander CB, Cao W, Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor interactions. *Curr Opin Hematol* 2015, 22(5): 452–9.
4. Zheng X, Chung D, Takayama TK, Majerus EM, Sadler JE, Fujikawa K. Structure of von Willebrand Factor-cleaving Protease (ADAMTS13), a Metalloprotease Involved in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Biol Chem* 2001, 276(44): 41059–63.
5. Behcet H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein virus verursachte geschwüre am mund, am auge und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937, 105: 1152-7.
6. Aktas G, Khalid A, Akin H, Balci SB, Akdogan C, Erturk A. Behçet's disease: A Narrative Review of Clinical Diagnosis and Treatment. *Northwest Med J* 2021, 1(2): 68-76.
7. Bettiol A, Prisco D, Emmi G. Behçet: The syndrome. *Rheumatol* 2020, 59(3): 101–7.
8. Bonfioli AA, Orefice F. Behçet's disease. *Semin Ophthalmol* 2005, 20(3): 199–206.
9. Dilşen, N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997, 2(2): 62-5.
10. Evereklioglu C, İlhan Ö. Okular Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2007, 3: 21-5.
11. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, Lambiase A. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev* 2018, 17(6): 567–75.
12. Evereklioglu C. Behçet's disease or adamantiades-behçet disease? An evidence-based historical survey. *Med Sci Monit* 2010, 16(6): 136–42.
13. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, Abdollahi BS, Ashofteh F, Mohtasham N, Kavosi H, Masoumi M. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017, 13(1): 57–65.
14. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: A contemporary view.

- Nat Rev Rheumatol* 2018, 14(2): 107–19.
15. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An bras dermatol* 2017, 92(4): 452–64.
 16. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004, 18(3): 291–311.
 17. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol* 2016, 43(6): 620–32.
 18. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M. Letter: HL-A5 and Behçet's disease. *Lancet* 1973, 2(7842): 1383-4.
 19. Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol* 2017, 35(5): 421–34.
 20. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: Historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999, 54(3): 213–20.
 21. Behçet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. *Clin Exp Rheumatol* 1937, 28(4): 2-5.
 22. Sohn S, Bang D, Lee ES, Kwon HJ, Lee SI, Lee S. Experimental studies on the antiviral agent famciclovir in Behçet's disease symptoms in ICR mice. *Br J Dermatol* 2001, 145(5): 799–804.
 23. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997, 14(1): 21–32.
 24. Dabbagh F, Haghighi AB, Ghasemi Y. Behcet's disease: From heat shock proteins to infections. *Asian Biomed* 2014, 8(2): 139–55.
 25. Krause I, Weinberger A. Behçet's disease. *Cur Opin Rheumatol* 2008, 20(1): 82-7.
 26. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. TNF- α gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2006, 155(2): 350–6.
 27. Zhou ZY, Chen SL, Shen N, Lu Y. Cytokines and Behcet's Disease. *Autoimmun Rev* 2012, 11(10): 699–704.
 28. Hamzaoui, K. Th17 cells In Behcet's disease: A new immunoregulatory axis. *Clin Exp Rheumatol* 2011, 29(4): 71–6.
 29. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M.

- Preferential activation of circulating CD8⁺ and $\gamma\delta$ T cells in patients with active Behçet's disease and HLA-B51. *Clin Exp Rheumatol* 2008, 26(4): 59–63.
30. Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004, 137(5): 850–7.
 31. Okada AA. Behçet's disease: General concepts and recent advances. *Curr Opin Ophthalmol* 2006, 17(6): 551–6.
 32. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, Sadeghi Abdollahi B. How to deal with Behçet's disease in daily practice. *Int J Rheum Dis* 2010, 13(2): 105–16.
 33. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: A critical digest of the 2014-2015 literature. *Clin Exp Rheumatol* 2015, 33: 3–14.
 34. Haghighi AB, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease: A review. *Neurologist* 2005, 11(2): 80–9.
 35. Melikoglu M, Altiparmak MR, Fresko I, Tunç R, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. A reappraisal of amyloidosis in Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2001, 40(2): 212–5.
 36. Geri G, Wechsler B, Thi Huong D Le, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P, Saadoun D. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: A series of 52 patients and review of the literature. *Medicine* 2012, 91(1): 25–34.
 37. Navarro S, Ricart JM, Medina P, Vayá A, Villa P, Todolí J, Estelle's A, Mico' ML, Aznar J, España F. Activated protein C levels in Behçet's disease and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2004, 126(4): 550–6.
 38. Koşar A, Öztürk M, Haznedaroğlu I, Karaaslan Y. Hemostatic parameters in Behçet's disease: A reappraisal. *Rheumatol Int* 2002, 22(1): 9–15.
 39. Ames PRJ, Steuer A, Pap A, Denman AM. Thrombosis in Behçet's disease: A retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology* 2001, 40(6): 652–5.
 40. Butta NV, Fernández-Bello I, López-Longo FJ, Jiménez-Yuste V. Endothelial Dysfunction and Altered Coagulation As Mediators of Thromboembolism in Behçet Disease. *Semin Thromb Hemost* 2015, 41(6): 621–8.
 41. Çalgüneri M, Aydemir K, Öztürk MA, Haznedaroğlu IC, Kiraz S, Ertenli I. Myocardial infarction and deep venous thrombosis in a young patient with Behçet disease. *Clin Appl Thromb* 2006, 12(1): 105–9.
 42. Alkaabi JK, Gravell D, Al-Haddabi H, Pathare A. Haemostatic parameters in

- patients with Behçet's disease. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2014, 14(2): 190–6.
43. Lee YJ, Kang SW, Yang JI, Choi YM, Sheen D, Lee EB, Choi SW, Song YW. Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behcet's disease. *Thromb Res* 2002, 106(1): 19–24.
 44. Hull RG, Harris EN, Gharavi AE, Tincani A, Asherson RA, Valesini G, Denman AM, Froude G, Hughes GR. Anticardiolipin antibodies: Occurrence in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984, 43(5): 746–8.
 45. Guermazi S, Hamza M, Dellagi K. Protein S deficiency and antibodies to protein S in patients with Behçet's disease. *Thromb Res* 1997, 86(3): 197–204.
 46. Vayá A, Forner MJ, Estellés A, Villa P, Mira Y, Ferrando F, Fuster MJG, Oliver V, Aznar J. Intracardiac thrombosis in a case of Behçet's disease associated with the prothrombin 20210G-A mutation. *Haematologica* 2000, 85(4): 425-8.
 47. Espinosa G, Font J, Tàssies D, Vidaller A, Deulofeu R, López-Soto A, Cervera R, Ordinas A, Ingelmo M, Reverter JC. Vascular involvement in Behçet's disease: Relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2002, 112(1): 37–43.
 48. Nalçacı M, Pekçelen Y. Antithrombin III, protein C and protein S plasma levels in patients with Behcet's disease. *J Int Med Res* 1998, 26(4): 206–8.
 49. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzengin D, Azizlerli G. Vascular involvement in Behçet's disease: A retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006, 45(8): 919–21.
 50. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2020: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2020, 38(5): 3–10.
 51. Yücel Ç, Omma A, Sertoğlu E, Sezer S, Turhan T, Özgürtaş T. Evaluation of atherogenic laboratory markers in Behçet's disease patients with vascular involvement. *Arch Med Sci* 2020, 16(2): 531–7.
 52. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990, 335(8697): 1078–80.
 53. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, Tzellos T, Zouboulis CC, Akhlagi M, Al-Dalaan A, Alekberova ZS, Ali AA, Altenburg A, Arromdee E, Baltaci M, Bastos M, Benamour S, Ghorbel IB, Boyvat A, Carvalho L, Chen W, Ben-Chetrit E, Chams-Davatchi C, Correia JA, Crespo J, Dias C, Dong Y, Paixao-Duarte F, Elmuntaser K, Elonakov AV, Gil JG, Haghdooost AA, Hayani RM, Houman H, Isayeva AR, Jamshidi AR,

