



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Fatma Tunçez Akyürek

**BEHÇET HASTALARINDA TIRNAK KIVRIMI KAPİLLER YAPISININ
DERMATOSKOPIK İNCELENMESİ VE SERUMDA ANJİOGENEZ
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek Eryılmaz

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Fatma Tunçez Akyürek

KONYA

2016

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Fatma Tunçez Akyürek

BEHÇET HASTALARINDA TIRNAK KIVRIMI KAPİLLER YAPISININ
DERMATOSKOPIK İNCELENMESİ VE SERUMDA ANJİOGENEZ
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dilek Eryılmaz

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Fatma Tunçez Akyürek

KONYA

2016

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Sayın Yrd.Doç Dr. Fatma TUNÇEZ AKYÜREK'e,

Tezin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve imkan sağlayan Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali ÜNLÜ'ye, Arş. Grv. Gülsüm TEKİN'e ve Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tez çalışmam boyunca yardımlarını ve desteklerini benden esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dr. Abdullah DEMİRTAŞ ve Dr. Gözde DEMİRTAŞ ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Eğitimim boyunca karşılıklı anlayış, uyum ve yardımlaşma içinde çalıştığımız klinik personelimize,

Her türlü sıkıntıda her zaman yanımda olan, hayattaki en büyük destekçim eşim Dr. Ahmet Eryılmaz' a,

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BEHÇET HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyopatogenez	4
2.1.4.1. Genetik faktörler	4
2.1.4.2. Enfeksiyöz ajanlar	6
2.1.4.3. Isı şok proteinleri	7
2.1.4.4. İmmunolojik Faktörler	7
2.1.4.5. Vasküler endotel disfonksiyon, koagulasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri	9
2.1.5. Klinik özellikler	11
2.1.5.1. Oral ülserler.....	11
2.1.5.2. Genital ülserler	11
2.1.5.3. Deri bulguları	12
2.1.5.4. Paterji testi.....	13
2.1.5.5. Göz tutulumu.....	14
2.1.5.6. Eklem tutulumu	15
2.1.5.7. Vasküler tutulum	15
2.1.5.8. Kardiyak tutulum	16
2.1.5.9. Pulmoner tutulum	16
2.1.5.10. Nörolojik tutulum.....	16
2.1.5.11. Gastrointestinal tutulum	17
2.1.5.12. Genitoüriner sistem tutulumu.....	17
2.1.5.13. Gebelikte Behçet hastalığı	18
2.1.5.14. Çocukluk çağı Behçet hastalığı	18
2.1.6. Tanı	18
2.1.7. Ayırıcı tanı	19
2.1.8. Laboratuvar bulguları.....	20
2.1.9. Behçet hastalığı'nın aktivite belirteçleri	21
2.1.10. Histopatoloji.....	21
2.1.11. Tedavi.....	23
2.1.11.1. Topikal tedavi.....	23
2.1.11.2. Sistemik tedavi	24

2.1.12. Prognoz	26
2.2. KAPİLLEROSKOPİ	28
2.2.1. Tanım	28
2.2.2. Tarihçe.....	28
2.2.3. Kapilleroskopi cihazları	28
2.2.4. Kapilleroskopi tekniği	29
2.2.5. Kapilleroskopik değişiklikler	30
2.2.6. Kapilleroskopinin klinik uygulamaları	32
2.3. ANJİOGENEZ FAKTÖRLERİ	35
2.3.1. VEGF	35
2.3.2. Angiogenin	35
2.3.3. Angiostatin	36
3. MATERYAL ve METOD	37
3.1. Olgu Seçimi.....	37
3.2. Etik İzin ve Çalışma Protokolü	37
3.3. Kapilleroskopinin Uygulanması ve Değerlendirilmesi	37
3.4. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	38
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR.....	69
KAYNAKLAR	71
ÖZET	79
SUMMARY	81
ÖZGEÇMİŞ.....	82

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri	19
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	40
Tablo 4.2. Hasta grubunda klinik özelliklerin ve aldığı tedavilerin dağılımı.....	42
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun kapilleroskopik değerlendirme sonuçları .	43
Tablo 4.4. Kapiller dilatasyon olan ve olmayan hastaların yaş ortalaması ve hastalık süresi ile karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.5. Kapilleroskopik bulguların yaş ortalaması, semptomların başlangıç yaşı, tanı yaşı ve hastalık süresi ile karşılaştırılması	47
Tablo 4.6. BH için sistemik tedavi alan ve almayan hastalarda saptanan kapilleroskopik bulgular.....	48
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda ortalama VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeyleri.....	50
Tablo 4.8. Behçet hastalarında mukokütanöz ve sistemik bulgular ile serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeyinin karşılaştırılması	51
Tablo 4.9. Artrit olan ve olmayan Behçet hastalarında serum anjiogenez faktör düzeyleri.....	52
Tablo 4.10. Damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) ve olmayan Behçet hastalarında serum anjiogenez faktör düzeyleri	52
Tablo 4.11. Serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeyleri ile cinsiyet karşılaştırılması	53
Tablo 4.12. Behçet hastalarında kapilleroskopik parametreler ile serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeylerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.13. Kontrol grubunda kapilleroskopik parametreler ile serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeylerinin karşılaştırılması	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4.1. Normal kapilleroskopik görünüm; düzenli, uniform, saç tokası veya U harfi şeklinde kapiller.....	44
Şekil 4.2. Kapiller dilatasyonun izlendiği bir görüntü.....	44
Şekil 4.3. Mikrohemorajinin izlendiği bir görüntü	45
Şekil 4.4. Torsiyone kapillerin izlendiği bir görüntü.....	45
Şekil 4.5. Ramifiye/çalı benzeri kapillerin izlendiği bir görüntü.....	46



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 4.1. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama VEGF düzeyleri.....49

Grafik 4.2. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama angiogenin düzeyleri ...49

Grafik 4.3. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama angiostatin düzeyleri....50



KISALTMALAR

ANA	:Antinükleer Antikor
BH	:Behçet Hastalığı
C	:Kompleman
CD	:Diferansiasyon grubu
CRP	:C-Reaktif Protein
DIF	:Direkt İmmun Floresan
EN	:Eritema Nodosum
GÜ	:Genital Ülser
HLA	:İnsan Lökosit Antijeni
HSV-1	:Herpes Simpleks Virüs-1
ICAM	:İntersellüler adezyon molekülü
Ig	:İmmunoglobulin
IL	:İnterlökin
İŞP	:Isı Şok Proteinleri
kDa	:kilodalton
mg	:miligram
MHC	:Majör Histokompatibilite Kompleksi
mm	:milimetre
OÜ	:Oral Ülser
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PpL	:Papülopüstüler Lezyon
RF	:Raynaud Fenomeni
SLE	:Sistemik Lupus Eritematozus
Th	:T yardımcı hücresi
TNF	:Tümör Nekroz Faktörü
tPA	:Doku Plazminojen Aktivatörü
VEGF	:Vasküler Endoteliyal Growth Faktör
vWF	:Von Willebrand Faktör
μ	:mikron

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanmış, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik, multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır[1]. Klinik olarak tekrarlayan oral ülserler (OÜ) ve genital ülserler (GÜ), deri lezyonları ve iridosiklit/posterior üveit ile karakterize, sıklıkla vasküler, gastrointestinal, nörolojik, artiküler veya diğer sistemlere ait semptomların eşlik ettiği, etyolojisi bilinmeyen, tüm boyutlarda ve tiplerde damarları tutan sistemik bir vaskülitir. Multisistemik tutulum ile seyreden ve esas patolojisi vaskülit olan hastalıkta, immun sistem disfonksiyonu sonucu, endotel hücre hasarı ortaya çıkmaktadır ve endotel hasarının hastalığın patolojisinde primer rolü bulunmaktadır[2].

BH'nin etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bugün için en çok kabul edilen görüş, hastalığın genetik yatkınlığı olan kişilerde, viral, bakteriyel vb. gibi çeşitli infeksiyonlar ve/veya ısı şok proteinleri (İŞP) gibi otoantijenler gibi bazı çevresel faktörlerin tetiklemesi ile ortaya çıkan düzensiz bir immun yanıt olduğu yönündedir[3].

Anjiogenez BH gibi bazı vaskülitik sendromların patogenezinde yer almaktadır[4]. Literatüre bakıldığında anjiogenez ile ilişkili olan serum vasküler endotelial growth faktör (VEGF)[5], angiogenin[6] ve angiostatin seviyeleri Behçet hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır[7]. Öte yandan bazı bağ dokusu hastalıklarının erken evre tanısında son yıllarda mikrovasküler hasarın bir göstergesi olarak tırnak kıvrımı kapilleroskopisi kullanılmaya başlanmış ve yapılan çalışmalarda tırnak kıvrımı kapilleroskopik bulguları ile serum vasküler biyomarkerların anormal seviyeleri bir arada kullanıldığında periferik vasküler komplikasyonların gelişiminin değerlendirilebilir en iyi göstergesi olduğu bildirilmiştir[8].

Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi, birçok romatizmal hastalıkta mevcut olan mikrovasküler değişikliklerin analizinde kullanışlı, basit, non-invaziv ve ucuz bir yöntemdir[9]. Klinik pratikte, periferik kapillerler genellikle ışık mikroskobu veya videokapilleroskopik mikrokamera kullanılarak incelenmektedir. Son zamanlarda tırnak kıvrımı kapiller mikroskopisini değerlendirmek için oftalmoskop,

dermatoskop ve stereomikroskop gibi cihazlar da kullanılmaya başlanmıştır. Yakın zamanda tırnak kıvrımı kapiller yapısının, el dermaskopu kullanılarak gerçekleştirilen analiz sonuçlarının, daha sofistike videokapilleroskopik cihazlar kullanılarak tanımlanan sonuçlar ile tamamen örtüştüğü ortaya konulmuştur [10].

Behçet hastalarında tırnak kıvrımı kapiller sistemi dermatoskopik olarak değerlendirilmiş ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Behçet hastalarında kapiller dilatasyon, kapiller hemoraji, kapiller kayıp vs. gibi kapiller damar değişiklikleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir[11].

Sonuç olarak farklı çalışmalarda BH'nin patogenezinde rol alabilecek anjiogenez faktörleri ve mikrovasküler tutulumun göstergesi olarak tırnak kıvrımı kapiller sistemi değerlendirilmiştir. Ancak literatürde Behçet hastalarında hem kapilleroskopi hem de serumda anjiogenez faktörlerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda spesifik bir laboratuvar ve tanısal testi olmayan BH'nin patogenezinde rol alabilecek anjiogenez faktörlerini ve dermatoskopi ile tırnak kıvrımı kapiller sistemini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

BH, tekrarlayan OÜ, GÜ ve oküler enflamasyon ile karakterize ve sıklıkla eklemleri, deriyi, santral sinir sistemini ve gastrointestinal sistemi tutabilen multisistemik bir enflamatuvar hastalıktır[12].

2.1.2. Tarihçe

Eski İpek Yolu hastalığı olarak da bilinen BH, ilk olarak MÖ beşinci yüzyılda Hipokrat'ın "Endemik hastalıklar" kitabında tanımlanmıştır. 18. yüzyıldan 20. yüzyıla kadar, Neumann, Christlieb, Reis, Blüthe, Gilbert, Adamantiades, Shigeta, Pils adlı araştırmacılar tarafından BH'ye benzer semptom ve bulguları olan hastalar da tanımlanmıştır. 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Dr. Hulusi Behçet üç major bulguyu (tekrarlayan OÜ, GÜ, hipopiyonlu üveit) tanımlamış ve bu bulguları yeni bir hastalık olarak gruplayarak, 1937 yılında *Dermatologische Wochenschrift* adlı bir Alman dergisinde ve 1938 yılında da bir Fransız dergisinde yayınlamıştır. 1939 sonları ve 1940 yılında bu semptomlara "üçlü semptom kompleksi" adını vermiştir. Bu tanımlamaları, farklı birçok ülkeden birçok rapor takip etmiştir. "Behçet" tanımı, ilk kez Danimarkalı bir doktor olan Jensen tarafından 1941 yılında iki yayında kullanılmıştır. Sonrasında, birçok farklı yazar "Behçet sendromu" ve "Behçet hastalığı" tanımlarını kullanmıştır. Hastalık 1947 yılında İsviçre'de gerçekleştirilen, Cenevre Uluslararası Tıp Kongresi'nde, Zürih Tıp Fakültesi'nden Profesör Mischner'in önerisi sonrası, "Morbus Behcet" (Behçet Hastalığı) olarak adlandırılmıştır. Hastalık bazen Adamantiades-Behçet hastalığı olarak anılmaktadır, ancak "Behçet" üzerine Uluslararası Birlikler ve Cemiyetlerin de önerdiği gibi, "Behçet hastalığı" terimi tercih edilmektedir[13].

2.1.3. Epidemiyoloji

BH'nin dünya üzerindeki coğrafik dağılımı belirgin farklılıklar gösterir. BH prevalansı Japonya'dan Akdeniz'e ve Türkiye dahil olmak üzere Orta doğu ülkelerinin bulunduğu tarihi İpek Yolu güzergahında, kuzey Avrupa ve Amerika'dakinden çok daha yüksektir (İpek yolu hastalığı)[14].

Araştırma sonuçları BH prevalansının 10.000’de 8 olduğunu göstermektedir. Diğer endemik bölgelere kıyaslandığında Türkiye en sık (8-37/10000) prevalansa sahip ülkedir. Hastalığın sıklığının diğer endemik ülkelerden İran’da 1.67/10000, Irak’da 1.7/10000, S. Arabistan’da 2/10000, Çin’de 1.4/10000, Japonya’da ise 2.2/10000 oranında olduğu bildirilmiştir[15, 16]. Endemik bölgelerden hastalığın daha düşük prevalansa sahip olduğu coğrafik bölgelere göç eden bireyler ve bu bireylerden gelen kuşaklar hastalığın görülmesi açısından orta derecede riske sahiptir (Almanya’da yaşayan Türkler ve Hawaii ve Kaliforniya’da yaşayan Japonlar gibi)[13].

BH’nin başlangıç yaşı 30-40 yaş arasındadır. Puberteden önce veya 50 yaşından sonra nadirdir[13]. Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23,3 iken Almanya’da 26, Japonya’da ise 35,7 olarak bildirilmektedir[15]. Doğu Akdeniz ülkelerinde, hastalık erkeklerde daha sık görülmekte ve daha şiddetli seyretmektedir. Son yıllarda elde edilen bulgulara kadınlarda da erkeklerdekine benzer oranda BH görülebildiği bildirilmektedir[12, 17]. Tursen ve ark. erkek/kadın oranını 1.03 olarak bildirmektedir[17]. Ek olarak cinsiyet BH’de prognozu ve klinik bulguları etkileyen bir faktördür. Kural-Seyahi ve ark. tarafından Türkiye’den bildirilen bir çalışmada hastalığın genç erkeklerde daha şiddetli seyrettiği, hastalığın mortalite ve morbiditesinin genç erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir[18].

2.1.4. Etyopatogenez

BH’nin etyopatogenezi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Ancak genetik yatkınlığı (HLA-B51 gibi) olan bireylerde enfeksiyöz ajanların ve çeşitli çevresel faktörlerin tetiklemesi ile immunitede meydana gelen bozuklukların BH’nin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir[3, 13, 19]. Hastalığın kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte yaygın olarak kabul edilen görüş genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyöz ajan ve çevresel faktörlerin tetiklemesi sonucu ortaya çıkan inflamatuvar bir yanıt olduğu yönündedir[3].

2.1.4.1. Genetik faktörler

Hastalığın patogenezinde genetiğin rolüne dair bulgular, güçlü ailesel birlikteliğin olması, Akdeniz veya Asya kökenli kişilerde daha baskın olarak görülmesi ve birçok etnik grupta HLA-B51 ile ilişkisinin kanıtlanmış olmasıdır[20].

BH ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve ark. tarafından tanımlanmıştır[3].

HLA-B51 aleli 6. kromozomun kısa kolu (6p) üzerinde bulunan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) lokusunda lokalizedir. BH ile en güçlü ilişkisi bulunan risk faktörü olan HLA-B51 ile, İpek Yolu boyunca uzanan bölgelerdeki Türk ve Japon hastalar arasında, Kafkasyalı-Beyaz Irk ile karşılaştırıldığında, daha güçlü bir birliktelik bulunmaktadır[12, 13]. HLA-B51'in en az 34 alellik varyantı bulunmaktadır ve BH ile en sık ilişkili olan alt tipler HLA-B5101 ve HLA-B5108'dir[3, 12].

Etnik kökene göre değişmekle birlikte HLA-B51 sıklığı Behçet hastalarında yaklaşık %60 oranında pozitif saptanmaktadır[3]. Japonya, Türkiye ve Ortadoğu ülkeleri gibi İpek yolu üzerindeki ülkelere HLA B51 pozitifliği yüksekken, Avrupa ülkelerinde bu oran daha düşük olarak bildirilmektedir[21]. HLA-B51 pozitifliğinin hastalığın klinik seyri ve şiddeti üzerine etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada HLA-B5101 pozitifliğinin her iki cinste de hastalığın erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu, üveit ve eritema nodosum oluşumuna yatkınlık yarattığı bildirilmektedir[22].

Son yıllarda HLA B51'e yakın komşuluk gösteren tümör nekroz faktörü (TNF) gen polimorfizmi üzerinde durulmaktadır. TNF- α geni, 6. kromozomun kısa kolunda sınıf 3 MHC genlerinden HLA-B'ye yakın olan HLA sınıf 3 bölgesinde yer alır[3]. TNF- α birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol oynayan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. BH'de bilinmeyen bir mekanizma yoluyla TNF- α 'nın aşırı üretildiğine dair deneysel kanıtlar bulunmaktadır. İn vitro çalışmalarda hem monositler hem de γ/δ T hücreleri spontan olarak veya lipopolisakkaritlerle stimüle edildiklerinde, kontrol deneklerin hücrelerindeki kadar fazla TNF- α sekrete etmektedir. Ahmad ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada TNF- α gen polimorfizminin, HLA-B51'den bağımsız olarak hastalıkla ilişkili olabileceği gösterilmiştir[23].

MHC bölgesinin dışında lokalize olan, interlökin-1 (IL-1), koagülasyon faktör V, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) gibi diğer birçok genin BH patogenezinde katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür[12, 13].