- Kaklamanis P, Kumar A, Kyrgidis A, Madanat W, Nadji A, Namba K, Ohno S, Olivieri I, Patto JV, Pipitone N, de Queiroz MV, Ramos F, Resende C, Rosa CM, Salvarani C, Serra MJ, Shahram F, Shams H, Sharquie KE, Sliti-Khanfir M, de Abreu TT, Vasconcelos C, Vedes J, Wechsler B, Cheng YK, Zhang Z, Ziaei N. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Derm Ven* 2014, 28(3): 338–47.
54. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease-a contemporary review. *J Autoimmun* 2009, 32(3–4): 178–88.
55. Demirer S, Şengül N, Yerdel MA, Tüzüner A, Ulus AT, Gürler A, Bergqvist D, Siegbahn A, Karacagil S. Haemostasis in patients with Behçet's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000, 19(6): 570–4.
56. Hatemi G, Özgüler Y. Behçet Sendromu İçin Sık Kullanılan Değerlendirme Ölçütleri. Haccettepe Üniversitesi Vaskülit Tanı ve Tedavi Uygulama ve Araştırma Merkezi 2019, 40–4. <https://vaskulit.hacettepe.edu.tr/belge/behcet121119.pdf> Son Erişim Tarihi: 05.02.2023
57. Yates PA, Michelson JB. Behçet Disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006, 209–33.
58. Alpsyoy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. *Clinical Practice* 2006, 3(1): 139.
59. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005, 50(4): 297–350.
60. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Houman MH, Kotter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stubiger N, Yurdakul S, Yazici H. Management of Behçet disease: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009, 68(10): 1528–34.
61. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kötter I, Leccese P, Mahr A, Moots R, Ozguler Y, Richter J, Saadoun D, Salvarani C, Scuderi F, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford M, Tutkun IT, West R, Yurdakul S, Olivieri I, Yazici H. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Di* 2018, 77(6): 808–18.
62. Çalgüneri M, Ertenli İ, Kiraz S, Erman M, Çelik İ. Effect of Prophylactic

- Benzathine Penicillin on Mucocutaneous Symptoms of Behçet's Disease. *Pharmacol Treat* 1996, (192): 125–8.
63. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014, 5(3): 112–34.
 64. Sharquie KE, Najim RA, Abu-raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J dermatol* 2002, 29(5): 267-79.
 65. Fernández-Bello I, López-Longo FJ, Arias-Salgado EG, Jiménez-Yuste V, Butta NV. Behçet's disease: New insight into the relationship between procoagulant state, endothelial activation/damage and disease activity. *Orphanet J Rare Dis* 2013, 8(1): 1–9.
 66. Zhao BH, Oswald AEO. Development of immunopathogenesis strategies to treat Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2014, 33: 149–50.
 67. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: A double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005, 32(1): 98–105.
 68. Curigliano V, Gioviale M, Fonnesu C, Cerquaglia C, Verrecchia E, Turco S, Manganelli C, Manna R. Efficacy of etanercept in the treatment of a patient with Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2008, 27(7): 933–6.
 69. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2010, 62(9): 2806–12.
 70. Atamer T. Hemostaz mekanizması. Temel hemostaz Tromboz kursu. *Türk Hematoloji Derneği* 2007, 2: 1–6.
 71. Kanbak M. Vücut Dışı Dolaşımda Koagülasyon ve Hemostaz. *Anestezi Dergisi* 2005, 13(2): 83–95.
 72. Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet* 2000, 355(9215): 1627–32.
 73. Spronk HMH, Govers-Riemslog JWP, Ten Cate H. The blood coagulation system as a molecular machine. *Bio Essays* 2003, 25(12):1220–8.
 74. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *NEJM* 1992, 326(12): 800-6.
 75. Kirchhofer D, Nemerson Y. Initiation of blood coagulation: The tissue factor/factor VIIa complex. *Curr Opin Biotechnol* 1996, 7(4): 386–91.
 76. Lancellotti S, Basso M, De Cristofaro R. Proteolytic processing of Von Willebrand Factor by Adamts13 and Leukocyte Proteases. *Mediterr J Hematol Infect Dis*

- 2013, 5(1): 1-15.
77. Zheng XL. ADAMTS13 and von willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2015, 66: 211–25.
 78. Uemura M, Tatsumi K, Matsumoto M, Fujimoto M, Matsuyama T, Ishikawa M, Iwamoto T, Mori T, Wanaka A, Fukui H, Fujimura Y. Localization of ADAMTS13 to the stellate cells of human liver. *Blood* 2005, 106(3): 922–4.
 79. Zhou W, Inada M, Lee TP, Benten D, Lyubsky S, Bouhassira EE, Gupta S, Tsai HM. ADAMTS13 is expressed in hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2005, 85(6): 780–8.
 80. Niiya M, Uemura M, Zheng XW, Pollak ES, Dockal M, Scheifflinger F, Wells RG, Zheng X. Increased ADAMTS-13 proteolytic activity in rat hepatic stellate cells upon activation in vitro and in vivo. *J Thromb Haemost* 2006, 4(5): 1063–70.
 81. Plautz WE, Raval JS, Dyer MR, Rollins-Raval MA, Zuckerbraun BS, Neal MD. ADAMTS13: origins, applications, and prospects. *Transfusion* 2018, 58(10): 2453–62.
 82. Mannucci PM, Capoferri C, Canciani MT. Plasma levels of von Willebrand factor regulate ADAMTS-13, its major cleaving protease. *Br J Haematol* 2004, 126(2): 213–8.
 83. Häußler KS, Keese M, Weber CF, Geisen C, Miesbach W. Prospective Evaluation of the Pre-, Intra-, and Postoperative Kinetics of ADAMTS-13, von Willebrand Factor, and Interleukin-6 in Vascular Surgery. *Clin Appl Thromb* 2020, 26: 1-9.
 84. Lip GY, Blann A. von Willebrand factor: A marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997, 34(2): 255–65.
 85. McGrath RT, Van Den Biggelaar M, Byrne B, O’Sullivan JM, Rawley O, O’Kennedy R, Voorberg J, Preston RJS, O’Donnell JS. Altered glycosylation of platelet-derived von Willebrand factor confers resistance to ADAMTS13 proteolysis. *Blood* 2013, 122(25): 4107-10.
 86. Özoran K, Düzgun N, Gürler A, Tutkak H, Tokgöz G. Plasma von willebrand factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and antithrombin III levels in behçet’s disease. *Scand J Rheumatol* 2009, 24(6): 376–82.
 87. Tauchi R, Imagama S, Ohgomori T, Natori T, Shinjo R, Ishiguro N, Kadomatsu K. ADAMTS-13 is produced by glial cells and upregulated after spinal cord injury. *Neurosci Lett* 2012, 517(1): 1–6.

88. Just S. Methodologies and clinical utility of ADAMTS-13 activity testing. *Semin Thromb Hemost* 2010, 36(1): 82–90.
89. Higgins RA, Goodwin AJ. Automated assays for von Willebrand factor activity. *Am J Hematol* 2019, 94(4): 496–503.
90. Beyan E, Sadıkoğlu B, Ertuğrul E, Beyan C. Von Willebrand factor antigen levels in Behçet disease. *Am J Hematol* 2005, 79(1): 70–2.
91. Mejía JC, Espinosa G, Tàssies D, Reverter JC, Cervera R. Endogenous thrombin potential in Behçet's disease: Relationship with thrombosis and anticoagulant therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2014, 32: 67–71.
92. Berg K. A new serum type in man - the Lp system. *Acta Path Microbiol Scand* 1963, 59: 369–82.
93. Labudovic D, Kostovska I, Tosheska Trajkovska K, Cekovska S, Brezovska Kavrakova J, Topuzovska S. Lipoprotein(a) - Link between Atherogenesis and Thrombosis. *Prague Med Rep* 2019, 120(2): 39–51.
94. Liu T, Yoon WS, Lee SR. Recent Updates of Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease. *Chonnam Med J* 2021, 57(1): 36.
95. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F. Lipoprotein (a): Structure, pathophysiology and clinical implications. *Arq Bras Cardiol* 2014, 103(1): 76–84.
96. Ferretti G, Bacchetti T, Johnston TP, Banach M, Pirro M, Sahebkar A. Lipoprotein(a): A missing culprit in the management of athero-thrombosis? *J Cell Physiol* 2018, 233(4): 2966–81.
97. Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein (a): Heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 1990, 85(6): 1709–15.
98. Sommer A, Prenner E, Gorges R, Stutz H, Grillhofer H, Kostner GM, Paltauf F, Hermetter A. Organization of phosphatidylcholine and sphingomyelin in the surface monolayer of low density lipoprotein and lipoprotein(a) as determined by time-resolved fluorometry. *J Biol Chem* 1992, 267(34): 24217–22.
99. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017, 69(6): 692–711.
100. McCormick SPA. Lipoprotein(a): biology and clinical importance. *Clin Biochem Rev* 2004, 25(1): 69–80.
101. Dieplinger H, Utermann G. The seventh myth of lipoprotein (a): where and how is it assembled? *Cur opin lipidol* 1999, 10(3): 275-84.
102. Reyes-Soffer G, Ginsberg HN, Ramakrishnan R. The metabolism of lipoprotein

- (a): An ever-evolving story. *J Lipid Res* 2017, 58(9): 1756–64.
103. McNeal CJ. Lipoprotein(a): Its relevance to the pediatric population. *J Clin Lipidol* 2015, 9(5): 57–66.
 104. White AL, Lanford RE. Cell surface assembly of lipoprotein(a) in primary cultures of baboon hepatocytes. *J Biol Chem* 1994, 269(46): 28716–23.
 105. Kronenberg F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016, 30(1): 87–100.
 106. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: Insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016, 57(11): 1953–75.
 107. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987, 330(6144): 132–7.
 108. Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, Kyriakou T, Goel A, Heath SC, Parish S, Barlera S, Franzosi MG, Rust S, Bennett D, Silveira A, Malarstig A, Green FR, Lathrop M, Gigante B, Leander K, de Faire U, Seedorf U, Hamsten A, Collins R, Watkins H, Farrall M. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2009, 361(26): 2518–28.
 109. Kronenberg F, Trenkwalder E, Dieplinger H, Utermann G. Lipoprotein (a) in stored plasma samples and the ravages of time: Why epidemiological studies might fail. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16(12): 1568–72.
 110. Orem A, Deger O, Memis O, Caliskan K, Cimsit G. High lipoprotein (a) levels as a thrombogenic risk factor in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1994, 53(5): 351–2.
 111. Utermann G. The Mysteries of Lipoprotein (a). *Science* 1989, 246(4932): 904–10.
 112. Jang AY, Han SH, Sohn IS, Oh PC, Koh KK. Lipoprotein(a) and cardiovascular diseases. *Circ J* 2020, 84(6): 867–74.
 113. Seckin D, Akpolat T, Oltulu Y, Erkan D, Cantürk T, Adam B, Turanlı AY. Serum lipoprotein (a) levels in Behçet's disease. *Brit J Dermatol* 1995, 133(2): 342–3.
 114. Erem C, Uslu T, Değer O, Tosun M, Kavgacı H. Increased plasma lipoprotein (a) concentrations in Behçet's disease and its relation to vascular events. *Heart* 2000, 85(23): 208–10.
 115. Gürbüz Ö, Özdemir Y, Coşar CB, Kural G. Lipoprotein (a) in Behçet's disease as an indicator of disease activity and in thrombotic complications. *Eur J Ophthalmol*

- 2001, 11(1): 62–5.
116. Balik 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(8): 827–9.
 117. Orem A, Deger O, Memis O, Bahadır S, Ovalı E, Cimşit, G. Lp(a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behçet's disease. *Ann rheum dis* 1995, 54(9): 726-9.
 118. Gozdasoglu S, Uysal Z, Ertem M, Akar N. Three risk factors-high lipoprotein (a), elevated FVIII, and FV Leiden-in a pediatric Behçet's disease patient with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2002, 106(4): 263.
 119. Esmat S, El Sherif H, Anwar S, Fahmy I, Elmenyawı M, Shaker O. Lipoprotein (a) and nitrites in Behçet's disease: Relationship with disease activity and vascular complications. *Eur J Dermatology* 2006, 16(1): 67–71.
 120. Linkins LA, Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hem* 2017, 39: 98-103.
 121. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol* 2017, 70(19): 2411–20.
 122. Kearon C. Long-Term Management of Patients After Venous Thromboembolism. *Circulation* 2004, 110(9): 10–8.
 123. <https://www.vet.cornell.edu/animal-health-diagnostic-center/testing/protocols/quantitative-d-dimer-assay> Son Erişim Tarihi: 18.06.2023
 124. Lowe GD, Rumley A, Mackie IJ. Plasma Fibrinogen. *Ann clin biochem* 2004, 41(6): 430–40.
 125. Pieters M, Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* 2019, 3(2): 161–72.
 126. Sarah H, Olivier BB, Andrew G, Geoffrey L. Fibrinogen. *Int J Biochem Cell Biol* 1999, 741–6.
 127. https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB4683502_EN.htm Son Erişim Tarihi: 20.06.2023
 128. Bruinstroop E, van de Ree MA, Huisman MV. The use of D-dimer in specific clinical conditions: A narrative review. *Eur J Intern Med* 2009, 20(5): 441–6.
 129. Bates SM, Takach Lapner S, Douketis JD, Kearon C, Julian J, Parpia S, Schulman S, Weitz JI, Linkins LA, Crowther M, Lim W, Spencer FA, Lee AYY, Gross PL, Ginsberg J. Rapid quantitative D-dimer to exclude pulmonary embolism: A prospective cohort management study. *J Thromb Haemost* 2016, 14(3): 504–9.

130. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem* 2011, 57(9): 1256–62.
131. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol* 2019, 94(7): 833–9.
132. Rumley A, Emberson JR, Wannamethee SG, Lennon L, Whincup PH, Lowe GDO. Effects of older age on fibrin D-dimer, C-reactive protein, and other hemostatic and inflammatory variables in men aged 60-79 years. *J Thromb Haemost* 2006, 4(5): 982–7.
133. De Monye W, Sanson BJ, Gillavry MRM, Pattynama PMT, Büller HR, Van Den Berg-Huysmans AA, Huisman MV. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165(3): 345–8.
134. Chapman CS, Akhtar N, Campbell S, Miles K, O’connor J, Mitchell VE. The use of D-Dimer assay by enzyme immunoassay and latex agglutination techniques in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Clin Lab Haematol* 1990, 12(1): 37–42.
135. Mackie IJ, Kitchen S, Machin SJ, Lowe GDO. Guidelines on fibrinogen assays. *Br J Haematol* 2003, 121(3): 396–404.
136. Yurdakul S, Hekim N, Soysal T, Fresko I, Bavunoglu I, Ozbakir F, Tabak F, Melikoglu M, Hamuryudan V, Yazici H. Fibrinolytic activity and d-dimer levels in Behçet’s syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005, 23(4): 53-8.
137. Tripodi A, Legnani C, Chantarangkul V, Cosmi B, Palareti G, Mannucci PM. High thrombin generation measured in the presence of thrombomodulin is associated with an increased risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2008, 6(8): 1327–33.
138. Besser M, Baglin C, Luddington R, Van Hylckama Vlieg A, Baglin T. High rate of unprovoked recurrent venous thrombosis is associated with high thrombin-generating potential in a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2008, 6(10): 1720–5.
139. Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behçet’s disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis* 2001, 60(12): 1081–5.
140. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Houman MH, Kötter I, Olivieri I, Salvarani, C, Sfrikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stübiger N, Yurdakul S, Yazici H. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(12): 1656–62.

141. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E. Major vessel thrombosis in Behçet's disease: The dilemma of anticoagulant therapy-the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol* 2012, 30(5): 735–40.
142. Maron BA, Loscalzo J. Homocysteine. *Clin Lab Med* 2006, 26(3): 591–609.
143. Harvey RA, Ferrier DR. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry* 5th ed. Philadelphia, Wolters Kluwer 2012: 261–76.
144. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* 2015, 14(1): 1–10.
145. Aflaki E, Mehryar M, Nazarinia, Mohammad-Ali Habibagahi Z, Rajaei A, Gholamhossein RO. The Relation Between Serum Homocysteine Level and Eye Involvement in Behçet's Disease. *Arch Iranian Med* 2008, 11(6): 625–8.
146. Özkan Y, Yardim AS, Sepici A, Engin B, Sepici V, Şimşek B. Assessment of homocysteine, neopterin and nitric oxide levels in Behçet's disease. *Clin Chem Lab Med* 2007, 45(1): 73–7.
147. Ateş A, Aydintug O, Olmez U, Düzgün N, Duman M. Serum homocysteine level is higher in Behçet's disease with vascular involvement. *Rheumatol Int* 2005, 25(1): 42–4.
148. La Regina M, Orlandini F, Prisco D, Dentali F. Homocysteine in vascular behçet disease: A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010, 30(10): 2067–74.
149. Dudman NPB, Temple SE, Guo XW, Fu W, Perry MA. Homocysteine enhances neutrophil-endothelial interactions in both cultured human cells and rats in vivo. *Circ Res* 1999, 84(4): 409–16.
150. Sarican T, Ayabakan H, Turkmen S, Kalaslioglu V, Baran F, Yenice N. Homocysteine: An activity marker in Behçet's disease? *J Dermatol Sci* 2007, 45(2): 121–6.
151. Hamzaoui A, Harzallah O, Klii R, Mahjoub S. Hyperhomocysteinaemia in Behçet's disease. *Biochem Res Int* 2010, 1-5.
152. Çalikoğlu E, Öztaş M, Şengül N, Adam B, Gürer MA. Serum homocysteine level in Behçet's disease. *Haematologia* 2002, 32(3): 219–24.
153. Kartal Durmazlar SP, Akgul A, Eskioglu F. Homocysteine may involve in the pathogenesis of Behçet's disease by inducing inflammation. *Mediators Inflamm* 2008, 1-9.
154. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status.

- Clin Chem* 1995, 41(3): 340–2.
155. Shahram F, Faridar A, Hamedani MG, Nadji A, Naderi N, Shafiee NM, Rasker JJ, Davatchi F. Plasma Homocysteine Level in Patients with Behcet's Disease with or without Thrombosis. *Arch Iran Med* 2010, 13(6): 476–81.
 156. Wang X. A theory for the mechanism of homocysteine-induced vascular pathogenesis. *Med Hypotheses* 1999, 53(5): 386–94.
 157. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J exp med* 1930, 52(4): 561–71.
 158. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003, 112(2): 1805–12.
 159. Yao ZY, Zhang Y, Wu H. Regulation of C-reactive protein conformation in inflammation. *Inflamm Res* 2019, 68(10): 815–23.
 160. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004, 279(47): 48487–90.
 161. Yilmaz Y, Ongen Z. The importance of non-lipid risk factors: a review focusing on C-reactive protein. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2009, 37(4): 7–13.
 162. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001, 38(2–3): 189–97.
 163. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease -a perspective. *Drug Des Devel Ther* 2010, 383–413.
 164. Kim M, Park YG, Park YH. C-reactive protein/albumin ratio as an indicator of disease activity in Behçet's disease and human leukocyte antigen-B27-associated uveitis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021, 259(7): 1985–92.
 165. Şişman AR, Küme T, Akan P, Tuncel P. C-Reaktif Protein: Klinik Önem, Ölçüm Yöntemlerindeki Gelişmeler, Preanalitik ve Analitik Değişkenlikler. *Türk Klin Biyokim Derg* 2007, 5(1): 33–41.
 166. Parsaei A, Moradi S, Masoumi M, Davatchi F, Najafi A, Kooshki AM, Hajighadery A, Akhlaghi M, Faezi T, Kavosi H. Predictive value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in Behcet's disease activity and manifestations: a cross-sectional study. *BMC Rheumatol* 2022, 6(1): 1–9.
 167. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001, 47(3): 403–11.
 168. Sahebari M, Zerehsaz Z, Javanbakht A, Mirfeizi Z. High Sensitive CRP in Behcet

- Disease With and Without Uveitis Compared With Idiopathic Uveitis: A Cross-Sectional Study. *Cres J Med Bio Sci* 2022, 4(4): 173-6.
169. Mesquida M, Molins B, Llorenç V, Sainz De La Maza M, Hernandez MV, Espinosa G, Adán A. Proinflammatory cytokines and c-reactive protein in uveitis associated with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2014, 1-8.
 170. Ha YJ, Park JS, Kang M, Lee SK, Park YB, Lee SW. Increased serum interleukin-32 levels in patients with Behçet's disease. *Int J Rheum Dis* 2018, 21(12): 2167–74.
 171. Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, Keller C, Fischer C, Hiscock N, van Hal G, Plomgaard P, Febbraio MA. Muscle-derived interleukin-6: Lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2003, 446(1): 9–16.
 172. Kaur S, Bansal Y, Kumar R, Bansal G. A panoramic review of IL-6: Structure, pathophysiological roles and inhibitors. *Bioorganic Med Chem* 2020, 28(5): 1-17.
 173. https://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB7274561_EN.htm
Son Erişim Tarihi: 22.06.2023
 174. Tanaka T, Kishimoto T. Targeting interleukin-6: All the way to treat autoimmune and inflammatory diseases. *Int J Biol Sci* 2012, 8(9): 1227–36.
 175. Sims NA. Influences of the IL-6 cytokine family on bone structure and function. *Cytokine* 2021, 146: 1-16.
 176. Febbraio MA, Ott P, Nielsen HB, Steensberg A, Keller C, Krstrup P, Secher NH, Pedersen BK. Hepatosplanchnic clearance of interleukin-6 in humans during exercise. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 2003, 285: 397-402.
 177. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014, 6(10): 1-16.
 178. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature immunology* 2015, 16(5): 448-57.
 179. Maleki A, Gomez S, Asgari S, Bosenberg Z, Manhapra A, Walsh M, Weng A, Tsang C, He C, Anesi SD, Foster CS. Diagnostic and Prognostic Roles of Serum Interleukin-6 Levels in Patients with Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2022, 30(2): 457–62.
 180. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda KI, Nakamura M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005, 29(4): 169–75.