2.1.4.2. Enfeksiyöz ajanlar

Viral enfeksiyonların BH patogeneğinde rol alabileceğine dair ilk görüşler Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından 1937’de belirtilmiştir[24]. Özellikle Herpes Simpleks Virüs-1 (HSV-1)’in BH’nin patogeneindeki rolü yıllarca araştırılmıştır. Behçet hastalarının mononükleer hücrelerinde in situ DNA-RNA hibridizasyon yöntemi ile HSV-1 genomuna ait bir bölüm gösterilmiştir[25]. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışmaları, Behçet hastalarının lökositlerinde 211-bp HSV-1 DNA fragmanının bulunduğunu doğrulamış ve serum anti-HSV-1 antikorları da kontrol grubundakinden daha yüksek oranda bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada Behçet hastalarının OÜ’lerinden alınan biyopsi numunelerinde, virüse spesifik DNA belirlenememiştir[26]. OÜ varlığında Behçet hastalarının tükürük örneklerinde PCR ile yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yükselmiş HSV-1 DNA düzeyi gösterilmiştir[27]. Başka bir çalışmada parvovirüs B19 ile BH arasındaki ilişki incelenmiş ve Behçet hastalarının ülsere olmayan deri lezyonlarından alınan örneklerde, ülsere deri lezyonları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda parvovirus B19 düzeyi saptanmıştır[28].

Behçet hastalarında dental girişimler ve tonsilliti takiben sistemik semptomların görülebilmesi ve penisilin tedavisi sonrası hastaların artrit gibi klinik semptomlarında düzelme olması hastalığın etyopatogeneğinde oral floranın rolü olabileceğini düşündürmüştür[29]. Streptokoklar BH’nin patogeneğinde en çok üzerinde durulan bakterilerdir. Özellikle *S.sanguis*, *S. pyogenes*, *S.faecalis* ve *S. Salivarius* ile BH ilişkilendirilmektedir[3]. Behçet hastalarının oral florasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmış konsantrasyonda *S.sanguis* düzeyi ve serumlarında *S.sanguis*’a karşı artmış düzeyde antikorlar saptanmıştır[30]. Bununla birlikte streptokokal bakteriler ile yapılan hipersensitivite deri testleri sonrası Behçet hastalarında semptomların tetiklenebildiği bildirilmiştir[31]. Ayrıca Behçet hastalarında izole edilen nadir görülen *S.sanguis* serotipinin trombosit agregasyonunu indüklediği ve vaskülit oluşumuna yol açabileceği düşünülmüştür[32].

BH patogeneğinde bazı bakterilerin rol alabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur. Behçet hastalarında IFN- γ ve IL-6 sekresyonuna yol açan T lenfositlerin, *E.coli*, *Staph. aureus* ve *S.sanguis* ile ilişkili bakteriyel antijenlere kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir[33]. Bununla birlikte yapılan bir başka çalışmada Behçet hastalarının püstüler lezyonlarından yapılan kültür sonucunda bu lezyonların steril olmadığı ve S aureus, E coli, P aknes, koagülaz negatif stafilokoklar, Prevotella gibi bakterileri içerdiği tespit edilmiştir[34].

2.1.4.3. Isı şok proteinleri

Behçet hastalarında ortaya çıkan mukozal lezyonların enfeksiyöz ajanlarla doğrudan tetiklenebildiği düşünülse de, bu durum vaskülitik lezyonların nasıl ortaya çıktığını tam olarak açıklayamamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda mikroorganizmalardaki IŞP gibi yapısal moleküllere karşı gelişen immün reaksiyonun Behçet hastalarında çapraz otoimmün reaksiyon oluşturarak lezyonların gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Çapraz immün reaksiyonu açıklayabilecek şekilde homoloji gösteren yapıların mikrobiyal 65-kilodalton (kDa) IŞP ve insan 60-kDa IŞP olduğu saptanmıştır[3]. IŞP, mikroorganizmalarda ve hayvan dokularında bulunan, ısı artışı, enfeksiyon, travma, anoksi, ağır metal iyonları gibi stres durumlarında sentezlenen immün reaktif proteinlerdir. IŞP, muhtemelen ısı artışları ve diğer çevresel streslere cevap verme fonksiyonları nedeni ile evrim süresince çok iyi korunmuştur[35]. IŞP'nin BH'nin patogeneğinde lokal antijen olarak rol oynadığını ve inflamatuvar yanıtı yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Mikrobiyal 65-kDa IŞP insan deneklerinde antikor üretimi ve T-hücre yanıtına yol açabilen bir immünreaktif antijen olduğu bildirilmiştir. BH'de anti-HSP-65 antikorlarının oral mukoza homojenatları ve oral streptokoklarla çapraz-reaksiyona girdiği bildirilmiştir[36]. Behçet hastalarının mukokutanöz aktif lezyonlardan alınan biyopsi örneklerinde IŞP 60/65'in epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese edildiği bildirilmiştir[37].

2.1.4.4. İmmunolojik Faktörler

BH'de, patogeneğinde rol alabilecek çok sayıda immünolojik bozukluk olduğu bildirilmiştir[38].

BH'nin immunopatogeneğinde özellikle T yardımcı hücresi (Th) tip 1 daha baskın olmak üzere anormal T- hücre aktivasyonunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Önceki çalışmalar inflamasyonda önemli rolü olan IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, IFN- γ , TNF- α gibi T hücre kaynaklı

proinflamatuvar sitokinlerin hastaların serumlarında arttığını göstermiştir. Th1 hücrelerinden salgılanan IL-2, IL-18, IL-12 ve IFN- γ gibi sitokinlerin düzeyinin hastalığın aktif döneminde daha yüksek olduğu ve Th1'in inflamasyonda daha baskın rol oynadığı bildirilmiştir[38-40]. Bir çalışmada aktif dönemdeki Behçet hastalarında, remisyonda olan hastalar ve kontrol grubu hastaları ile karşılaştırıldığında serumda ve serebrospinal sıvıda artmış düzeyde IL-15 düzeyi tespit edilmiştir[41]. Başka bir çalışmada aktif üveiti olan Behçet hastalarında artmış IL-17, IL-23 düzeyinin inflamasyondan sorumlu olduğu bildirilmiştir[42]. Lökosit göçü sırasında endotel ile etkileşiminde rolü olan IL-8'in ise hastalık aktivitesini göstermede inflamatuvar yanıtın nonspesifik belirteçleri olan C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızından daha duyarlı bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur[43].

Çeşitli bakteriyel antijenlerin T hücrelerinde artmış hipersensitivite yol açtığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Streptokokal ve E. coli kökenli bakteriyel antijenler IL-1, IL-6, IFN- γ ve TNF- α başta olmak üzere inflamasyonun gelişiminde önemli rolü olan sitokinleri arttırmaktadır[44].

BH'nin mukokutanöz lezyonlarında artmış nötrofilik infiltrasyon saptanır. Nötrofillerin hiperaktivitesinde ve kemotaksisinde özellikle aktive T lenfositlerin önemli rolü bulunmaktadır. Periferik lökositler tarafından salgılanan L-Selectin, MAC-1 ve CD44 gibi lökosit adezyon molekülleri, lökositlerin kemotaksis ve adezyonuna katkıda bulunur. Ayrıca nötrofillerin yüzeyinde bulunan ve endotel hücresine adezyonunda rolü olan CD11a, CD18 ve endoteldeki ICAM-1 düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra aktive olmuş nötrofillerden salınan süperoksit ve myeloperoksidaz gibi faktörlerin ve TNF- α , IL-8 gibi nötrofilleri aktive eden sitokinlerin, hastalarının serumlarında arttığı saptanmıştır[3, 45]. Tüm bu bulgular BH'de nötrofillerin hiperaktif olduğu, artmış kemotaksis, fagositoz, süperoksit ve myeloperoksidaz salınımı ile doku hasarına katkıda bulunduğu ve paterji reaksiyonu gibi mukokutanöz lezyonlarda artmış nötrofilik infiltrasyona yol açtığını göstermektedir.

BH'de monositlerin de nötrofiller gibi aktif olduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açarak kronik inflamasyona katkıda bulunduğunu ortaya koyan bulgular vardır. Yapılan bir çalışmada monosit aktivasyon markerı olan

CD14'ün ekspresyonunun ve yüzey antijeni olan 25F9 ve G16/1'in BH'de arttığı ve hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak monositlerin TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 düzeyini arttırarak inflamasyona yol açtığı gözlenmiştir[46].

Behçet hastalarının bir bölümünde dolaşan antikorların saptanması hastalığının otoimmün bir hastalık olabileceği görüşünü akla getirmiştir. Özellikle *Streptococcus sanguis*'nin bazı suşlarına ait IŞP antikor oluşumunu tetikleyen en önemli otoantijenlerdir. Bununla birlikte son yıllarda Behçet hastalarında alfa-enolaz, kinektin, ve alfa-tropomyozin gibi otoantijenlere karşı antikor yanıtı geliştiği saptanmıştır[47-49]. Bir çalışmada Behçet hastalarından alınan deri biyopsilerinin direkt immün floresan (DIF) incelemesi, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastaları ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda Behçet hastalarının deri biyopsilerinde immundepozit birikimlerinin yüksek olduğu saptanmış ve BH'nin de SLE gibi otoimmün bir hastalık olabileceği sonucuna varılmıştır[50]. Ayrıca hastalığın tedavisinde siklofosfamid, siklosporin ve azatioprin gibi immunsupresif ilaçların kullanıyor olması hastalığın otoimmün kökenli olabileceğine destekler niteliktedir[51]. Ancak Behçet hastalarında otoimmün hastalıklarda sık karşılaşılan HLA haplotiplerinin (HLA-A1, -B8, -DR3) gösterilememesi, antinükleer antikor (ANA) otoantikorların bulunmaması, kadın hakimiyetinin olmaması ve diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermemesi sebebiyle hastalığın otoimmün hastalıklar grubunda dahil olamayacağı görüşünü desteklemektedir[3].

2.1.4.5. Vasküler endotel disfonksiyon, koagülasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri

Behçet hastalarının yaklaşık olarak %25'inde venöz ve arteriyel trombüsler oluşmaktadır. Venöz trombüsler arteriyel trombüslerden daha sık görülmektedir[52]. Vaskülitte bağlı gelişen endotel hücre hasarı tromboz oluşumunda anahtar role sahiptir. Yapılan çalışmalarda homosistein düzeyinde yükseklik ile endotel hücre disfonksiyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. İnaktif dönemdeki hastalar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aktif dönemdeki Behçet hastalarının serumlarında artmış homosistein düzeyi tespit edilmiş ve homosistein yüksekliğinin endotel hücre hasarından sorumlu olduğu, semptomların gelişiminde bir risk faktörü olabileceği ve Behçet hastalarında aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak BH'de homosistein ile ilişkili aktivasyon mekanizması

ve endotelial toksisitesinin nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Olası mekanizmalar içerisinde, artmış oksidatif stres, oksidatif hasar ile aterogenez ve trombosit aktivasyonunun gelişmesi, artmış adezyon, artmış koagulabilite ve vasküler matriks hasarı yer almaktadır[53, 54].

Behçet hastaları ile kontrollerin karşılaştırıldığı birçok çalışmada, endotel kaynaklı von Willebrand faktör (vWF) ve doku plazminojen aktivatörü (tPA) serum seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir[55-57]. Demirel ve ark.'nın 127 Behçet ve 24 sağlıklı kontrol üzerine yaptığı bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Behçet hastalarında daha yüksek tPA ve vWF seviyeleri saptanmıştır. Bunun yanı sıra, vaskülit ve trombozu olan alt grupta, diğer Behçet hastaları ile karşılaştırıldığında, daha yüksek tPA ve vWF seviyeleri olduğu bulunmuştur. Artmış tPA ve vWF seviyelerine, hasarlı endotel hücrelerinden sızarak kana geçişin neden olduğu tahmin edilmektedir[57]. Behçet hastalarında koagülasyon yolağının aktivasyonunu sağlayan biyolojik markerlardan olan trombin-antitrombin III kompleks (TAT) ve protrombin fragmant 1+2 (PF1.2) yüksek düzeyde tespit edilmiştir ve bu durum tromboz oluşumu için risk oluşturabilecek intravasküler trombin yapımının arttığını göstermektedir. Aynı zamanda koagülasyon yolağının inhibisyonunu sağlayan endotel kaynaklı trombomodulin düzeyinin düşüklüğü ve fibrinoliz inhibisyonu sağlayan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyinin yüksekliği azalmış fibrinoliz ile tromboza eğilim oluşturmaktadır. Sonuç olarak, BH'de vaskülitte bağı endotelial hücre hasarı, hastalığın protrombotik evresindeki anahtar öneme sahip gözükmemektedir. Endotelial disfonksiyon; trombosit aktivasyonu (örneğin, vWF ile) fibrinolizin inhibisyonu (artmış plazminojen aktivatör inhibitör-1 düzeyi) ve doğal antikoagulanların inhibisyonu (azalmış trombomodulin) ile ilişkilidir[52].

Yapılan çalışmalarda BH ile venöz tromboz gelişiminde en sık görülen kalıtsal risk faktörü olan faktör V Leiden mutasyonu arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Bir çalışmaya göre, özellikle oküler tutulumu olan Behçet hastalarında faktör V Leiden mutasyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek sıklıkta saptanmıştır[58]. Başka bir çalışmada faktör V Leiden mutasyonu derin ven trombozu öyküsü olan Behçet hastalarında %37.5, trombozu olmayan Behçet

hastalarında ise %9.4 olarak bulunmuş ve bu mutasyonun Behçet hastalarında venöz tromboz gelişiminde önemli bir rolü olduğu sonucuna varılmıştır[59].

2.1.5. Klinik Özellikler

2.1.5.1. Oral ülserler

Rekürren OÜ, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri'ne göre BH'nin olmazsa olmaz bulgusudur. Genellikle hastalığın en erken bulgusu olarak ve sistemik semptomların oluşumundan yıllar önce görülebilmektedir. Yuvarlak ve keskin sınırlı eritemli bir hale ile çevrili, üzeri sarı, beyaz renkte bir psödomembran ile örtülü yüzeysel ülserasyon şeklinde görülen lezyonlar tek başına veya gruplaşmış halde olabilir ve genellikle skar bırakmadan iyileşir. OÜ en sık dil, dudaklar, gingival ve bukkal mukozada görülmekle birlikte damak, farenks ve tonsil tutulumu da olabilmektedir. Aftlar travma sonrası veya dental bir işlem sonrası ortaya çıkabilmektedir[2, 12, 13, 60]. Genellikle hastaların %75-90'ında ilk belirti olarak ortaya çıkar ve yapılan çalışmalar aftların başlaması ile hastalığın tanısının konması arasında ortalama 4-8 yıl arasında bir süre geçtiğini göstermiştir[60]. OÜ minör, major ve herpetiform aftlar olmak üzere morfolojik olarak üçe ayrılır.

- 1. Minör aftlar:** %80-85 oranı ile en yaygın görülen aft tipidir. Çapları 1 cm'den küçük, sayıca 1-5 adet, yüzeysel, eritematöz bir halo ile çevrili ve orta derecede ağrılı olan bu aftlar 4-14 gün içinde ve skar bırakmadan iyileşir.
- 2. Major aftlar:** %15 oranı ile daha nadir olarak görülür. Çapları 1 cm'den büyük, daha ağrılı, daha dirençli ve minör aftlardan daha geç (2-6 hafta içinde) ve skar bırakarak iyileşirler.
- 3. Herpetiform aftlar:** %5 oranı ile en nadir görülen aft tipidir. 2-3 mm (milimetre) boyutunda, sayıları 10-100 arasında değişebilen, gruplaşmış çok küçük ve ağrılı ülserler şeklinde görülür[13, 60, 61].

2.1.5.2. Genital ülserler

GÜ, Behçet hastalarının %57-93'ünde görülür. Ülserler morfolojik olarak oral lezyonlara benzemektedir, ancak sınırları daha düzensizdir, daha büyüktürler ve

genellikle skar bırakarak iyileşir. Erkeklerde sıklıkla skrotumda görülmektedir. Nadiren peniste de lezyonlar görülebilir. Kadınlarda ise ülserler vulva, vajina ve servikste görülmekte ve disparoniye sebep olabilmektedir. Derin vajinal yerleşimli ülserler vajina ile mesane ve üretra arasında fistül oluşumuna ve perforasyona yol açabilmektedir. Perineal ve perianal lezyonlar her iki cinsiyette de görülebilmektedir[12, 13, 61]. GÜ'lerin skar bırakarak iyileşmesi nedeni ile aktif ülserle ait herhangi bir bulgu olmasa dahi, dikkatli bir fizik muayene ile tanı kriterleri arasında yer alan genital skarların varlığı araştırılmalıdır[45, 60, 61].

2.1.5.3. Deri bulguları

Deri bulguları Behçet hastalarında %38–99 arasında değişen oranlarda görülmektedir. Papülopüstüler lezyonlar (PpL) ve akneiform lezyonlar en sık görülen deri lezyonlarıdır (%28-96). Morfolojik olarak adolosan aknesine benzer, ancak sıklıkla ekstremiteler, gövde, yüz ve kalçalar olmak üzere daha yaygın bir dağılıma sahiptir[13]. Lezyonlar eritemli bir papül olarak başlar ve 24-48 saat içinde püstül haline gelirler. PpL en sık görülen deri bulgusu olması, yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip olması nedeni ile Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri arasında yer almaktadır[60]. Ancak bazı araştırmacılar, akneiform ve follikülit benzeri bu lezyonların, nonspesifik olması ve klinik olarak özellikle adolosanlarda olmak üzere, akne vulgaristen ayırt edilememesi nedeni ile bu lezyonların tanı kriterlerine dahil edilmemesi gerektiğine inanmaktadır. Tanı aşamasında, özellikle tanının PpL'ye bağlı olduğu hastalar da olmak üzere, akne lezyonlarının BH'nin PpL'sinden ayrımı son derece önemlidir[61]. Daha çok alt ve üst ekstremitelerde gibi seboreik olmayan deri bölgesi yerleşimli ve nonfoliküler PpL hastalık için daha spesifik kabul edilmeli ve tanı kriteri olarak değerlendirilmelidir[60].

Eritema nodozum (EN) hastalarda %15-78 oranında ve özellikle kadınlarda daha sık görülmektedir. En sık alt ekstremitelerde yerleşmekle birlikte, yüz, boyun, gluteal bölge yerleşimi de olabilmektedir. Bu lezyonlar eritemli, ağrılı nodüller olarak başlar ve ülserleşmeden, 2-3 hafta içinde pigmentasyon bırakarak iyileşir[13, 60, 61]. Lezyonlar diğer hastalıklarda görülen EN'ye klinik ve yerleşim açısından benzerlik gösterir. Ancak Behçet hastalarında görülen EN'nin histopatolojisinde

lökositoklastik ve lenfosittik vaskülit bulgularının olması diğer hastalıklardan ayırımında önemlidir[60, 62].

Diğer bir deri bulgusu olan ekstragenital ülserler hastalarda %3 sıklıkta görülmektedir. Klinik olarak aftöz ülserlere benzeyen bu lezyonlar tekrarlayıcıdır ve genellikle skar bırakarak iyileşir. Bu lezyonlar aksiller ve inguinal bölge, bacaklar, ayaklarda interdigital bölge, göğüsler, boyun gibi çeşitli bölgelere lokalize olabilirler[60, 61, 63].