181. Cha M, Kwon M, Park M, Oh JH, Sung KK, Lee BH. Combined treatment of Taraxaci Herba and R7050 alleviates the symptoms of herpes simplex virus-induced Behçet's disease in rats. *Integr Med Res* 2021, 10(3): 1-8.
182. Novak T, Hamed M, Bergmeier LA, Fortune F, Hagi-Pavli E. Saliva and Serum Cytokine Profiles During Oral Ulceration in Behçet's Disease. *Front Immunol* 2021, 12: 1–20.
183. Maghrebi O, Belghith M, Jeridi C, Rachdi A, Fatnassi F, Saied Z, Belal S, Sassi SB, Barbouche MR. B Cells Specific CpG Induces High IL-10 and IL-6 Expression In Vitro in Neuro-Behçet's Disease. *Cells* 2022, 11(8): 1-14.
184. Zhong H, Liu T, Liu Y, Zhang X, Zhou Y, Su Y. Efficacy and safety of tocilizumab in Behçet's syndrome with refractory arterial lesions: a single-centre observational cohort study in China. *Rheumatol* 2021, 61(7): 2923–30.
185. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The sunshine vitamin. *J Pharm Pharmac* 2012, 3(2): 118–26.
186. Deluca HF. Vitamin D as a prohormone. *Br Med J* 1977, 26: 563–6.
187. Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE, Alhabian O, Salman K. Vitamin D: a review. *Aust J Gen Pract* 2008, 37(12): 1002–5.
188. Katić J, Šarić A, Despotović I, Matijaković N, Petković M, Petrović Ž. Bioactive coating on titanium dental implants for improved anticorrosion protection: A combined experimental and theoretical study. *Coatings* 2019, 9(10): 1-14.
189. Müller DN, Kleinewietfeld M, Kvakan H. Vitamin D review. *JRAAS* 2011, 12(2): 125–8.
190. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95(2): 471–8.
191. Tellioğlu A, Başaran S. Güncel bilgiler ışığında vitamin D. *Arch Med Rev J* 2013, 22(2): 259–71.
192. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004, 158(6): 531–7.
193. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, Woolley DE. Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: Expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Ann Rheum Dis* 1999, 58(2): 118–21.
194. Sucu V, Vardar M, Singer R, Durmuşcan M, Dikker O. Behçet Hastalığında Plazma Vitamin D₃ düzeylerinin Hastalık Aktivitesi ve İnflamasyon Belirteçleri

- ile ilişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2019, 17(1) :1–9.
195. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: Basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005, 97(1): 93–101.
 196. Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Kiziltunc A, Engin RI, Eren YB, Aktas A. Vitamin D status in patients with Behçet's disease. *Clinics* 2011, 66(5): 721–3.
 197. Hamzaoui K, Dhifallah I Ben, Karray E, Sassi FH, Hamzaoui A. Vitamin D modulates peripheral immunity in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010, 28(4): 50–7.
 198. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. *Rheumatology* 2008, 47(6): 840–8.
 199. Feigenbaum, A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1956, 40(6): 355–7.
 200. Chauhan AK, Motto DG, Lamb CB, Bergmeier W, Dockal M, Plaimauer B, Scheifflinger F, Ginsburg D, Wagner DD. Systemic antithrombotic effects of ADAMTS13. *J Exp Med* 2006, 203(3): 767–76.
 201. Savasan S, Lee SK, Ginsburg D, Tsai HM. ADAMTS13 gene mutation in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with previously reported normal VWF cleaving protease activity. *Blood* 2003, 101(11): 4449–51.
 202. Majerus EM, Anderson PJ, Sadler JE. Binding of ADAMTS13 to von Willebrand factor. *J Biol Chem* 2005, 280(23): 21773–8.
 203. Matsukawa M, Kaikita K, Soejima K, Fuchigami S, Nakamura Y, Honda T, Tsujita K, Nagayoshi Y, Kojima S, Shimomura H, Sugiyama S, Fujimoto K, Yoshimura M, Nakagaki T, Ogawa H. Serial Changes in von Willebrand Factor-Cleaving Protease (ADAMTS13) and Prognosis After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2007, 100(5): 758–63.
 204. Hanson E, Jood K, Nilsson S, Blomstrand C, Jern C. Association between genetic variation at the ADAMTS13 locus and ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2009, 7(12): 2147–8.
 205. Stepanian A, Cohen-Moatti M, Sanglier T, Legendre P, Ameziane N, Tsatsaris V, Mandelbrot L, de Prost D, Veyradie A. Von willebrand factor and ADAMTS13: A candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011, 31(7): 1703–9.
 206. Ali SO, Hussain CA, Ahmad D, Mahmood R, Fatima SS, Fatima T. Deficiency of

- ADAMTS-13 in Sepsis Patients and Its Correlation with Morbidity/Mortality. *Pak Armed Forces Med J* 2021, 71: 158–63.
207. Lin JJ, Chan OW, Hsiao HJ, Wang Y, Hsia SH, Chiu CH. Decreased ADAMTS 13 activity is associated with disease severity and outcome in pediatric severe sepsis. *Medicine* 2016, 95(16): 1–6.
 208. Aibar J, Castro P, Espinosa G, Fernández S, Hernández C, Rinaudo M, Butjosa M, Tasies D, Reverter JC, Nicolas JM. ADAMTS-13 in Critically ill Patients with Septic Syndromes and Noninfectious Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Shock* 2015, 43(6): 556–62.
 209. Tüfek ME. Behçet Hastalarında ADAMTS-13 Metalloproteaz ve Von Willebrand Faktör Düzeylerinin Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi Var Mı? Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Denizli: Pamukkale Üniversitesi, 2020.
 210. Sayani FA, Abrams CS. How I treat refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015, 125(25): 3860–7.
 211. Tersteeg C, Schiviz A, De Meyer SF, Plaimauer B, Scheiflinger F, Rottensteiner H, Vanhoorelbeke K. Potential for Recombinant ADAMTS13 as an Effective Therapy for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015, 35(11): 2336–42.
 212. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. *Br J Haematol* 2007, 136(3): 451–61.
 213. Bell WR, Braine HG, Ness, PM, Kickler TS. Improved Survival in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura–Hemolytic Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 1991, 325(6): 398–403.
 214. Cataland SR, Kourlas PJ, Yang S, Geyer S, Witkoff L, Wu H, Masias C, George JN, Wu HM. Cyclosporine or steroids as an adjunct to plasma exchange in the treatment of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv* 2017, 1(23): 2075–82.
 215. Ashida A, Nakamura H, Yoden A, Tamai H, Ishizashi H, Yagi H, Matsumoto M, Fujimura Y. Successful treatment of a young infant who developed high-titer inhibitors against VWF-cleaving protease (ADAMTS-13): Important discrimination from Upshaw-Schulman syndrome. *Am J Hematol* 2002, 1(4): 318–

- 22.
216. George JN. Corticosteroids and rituximab as adjunctive treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 2012, 87(1): 88-91.
217. Tsai HM. Autoimmune thrombotic microangiopathy: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost* 2012, 38(5): 469–82.
218. Mikula T, Kozłowska J, Stańczak W, Sapula M, Rózyk A, Wiercińska-Drapało A. Serum ADAMTS-13 levels as an indicator of portal vein thrombosis. *Gastroenterol Res Pract* 2018, 2018: 1-4.
219. Tsai HM. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Thrombotic Disorder Caused by ADAMTS13 Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007, 21(4): 609–32.
220. Lambers M, Goldenberg NA, Kenet G, Kirkham FJ, Manner D, Bernard T, Mesters RM, Junker R, Stoll M, Götti UN. Role of reduced ADAMTS13 in arterial ischemic stroke: A Pediatric Cohort Study. *Ann Neurol* 2013, 73(1): 58–64.
221. Maino A, Siegerink B, Lotta LA, Crawley JTB, le Cessie S, Leebeek FWG, Lane DA, Lowe GDO, Peyvandi F, Rosendaal FR. Plasma ADAMTS-13 levels and the risk of myocardial infarction: An individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015, 13(8): 1396–404.
222. Feng Y, Li X, Xiao J, Li W, Liu J, Zeng X, Chen X, Chen S. ADAMTS13: more than a regulator of thrombosis. *Int J Hematol* 2016, 104(5): 534–9.
223. Chauhan AK, Kisucka J, Brill A, Walsh MT, Scheifflinger F, Wagner DD. ADAMTS13: A new link between thrombosis and inflammation. *J Exp Med* 2008, 205(9): 2065–74.
224. De Meyer SF, Savchenko AS, Haas MS, Schatzberg D, Carroll MC, Schiviz A, Dietrich B, Rottensteiner H, Scheifflinger F, Wagner DD. Protective anti-inflammatory effect of ADAMTS13 on myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Blood* 2012, 120(26): 5217–23.
225. Fukui S, Gutch S, Fukui S, Chu L, Wagner DD. Anti-inflammatory protective effect of ADAMTS-13 in murine arthritis models. *J Thromb Haemost* 2022, 20(10): 2386–93.
226. Ono T, Mimuro J, Madoiwa S, Soejima K, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Takano K, Ohmori T, Sakata Y. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: Its correlation with development of renal failure. *Blood* 2006, 107(2): 528–34.

227. Djeraba Z, Benlabidi F, Djaballah-Ider FZ, Medjeber O, Arroul-Lammali A, Belguendouz H, Otmani F, Touil-Boukoffa C. Vitamin D status in Algerian Behçet's disease patients: an immunomodulatory effect on NO pathway. *Immunopharm Immunotoxic* 2017, 39(4): 243–50.
228. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, Boa F, Hampson G, Goldsmith D, Kaski JC, Banerjee D. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS One* 2014, 9(3): 1-7.
229. Dalan R, Liew H, Tan WKA, Chew DEK, Leow MKS. Vitamin D and the endothelium: Basic, translational and clinical research updates. *IJC Metab Endocr* 2014, 4:4–17.
230. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients* 2020, 12(2): 1–17.
231. Zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, Stewart PM, Hewison M. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: A novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J Am Soc Nephrol* 2002, 13(3): 621–9.
232. Cohen-Hagai K, Rashid G, Einbinder Y, Ohana M, Benchetrit S, Zitman-Gal T. Effect of Vitamin D status on von Willebrand factor and ADAMTS13 in diabetic patients on chronic hemodialysis. *Ann Lab Med* 2017, 37(2): 155–8.
233. Cohen-Hagai K, Rashid G, Ohana M, Benchetrit S, Zitman-Gal T. The effect of vitamin D on the expression of ADAMTS13 in cultured endothelial cells exposed to a diabetic-like environment. *Harefuah* 2017, 156(8): 486–9.
234. Tabrizi R, Akbari M, Lankarani KB, Heydari ST, Kolahdooz F, Asemi Z. The effects of vitamin D supplementation on endothelial activation among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab* 2018, 15(1): 1-11.
235. Cerinic MM, Valentini G, Sorano GG, D'Angelo S, Cuomo G, Fenu L, Generini S, Cinotti S, Morfini M, Pignone A, Guiducci S, Rosso AD, Kalfin R, Das D, Marongiu F. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003, 32(5): 285–95.
236. Alkaabi JK, Gravell D, Al-haddabi H, Pathare A. Haemostatic Parameters in Patients with Behçet's Disease. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2014, 14(2):190–6.
237. Kahaleh MB, Osborn I, LeRoy EC. Increased Factor VIII/von Willebrand Factor

- Antigen and von Willebrand Factor Activity in Scleroderma and in Raynaud's Phenomenon. *Ann Intern Med* 2017, 94(2): 482–4.
238. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoğlu T, Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V, Özgün Ş, Goral AJ, Hughes GRV. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1995, 14(1): 55–61.
 239. Jorgensen KA, Sorensen P, Freund L. Effect of glucocorticosteroids on some coagulation tests. *Acta Haematologica* 1982, 68(1): 39–42.
 240. Majoor CJ, Sneeboer MMS, de Kievit A, Meijers JCM, van der Poll T, Lutter R, Bell EH, Kamphuisen PW. The influence of corticosteroids on hemostasis in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2016, 14(4): 716–23.
 241. Jilma B, Cvitko T, Winter-fabry A, Petroczi K, Quehenberger P, Blann AD. High dose dexamethasone increases circulating P-selectin and von Willebrand factor levels in healthy men. *Throm haemos* 2005, 94(10): 797-801.
 242. Perry CG, Spiers A, Cleland SJ, Lowe GDO, Petrie JR, Connell JMC. Glucocorticoids and Insulin Sensitivity : Dissociation of Insulin's Metabolic and Vascular Actions. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003, 88(12): 6008–14.
 243. Brotman DJ, Girod JP, Posch A, Jani JT, Patel JV, Gupta M, Lip GYH, Reddy S, Kickler TS. Effects of short-term glucocorticoids on hemostatic factors in healthy volunteers. *Thromb Res* 2005, 118(2): 247-52.
 244. Öztürk G, Özsoylu S, Gürsel T. Effects of methylprednisolone on FVIII : C and vWF levels. *Eur J Haematol* 1994, 53(2): 119–20.
 245. Athale U, Moghrabi A, Nayiager T, Delva Y, Thabane L, Chan AKC. von Willebrand Factor and Thrombin Activation in Children With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia : An Impact of Peripheral Blasts. *Pediatric Blood* 2010, 54(7): 963–9.
 246. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, Higgins PG, Pearson JD. von Willebrand Factor is an Acute Phase Reactant In Man. *Thromb Res* 1989, 53(4): 387–94.
 247. Schwameis M, Schörgenhofer C, Assinger A, Steiner MM, Jilma B. VWF excess and ADAMTS13 deficiency: A unifying pathomechanism linking inflammation to thrombosis in DIC, malaria, and TTP. *Thromb Haemost* 2015, 113(4): 708–18.
 248. Paparella D, Parolari A, Rotunno C, Vincent J, Myasoedova V, Guida P, Palo MD, Margari V, Devereaux PJ, Lamy A, Alamanni F, Yusuf S, Whitclock R. The Effects of Steroids on Coagulation Dysfunction Induced by Cardiopulmonary