Yüzeyel tromboflebit hastaların %10-20'sinde görülür ve sıklıkla EN ile karışır. Ancak EN'nin aksine erkek hastalarda daha sık olarak gözlenir ve ayırımında dermal ultrasonografi yardımcı olur[60]. Sıklıkla alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca uzanan eritemli, hassas, lineer ip şeklinde dizilim gösteren subkutan nodüller şeklinde izlenir. Nodüller, günden güne ven trasesi boyunca yüzeyel geçici tromboflebiti taklit eder şekilde yer değiştirebilir. Subkutan tromboflebit eritemli deri bölgesinde palpasyonla ip-benzeri sertleşme şeklinde hissedilir[61, 63]. Yüzeyel tromboflebit dermatolojik muayene sırasında saptanan bir bulgu olmakla birlikte vasküler tutulumun bir göstergesidir ve derin ven trombozu ile ilişkili olduğundan hastaların vasküler tutulum açısından yakın takibi önemlidir[60].

Behçet hastalarında daha nadir olarak Sweet sendromu benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar, nekrotizan vaskülit, apse, fronkül ve purpura da bildirilmiştir[63, 64]. Bunun dışında literatürde hastalarda poliarteritis nodoza benzeri lezyonlar, pernio benzeri kutanöz lezyonlar ve akral purpurik papülonodüler lezyonların saptandığı vakalarda bildirilmekle birlikte, bu lezyonların hastalığa ait deri bulgusu olup olmadığı henüz kesinlik kazanmamıştır[65-67].

2.1.5.4. Paterji testi

Paterji testi, derinin intradermal pikür yapılması ile indüklendiği nonspesifik bir hiperreaktivite reaksiyonudur. Paterji testi, hastanın avasküler ve kılsız olan ön kol fleksör yüzüne steril bir şekilde ve salin enjekte etmeden 20 gauge iğne kullanılarak oblik olarak 5 mm derinlikte intradermal pikür uygulamasını takiben 48 saat içinde enjeksiyon bölgesinde eritemli bir papül veya püstülün gelişmesi ile pozitif kabul edilmektedir[12, 13]. Histolojik olarak değerlendirildiğinde,

nötrofillerin özellikle lenfositlerle birlikte infiltrasyonu ve çeşitli derecelerde vasküler infiltrasyon görülmektedir[12].

Testin pozitifliği coğrafik bölgelere göre farklılık göstermektedir. Türkiye, Japonya ve doğu Akdeniz ülkelerinde %50-88 oranında olmak üzere daha yüksek pozitiflik görülürken, İngiltere ve Amerika gibi batı ülkelerinde pozitiflik oranları %20'nin altına düşmekte ve bu ülkelerde testin tanısal önemi azalmaktadır[60]. Aynı zamanda erkek hastalarda paterji testi pozitifliği daha yüksek oranda görülmektedir[61].

Pozitif paterji testi, BH tanı kriterleri arasında yer almasına rağmen, eritema elevatum diutinum, piyoderma gangrenozum, rekürren idiyopatik aftöz ülserasyon, iridosiklit, idiyopatik EN, herpes genitalis, romatoid artrit, spondiloartropati ve kronik myeloid lösemili hastalarda da görülebilmesi nedeni ile BH'ye patognomik değildir[63].

2.1.5.5. Göz tutulumu

Behçet hastalarında göz tutulumu %50-70 oranında görülmekte olup, modern tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %25'inde görme kaybına neden olduğu bildirilmektedir. Erkek hastalarda kadın hastalara göre oküler tutulum daha sık görülmekte, daha şiddetli seyretmekte ve daha yüksek oranda görme kaybına yol açmaktadır[68, 69]. Göz tutulumu genellikle bilateraldir, BH semptomlarının başlangıcından sonraki 2-3 yıl içerisinde ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %10-20'sinde ise başlangıç belirtisi olarak görülmektedir. Tipik göz tutulumu, anterior segment, posterior segment veya her ikisini birden (panüveit) içerebilen kronik, relapslarla seyreden, bilateral, non-granulamatöz bir üveittir. Erkeklerde panüveit daha yüksek bir oranda görülmekte ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Hipopiyonlu anterior üveit BH'nin karakteristik göz tutulumudur, ancak hastaların yaklaşık üçte birinde görülmektedir. Diğer saptanabilen göz bulguları iridosiklit, keratit, episiklerit, sklerit, vitröz hemoraji, retinal vaskülit, retinal ven oklüzyonu, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörit[12, 13]. Klinik belirti ve bulgular bulanık görme, fotofobi, gözlerde yaşarma, uçuşan cisimler görme, hiperemi, orbital ve periorbital ağrı şeklindedir[13]. Tekrarlayan inflamatuvar ataklar posterior ve/veya anterior sineşi, iris atrofisi, enflamasyona veya ilaç kullanımına bağlı gelişen

katarakt, sekonder glokom, retina atrofi, optik atrofi, maküler ödem, maküler dejenerasyon, koryoretinal skarlar, retinal ven oklüzyonu ve proliferatif vitreoretinopati gibi sekonder komplikasyonlara yol açmaktadır[13, 70].

2.1.5.6. Eklem tutulumu

Eklem tutulumu, BH'de sık görülen bir sistem tutulumudur. Artrit ve artralji en sık görülen klinik şekli olup sıklığı %40-70 arasında değişmektedir. Artrit genellikle rekürren, asimetrik, eroziv olmayan, deformite bırakmayan, mono-oligoartiküler tutulum şeklinde görülür. En sık tutulan eklemler ise diz, dirsek, el ve ayak bilekleridir[71]. Sinoviyal sıvının histolojik incelemesinde, nötrofil ve mononükleer hücreler görülebilir ve bu durum küçük damar vaskülitisi ile ilişkilidir[12]. BH'de nadiren eroziv artrit formları da bildirilmiştir ve bu formlar daha çok aksiyel eklem (sakroileit), entezis bölgeleri, el-ayak küçük eklemlerinde saptanır[71, 72]. El-ayak eklemlerinde erozyon saptanırsa romatoid artritten ayırt edilmesi güçtür. Diğer daha nadir görülen muskuloskeletal formlar ise psödogut, osteonekroz, popliteal kist rüptürü ve miyozittir[72].

2.1.5.7. Vasküler tutulum

BH, bütün çaplardaki arterler ve venleri tutabilen sistemik bir vaskülitir. Vasküler tutulum erkek hastalarda daha sık görülmekte, BH semptomlarının başlangıcından sonraki 3-16 yıl içerisinde ortaya çıkmakta ve sıklığı %7-49 arasında değişmektedir. Venöz sistem arteriyel sisteme oranla daha sık tutulur. Venöz sistemde sıklıkla trombotik olaylar görülürken, arteriyel sistemde daha çok anevrizmalara yol açar. Venöz tutulum sıklıkla klinikte alt ekstremitelerde derin ven trombozu ve yüzeysel tromboflebit şeklinde görülür. Yüzeysel tromboflebit tekrarlayıcı, gezici karakterdedir ve derin ven trombozu ile ilişkili olabilmektedir. Bunun dışında superior vena kava, inferior vena kava, dural sinüslerin, suprahepatik venlerin (Budd Chiari sendromu) trombozu görülebilmekte ve kötü prognozla ilişkilendirilmektedir[12, 13, 72]. Arteriyel sistemde anevrizmalar trombozlardan daha sık görülmektedir. Anevrizmalar en sık aortada, ikinci en sık ise pulmoner arterlerde görülür. Pulmoner arter anevrizması daha çok genç erkeklerde izlenir ve klinikte en sık görülen semptom çeşitli derecelerdeki (500 ml'e kadar) hemoptizidir[73]. Çapı 3 cm'den büyük pulmoner arter anevrizmalarının mortalite

riski yüksektir. Aort ve pulmoner arterler dışında femoral arterler, koroner arterler, inferior mezenterik arter, ekstremiteler arterleri ve visseral arterler de nadiren tutulabilmektedir[72].

2.1.5.8. Kardiyak tutulum

Behçet hastalarında kardiyak tutulum %1-6 oranında bildirilmektedir[74]. Kardiyak tutulum perikardit, miyokardit, endokardit, koroner arterit, mitral kapak prolapsusu, intrakardiyak trombüs, endomiyokardiyal tromboz, kapak lezyonları, endomiyokardiyal fibrozis, miyokardiyopati, koroner arter lezyonları gibi bulguları içerir[2, 13]. Kardiyak tutulumlu hastaların büyük çoğunluğu erkektir ve kardiyak tutulumu olan hastalarda prognoz diğer organ tutulumlarından daha kötüdür. Kardiyak tutulumu olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %83.6 iken, tutulumu olmayan hastalarda %95.8 olarak bildirilmiştir. Antikoagulan, immunosupresif ajanlar ve kolşisin kullanımı, bulguları ve prognozu iyileştirebilmektedir[74].

2.1.5.9. Pulmoner tutulum

BH’de pulmoner semptomlara dair prospektif bir çalışma bulunmaması nedeni ile pulmoner tutulumun gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte, daha önceki bildirilmiş çalışmalarda prevalans %1-7.7 arasında değişmektedir. Behçet hastalarında pulmoner tutulum başlıca pulmoner arter anevrizması, arteriyel ve venöz trombozları, pulmoner infarkt, rekürren pnömoni, bronşiolitis obliterans ve plöreziyi içermektedir[73]. En sık görülen semptom hemoptizidir. Dispne, göğüs ağrısı, öksürük, halsizlik ve ateş klinikte görülebilen diğer semptomlardır[75].

2.1.5.10. Nörolojik tutulum

Nörolojik tutulum Behçet hastalarının %5-10’unda ortaya çıkmakta olup yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Genellikle hastalığın başlangıcından sonraki 5 yıl içerisinde ortaya çıkar ve erkek hastaları daha sık etkiler. Santral sinir sistemi tutulumu, periferik sinir sistemi tutulumundan daha sık görülmektedir. Santral sinir sistemi tutulumu parankimal ve non-parankimal lezyonlar şeklindedir. Parankimal beyin tutulumu (Nöro-Behçet) daha sıktır (%80), özellikle beyin sapını veya bazal ganglionları tutar ve kötü prognozla ilişkilidir. Klinik semptomlar bilateral piramidal bulgular, hemiparezi, davranış değişiklikleri, sifinkter kusurları ve

baş ağrısıdır[12, 13, 76]. Baş ağrısı migrende görülen baş ağrısına benzerlik göstermektedir[45]. Non-parankimal santral sinir sistemi tutulumu ise daha az sıklıkta (%20) görülür. Bu vakaların büyük çoğunluğunda, sıklıkla dural sinus trombozuna bağlı olan intrakraniyal basınç artışı sendromu bulunmaktadır. Bu durumda hastalarda bulantı ve kusmanın eşlik ettiği şiddetli baş ağrısı, papil ödemi ve kraniyel sinir felçleri gibi belirtiler görülür. Bu iki ana grup dışında optik nöropati, aseptik menenjit, serebral arteriyel tutulum nadiren görülebilmektedir[77]. Bunun yanı sıra hastalığın seyri boyunca, hastaların en az %50'sinde psikolojik değişiklikler ve depresyon görülebilmektedir[45].

2.1.5.11. Gastrointestinal tutulum

Gastrointestinal tutulum, %3-26 arasında olmak üzere, farklı toplumlarda görülme sıklığı değişmektedir ve Japon'larda, Orta Doğu ve Akdeniz bölgelerindekinden daha sık görülmektedir[13]. Mukozal inflamasyon ve ülserler en sık ilioçekal bölgede ve daha az sıklıkta kolonda izlenirken, rektum hariç tüm sindirim sistemi boyunca görülebilmektedir. Nadiren özofagus ve mide tutulumu da olabilir. Klinik bulgular anoreksi, kusma, dispepsi, diyare, karın ağrısını içermektedir. Bu ülserlerden spontan perforasyonlar da bildirilmiştir[12, 13, 45, 78]. Tutulum, en sık venlerde, bağırsak duvarının küçük damarlarının vaskülit nedeniyle gelişir[78]. Histopatolojik incelemede karakteristik olarak kronik, non-spesifik, ama bazen granulatöz bir inflamasyon zemininde multipl derin şişe dibi ülserler ve araya giren normal mukozal alanlar izlenir[79]. Hastalarda inflamatuvar bağırsak hastalıkları dışlanmalıdır[45].

2.1.5.12. Genitoüriner sistem tutulumu

Behçet hastalarında, minimal değişiklik hastalığından proliferatif glomerulonefrit ve hızlı ilerleyen kresenterik glomerulonefrite kadar çeşitlilik gösteren geniş bir spektrumda renal tutulum görülebilmektedir. Bazı glomerulonefrit vakalarında altta yatan patogeneze immün kompleks birikimlerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir[2]. Klinik olarak asemptomatik hematüri ve proteinüri görülür. Renal arter anevrizması ise en sık görülen renal vasküler tutulum şeklidir. İntrarenal mikroanevrizma, renal ven trombozu ve renal arter stenozu da görülebilmektedir. Renal arter anevrizması ve stenozu erkek hastalarda daha sıktır ve

hipertansiyon en sık karşılaşılan klinik bulgudur. Bunun dışında BH’de nadiren amiloidoz da bildirilmektedir ve biyopside AA-tip amiloid fibrillerin birikimi gözlenir[80].

Ayrıca steril prostatit ve epididimit erkek hastalarda GÜ olmadan görülebilmektedir[2].

2.1.5.13. Gebelikte Behçet hastalığı

Gebeliğin BH’nin klinik seyrine etkisi hastadan hastaya hatta aynı hastanın bir gebeliğinden diğerine değişkenlik göstermekle birlikte genellikle remisyona girdiği belirtilmektedir. Hastaların bir kısmında ise gebelik döneminde alevlenme görülebilmektedir ve genellikle ilk trimesterde daha sıktır[12, 13]. Temel bulgu OÜ’lerin sayısı ve şiddetinde artış olmakla birlikte GÜ, deri lezyonları, göz ve eklem belirtileri de görülebilmektedir[81]. Hastalığın gebelik seyrine ve fetal gelişime olan etkilerini araştıran bir çalışmada, BH olan gebelerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında perinatal ölüm, abortus, maternal ve fetal komplikasyonların gelişme sıklığı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır[82].

2.1.5.14. Çocukluk çağı Behçet hastalığı

BH çocuklarda nadirdir. Her iki cinsiyeti eşit oranda etkilemektedir ve aile öyküsü erişkinlerdekinden daha belirgindir. Klinik semptomlar erişkin-başlangıçlı hastalıktakine benzer olmasına rağmen üveit genellikle daha nadirdir, ancak çok daha şiddetli seyretmektedir ve özellikle erkek hastalarda daha belirgindir[12, 83]. Hastalığın semptomları ortalama 7 yaş civarında başlamaktadır ve tanı kriterlerini tamamlama yaşı ise 11-13 arasında olduğu bildirilmiştir[83, 84]. Çocukluk çağı BH’de en sık rastlanan bulguların sırasıyla OÜ (%100), GÜ (%81.9), EN (%51.8), PpL (%50.6), artiküler semptomlar (%39.8), paterji testi pozitifliği (%37.3), göz tutulumu (%34.9), tromboflebit (%9.6), nörolojik tutulum (%7.2), vasküler tutulum (%7.2) ve gastrointestinal tutulum (%4.8) olduğu bildirilmiştir[84].

2.1.6. Tanı

BH’nin herhangi bir patogonomik klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığından, yıllar boyunca bir çok tanısal kriter geliştirilmiş ve bu kriterlerin hepsinde ortak olarak OÜ, GÜ ve göz bulguları gibi üç major bulgu kullanılmıştır.

Çeşitli tanı kriterleri, 1969 yılında Mason and Barnes, 1972 yılında Japon Behçet hastalığı araştırma komitesi, 1974 yılında O'Duffy, 1980 yılında Zhang, 1986 yılında Dilsen ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Günümüzde tanısall amaçlı kullanılan kriterler içerisinde en fazla kullanılan ve kabul göreni 1990 yılında "Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu" tarafından tanımlanmıştır[13]. Bu kriterlere göre tekrarlayan OÜ'ye ek olarak GÜ, göz lezyonları, deri lezyonları veya paterji pozitifliğinden en az ikisi olmalıdır[85] (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

<u>Tekrarlayan oral ülser</u>	Doktor tarafından gözlemlenen veya güvenilir bir şekilde hasta tarafından bildirilen minör, major veya herpetiform aftöz ülserler, 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayacak şekilde
<u>Artı; aşağıdaki kriterlerden iki tanesi</u>	
Tekrarlayan genital ülser	Rekürren genital aftöz ülser veya skarlaşma, özellikle erkek hastalarda olmak üzere, doktor tarafından gözlemlenen veya güvenilir bir şekilde hasta tarafından bildirilen
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit, biyomikroskopik değerlendirmede vitreusta hücreler veya uzman bir doktor (oftalmolog) tarafından gözlemlenen retinal vaskülit
Deri lezyonları	Doktor tarafından gözlemlenen veya güvenilir bir şekilde hasta tarafından bildirilen, eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid tedavisi almayan post-adelosa hastalarda doktor tarafından gözlemlenen Behçet sendromu ile uyumlu akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	20-22gauge veya daha küçük bir iğnenin steril bir şekilde deriye oblik girişi ile gerçekleştirildikten sonra 48. saatte bir doktor tarafından okunmalı

2.1.7. Ayırıcı tanı

BH semptomları ile başvuran hastalarda klinik bulgular ile tanıya gidilebilse, inkomplet hastalık veya alışılmadık semptomlarla başvuran hastalarda tanı koymada güçlük yaşanabilmektedir. Diğer durumları dışlamak ve bu hastalığın göze çarpmayan özelliklerini ortaya çıkarabilmek için detaylı bir anamnez alınmalıdır[12].

OÜ'lerin ayırıcı tanısında kimyasal madde veya ısı ile ortaya çıkabilen travmatik ülserler, rekürren aftöz stomatit, primer herpetik stomatit, koksaki virüslerin yol açtığı herpanjina ve el-ayak-ağız hastalığı, epstein barr virüs ve sitomegalovirüs gibi viral enfeksiyonlar, gonore ve sifiliz gibi bakteriyel enfeksiyonlar, eritema multiforme, hematolojik bozukluklar (anemi, lösemi, lenfoma, multipl myelom, nötropeni), ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Reiter sendromu, ilaç kullanımı, eroziv liken planus, pemfigus vulgaris, oral kandida ve skuamöz hücreli kanser düşünülmelidir[86, 87].

GÜ'lerin ayırıcı tanısında herpes genitalis, sifiliz, şankroid, lenfogranuloma venereum, granuloma inguinale gibi infeksiyöz nedenler, seksüel travma, fix ilaç erüpsiyonu, eroziv liken planus, büllöz hastalıklar, fungal ve sekonder bakteriyel enfeksiyonlar düşünülmelidir[86, 88].

PpL'nin ayırıcı tanısında akne vulgaris ve follikülit düşünülmelidir. Özellikle tanının PpL'ye bağlı olduğu ve akne vulgarisin sık görüldüğü adolosan hastalarda bu iki lezyonun ayrımı son derece önemlidir[61].

EN klinik ve yerleşim açısından diğer hastalıklarda görülen EN'ye benzer. Ancak Behçet hastalarında görülen EN'nin lökositoklastik ve lenfositik vaskülit bulgularının olması diğer hastalıklardan ayırımında önemlidir[60, 62].

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer hastalıklar; sarkoidoz, multipl skleroz, SLE, çölyak hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi sendromu (AAA), PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit)'dır[12].

2.1.8. Laboratuvar bulguları

Behçet hastalarında laboratuvar anormallikler saptanabilmesine rağmen hiçbir hastalık için spesifik değildir. Orta derecede kronik hastalık anemisi görülebilir. Hastalığın aktif döneminde CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, periferik lökosit ve trombosit sayısı gibi inflamatuvar parametrelerde artış saptanabilir. Ayrıca alevlenme

dönemlerinde TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6 ve IL-8'i içeren birçok serum sitokin düzeyleri, immunoglobulinler (IgG, IgA, IgM) ve α 2-globulin düzeyinde artış olabilmektedir. ANA, romatoid faktör ve anti nötrofil sitoplazmik antikor gibi otoantikorlar ise negatiftir[12, 13, 45]. HLA tiplemesi, HLA-B51 ile BH ilişkisinin sensitif olmaması nedeniyle tanısal değerlendirilmede genellikle faydalı değildir[12].

2.1.9. Behçet Hastalığı'nın aktivite belirteçleri

BH'nin aktivitesini belirlemede spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur, hastalardan dikkatli bir anemnez alınması ve ayrıntılı yapılmış olan muayene bulguları oldukça önemlidir. Daha önceden yapılmış çalışmalarda hastalığın aktif fazını değerlendirmek için klinik bulgulara eşlik eden eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP artışı göze alınırken, son dönemde hastalık aktivasyon indeksleri ve total aktivasyon skorları kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak 1984 yılında Yazıcı ve arkadaşları tarafından "Türk Behçet Hastalığı Aktivite İndeksi" geliştirilmiştir. Daha sonra "İran Behçet Hastalığı Dinamik Aktivite Ölçümü" ve "Avrupa Hastalık Aktivite İndeksi" gibi aktivasyon indeksleri tanımlanmıştır. Son olarak 1994 yılında Behçet hastalığı üzerine İngiltere'de yapılan bir toplantıda her iki şema kombine edilip Avrupa Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) olarak yeniden tanımlanmıştır[89]. Hemen hemen tüm hastalık aktivite indeksleri klinik bulgular esas alınarak yapılmaktadır. Sonuç olarak BH'nin klinik aktivitesini belirlemede herhangi bir laboratuvar belirteci olmadığından, klinik özelliklerin hikayesine dayanılarak geliştirilmiş olan BDCAF formu hastalığın aktivitesini değerlendirmede kullanışlı gibi görülmektedir[90].

2.1.10. Histopatoloji

BH'nin karakteristik histopatolojik bulgusu vaskülit ve trombozudur. Erken evre mukokutanöz lezyonların biyopsileri, endoteliyal şişmenin eşlik ettiği nötrofilik vasküler bir reaksiyon, eritrosit ekstrevasyonu ve lökositoklazi veya damar duvarlarının fibrinoid nekrozu ile seyreden tamamen gelişmiş bir lökositoklastik vaskülit göstermektedir. Baskın olan histopatolojik bulgu nötrofilik vasküler reaksiyondur[2, 61, 91]. Lezyonların erken döneminde gerçekleştirilen biyopsilerde çoğunlukla mononükleer hücre veya nötrofilik birikimler görülürken, lezyonların geç döneminde yapılan biyopsilerde ise hakim histolojik görünüm lenfositik infiltrasyon

ve lökositoklastik vaskülitir[63]. Bu histopatolojik bulgular BH'nin patogenezinin immün kompleks aracılı vaskülitin de sorumlu olduğu ve lezyonların gelişiminde primer olarak damar endotelinin tutulduğu teorisi ile korelasyon göstermektedir[61, 91]. Bir çok yazar OÜ, GÜ, PpL, EN, Sweet sendromu benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar ve paterji reaksiyonunun tümünün immün kompleks aracılı, nötrofil ile indüklenen, vasküler bazlı lezyonların bir çeşidi olduğuna inanmaktadır[61].

1. Rekürren oral ülserler ve genital ülserler: Ülser tabanının histopatolojik incelemesinde lenfosit, makrofaj ve nötrofilik infiltrasyon saptanır. İnfiltrasyon damarlar etrafında daha belirgindir. Nadiren damar duvarlarında fibrinoid nekroz görülebilmektedir. Yakın zamanda yayınlanmış olan Behçet hastaları ile ilgili DIF çalışmaları, OÜ'lerin perilezyonel mukozasındaki dermoepidermal bileşkede granüler C3 birikimi olsun veya olmasın, perivasküler bölgede IgM ve C3 biriktiğini bildirmektedir. GÜ'lerin histopatolojik incelemesinde de OÜ'ye benzer bulgular izlenir[92].

2. Eritema nodozum: Histopatolojik olarak subkutan dokuda nötrofilden zengin, bazı olgularda ise lenfositlerin ön planda olduğu vaskülitik bulgular izlenir. Septal veya lobüler pannikülit, yağ nekrozu, nötrofil infiltrasyonu ve mikroapse formasyonu gibi diğer patolojik değişiklikler de BH'ye bağlı EN'de görülebilmektedir ve bu değişikliklerin bazıları sekonder olarak gelişmektedir[62].

3. Paterji reaksiyonu: Paterji alanında bulunan dermal damarlarda yoğun perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu izlenir. Enjeksiyon bölgesindeki hızlı polimorfonükleer hücre infiltrasyonuna nötrofil kemotaksisinde artışın yol açtığı düşünülmektedir[60, 92]. Behçet hastalarındaki paterji lezyonlarının histopatolojik incelemesi, Sweet sendromunda görülene benzer şekilde lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon göstermektedir[45, 61, 91].

4. Papülopüstüler lezyonlar: Bu lezyonlarda sıklıkla intraepidermal püstüller, spongioz, nötrofil ve lenfosit ekzositozu, bazal keratinosit vakuolizasyonu, dermiste ödem, kollojen lifler ve perivasküler alanlar arasında lenfositik veya nötrofilik inflamatuvar infiltrasyon, damar duvarları arasında fibrin birikimi, endotelial şişme ve eritrosit ektravazasyonu saptanır[60, 92].

5. **Yüzevel trombofilebit:** Histopatolojik incelemede vasküler lümende trombüse eşlik eden perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu saptanır[60, 92]. Arteriyel lezyonların histolojik incelemesi, anevrizmalara yol açacak şekilde media tabakasında kalınlaşma ve elastik liflerde ayrılmanın olduğu vazo vazorumlardaki vaskülit göstermektedir[2, 91].

2.1.11. Tedavi

BH'nin patogenezinin anlaşılmasında ve geniş spektrumlu terapötik ajanların kullanılmasındaki gelişmeler nedeni ile son yıllarda hastalığın tedavisinde çok daha etkili sonuçlar elde edilmektedir. Ancak günümüzde birçok etkili tedavi seçeneği olmasına rağmen, hiçbirisi tam kür sağlayamamaktadır ve bazı tedavilerin belirgin yan etkileri bulunmaktadır. Tedavi seçimi genellikle klinik bulgulara ve tutulan organa göre yapılmaktadır[51]. Tedavinin asıl amacı semptomlarda rahatlama sağlamak, relapsları ve atak şiddetini azaltmak, inflamasyonu baskılamak ve komplikasyonları önlemektir[93, 94]. Hastalığın tedavisi topikal ve sistemik şeklinde ikiye ayrılmaktadır.

2.1.11.1. Topikal tedavi

Topikal kortikosteroidler, aft oluşumu ile ilişkili inflamasyonu baskılar ve özellikle OÜ ve GÜ'nün erken evrelerinde oldukça etkilidir. Ağrının şiddetini ve iyileşme süresini kısaltırlar. OÜ için orabase krem veya sprey formunda %0.1 'lik triamsinolon asetonid ve prednizolon tablet 20 ml su içerisinde çözülerek oluşturulan gargaralar günde dört kez kullanılabilir. GÜ'de ise potent kortikosteroid kremler tek başına veya antiseptiklerle birlikte etkili olmaktadır. Ayrıca major OÜ ve GÜ intralezyonel triamsinolon (5–10 mg/ml) ile tedavi edilebilmektedir. Bunun yanı sıra topikal kortikosteroidli göz damlaları, hafif anterior/intermediate üveit ataklarında midriatik veya sikloplejik ajanlarla birlikte kullanılabilir[51, 95].

Antiseptik ajanlar ve antibiyotikler, kontaminasyon ve sekonder enfeksiyonları kontrol altına almak için kullanılır. Klorheksidin içeren antiseptikler, OÜ'de ağrı şiddetini ve süresini azaltmaktadır. Diğer bir tedavi seçeneği olan tetrasiklin 250 mg'lık kapsüllerin 5ml su içerisinde çözülerek oluşturulan gargaraların, günde dört kez 2 dakika ağız içerisinde tutulduktan sonra yutulması (tetrasiklin ile ağız gargarası) OÜ'lerin şiddetini ve süresini azaltmaktadır[95].

Sukralfat (1 g/5 ml) ile 3 ay süresince, günde 4 kez ağız bakımı OÜ'nün sıklığını, iyileşme süresini ve ağrısı, ayrıca GÜ'de iyileşme süresini ve ağrısı belirgin bir şekilde azaltmaktadır. Sukralfatın OÜ sıklığı ve iyileşme süresi üzerine etkisi tedavi sonrasında bile giderek azalarak devam etmektedir. Sukralfat, ülser dokuya bağlanarak bariyer oluşturmakta ve ülserin iyileşmesini hızlandırmaktadır.

Diğer topikal tedavilerden antiinflamatuvar ajanlar (benzidamin, diklofenak), anestezikler (lidokain %2–5, mepivakain %1.5, tetrakain %0.5–1 jel veya mukozal pomadlar) ve gümüş nitrat aftöz lezyonların ağrı şiddetini azaltmaktadır.

Topikal tedavi yaklaşımlarına ek olarak OÜ olan hastalar günlük oral hijyene dikkat etmeleri ve asidik, kabuklu, sert, baharatlı veya tuzlu besinler ve alkollü içecekler gibi irrite edici ajanlardan kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidir[51, 95].

2.1.11.2. Sistemik tedavi

Kolşisin, sistemik tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Artmış nötrofil kemotaksisini inhibe eder. Aynı zamanda TNF- α , lökotrien-B₄, siklooksigenaz-2 aktivitesini ve prostoglandin E₂'yi baskılar[94]. Yapılan bir çift kör plasebo kontrol çalışmada, kolşisin kullanan kadın hastalarda GÜ, EN ve artrit sıklığının azaldığı, erkek hastalarda ise artrit tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir[96]. Benzatin penisilin (1.2 İnternasyonal Ünite/3 haftada bir) ile kolşisinin kombine kullanımının tek başına kolşisin kullanımından daha etkili olduğu bildirilmiştir. Kombine tedavinin OÜ ve EN sıklığını ve süresini ve GÜ sıklığını azalttığı belirtilmiştir[51].

Sistemik kortikosteroidler, hastalığın neredeyse tüm lezyonların tedavisinde tek başına veya immunosupresifler ile kombine olarak kullanılmaktadır. Özellikle mukokütanöz lezyonlar, akut üveit ve nörolojik tutulumda oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir. Kolşisin, IFN- α , siklosporin ve azatiopirin gibi diğer ilaçlarla kombine edilebilmektedir[51]. Yapılan bir çalışmada 3 haftada bir 40 mg metilprednizolon şeklinde verilen düşük doz depo steroidin, özellikle kadın hastalarda olmak üzere, EN'nin kontrolünde faydalı olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan iyi bilinen yan etki profilleri uzun dönem kullanımlarını kısıtlamaktadır ve daha fazla kortikosteroid kullanımının uzun dönem sonuçlarda düzelmeye yol açmadığı belirtilmiştir[97]. Ayrıca steroidler pulse şeklinde merkezi sinir sistemi ve pulmoner arter tutulumunda

kullanılmaktadır. Üveit ataklarında ise 40-60 mg/gün şeklinde orta dozlarda steroid kullanılmaktadır[94].

Azatioprin, hem hücresel hem de humoral immunitiyi baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. Yapılan çalışmalarda ilacın 2.5 mg/kg/gün dozlarında kullanımının OÜ, GÜ, artrit ve tromboflebit sıklığını azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca üveit ataklarını azalttığı, göz tutulumu gelişimini önlediği ve görme keskinliğini koruduğu belirtilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar, şiddetli mukokutanöz lezyonları olan genç erkek hastalarda göz tutulumunu engellemek için ilacın profilaktik olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır[94, 95].

Siklosporin, selektif olarak T lenfositleri inhibe eder ve hala üveitin tedavisinde kullanılan en etkili ajanlardan birisidir. Etkisi hızlı başlar ve özellikle retinal vaskülit, progresif üveit, görme keskinliğinin azaldığı durumlarda kullanılır. Kolşisin ile karşılaştırıldığında oküler atakların sıklığını ve şiddetini azaltmada daha etkili olduğu bildirilmiştir. Üveitte olduğu kadar mukokutanöz lezyonlarda da etkilidir. Ancak böbrek yetmezliği, hipertansiyon, nörolojik toksisite ve hirsutizm gibi önemli yan etkileri nedeniyle sadece en ağır vakalarda tercih edilmelidir[51, 94, 95].

Siklofosfamid, alkileyici bir ajandır. Özellikle göz tutulumu, nörolojik tutulum ve büyük damar tutulumu olan hastalarda etkili bir tedavi seçeneğidir. Göz tutulumunda siklofosfamid ve kortikosteroid kombinasyonunun, tek başına kortikosteroid kullanımından daha etkili olduğu belirtilmiştir. İlaç 2-3 mg/kg/gün veya aylık yüksek doz pulse şeklinde kullanılır. Miyelosupresyon, pulmoner fibrozis, renal toksisite, hemorajik sistit, infertilite, malignensi ve alopesi gibi ciddi yan etkileri nedeniyle diğer tedavilere dirençli vakalarda tercih edilir[51, 98].

Talidomid, selektif olarak monositlerde TNF- α sentezini inhibe eder. Yapılan çalışmalarda talidomidin OÜ, GÜ ve PpL'nin oluşumunu baskıladığı, ancak EN'yi ise arttırdığı bildirilmiştir. İlaç kesildikten sonra hastalık belirtilerinin tekrarladığı gözlenmiştir. Nörolojik yan etkileri ve teratojenik olması klinikte kullanımını kısıtlamaktadır[51, 94, 98].

Metotreksat, 7.5-20 mg/hf dozlarında, 4 hafta ve üzeri kullanımının nörolojik ve göz tutulumunda olduğu kadar ciddi mukokutanöz tutulumu da azalttığı

bildirilmiştir. Gebelik ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır. Kemik iliği supresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyon, renal yetmezlik ve mukozit önemli yan etkilerdir[51, 98].

İnterferon- α , antiviral (özellikle HSV-1'e karşı) ve immünomodülatör (Doğal öldürücü hücrelerinin azalmış aktivitesini arttırması, $\gamma\delta$ -T hücreleri üzerine olan supresif etkisi ve IL-8 sentezi ve endotelial hücrelerden salınımını azaltması) etkisi ile BH'de faydalı olduğu düşünülen bir ilaçtır[95]. İlaç haftada 3 kez, 3-12 Milyon İnternasyonal Ünite dozlarında ve farklı sürelerde kullanılmaktadır. Başlıca göz tutulumu olan hastalarda etkilidir, ayrıca mukokutanöz ve eklem tutulumunda da etkili olduğu belirtilmiştir[94, 98].

TNF- α inhibitörleri, hastalığın patogeneğinde suçlanan, immün yanıtın gelişiminde önemli rolü olan ve özellikle hastalığın aktif fazında artış gösteren inflamasyon sitokini TNF- α 'yı antagonize ederek etki gösterirler. Bu ilaçlar hastalığın neredeyse tüm semptomlarını hızlı ve dramatik bir şekilde baskılamaktadırlar. Özellikle infliximab ve etanercept son yıllarda gideren artan sıklıkta kullanılmaktadır[51, 98]. Çok sayıda çalışma ile infliximabın göz tutulumu[99-101], gastrointestinal tutulum[102], eklem bulguları[103], nörolojik tutulum[104] ve mukokutanöz belirtiler[105] de etkili olduğu bildirilmiştir. Etanercept'in ise OÜ, EN, PpL ve hatta artrit sıklığını azalttığı bildirilmiştir[106]. Günümüze kadar elde edilen veriler hastalığın mukokutanöz veya eklem tutulumu dışındaki semptomlarında infliximabın etanercepten daha etkili olduğunu göstermektedir. Anti-TNF ajanlarının olası ciddi yan etkileri ve yüksek maliyeti gibi birkaç dezavantajı bulunmaktadır. Mevcut kanıtlara dayalı olarak, doktorlar kesin BH tanısı almış hastalarda anti-TNF tedavisine karar verebilirler. Ancak yeterli hasta sayısına sahip randomize kontrollü klinik çalışmalar yapılana kadar, TNF- α inhibitörlerinin sadece şiddetli vakalarda dikkatlice kullanılması önerilmektedir[107].

2.1.12. Prognoz

BH'nin relaps ve remisyonlarla karakterize değişken bir seyri bulunmaktadır. Genel olarak hastalık Akdeniz ve doğu toplumlarında batı toplumlarına göre daha şiddetli seyretmektedir. Prognoz klinik tutulumla bağlıdır, görme keskinliğinin kaybı ve nörolojik tutulum morbiditenin başlıca sebepleridir[12, 13]. Genç ve erkek

hastalarda hastalık, göz, vasküler, nörolojik hastalıkla ilişkili morbidite ve mortalite sıklığında artış nedeniyle, genellikle kadınlar veya yaşlı hastalara göre daha ağır seyretmektedir. 20-30 yıl önce göz tutulumu olan Behçet hastalarının %75'inde görme kaybı gelişirken, günümüzde bu oran bu hastalarda %10-15'in altındadır. İleri yaşlı kadın hastalar, semptomatik olarak tedavi edilebilirken, görme kaybı ve ölümcül hastalık gelişebilecek olan genç erkek hastalar, hastalığın erken dönemlerinde daha agresif bir şekilde tedavi edilmelidir. Bu nedenle tedavi semptomların tipi, şiddeti, hastanın yaşı ve cinsiyetine göre düzenlenmelidir[108]. Erişkin vakalarındaki mortalite oranları serilere göre çeşitlilik göstermektedir. En yüksek mortalite oranı Türkiye'de yapılan bir çalışmada %9.8 olarak ve mortalitenin anevrizma rüptürü veya trombozla ani ölüme yol açan büyük damar vaskülitisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir[18].