- Bypass: A Steroids in Cardiac Surgery (SIRS) Trial Substudy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017, 29(1): 35–44.
249. Bockmeyer CL, Claus RA, Budde U, Kentouche K, Schneppenheim R, Lösche W, Reinhart K, Brunkhors FM. Inflammation-associated ADAMTS13 deficiency promotes formation of ultra-large von Willebrand factor. *Haematologica* 2008, 93(1): 137–40.
 250. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Moake JF, Dong JF. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand-factor multimers under flow. *Blood* 2004, 104(1): 100–6.
 251. Lip GYH, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997, 80(12): 1566–71.
 252. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC, Nachman RL. Lipoprotein (a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells: A potential mechanism in thrombogenesis. *J Biol Chem* 1991, 266(4): 2459–65.
 253. Pirro M, Bianconi V, Paciullo F, Mannarino MR, Bagaglia F, Sahebkar A. Lipoprotein(a) and inflammation: A dangerous duet leading to endothelial loss of integrity. *Pharmacol Res* 2017, 119: 178–87.
 254. Topçiu-Shufta V, Haxhibeqiri V, Begolli L, Baruti-Gafurri Z, Veseli S, Haxhibeqiri S, Miftari R, Kurti L, Avdiu D. Correlation of Inflammation and Lipoprotein (a) with Hypercoagulability in Hemodialysis Patients. *Med Arch* 2015, 69(4): 232–5.
 255. Wamala SP, Murray MA, Horsten M, Eriksson M, Schenck-Gustafsson K, Hamsten A, Silveira A, Orth-Gomér K. Socioeconomic status and determinants of hemostatic function in healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19(3): 485–92.
 256. Dhamija RK, Gaba P, Arora S, Kaintura A, Kumar M, Bhattacharjee J. Homocysteine and lipoprotein (a) correlation in ischemic stroke patients. *J Neurol Sci* 2009, 281(1): 64–8.
 257. Guven A, Inanc F, Kilinc M, Ekerbicer H. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels in Turkish patients with metabolic syndrome. *Heart Vessels* 2005, 20(6): 290–5.
 258. Örem A, Efe H, Değer O, Çimşit G, Uydu HA, Vanizor B. Relationship between lipid peroxidation and disease activity in patients with Behcet's disease. *J*

- Dermatol Sci* 1997, 16(1): 11–6.
259. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis* 1989, 78(2): 145–50.
 260. Ramharack R, Barkalow D, Spahr MA. Dominant negative effect of TGF- β 1 and TNF- α on basal and IL-6-induced lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) mRNA expression in primary monkey hepatocyte cultures. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998, 18(6): 984–90.
 261. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Hansen AT. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: Current status. *Eur Heart J* 2010, 31(23): 2844–53.
 262. Xue L, Tao L, Li X, Wang Y, Wang B, Zhang Y, , Gao N, Dong Y, Xu N, Xiong C, Zhou T, Liu Z, Liu H, He J, Li K, Geng Y, Li M. Plasma fibrinogen, d-dimer, and fibrin degradation product as biomarkers of rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 2021, 11(1): 1–9.
 263. Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 β , IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro. *Br J Haematol* 1994, 86(2): 322–6.
 264. Wang Q, Ming S. An interaction between the inflammatory condition and the hypercoagulable condition occurs in primary Sjögren syndrome. *Clin Rheumatol* 2023, 42(4): 1107–12.
 265. Hu Q, Fu Y, Tang L. Serum D-dimer as a diagnostic index of PJI and retrospective analysis of etiology in patients with PJI. *Clin Chim Acta* 2020, 506: 67–71.
 266. Undas A, Kolarz M, Kopeć G, Tracz W. Altered fibrin clot properties in patients on long-term haemodialysis: Relation to cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23(6): 2010–5.
 267. Chen S, Huang X, Huang Y, Zhao W, Zheng S. Role of plasma fibrinogen in assessing disease activity of patients with gout. *Clin Chim Acta* 2020, 510: 483–7.
 268. Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, Fitzgerald LA, Rodgers GM. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1993, 13(9): 1327–33.
 269. Rodgers GM, Kane WH. Activation of endogenous Factor V by a homocysteine-

- induced vascular endothelial cell activator. *J Clin Invest* 1986, 77(6): 1909–16.
270. Gerdes VEA, Hovinga HK, Ten Cate H, MacGillavry MR, Leijte A, Reitsma PH, Brandjes DPM, Büller HR. Homocysteine and markers of coagulation and endothelial cell activation. *J Thromb Haemost* 2004, 2(3): 445–51.
 271. Kuch B, Bobak M, Fobker M, Junker R, Von Eckardstein A, Marmot M, Hense HW. Associations between homocysteine and coagulation factors - A cross-sectional study in two populations of Central Europe. *Thromb Res* 2001, 103(4): 265–73.
 272. Korkmaz C, Bozan B, Kosar M, Sahin F, Gülbas Z. Is there an association of plasma homocysteine levels with vascular involvement in patients with Behçet's syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2002, 20(26): 30-4.
 273. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and Atherothrombosis. *New Engl J Med* 1998, 338(15): 1042-50.
 274. Hajjar KA. Homocysteine-induced modulation of tissue plasminogen activator binding to its endothelial cell membrane receptor. *J Clin Invest* 1993, 91(6): 2873–9.
 275. Yesilova Z, Pay S, Oktenli C, Musabak U, Saglam K, Sanisoglu SY, Dagalp K, Erbil MK, Kocar IH. Hyperhomocysteinemia in patients with Behçet's disease: Is it due to inflammation or therapy? *Rheumatol Int* 2005, 25(6): 423–8.
 276. Haagsma CJ, Blom HJ, Van Riel PLCM, Van't Hof MA, Giesendorf BAJ, Van Oppenraaij-Emmerzaal D, Putte LB. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999, 58(2): 79–84.
 277. Hou C, Guan J. Risk factors of disease activity in patients with Behçet's syndrome. *Clin Rheumatol* 2021, 40: 1465–71.
 278. Lee YH. Neutrophil - to - lymphocyte ratio , mean platelet volume and platelet - to - lymphocyte ratio in Behçet's disease and their correlation with disease activity : A meta - analysis. *Inter J Rheum Diseases* 2018, 21(12): 2180-7.
 279. Gholoobi A, Reza V, Naghedinia H, Ahmadi M, Vakili V. Colchicine effectively attenuates inflammatory biomarker high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction : a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Inflammopharm* 2021, 29(5): 1379-87.
 280. Aimo A, Figal DAP, Bayes-Genis A, Emdin M, Georgiopoulos G. Effect of low-