2.2. KAPİLLEROSKOPİ

2.2.1. Tanım

Kapilleroskopisi, birçok romatizmal hastalıkta mevcut olan mikrovasküler değişikliklerin in vivo değerlendirilmesinde kullanışlı, kolay ve non-invaziv bir yöntemdir[9, 109].

2.2.2. Tarihçe

İlk olarak tırnakları çevreleyen kapiller yapıları incelemek için, Johan Christophorous Kolhaus 1663 yılında ilkel bir mikroskop kullanmıştır. İtalyan fizikçi Giovanni Rasori (1766–1873) ise bir büyüteç kullanarak, konjonktival inflamasyon ve kapiller yapılar arasında yakın bir ilişki olduğunu tanımlamıştır[9, 109]. 1911 yılında ise Lombard tarafından, bir damla immersiyon yağı uygulandıktan sonra mikroskop kullanılarak insanlarda periungual deri kapillerlerinin incelenebileceği bulunmuştur. Daha sonra 1916 yılında Weiss, kapilleroskopi tekniğini geliştirip, ilkel bir kamera kullanarak bu kapillerin fotoğraflarını çekmeyi başarmıştır. 1925 yılında Brown ve O’Leary ise kapilleroskopik inceleme ile raynaud fenomeni (RF) olan sistemik sklerozlu hastalarda mikrovasküler tutulum değişikliklerini detaylı olarak göstermişlerdir. 1939 yılında Müller, kendi tarafından boyanmış olan renkli kapilleroskopik görüntüleri koleksiyonunu yayımlamıştır. Bu gözlemlerden sonra kapilleroskopi onlarca yıl ihmal edilmiştir. Ancak 21. yüzyılın ortalarında tekrar gözden geçirilmiş ve özellikle Hildegard Maricq ve E. Carwile LeRoy’ın çığır açan çalışmasına bağlı olarak, RF’deki mikrovasküler değişiklikleri gösterebilme konusundaki faydası giderek artan bir şekilde fark edilmiştir. 2000 yılında Cutolo ve arkadaşları, günümüzde sklerodermik mikroanjyopatinin görünümü ve progresyonunun değerlendirmede faydalı olarak kabul edilen 3 major tırnak kıvrımı videokapilleroskopi paternini tekrar sınıflandırmışlardır[110].

2.2.3. Kapilleroskopi Cihazları

Klinik pratikte, periferel kapillerler genellikle ışık mikroskobu veya videokapilleroskopik mikrokamera kullanılarak incelenmektedir. Videokapilleroskopik cihazlar 100-1000 kat büyütme özelliğine sahiptir ve klinikte daha çok 200 kat büyütme olanağı sağlayan videokapilleroskopik cihazlar

kullanılmaktadır. Videokapilleroskopik değerlendirme, mikrovasküler dizilimi incelemek için en sofistike araç olarak kabul edilmekte ve mikrovasküler seviyede kan akımını bile belirleyebilmektedir. Videokapilleroskopi cihazları, kapiller damar yapısı, morfolojisi, dağılımı ve sayılarının, kapillerlere giren ve çıkan kan akımının değerlendirilmesine izin vermektedir. Bununla birlikte tırnak kıvrımı kapiller mikroskopisini değerlendirmek için son zamanlarda oftalmoskop, dermatoskop ve stereomikroskop gibi cihazlar da kullanılmaya başlanmıştır[10, 111].

Epilüminesans mikroskopi olarak da bilinen dermatoskopi, retiküler dermisin başlangıç kenarından itibaren in vivo olarak pigmente kutanöz lezyonların görüntülenmesine izin veren bir tekniktir. Bu yöntemle, deri yüzeyine 20 derecelik bir açı ile düşen ışık demeti üreten spesifik dermatoskop ve bir kontakt lens kullanılarak görüntü elde edilmektedir. Dermatoloji işlemi esnasında epidermis ve cihazın lamı arasındaki yüzeye bir sıvı (yağ, su, jel, alkol-jel veya gliserin) sürülerek, ışığın yansımaları yok edilmekte, farklı deri katmanlarındaki melanin ve hemoglobin varlığından kaynaklanan dermoskopik özelliklerin görüntülenmesine olarak sağlanmaktadır[112]. Dermatoloji, standart mikroskop cihazlarının mevcut olmadığı durumlarda, tırnak kıvrımı kapillerlerinin hızlı ve etkili bir şekilde değerlendirilmesi için yeni bir tanısal metottur. Yapılan çalışmalarda tırnak kıvrımı kapillerlerinin değerlendirilmesinde el dermoskopu ve videodermoskop cihazları kullanılmış ve diğer geleneksel kapilleroskopik cihazlara benzer sonuçlar elde edilmiştir[113-115]. Bir başka çalışmada sistemik sklerozlu hastaların tırnak kıvrımı kapillerlerinin değerlendirilmesinde dermatoskop ve videokapilleroskop karşılaştırılmış ve patogonomik değişiklikleri belirlemede dermatoskopinin videokapilleroskopi cihazı kadar yeterli olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle dermatoskoplara klinik pratikte kapilleroskopik değerlendirme amacı ile kullanımının faydalı olduğundan bahsedilmektedir[116].

2.2.4. Kapilleroskopi tekniği

Deri kapillerlerinin morfolojik incelenmesi, değerlendirme için kolay ulaşılabilir bir alan olması ve kapillerlerin başlıca ekseninin deri yüzeyine paralel seyretmesi nedeniyle (diğer alanlarda dikey olarak seyretmektedir) genellikle tırnak kıvrımında gerçekleştirilmektedir. Her bir olgu tırnak kıvrımı analizinden önce minimum 15 dk'lık bir süre için test odasında bekletilmeli ve oda ısısı 20–22°C'de

tutulmalıdır. Genel olarak, en az 8 parmağındaki tırnak kıvrımı değerlendirilmelidir (başparmak hariç). Derinin 4. ve 5. parmağında daha saydam olmasından dolayı, inceleme bu bölgede daha doğru sonuç vermektedir. Görüntü çözünürlüğünü arttırmak için, inceleme öncesi her bir parmağın tırnak kıvrımına bir damla immersiyon yağı damlatılmalıdır. Yakın zamanda travma almış parmaklar değerlendirilmeye alınmamalıdır[9, 10]. Tırnak kıvrımı kapillerlerinin in vivo çalışması, hasta değerlendirme yapan kişinin karşısında otururken gerçekleştirilmelidir. Kaliteli bir görüntü elde etmek için, el objektifin yüzeyine düzgün bir şekilde yerleştirilmeli ve kapilleroskop yüzeyinde mümkün olduğu kadar işlem sırasında sabit bir şekilde tutulmalıdır. Objektifin ekseni incelenecek tırnak kıvrımı yüzeyine dik olmalıdır. Kontakt optik problemler kullanılırken, yapılacak başınçlar psödo-avasküler alanlar ve kötü görüntüler oluşturarak kapillerlerin görüntülenmesini bozabileceğinden, hastanın derisine basınç uygulanmasından kaçınılmalıdır[117].

2.2.5. Kapilleroskopik değişiklikler

Sağlıklı bireylerdeki tırnak kıvrımı kapillerleri genellikle düzenli, uniform, görünüm ve dağılım göstermektedir. Kapiller çoğunlukla saç tokası veya U harfi şeklindeki bir görünüme sahiptir. Kapilleroskopik incelemede, kapillerin homojen ve düzenli dağılımı izlenir. Normal bir kapiller apikal bölümlerinden birleşmiş olan arteriyel (afferent) ve venöz (efferent) bir kol içermektedir. Arteriyel kolun ortalama çapı 5-16 μ (mikron) iken, venöz kolunki 7-18 μ ile biraz daha büyüktür. Görülebilen periungual kapillerin ortalama uzunluğu ise yaklaşık olarak 400 μ 'dur[111]. Subkapiller venöz pleksus tırnak kapillerlerinden daha büyük çaptaki damarların oluşturduğu bağlantılı damar ağıdır ve kapiller luplar buradan köken alır. Bu pleksus, sağlıklı bireylerin yaklaşık üçte birinde deri saydamlığına bağlı görülebilmektedir. Özellikle 70 yaş ve üzeri kişilerde ve çocuklarda daha yüksek bir oranda izlenmektedir[118].

Kapiller yapıda saptanabilen en önemli patolojik değişiklikler; kapiller dizilimde bozukluk, kapiller dilatasyon, mikrohemorajiler, kapiller kayıp/avasküler alanlar, neoangiogenez (ramifiye/çalıbenzeri kapiller, torsiyon) ve normal kapiller dizilimde bozulmadır. Sağlıklı kişilerde torsiyon, mikrokana ve hafif düzeyde kapiller dilatasyon saptanabilir, ancak bu bulgular spesifik değildir[10, 111, 118]

Kapiller dilatasyon; kapiller damar çapının artmasıdır, düzensiz ve homojen olmak üzere iki farklı şekilde görülebilir. Düzensiz dilatasyon, kapillerin lokalize bir bölümünde görülür (mikroanevrizma). Homojen dilatasyonun 50 μ 'dan büyük olması ise 'megakapiller' olarak tanımlanır ve sistemik sklerozda en erken görülen kapiller değişikliktir. Maricq'e göre tamamen dilate bir kapilin boyuta 4-10 katlık bir artışı olmalıdır[111, 118]. Kapiller dilatasyonun, doku hipoksisine lokal bir otoreglatuar cevabı temsil ettiği düşünülmektedir. Genellikle kapiller dilatasyonlar mikrovasküler hasarın ilk bulgusu olmaktadır[10].

Mikrohemorajiler; özellikle lokal olarak görüldüklerinde, erken vasküler hasar ile ilişkilidir. Mikrohemorajilerin görülmesi, megakapillerin oluşması ve sonrasında gelişecek olan kapiller kayıp arasındaki köprü gibi düşünülmektedir. Mikrohemorajilerin şekilleri değişkenlik göstermektedir ve eritrositlerin mikrovasküler damar duvarındaki hasara bağlı olarak ekstavazasyonu ile oluşmaktadır[10, 109]. İki veya daha fazla parmakta mikrohemoraji varlığının, skleroderma spektrumu bozuklukları için %98'lik bir spesifitesi bulunmaktadır[118].

Kapiller kayıp/avasküler alanlar; tırnak kıvrımı distalindeki kapillerin sayısının 5 mm ve üzerinde 30'un altına düşmesi şeklinde kapil sayısında azalma kapiller kayıp olarak tariflenmektedir[10]. Ayrıca ardışık iki veya daha fazla kapillerin izlenmemesi de kapiller kayıp olarak kabul edilebilir[118]. Geniş alanlarda kapiller kayıplara bağlı büyük avasküler alanlar oluşabilmekte ve bu durum tırnak yatağında "l-benzeri görünüme" neden olabilmektedir[10, 109].

Ramifiyealı benzeri kapiller; genellikle çevresindeki normal kapiller yapıların gözden kaybolduğu, oldukça kıvrımlı, dallanmış kapiller kümelerinden oluşur ve anjiogenezin karakteristik bir özelliğidir. Bu kapiller, çalıyı (bushy) andıran ince, kıvrımlı kapiller kümelerinden oluşur[10, 109]. Kapiller kaybı kompanse etmek amacıyla oluştuğu düşünülmektedir[118].

Torsiyone kapiller; sağlıklı bireylerde de sık görülen bir kapilleroskopik bulgudur ve mikroanjiopatinin bir özelliği olarak kabul edilmemelidir. Sporadik, kıvrımlı kapiller luplar mikro travma sonrası gözlenebilmektedir. Torsiyone (twisting) ve aşırı kıvrımlı (meandering) kapillerler SLE ve BH olan hastalarda kaydedilmiştir[118].

Normal kapiller dizilimde bozulma; tırnak kıvrımı mikrovasküler ağının yapısal bozukluğu, kapillerlerin heterojenitesi, morfolojik değişiklikler, neoanjiogenez, kapiller dizilimde bozulma ve kapillerlerin homojen olmayan bir şekilde dağılımı gibi kapilleroskopik değişiklikleri içermektedir[118].

2.2.6. Kapilleroskopinin klinik uygulamaları

Sistemik skleroz, kapilleroskopinin en sık kullanıldığı hastalıklardan biridir. Sistemik sklerozlu hastalarda, mikroanjiyopatinin tırnak kıvrımı kapilleroskopisinde en tipik görünümü olan “Skleroderma Paterni” yaygın olarak gözlenmektedir. Skleroderma paterni, irregüler olarak genişlemiş kapiller, dev kapiller, mikrohemorajiler, avasküler alanların olduğu azalmış kapiller sayısı, kapiller yapının düzensizliği ve ramifiye (dallanmış) kapillerler ile karakterizedir. Sistemik sklerozlu hastalarda, tırnak kıvrımı kapilleroskopisi ile belirlenen mikrovasküler lezyonlar, erken, aktif ve geç şeklinde üç farklı patern olarak sınıflandırılmıştır. Erken skleroderma paterninde, az miktarda genişlemiş veya dev kapiller, birkaç kapiller hemoraji, göreceli olarak iyi korunmuş kapiller dağılımı bulunmakta ve belirgin bir kapiller kayıp izlenmemektedir. Aktif skleroderma paterninde, sık dev kapiller, sık kapiller hemoraji, orta derecede kapiller kayıp, hafif derecede ramifiye kapillerin olması veya hiç olmaması ve kapiller yapının hafif derecede bozukluğu mevcuttur. Geç skleroderma paterninde ise, kapillerin irregüler genişlemesi, birkaç dev kapiller ve hemoraji olması veya hiç olmaması, yaygın avasküler alanlar ile birlikte ciddi kapiller kayıp, ramifiye/çalı benzeri kapillerler ve normal kapiller yapının dizilim bozukluğu mevcuttur[9, 10, 111, 119]. Yapılan çalışmalarda, kapilleroskopik paternlerin klinik bulgular ve otoantikorlar ile korele olduğu bildirilmiştir. Anti-Scl 70 otoantikoru yüksek pozitifliği sistemik sklerozdaki mikrovasküler hasarın aktif ve geç kapilleroskopi paternleri ile ilişkili gözükmemektedir[120]. Skleroderma paterni, dermatomiyozit, mikst bağ dokusu hastalığı, undiferansiye bağ dokusu hastalığı, overlap sendromu ve presklerodermik RF gibi çeşitli bağ dokusu hastalıklarında da gözlenebilir[111].

RF, birçok romatizmal hastalıkta mikrovasküler tutulumun karakteristik özelliğidir[9, 111]. Kapilleroskopi primer ve sekonder RF'nin ayrımının yapılabilmesine olanak sağlar. Primer RF'de tırnak kıvrımı kapilleroskopisi ile tırnak kıvrımı boyunca düzenli bir kapiller dizilim izlenir. Buna karşılık, kapiller dizilimde

bozukluk, kapiller dilatasyon, anjiogenez bulguları, avasküler alanlar gibi bir veya daha fazla kapileroskopik bulgu olması sekonder RF ile birlikte olası bir belirlenmemiş bağ dokusu hastalığı mevcudiyeti açısından klinisyeni uyarmalıdır[110, 113]. Bununla birlikte başlangıçta primer RF tanısı almış hastaların zamanla bir kısmında sekonder RF'ye geçiş olabildiği bildirilmiştir. Bu nedenle, primer RF'li hastaların sekonder RF'ye dönüşümünün mümkün olduğu kadar erken ve güvenilir bir şekilde belirlenmesi amacı ile her 6 ayda bir dikkatli bir kapileroskopik incelemeye alınması önerilmektedir[10, 121, 122].

SLE hastalarının %40-90'ında kapileroskopik değişiklikler görülebilmese rağmen herhangi bir spesifik patern tariflenememiştir. Hastalarda subpapiller pleksusta belirginleşme, torsiyone kapiller, dilate kapiller ve hemoraji gibi non-spesifik değişiklikler görülebilmektedir. Ayrıca tırnak kıvrımı alanındaki diskoid kutanöz lezyonlara bağlı olarak kapileroskopide genişlemiş kapillerler ile birlikte azalmış kapiller yoğunluk izlenebilmektedir[123]. Yapılan çalışmalarda SLE hastalarında artmış kapileroskopik değişiklikler ile hastalık şiddeti arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca SLE hastalarının az bir kısmında kapileroskopide skleroderma paterni görülmektedir. Kapileroskopide izlenen skleroderma paterninin RF ve anti-U1-RNP antikollarının varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir[9, 10].

Dermatomyozit hastalarında iyi tanımlanmış bir kapileroskopik patern bulunmaktadır. Bu patern kapiller kayıp, kapiller dilatasyon, normal kapiller dizilimde bozulma, çalı benzeri kapiller, kıvrımlı genişlemiş kapillerler ve kapiller hemoraji gibi bulguların iki veya daha fazlasının en az iki tırnak kıvrımında bulunması ile karakterizedir. Dermatomyozitli hastalardaki kapileroskopik değişiklikler, sistemik skleroz hastalarında bulunabilenlerle oldukça benzerlik göstermektedir. Bu nedenle, bu patern genellikle skleroderma paterni ile ilişkilendirilmekte ve hatta 'skleroderma-benzeri pattern' olarak adlandırılmaktadır[9, 124]. Dermatomyozitli hastaların tırnak kıvrımı videokapileroskopik incelemesinde, sistemik skleroz ile karşılaştırıldığında, ramifiye kapillerler sıklıkla daha büyük boyutta görülmektedir[111].

Sjögren sendromu'nda mikrovasküler anormallikler ve kapileroskopik değişiklikler sık olarak izlenmektedir. Kapileroskopik bulgular nonspesifik olmasına

rağmen altta yatan bir hastalıkla (örneğin SLE'ye bağlı sekonder Sjögren) ilişkili olabilir. Bu nedenle kapilleroskopi primer ve sekonder Sjögren sendromu ayrımının yapılmasında yardımcı bir testtir ve yeni tanı almış hastalara rutin olarak önerilmektedir[125]. Bazı hastalarda skleroderma-benzeri patern görülebilmektedir. Bu hastalarda deri tutulumu ile karakterize subklinik skleroz gelişebilmektedir[111].

Kapilleroskopi, BH[11, 126], antifosfolipid sendromu[127], romatoid artrit[128], psoriatik artrit[129], diyabet[130], Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA)[131], akromegali[132], alopesi areata[133], tiroid fonksiyon bozukluğu[134], Henoch-Schönlein purpurası (HSP)[135] gibi hastalıklarda yapılmış ve bu çalışmalarda spesifik olmamakla birlikte çeşitli kapilleroskopik değişiklikler izlendiği bildirilmiştir.

2.3. ANJİOGENEZ FAKTÖRLERİ

2.3.1. VEGF

Anjiogenez sistemik bir vaskülit olan BH'nin patogeneğinde yer almaktadır[4]. BH'de anjiogenezi kontrol eden dominant faktör olan VEGF'nin serum seviyelerindeki artışı gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. VEGF endotelial hücre proliferasyonunu ve hücre göçünü in vitro olarak stimüle eden potent bir anjiogenik faktördür ve endotelial hücrelerini apoptozdan koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca VEGF lökosit birikimi, kollajen birikimi ve kan damarı değişikliklerini içeren çeşitli proinflatuar değişiklikleri de indüklemektedir. Birçok otoimmün ve inflamatuvar hastalıkta VEGF seviyelerinde artış bildirilmiştir. VEGF primer olarak nötrofiller, makrofajlar ve vasküler endotelial hücrelerde üretilmektedir ve bu hücrelerin tümü BH'nin seyrinde görev almaktadır[5, 136, 137]. VEGF seviyesi BH'de artmıştır ve aktif hastalığı olan hastalarda inaktif hastalığı olanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca, VEGF seviyesi oküler hastalığı olanlarda, oküler hastalığı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur[5]. Bir başka çalışmada serum VEGF düzeyi BH'de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek saptanmış, ancak hastalık aktivitesiyle ilişkilendirilememiştir[138]. Shaker ve arkadaşları, BH'de sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında plazma VEGF seviyelerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, VEGF seviyesinin BH'de vasküler ve oküler semptomların varlığı ile korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir[137]. Yapılan çalışmalarda BH'nin OÜ lezyonlarından alınan biyopsi örneklerinde VEGF düzeyinin arttığı belirtilmiştir[139]. Başka bir çalışmada, nörolojik tutulumu olan bir grup Behçet hastasında, non-inflatuar nörolojik hastalığı olan hastalarla karşılaştırıldığında serebrospinal sıvısında daha yüksek VEGF seviyeleri olduğu bildirilmiştir[140]. Yapılan bu çalışmalar Behçet hastalarında VEGF yüksekliğinin, hastalığın patogeneğinde önemli rolü olabileceğini göstermektedir.

2.3.2. Angiogenin

Angiogenin, farklı fonksiyonel kapasiteleri olan enzimlerden oluşan, kalıtsal substrat spesifikliğı olan ribonükleaz (RNaz) süperailisinin anjiogenezden sorumlu bir üyesidir. Angiogenin, anjiogenez mekanizmasındaki en potent ve spesifik

sitokinlerden bir tanesidir ve VEGF gibi diğer anjiogenik faktörlerle indüklenmektedir. İlk olarak kültüre edilmiş olan tümör hücrelerinin besiyerinden izole edilmiştir. Angiogenin hamilelik, endometriozis, periferik vasküler hastalık, inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, diyabetik retinopati ve psöriazis gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda da rol alıyor gözükmektedir[141, 142]. Angiogenin, vasküler endotelial hücrelerini, düz kas hücrelerini aktive ederek ve hücre göçü, invazyon, proliferasyon, tübüler yapıların oluşumu gibi birkaç biyolojik süreci tetikleyerek anjiogenezi indüklemektedir. Vaskülit ve oluşan endotelial disfonksiyona bağlı vasküler endotelial hücre hasarının BH'nin patogeneğinde kritik bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Literatüre bakıldığında Behçet hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında angiogenin düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmış ve angiogeninin BH patogeneğinde rol alabileceği sonucuna varılmıştır[6].

2.3.3. Angiostatin

Angiostatin, doğal olarak ortaya çıkan bir anjiogenez inhibitörü olan 38-kDa'lık bir proteolitik fragmandır. Angiostatin endotelial hücrelerden endojen olarak üretilmektedir ve 15 dakikalık kısa bir yarılanma ömrü bulunmaktadır. Endotelial hücrelerde angiostatin için üç reseptör bulunduğu bildirilmiştir ve in vitro olarak angiostatin endotelial hücre göçünü ve proliferasyonu inhibe etmektedir[143]. Angiostatin'in nötrofil göçünü ve nötrofil-aracılı anjiogenezi direkt olarak inhibe ettiği ve inflamasyonu da inhibe edebileceği bildirilmiştir[144]. Angiostatin'in enflamasyonun çeşitli evreleri sırasında hastaların dolaşımında artmış seviyelerde bulunabilen potent bir antianjiogenik mediatör olduğu bilinmektedir ve anjiogenezin kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Literatüre bakıldığında serum angiostatin seviyesinin Behçet hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda inaktif Behçet hastalarıyla karşılaştırıldığında aktif hastalarda serum angiostatin seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmış ve aktif hasta grubunda angiostatin seviyesinin derin ven trombozu, üveit ve artrit ile korele olduğu belirtilmiştir. İnaktif hasta grubunda da kontrol grubuna göre serum angiostatin düzeyinin yüksek olması, sublinik periyotta bile hastalık aktivasyonunun devam ettiğini göstermektedir. Sonuç olarak Behçet hastalarında angiostatin yüksekliği hastalığın patogeneğinde anjiogenezin rolü olabileceğini göstermektedir[7].

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Olgı Seçimi

Çalışmamıza 26.08.2015-31.08.2016 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri esas alınarak BH tanısı konulan veya bu tanı ile takip edilmekte olan 47 hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan 40 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Çalışmaya hipertansiyon, diyabet, hiper-hipotiroidi, bağ dokusu hastalığı gibi kapiller değişikliklere sebep olabilen hastalığı olanlar, onsekiz yaşından küçük olanlar, tırnak yeme alışkanlığı olanlar, son 3 hafta içerisinde manikür yaptıranlar, tırnak kıvrımında travması bulunanlar, oje ve kına gibi tırnak kıvrımını boyayan uygulamaları bulunanlar, madde ve alkol bağımlıları ve kemoterapi almakta olan hastalar dahil edilmedi. Tüm katılımcılara çalışma konusunda bilgi verilerek, hem sözel hem de yazılı aydınlatılmış onamları alındı.

3.2. Etik İzin ve Çalışma Protokolü

Çalışmanın etik kurul onayı, 25.08.2015 tarihli Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2015/264 sayılı kararı ile alındı. Tez yürütücü değişikliği 12.10.2016 tarihli Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2016/258 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmaya dahil edilen gönüllüler isim, yaş, cinsiyet, meslek, sigara-alkol kullanımı, eşlik eden hastalık ve ek ilaç kullanımı, BH'nin başlangıç bulgusu, başlangıç yaşı, tanı yaşı, hastalık süresi, aile hikayesi, BH'ye bağlı mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları ve aldığı tedaviler açısından sorgulandı. Hastaların ayrıntılı bir şekilde dermatolojik muayenesi yapıldı ve elde edilen tüm bilgiler hasta takip formuna kaydedildi.

3.3. Kapilleroskopinin Uygulanması ve Değerlendirilmesi

Tırnak kıvrımı kapilleroskopik incelemesi, 20-22°C oda sıcaklığında, gönüllüler kapilleroskopi öncesi işlem odasında ortama uyum sağlayabilmek için

minimum 15 dk bekletildikten sonra gerçekleştirildi. Tüm parmakların dermatolojik muayenesi yapılarak, yakın zamanda travma almış parmaklar değerlendirilmeye alınmadı. İşlem esnasında hastaların ellerinin kalp seviyesinde tutulması sağlandı ve kapillerin solmasına yol açabilecek tırnak kıvrımına basınç uygulamasından kaçınıldı. Uygulama başparmak hariç her iki elin 8 parmağına yapıldı ve işlem öncesi her bir parmağa çözünürlüğü daha iyi görüntü elde edebilmek için ultrason jeli damlatıldı. Kapilleroskopik inceleme $\times 10$ - $\times 70$ arası büyütme özelliğine sahip, FotoFindermedicam 500 model video kamerası olan FotoFinderdermoscope (FotoFinder Systems GmbH, Bad Bimbach, Germany) modeli videodermatoskopi cihazı kullanılarak yapıldı. Her iki elin 2., 3., 4. ve 5. parmaklarına ait görüntü $\times 20$, $\times 30$, $\times 40$ büyütmede incelendi ve elde edilen görüntüler videodermatoskopi cihazına kaydedildi.

Her olgunun kapilleroskopik görüntüleri hem kayıt esnasında değerlendirildi, hem de farklı bir zamanda aynı araştırmacı tarafından tekrar değerlendirildi. Kapilleroskopik parametrelerin belirlenmesinde Bergman ve arkadaşları tarafından revize edilen Maricq kriterleri[114] kullanıldı. Bu kriterlere göre tırnak kıvrımı kapilleroskopisi; kapiller dilatasyon, mikrohemorajiler, avasküler alanlar/kapiller kayıp, torsiyon (kıvrımlanmada artış), ramifiye/çalı benzeri kapiller açısından değerlendirildi. Kapiller damar çapının düzensiz veya homojen olarak genişlemesi kapiller dilatasyon olarak ve bir kapil etrafında en az iki noktasal kanama odağı bulunması mikrohemoraji olarak kabul edildi. Ardışık iki veya daha fazla kapillerin izlenmemesi kapiller kayıp/avasküler alanlar şeklinde kabul edildi. Kapillerde kıvrımlanmada artış torsiyon olarak kabul edildi. Kıvrımlanmanın daha yoğun olduğu, dallanmış, çalıyı andıran kapiller ramifiye-çalı benzeri kapiller olarak kabul edildi.

3.4. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Kapilleroskopik değerlendirilme yapıldıktan sonra, 47 Behçet hastası ve 40 sağlıklı kontrolden anjiogenez faktörlerinin (VEGF, Angiogenin, Angiostatin) değerlendirilebilmesi amacıyla, antekubital bölgeden vacotainer yardımı ile jelli biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 25-30 dakika bekletildikten sonra $+4^{\circ}\text{C}$ de, 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi ve çalışma

gününe kadar -80°C saklandı. Numuneler, çalışma günü oda ısısında çözündürüldükten sonra vortekslendi.

VEGF: Serumdan Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak R&D (USA) marka ticari kiti ile, çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan CLARIOstar cihazı ile analiz edildi. Birimi pg/ml olarak kabul edildi.

Angiogenin: Serumdan Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak R&D (USA) marka ticari kiti ile, çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan CLARIOstar cihazı ile analiz edildi. Birimi pg/ml olarak kabul edildi.

Angiostatin: Serumdan Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak RayBio (USA) marka ticari kiti ile, çalışma prosedürlerine uygun olarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan CLARIOstar cihazı ile analiz edildi. Birimi ng/ml olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmanın istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences Version 21.0 (SPSS 21.0) programı kullanıldı. Tüm değerlerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki farklılıkları değerlendirmek için parametrik şartların sağlanabildiği durumlarda T-test, parametrik şartların sağlanamadığı durumlarda ise Mann-Whitney test kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gerekli görülen durumlarda ki-kare testi Fisher düzeltmesi ile kullanıldı. Analizlerde p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya yaşları 18 ile 52 arasında olan 47 hasta ve yaşları 19 ile 50 arasında olan 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. Behçet hastalarının yaş ortalaması 34.55 ± 9.09 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması 34.17 ± 9.50 idi. Behçet hastalarının 24'ü (%51.1) erkek, 23'ü (%48.9) kadın iken, kontrol grubunun 20'si (%50) erkek ve 20'si (%50) kadındı. Çalışmamızda, yapılan istatistiksel analizler sonucunda hasta ve kontrol grubu arasında yaş dağılımı açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,87$).

Behçet hastalarında hastalık semptomlarının başlangıç yaşı 10-36 yaş arasında olup, hastalık başlangıç yaş ortalaması 22.42 ± 7.20 yıl olarak saptandı. Tanı yaşı ise 14-50 yaş arasında olup, tanı yaşı ortalaması 27.29 ± 8.27 yıl olarak saptandı. Hastalık süresi ise 1-26 yıl arasında olup, ortalama hastalık süresi 7.25 ± 6.62 olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri tabloda verilmiştir (**Tablo 4.1.**).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

		Hasta	Kontrol
Sayı (n)		47	40
Cinsiyet	Kadın (n/%)	23 (%48.9)	20 (%50)
	Erkek (n/%)	24 (%51.1)	20 (%50)
En düşük yaş		18	19
En büyük yaş		52	50
Yaş ort $\pm$ SS		34.55 ± 9.09	34.17 ± 9.50
Başlangıç yaş ort $\pm$ SS		22.42 ± 7.20	
Tanı yaşı ort $\pm$ SS		27.29 ± 8.27	
Hastalık süresi ort $\pm$ SS		7.25 ± 6.62	

Hasta ve kontrol gruplarında hipertansiyon, diyabet, hiper-hipotiroidi, bağ dokusu hastalığı gibi eşlik eden hastalık öyküsü yoktu. Hasta grubunda 7 kişide (%14.9) ek hastalık hikayesi (anksiyete bozuklukları, huzursuz bacak sendromu, psikotik bozukluk, astım, demir eksikliği vs.) ve ek ilaç kullanımı (antidepresan, inhaler kortikosteroid, antipsikotik, oral kontraseptif, demir preparatı vs.) eşlik etmekteydi. Kontrol grubunda ise ek hastalık ve ek ilaç kullanımı yoktu. Hasta grubunun 15'i (%31.9) ve kontrol grubunun 4'ü (%10) aktif sigara içicisiydi.

BH olan hastaların başlangıç semptomu 41'inde (%87.2) OÜ, 3'ünde (%6.4) GÜ, 2'sinde (%4.3) üveit ve 1'inde (%2.1) EN idi. Hastaların 14'ünün (%29.8) aile hikayesinde BH mevcuttu. Kontrol grubunda ise ailede BH hikayesi yoktu.

BH'nin mukokutanöz ve sistemik tutulumu açısından hastalar sorgulandığında; hastaların tamamında tekrarlayan OÜ (%100), 45'inde (%95.7) PpL, 40'ında (%85.1) GÜ, 21'inde (%44.7) EN, 12'sinde (%25.5) paterji testi pozitifliği, 5'inde (%10.6) yüzeysel tromboflebit, 10'unda (%21.3) derin ven trombozu, 19'unda (%40.4) göz tutulumu, 35'inde (%74.5) eklem tutulumu, 33'ünde (%70.2) artralji, 13'ünde (%27.7) artrit, 10'unda (%21.3) derin ven trombozu, 2'sinde (%4.3) nörolojik tutulum, 2'sinde (%4.3) genitoüriner sistem tutulumu (epididimit), 1'inde (%2.1) pulmoner tutulum (pnömotoraks), 1'inde (%2.1) kardiyak tutulum (mitral kapak tutulumu) saptandı. Hastaların hiçbirinde gastrointestinal ve büyük damar tutulumu saptanmadı.

BH olan olguların dermatolojik muayenesinde hastaların 14'ünün (%29.8) dermatolojik muayenesi normaldi. Aynı hastada birden fazla muayene bulgusu olmakla birlikte muayene bulgusu olan hastaların 22'sinde (%46.8) OÜ, 7'sinde (%14.9) GÜ, 23'ünde (%48.9) PpL, 5'inde (%10.6) eritem nodozum, 3'ünde (%6.4) yüzeysel tromboflebit saptandı. Hastaların BH için ilaç kullanım öyküsü sorgulandığında hastaların 7'sinde (%14.8) ilaç kullanım öyküsü yoktu. Bir hastada birden fazla ilaç kullanımı olmakla birlikte, olguların 40'ında (%85.1) kolşisin, 12'sinde (%25.5) immunsupresif tedavi (steroid, azotiyopürin), 15'inde (%31.9) antiagregan ve antikoagülan, 5'inde (%10.6) benzatin penisilin kullanımı mevcuttu. Hastaların klinik özelliklerinin dağılımı tabloda verilmiştir (**Tablo 4.2.**).

Tablo 4.2. Hasta grubunda klinik özelliklerin ve aldığı tedavilerin dağılımı

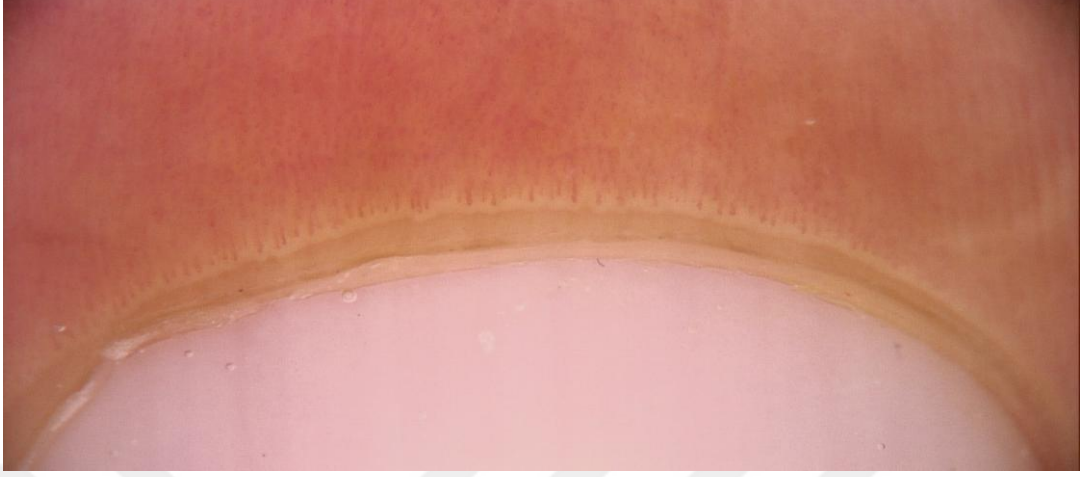
Klinik Bulgular	Sayı (n)	Yüzde (%)
OÜ	47	100
GÜ	40	85.1
PpL	45	95.7
EN	21	44.7
Paterji testi pozitifliği	12	25.5
Yüzeysel tromboflebit	5	10.6
Göz tutulumu	19	40.4
Eklem tutulumu	35	74.5
Artralji	33	70.2
Artrit	13	27.7
Derin Ven trombozu	10	21.3
Nörolojik tutulum	2	4.3
Genitoüriner sistem tutulumu	2	4.3
Pulmoner tutulum	1	2.1
Kardiyak tutulum	1	2.1
Gastrointestinal sistem tutulumu	-	-
Büyük damar tutulumu	-	-
Tedavi		
Tedavi yok	7	14.8
Kolşisin	40	85.1
İmmunosupresif tedavi	12	25.5
Antiagregan ve antikoagülan	15	31.9
Benzatin penisilin	5	10.6

BH olan olguların videodermatoskop kullanılarak gerçekleştirilen tırnak kıvrımı kapilleroskopik incelemesinde toplam 47 hastanın 28'inde (%59.6) kapiller değişiklikler tespit edildi, 19'unda (%40.4) ise kapilleroskopik değerlendirme normaldi. Hasta ve kontrol grubunda mikrohemoraji, kapiller dilatasyon, ramifiye/çalı benzeri kapiller, torsiyon gibi kapiller değişiklikler görülürken, kapiller kayıp/avasküler alan her iki grupta da izlenmedi. Kapiller değişikliklerin görülme sıklığı ayrı ayrı hesaplandı. Buna göre bir hastada birden fazla bulgu bulunabilmekle birlikte, kapiller değişikliklerin hasta grubunda görülme sıklığı ve yüzdeleri en fazladan en aza doğru sırasıyla mikrohemoraji 18'inde (%38.3), kapiller dilatasyon 14'ünde (%29.8), torsiyon 12'sinde (%25.5), ramifiye/çalı benzeri kapiller 6'sında (%12.8) saptandı. Hasta ve kontrol grubu kapilleroskopik değişiklikler açısından karşılaştırıldığında, kapiller dilatasyon, torsiyone kapil ve ramifiye/çalı benzeri kapiller hasta grubunda daha sık izlenmekle birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p değerleri>0.05). Mikrohemoraji sıklığı ise kontrol grubunda daha yüksek tespit edilmekle birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0.05) (**Tablo 4.3.**).