- dose colchicine in acute and chronic coronary syndromes a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2021, 51(4): 1-4.
281. Sadri S, Aşçı E, Ergün G, İçaçan OC, Çelik S, Bes C, Kanitez, NA. Hastalığı kontrol altında olan ailevi Akdeniz ateşi hastalarında düşük doz kolşisin kullanımı. *Ulus Romatol Derg* 2020, 12(2): 30-4.
 282. Lee SY, Chung WT, Jung WJ, Lee SW. Retrospective study on the effects of immunosuppressive therapy in uveitis associated with rheumatic diseases in Korea. *Rheumatol Int* 2012, 32: 3903-8.
 283. Abu El-Asrar AM, Berghmans N, Al-Obeidan SA, Mousa A, Opdenakker G, Van Damme J, Struyf S. The cytokine interleukin-6 and the chemokines CCL20 and CXCL13 are novel biomarkers of specific endogenous uveitic entities. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2016, 57(11): 4606-13.
 284. Kumar A, Sharma SP, Agarwal A, Gupta V, Katoch D, Sehgal S, Singh N. Tear IL-6 and IL-10 levels in HLA-B27-Associated Uveitis and Its clinical Implications. *Ocul Immunol Inflamm* 2021, 29(2): 237-43.
 285. Altan M, Keven K, Şengül Ş, Dinçer I, Ongun A, Tolunay C, Akar N, Eğin Y, Ertürk Ş. Endothelial dysfunction and vitamin D levels in kidney allograft recipients. *Turkish Nephrol Dial Transplant J* 2012, 21(1): 53-9.
 286. Khabbazi A, Rashtchizadeh N, Ghorbanihaghjo A, Hajialiloo M, Ghojzadeh M, Taei R, Kolahi S. The status of serum vitamin D in patients with active Behcet's disease compared with controls. *Int J Rheum Dis* 2014, 17(4): 430-4.
 287. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: New aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007, 66(9): 1137-42.
 288. Kassi E, Nasiri-Ansari N, Papavassiliou AG. Vitamin D affects glucocorticoid action in target cells. *Oncotarget* 2017, 8(5): 7220-1.
 289. Avioli LV, Birge SJ, Lee SW. Effects of prednisone on vitamin D metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968, 28(9): 1341-6.
 290. Kimberg DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J Clin Invest* 1971, 50(6): 1309-21.
 291. Spanos E, Colston KW, Macintyre I. Effect of Glucocorticoids on Vitamin D Metabolism. *Febs Letters* 1977, 75(1): 73-6.
 292. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased Serum Vitamin D Levels in Children with Asthma are Associated with Increased

- Corticosteroid Usage. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125(5): 995–1000.
293. Toloza SMA, Cole DEC, Gladman DD, Iban D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus* 2010, 19(1): 13–9.
294. Sentongo TA, Semaio EJ, Stettler N, Piccoli DA, Stallings VA, Zemel BS. Vitamin D status in children , adolescents , and young adults with. *Am J Clin Nutr* 2018, 76(5): 1077-81.
295. Skversky AL, Kumar J, Abramowitz MK, Kaskel FJ, Melamed ML. Association of glucocorticoid use and low 25-hydroxyvitamin D levels: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): 2001-2006. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96(12): 3838–45.
296. Kurahashi I, Matsunuma A, Kawane T, Abe M, Horiuchi N. Dexamethasone Enhances Vitamin D-24-Hydroxylase Expression in Osteoblastic (UMR-106) and Renal (LLC-PK 1) Cells Treated with 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrine* 2002, 17(2): 109–18.
297. Jiang P, Xue Y, Li H De, Liu YP, Cai HL, Tang MM, Zhang LH. Dysregulation of vitamin D metabolism in the brain and myocardium of rats following prolonged exposure to dexamethasone. *Psychopharmacology* 2014, 231(17): 3445–51.

EKLER

EK-1. Özgeçmiş



EK-2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu



EK-3. İ.Ü.TÖTM Romatoloji Kliniği Behçet Hastalığı Hasta Değerlendirme Formu

Adı-Soyadı:		Yaş/Cinsiyet:			
Dosya No:		Boy/Kilo:			
Telefonu:		Başvuru tarihi:			
Doğduğu şehir	Hasta için:	Annesi için: Anneannesi: Dedesi:	Baba için: Babaannesi: Dedesi:		
Etnik köken	(annesi için)	(babası için)			
Ebeveynlerde akrabalık	O Var O Yok	O 1. Derece kuzen O 2. Derece kuzen			
İlk yakınma yaşı:					
Behçet Tanı yaşı:					
Eşlik eden hastalık:					
Behçet hasta semptom sorgusu	+.....var -.....yok ?...bilinmiyor	Ne kadar süredir var?			
		<3 ay	3-12 ay	>1 yıl	Kaç yıl (>1 yıl ise)
Oral ülser					
Genital ülser					
Cilt					
Göz					
DVT					
Süpf. Tromboflebit					
Tromboz					
Anevrizma					
SSS					
Pulmoner					
Artrit					
GİS					
Başağrısı					
Epididimit					
HLA B51					
Paterji testi					
Soygeçmiş: O HT O DM O İKH O Obesite O Tm Alışkanlıklar: Sigara: O var O yok ___paket. yıl___ Kulanmış olduğu ilaçlar:					
O Kolşisin	O AZA	O Steroid	O SSZ	O HCQ	

☐ Siklosporin A	☐ Siklofosfamid	☐ İnterferon	☐ MTX	☐ Cellcept
☐ Thalidomide	☐ Dapson	☐ Anti-TNF	☐ Kineret	☐ IVIG
☐ Restasis (CyA damla)	☐ Steroid göz damla	☐ O	☐ O	☐ O



EK-4. Behçet Sendromu Aktivite Skalası

Tablo 13. BEHÇET SENDROMU AKTİVİTE SKALASI

İsim-Soy isim:	Doğum Tarihi:	Bugünün Tarihi:	Cinsiyet	K	E
----------------	---------------	-----------------	----------	---	---

- 1) Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ağzınızdaki aftlar (yaralar) size ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda gösteriniz.

YARA	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	YARALAR BÜYÜK			
YOKTU	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	SORUN OLDU

- 2) Geçtiğimiz 4 hafta boyunca ağzınızda kaç tane aft yani yara (yeni veya eski) vardı?

0	☐
1-3	☐
3'ten fazla	☐

- 3) Geçtiğimiz 4 hafta boyunca genital (etek)bölgenizdeki yaralar size ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda gösteriniz.

YARA	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	YARALAR BÜYÜK
YOKTU	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	SORUN OLDU

- 4) Geçtiğimiz 4 hafta boyunca genital (etek)bölgenizde kaç tane yara (yeni veya eski) vardı?

0	☐
1-3	☐
3'ten fazla	☐

- 5) Geçtiğimiz 4 hafta boyunca sivilce (akne) ya da sivilce benzeri cilt lezyonları (yaraları) size ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda gösteriniz.

CİLT	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	YARALAR BÜYÜK
LEZYONU	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	SORUN OLDU
YOKTU																						

- 6) Geçtiğimiz 4 hafta boyunca kaç tane sivilce (akne) ya da sivilce benzeri cilt lezyonunuz ya da yaranız (yeni veya eski) oldu?

0	☐
1-5	☐
5'ten fazla	☐

- 7) Geçtiğimiz 4 hafta boyunca günün çoğunluğunda ve haftanın çoğu gününde devam eden karın ağrısı ya da haliniz oldu mu?

Hayır ☐ Evet ☐

- 8) Geçtiğimiz 4 hafta boyunca gözlerinizde ağrı ve kızarıklık ve/veya bulanık görme ya da görmeye azalma yakınmanız oldu mu?

Hayır ☐ Evet ☐

- 9) Geçtiğimiz 4 hafta boyunca bacaklarınızda şişlik, renk değişikliği veya damar tıkanıklığınız oldu mu?

Hayır ☐ Evet ☐

- 10) Behçet hastalığınızın aktivitesi yani alevlenmesi dikkate alındığında (ağız yaraları, genital yaralar, cilt sorunları, eklem ağrıları, göz sorunları, nörolojik sorunlar) sizce son 4 hafta boyunca durumunuz ne kadar alevliydi?

HİÇ	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	FAZLASIYLA
ALEVİLİ	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	ALEVİLİ
DEĞİL																						