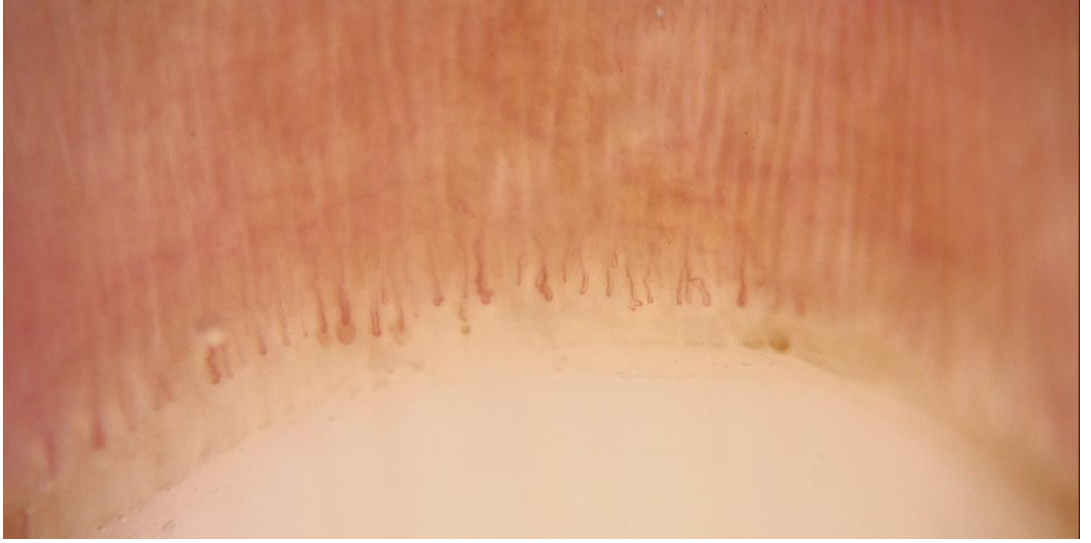
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun kapilleroskopik değerlendirme sonuçları

Kapilleroskopik bulgular	Hasta grubu (n/%)	Kontrol grubu (n/%)	p değeri
Kapiller dilatasyon	14 (%29.8)	8 (%20)	0,332
Mikrohemoraji	18 (%38.3)	18 (%45)	0,663
Torsiyone kapiller	12 (%25.5)	6 (%15)	0,292
Ramifiye/çalı benzeri kapiller	6 (%12.8)	1 (%2.5)	0,118
Kapiller kayıp/avasküler alan	-	-	

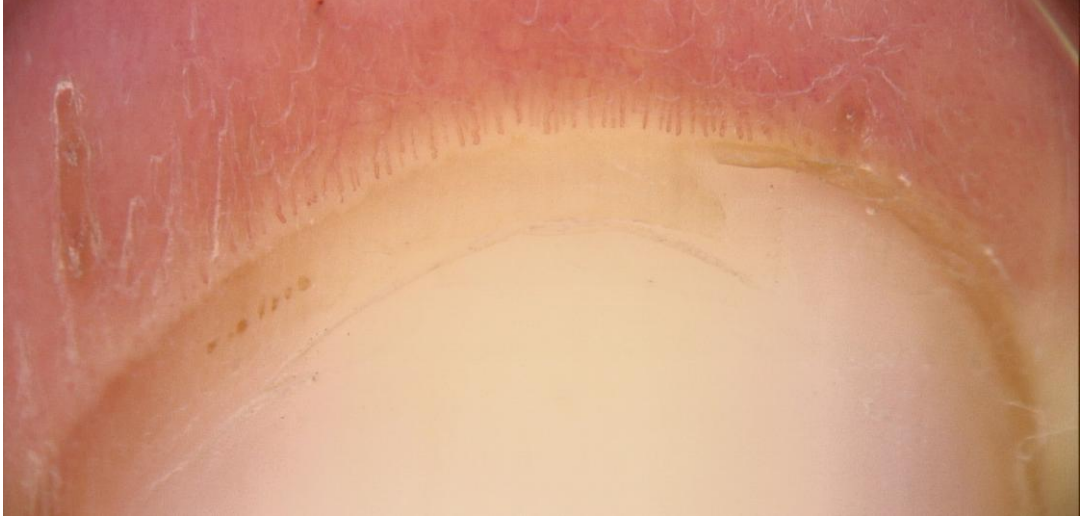
Normal kapilleroskopik görüntü ve tespit edilen kapilleroskopik değişikliklere ait görüntü örnekleri Şekil 4.1.-4.5.'de verildi.



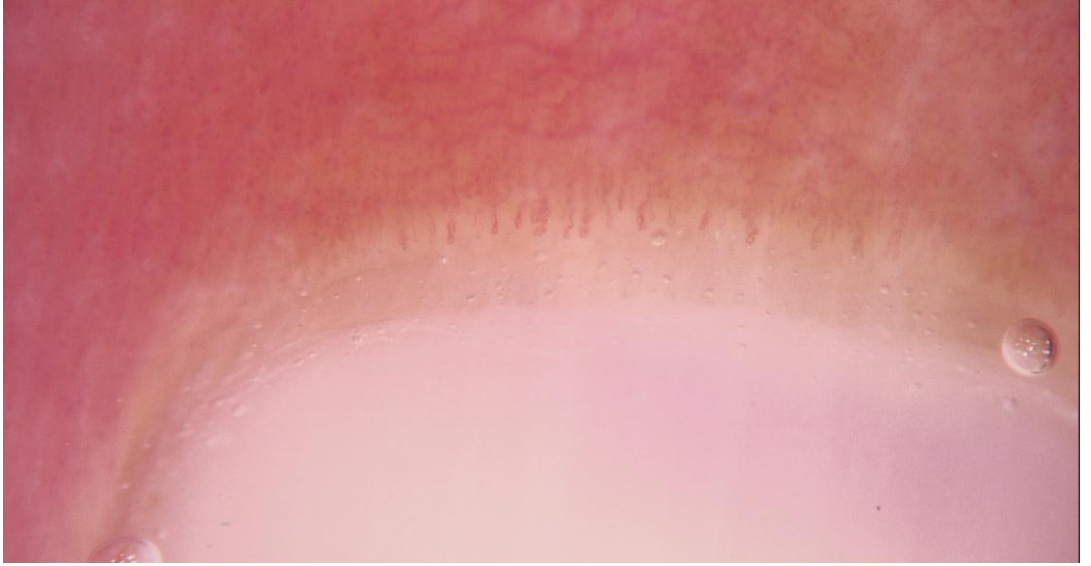
Şekil 4.1. Normal kapilleroskopik görünüm; düzenli, uniform, saç tokası veya U harfi şeklinde kapiller.



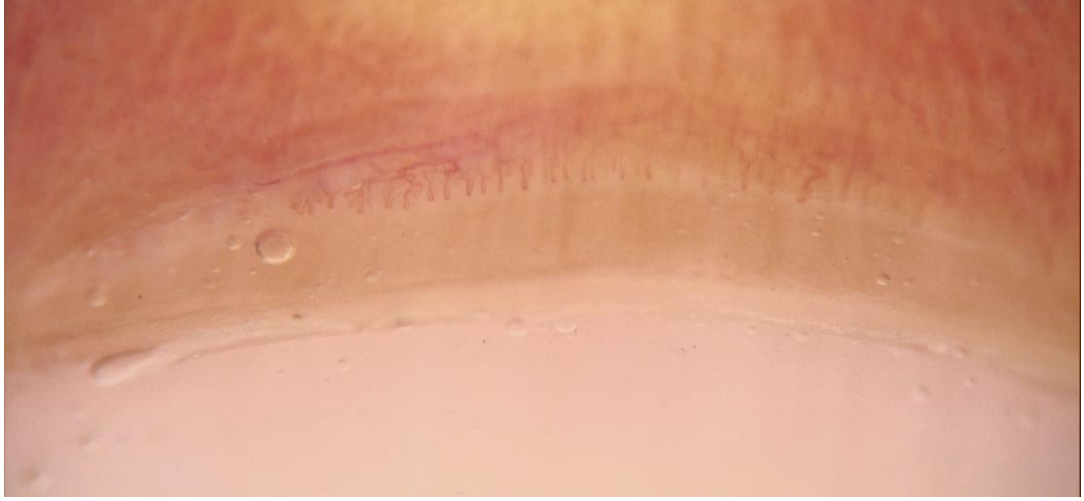
Şekil 4.2. Kapiller dilatasyonun izlendiği bir görüntü



Şekil 4.3. Mikrohemorajilerin izlendiği bir görüntü



Şekil 4.4. Torsiyone kapillerin izlendiği bir görüntü



Şekil 4.5. Ramifiye/çalı benzeri kapillerin izlendiği bir görüntü

Kapilleroskopik değerlendirme sonucunda elde edilen tüm parametreler Behçet hastalarının mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları ile karşılaştırıldı. Mukokutanöz bulgularla kapilleroskopik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Sistemik bulgularla karşılaştırıldığında diğer sistem tutulumu (nörolojik, pulmoner, genitoüriner, kardiyak) olan hastalarda torsiyone kapiller olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık izlendi (p değeri=0.03). Eklem tutulumu (artralji, artrit) olmayan hastalarda ise kapiller mikrohemoraji, eklem tutulumu olan hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık izlendi ($p=0.005$).

Kapilleroskopik bulgular hastaların demografik özellikleri ile karşılaştırılarak, cinsiyet, sigara kullanımı, yaş ortalaması, semptomların başlangıç yaşı, tanı yaşı ve hastalık süresi arasındaki ilişkisi açısından değerlendirildi. Kapilleroskopik değişiklikler ile cinsiyet ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$). Kapiller dilatasyon saptanan hastalarda ise, dilatasyon olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yaş ortalaması daha düşük ve hastalık süresi daha kısa saptandı ($p<0,05$) (**Tablo 4.4.**). Kapilleroskopik bulguların yaş ortalaması, semptomların başlangıç yaşı, tanı yaşı ve hastalık süresi ile karşılaştırılması tabloda verilmiştir (**Tablo 4.5.**).

Tablo 4.4. Kapiller dilatasyon olan ve olmayan hastaların yaş ortalaması ve hastalık süresi ile karşılaştırılması

	Kapiller dilatasyon		P
	Var	Yok	
Yaş ort±SS	29.42±8.75	36.72±8.44	0.017
Hastalık süresi±SS	3.64±3.27	8.78±7.11	0.018

Tablo 4.5. Kapilleroskopik bulguların yaş ortalaması, semptomların başlangıç yaşı, tanı yaşı ve hastalık süresi ile karşılaştırılması

Kapilleroskopik bulgular	Yaş ort±SS	Başlangıç yaşı ort±SS	Tanı yaşı ort±SS	Hastalık süresi ort±SS
Kapiller dilatasyon	29.42±8.75	20±7.36	25.78±8.09	3.64±3.27
Mikrohemoraji	33.27±10.75	20.77±7.85	27.27±9.31	6±7.97
Torsiyone kapiller	34.91±9.09	21.5±6.74	27.5±6.89	7.41±8.01
Ramifiye/çalı benzeri kapiller	32±11.5	19.5±6.25	22.83±5.26	9.16±9.94

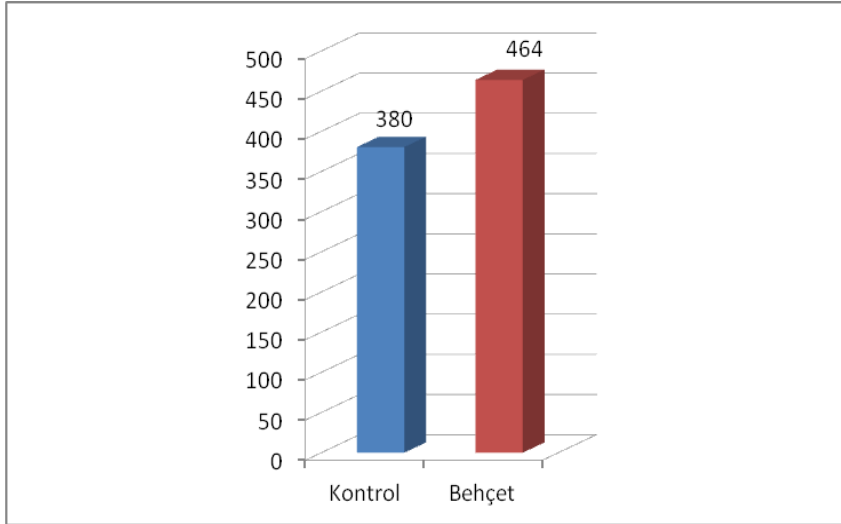
BH için sistemik tedavi alan ve almayan hastalar kapilleroskopik bulgular açısından karşılaştırıldı. Kapiller dilatasyon görülen 14 hastanın 11'i (%78.6) tedavi alan, 3'ü ise (%21.4) tedavi almayan gruptaydı. Mikrohemoraji saptanan 18 hastanın ise 14'ü (%77.8) tedavi alan, 4'ü ise (%22.2) ise tedavi almayan grupta idi. Ramifiye/çalı benzeri kapiller izlenen 6 hastanın ise 5'i (%83.3) tedavi almaktayken,

1'i (%16.7) tedavi almayan grupta idi. Torsiyone kapiller saptanan 12 hastanın 9'u (%75) tedavi almakta iken, 3'ü (%25) tedavi almayan gruptaydı. Tedavi alan grup ve almayan grup arasında kapilleroskopik bulgu sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$) (**Tablo 4.6.**).

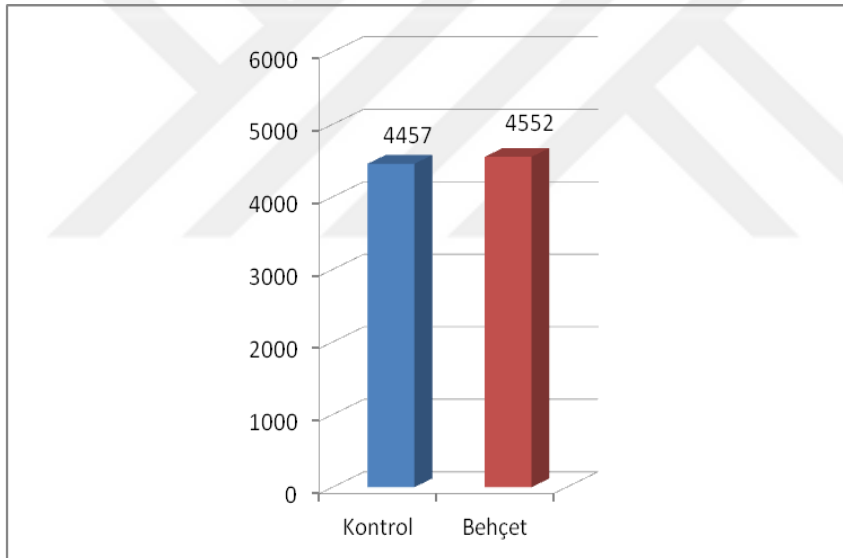
Tablo 4.6. BH için sistemik tedavi alan ve almayan hastalarda saptanan kapilleroskopik bulgular

	Behçet hasta grubu		
	Tedavi alan (n/%)	Tedavi almayan (n/%)	P
Kapiller dilatasyon	11 (%78.6)	3 (%21.4)	0.410
Mikrohemoraji	14 (%77.8)	4 (%22.2)	0.403
Torsiyone kapiller	9 (%75)	3 (%25)	0.350
Ramifiye/çalı benzeri	5 (%83.3)	1 (%16.7)	1,00

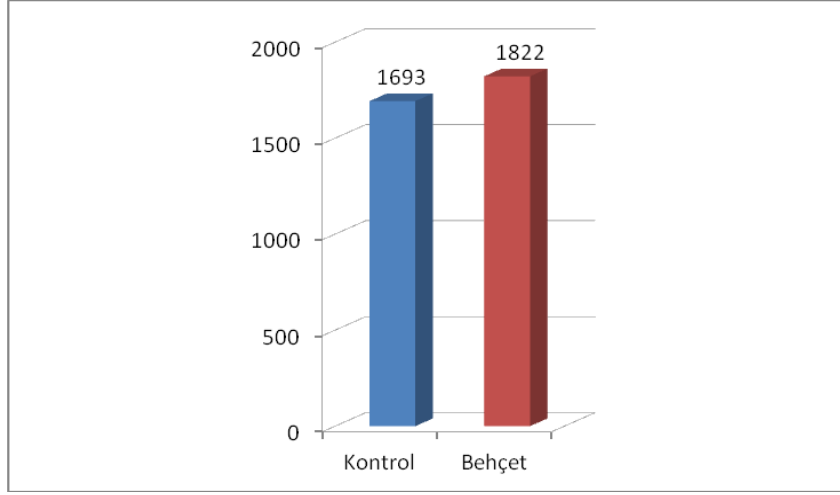
Behçet hastaları ve kontrol grubunda angiogenez faktörlerinden VEGF, angiogenin ve angiostatin çalışıldı. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, serum angiogenin düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek iken ($p=0,000$), serum VEGF ve angiostatin düzeyleri ise hasta grubunda daha yüksek saptanmakla birlikte her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.480$, $p=0.057$). Hasta grubunda VEGF, angiogenin, angiostatin serum düzeyleri ortalaması sırasıyla 463.95 ± 301.75 pg/ml, 4552.41 ± 52.59 pg/ml, 1821.80 ± 2285.61 ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunda ise aynı değerler sırasıyla 380.36 ± 191.28 pg/ml, 4457.31 ± 118.72 pg/ml, 1692.72 ± 2344.46 ng/ml olarak saptandı (**Tablo 4.7.**). Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama VEGF, angiogenin, angiostatin düzeyleri **Grafik 4.1-4.3.**'de gösterilmiştir.



Grafik 4.1. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama VEGF düzeyleri



Grafik 4.2. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama angiogenin düzeyleri



Grafik 4.3. Behçet hastaları ve kontrol grubunda ortalama angiostatin düzeyleri

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda ortalama VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeyleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
VEGF (pg/ml±SS)	463.95±301.75	380.36±191.28	0,480
Angiogenin (pg/ml±SS)	4552.41±52.59	4457.31±118.72	0,000
Angiostatin (ng/ml±SS)	1821.80±2285.61	1692.72±2344.46	0,057

Behçet hastalarının mukokutanöz ve sistemik klinik bulguları ile serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeyleri karşılaştırıldı (**Tablo 4.8.**). Buna göre artriti olan Behçet hastalarında, artriti olmayan Behçet hastalarına göre serum VEGF düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,032$). Serum angiostatin düzeyi ise artriti olmayan Behçet hastalarında artriti olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,013$) (**Tablo 4.9.**). Ayrıca damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) Behçet hastalarında, damar tutulumu olmayan Behçet

hastalarına göre serum angiogenin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0.038$) (**Tablo 4.10.**). Diğer klinik bulguların istatistiksel analizlerinde ise anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Behçet hastalarında mukokütanöz ve sistemik bulgular ile serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeyinin karşılaştırılması

BH mukokütanöz ve sistemik tutulumu		VEGF (pg/ml)	Angiogenin (pg/ml)	Angiostatin (ng/ml)
GÜ	Var	469,79	4550,65	1871,93
	Yok	430,58	4562,47	1535,33
PpL	Var	465,70	4550,61	1851,77
	Yok	424,62	4593,04	1147,35
EN	Var	456,12	4546,98	1228,82
	Yok	470,27	4556,80	2300,74
Paterji	Negatif	439,14	4541,17	2153,37
	Pozitif	491,60	4572,21	1735,52
Yüzeyel trombofilebit	Var	380,02	4575,24	756,76
	Yok	473,94	4549,69	1948,59
Göz tutulumu	Var	519,07	4553,90	1847,72
	Yok	426,55	4551,40	1804,20
Artrit	Var	606,31	4553,03	674,90
	Yok	409,52	4552,18	2260,32
Derin ven trombozu	Var	522,75	4582,86	783,47
	Yok	448,06	4544,18	2102,42
Diğer sistemik tutulum	Var	601,12	4552,37	3107,40
	Yok	443,88	4552,42	1633,66

Tablo 4.9. Artrit olan ve olmayan Behçet hastalarında serum anjiogenez faktör düzeyleri

	Artrit		P
	Var (n=13)	Yok (n=34)	
VEGF (pg/ml)±SS	606.31±341.40	409.52±271.12	0,032
Angiogenin (pg/ml)±SS	4553.03±41.44	4552.18±56.83	0,915
Angiostatin (ng/ml)±SS	674.9±297.05	2260.32±2556.08	0,013

Tablo 4.10. Damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) ve olmayan Behçet hastalarında serum anjiogenez faktör düzeyleri

	Damar tutulumu		P
	Var ((n=10)	Yok (n=37)	
VEGF (pg/ml)±SS	522.75±289.47	448.06±306.89	0,323
Angiogenin (pg/ml)±SS	4582.86±39.05	4544.18±53.15	0,038
Angiostatin (ng/ml)±SS	783.47±510.16	2102.42±2495.92	0,113

Behçet hastalarında serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişkisi açısından değerlendirildi. Serum VEGF ve angiogenin düzeyi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmez iken ($p=0.064$, $p=0.958$), serum angiostatin düzeyi kadın hastalarda erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.037$) (**Tablo 4.11.**).

Tablo 4.11. Serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeyleri ile cinsiyet karşılaştırılması

	Behçet hasta grubu		P
	Kadın	Erkek	
VEGF (pg/ml)±SS	379.52±252.42	544.87±327.42	0.064
Angiogenin (pg/ml)±SS	4555.85±46.90	4549.11±58.34	0.958
Angiostatin (ng/ml)±SS	2276.19±2732.51	1386.33±1703.44	0.037

Behçet hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeyleri ile kapilleroskopik değerlendirme sonucunda elde edilen parametreler ayrı ayrı karşılaştırıldı. Buna göre Behçet hastalarında kapiller dilatasyon, mikrohemoraji, kapiller torsiyon, ramifiye/çalı benzeri kapiller bulgusu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (**Tablo 4.12**). Kontrol grubunda ise kapiller dilatasyon olmayan hastalarda angiogenin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.03$) (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.12. Behçet hastalarında kapilleroskopik parametreler ile serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeylerinin karşılaştırılması

Hasta grubu		VEGF (pg/ml)	Angiogenin (pg/ml)	Angiostatin (ng/ml)
Kapiller dilatasyon	Var	583,49	4528,47	1714,86
	Yok	413,24	4562,57	1867,16
	P	0,156	0,071	0,798
Mikrohemoraji	Var	380,30	4553,60	1704,91
	Yok	515,87	4551,67	1894,34
	P	0,314	0,607	0,470
Torsiyone kapiller	Var	579,27	4560,59	2287,19
	Yok	424,41	4549,61	1662,23
	P	0,180	0,472	0,283
Ramifiye/çalı benzeri kapiller	Var	491,38	4580,72	1731,82
	Yok	459,94	4548,27	1834,96
	P	0,899	0,147	0,924

Tablo 4.13. Kontrol grubunda kapilleroskopik parametreler ile serum VEGF, angiogenin ve angiostatin düzeylerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu		VEGF (pg/ml)	Angiogenin (pg/ml)	Angiostatin (ng/ml)
Kapiller dilatasyon	Var	358,25	4382,69	1156,34
	Yok	385,89	4475,96	1826,81
	P	0,379	0,030	0,370
Mikrohemoraji	Var	421,51	4444,21	1910,39
	Yok	346,70	4468,03	1514,62
	P	0,341	0,644	0,703
Torsiyone kapiller	Var	336,14	4455,50	1567,56
	Yok	388,17	4457,63	1714,80
	P	0,306	0,791	0,306
Ramifiye/çalı benzeri kapiller	Var	282,71	4351,82	357,81
	Yok	382,87	4460,01	1726,95
	P	0,461	0,242	0,603

5. TARTIŞMA

BH tekrarlayan OÜ, GÜ, deri lezyonları ve oküler inflamasyon ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen, multisistemik tutulum ile seyreden, tüm boyutlarda ve tiplerde damarları tutabilen sistemik bir vaskülitir[2, 12, 13]. Hastalığın kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte yaygın olarak kabul edilen görüş genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyöz ajan ve çevresel faktörlerin tetiklemesi sonucu ortaya çıkan inflamatuvar bir yanıt olduğu yönündedir[12, 45]. Asıl patolojisi vaskülit olan hastalıkta, immun sistem disfonksiyonu sonucu endotel hücre hasarı oluşmakta ve endotel hasarının hastalığın patolojisinde primer rolü bulunmaktadır[2]. Karakteristik histopatolojik bulgusu, nötrofilik vasküler reaksiyona eşlik eden eritrosit ekstrasvazasyonu, lökositoklazi ve damar duvarının fibrinoid nekrozu olan lökositoklastik vaskülitir[2, 61, 91]. Lezyonların erken döneminde yapılan biyopsilerde sıklıkla nötrofilik birikimler görülürken, geç döneminde yapılan biyopsilerde ise lenfositik infiltrasyon saptanır[63]. Bu histopatolojik bulgular BH'nin patogenezinin immün kompleks-aracılı vaskülitin de sorumlu olduğu ve lezyonların gelişiminde primer olarak damar endotelinin tutulduğu teorisi ile korelasyon göstermektedir[61, 91].

Deri kapillerlerinin morfolojik incelenmesi, değerlendirme için kolay ulaşılabilir bir alan olması ve kapillerlerin diğer alanlarda dikey olarak seyretmesinin aksine tırnak kıvrımında deri yüzeyine paralel seyretmesi nedeniyle genellikle burada gerçekleştirilmektedir. Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi, romatizmal hastalıklarda varolan mikrovasküler değişikliklerin analizinde kullanışlı, kolay uygulanabilen, non-invaziv ve ucuz bir yöntemdir[9, 10]. Kapilleroskopik değerlendirme amacı ile videokapilleroskopi, oftalmoskop, dermatoskop ve stereomikroskop gibi cihazlar kullanılmaktadır. Videokapilleroskopi cihazları 100-1000 kat büyütme özelliğine sahip, kapiller damar yapısı, sayısını, morfolojisini, dağılımı ve hatta mikrovasküler seviyede kan akımını da belirleyebilen en sofistike araç olarak kabul edilmektedir[10, 111]. Dermatoskop ise standart mikroskop cihazlarının mevcut olmadığı durumlarda, tırnak kıvrımı kapillerlerinin hızlı ve etkili bir şekilde değerlendirilebilmesi için yeni bir tanısal metottur. Yapılan çalışmalarda tırnak kıvrımı kapillerlerinin değerlendirilmesinde el dermoskopu ve videodermoskop cihazları kullanılmış ve diğer geleneksel kapilleroskopik cihazlara

(videokapilleroskopi vb.) benzer sonuçlar elde edilmiştir[113-115, 145]. Videodermatoskopinin 30-50 kat büyütme özelliği tırnak kıvrımı kapiller pleksusunu değerlendirmek için genellikle yeterli olmaktadır. Aynı zamanda videodermatoskopinin videokapilleroskopi cihazına benzer şekilde görüntüyü eş zamanlı değerlendirme, kayıt yapma ve kaydedilmiş görüntüleri farklı bir zamanda karşılaştırmayı sağlayacak taşınabilir bir videokamerası da bulunmaktadır[113].

Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi klinik pratikte sistemik skleroz başta olmak üzere dermatomiyozit, SLE, Sjögren gibi bağ dokusu hastalıklarının mikrovasküler tutulumun in vivo değerlendirilmesinde en güvenilir, non-invaziv yöntemlerden biridir. Sistemik skleroz, kapilleroskopinin en yaygın kullanıldığı hastalıklardan biridir ve hastalarda mikroanjyopatinin tırnak kıvrımı kapilleroskopisinde en tipik görünümü olan “Skleroderma Paterni” bu hastalıkta yaygın olarak gözlenmektedir[9, 10, 111]. Skleroderma paterni aynı zamanda dermatomiyozit, undiferansiye bağ dokusu hastalığı, mikst bağ dokusu hastalığı, overlap sendromu ve presklerodermik RF gibi çeşitli bağ dokusu hastalıklarında da gözlenebilir[111]. Kapilleroskopinin bir diğer sık kullanım alanı, klinik pratikte primer RF’nin sekonder RF’den ayırımına olanak sağlamasıdır. Primer RF’de normal kapilleroskopik bulgular görülürken, sekonder RF’de kapiller değişiklikler izlenir ve altta yatan olası bir bağ dokusu hastalığının habercisi olabilmektedir[110, 113]. Bununla birlikte başlangıçta primer RF tanısı almış hastaların bir kısmında zamanla sekonder RF gelişebileceği bilindiğinden, primer RF olan hastaların sekonder RF’ye dönüşüm açısından kapilleroskopi ile her 6 ayda bir rutin takibi önerilmektedir[10, 121, 122]. Ayrıca kapilleroskopi arteriyel hipertansiyon, diyabet, akromegali, hipertiroidizm, primer biliyer siroz, psoriasis, ailevi Akdeniz ateşi gibi romatizmal olmayan hastalıklarda da kullanılmıştır[111].

Son yapılan güncel çalışmalarda genel olarak başparmak hariç kalan sekiz parmak kapilleroskopik olarak değerlendirilmiştir[109, 146]. Bu nedende biz de çalışmamızda başparmaklar hariç kalan sekiz parmağı kapilleroskopik olarak değerlendirdik.

Literatüre bakıldığında BH’de kapilleroskopinin kullanımına dair az sayıda çalışma mevcuttur. Bu amaçla yapılan ilk çalışma Wechsler ve arkadaşları tarafından

1984 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada 30 Behçet hastasının videokapilleroskopi kullanılarak tırnak kıvrımı kapilleri değerlendirilmiş ve kapiller dizilimde solukluk, hemoraji, venöz pleksusun ve venüllerin anormal görünümü gibi mikrovasküler hastalığın bazı indirekt bulguları kaydedilmiştir. 8 hastanın kapilleroskopik değerlendirilmesi normal iken, hastaların 13'ünde mikrovasküler değişikliklerin direkt bulgusu, 9'unda ise sadece tortu ve/veya peteşi saptanırken, kapiller kayıp hiçbir hastada görülmemiştir. 2 hastada skleroderma hastalarına benzer şekilde megakapiller ve vakaların %50'sinde hemoraji görülmüştür. Kapilleroskopik değişiklikler ile yaş, cinsiyet, hastalık süresi veya etnik köken arasında herhangi bir korelasyon bulunamazken, kapilleroskopi anında mevcut olan aftöz lezyonlar ve kutanöz mikrovasküler değişiklikler arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, nonspesifik olmasına rağmen Behçet hastalarında kapilleroskopik değişikliklerin sık olarak izlendiği ve bu durumun hastalığın vasküler tutulumuna yöneliminin bir sonucu olarak ortaya çıktığına dikkat çekilmiştir[147]. Bizim çalışmamızda hastaların 19'unda kapilleroskopik değerlendirme normal iken, 28'inde kapiller dilatasyon, mikrohemoraji, torsiyone kapiller, ramifiye/çalı benzeri kapiller tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde megakapiller ve kapiller kayıp izlenmemiştir. Kapilleroskopik bulgular hastaların demografik özellikleri ile karşılaştırıldığında, kapiller dilatasyon saptanan hastaların yaş ortalaması ve hastalık süresi istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır.

Behçet hastalarında kapilleroskopik değişikliklerin sıklığının ve derecesinin, klinik-laboratuvar ile korelasyonunun araştırıldığı başka bir çalışma Vaiopoulos ve arkadaşları tarafından 1995 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmaya 33 hasta ve 40 sağlıklı kontrol dahil edilmiş ve stereomikroskop kullanılarak elde edilen kapilleroskopik bulgular Fagrell klasifikasyon sistemine göre evre 0, A, B, C olarak ayrılmıştır. Bu klasifikasyona göre, evre 0 normal kapilleroskopik bulgular; evre A hafif kapiller dilatasyon gibi hafif derecede kapiller değişiklikler; evre B kapiller çapında 3 katından fazla artış gibi orta derecede değişiklikler; evre C ise kapiller hemorajiler, kapiller sayısında belirgin bir azalma veya kapillerin hiç izlenmemesi gibi şiddetli kapilleroskopik değişiklikler olarak tariflenmiştir. Çalışmada 40 sağlıklı kontrolün %7'sinde evre A derecesinde kapiller değişiklikler ve 33 hastanın %75'inde evre A,B,C derecesinde kapilleroskopik değişiklikler kaydedilmiştir. Hasta grubunda kapiller değişikliklerin evresi ile deri bulguları, artrit/artralji ve paterji testi

arasında anlamlı bir korelasyon görüldüğü belirtilmiştir. Evre C hastalarında hastalık süresi evre 0 ile karşılaştırıldığında daha uzun olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır. Çalışma sonucunda non-invaziv bir metot olan kapilleroskopi kullanarak hastaların çoğunluğunda kapilleroskopik değişiklikler tespit edildiği bildirilmiştir[148]. Bizim çalışmamızda da Vaiopoulos ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi hastaların büyük çoğunluğunda kapilleroskopik değişiklikler tespit edildi. Ancak biz çalışmamızda kapilleroskopik parametrelerin belirlenmesinde Fagrell klasifikasyon sistemi yerine Bergman ve arkadaşları tarafından revize edilen Maricq kriterlerini[114] kullandık. Kapilleroskopik bulgular ile hastalık süresi karşılaştırıldığında, kapiller dilatasyon saptanan hastaların hastalık süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ve bu durum kapiller dilatasyonun hastalığın erken dönem bir bulgusu olabileceğini düşündürdü. Ayrıca çalışmamızda klinik bulgular ile kapilleroskopik bulgular arasındaki ilişki araştırılmış ve eklem tutulumu (artralji, artrit) olmayan hastalarda kapiller mikrohemoraji sıklığı, eklem tutulumu olan hastalardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık izlenmiştir ($p=0.005$). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte mikrohemoraji olan hastalarda hastalık süresinin daha kısa olduğu görülmüştür. Eklem tutulumu olan hastalarda ise istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde hastalık süresinin daha uzun olduğu görülmüştür ($p=0.05$). Sistemik sklerozlu hastalarda, tırnak kıvrımı kapilleroskopisi ile belirlenen mikrovasküler lezyonlar, erken, aktif ve geç şeklinde üç farklı patern olarak sınıflandırılmış, erken ve aktif paternde mikrohemoraji geç paternden daha sık izlenmiştir[9, 10, 111]. Dolayısı ile sistemik sklerozda olduğu gibi Behçet hastalarında da mikrohemorajinin erken dönem kapilleroskopik değişiklik olabileceği ve eklem tutulumu gelişmeden önce daha sık izlenen kapilleroskopik değişiklik olduğu kanaatindeyiz.

Behçet hastalarında kapilleroskopinin kullanımına dair yapılan bir diğer çalışma Pasqui ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yayınlanmıştır. Yeni tanı konulmuş, sistemik tedavi almayan 16 Behçet hastası ve yaş-cinsiyete uyumlu 16 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada 200 büyütme özelliği olan videokapilleroskopi cihazı kullanılarak periferik alanlar (el ve ayak tırnak kıvrımları, gingival kenar, labiyal mukoza) ve konjunktiva, morfolojik ve kantitatif parametreler açısından değerlendirilmiştir. Hem periferik alanlar hem de konjunktivada, yüksek

bir hasta yüzdesinde mikroanevrizmalar, megakapillerler, avasküler alanlar gibi birçok morfolojik değişiklikler gözlemlenmiş; periferik alanlardaki kapiller luplarda orta derecede dal uzunluğunda ve konjonktivada arteriyol/venüllerin çapında kantitatif ölçümler ile çentikleşme ve tortulaşma skorunda belirgin artış olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonucunda videokapilleroskopi, vasküler hasarın sistemik kapsamını ve damar duvarındaki değişiklik derecesini belirleyebilecek kantitatif ve kantitatif bilgi sağlayarak, tanısal ve prognostik değere sahip olabileceği sonucuna varılmıştır[149]. Bu çalışmada hastaların yeni tanı almış olmasından dolayı sistemik tedavi almıyor olması, değerlendirmelerin kantitatif ölçümlere olanak sağlayan yüksek büyütme özelliğine sahip videokapilleroskopi cihazı ile el-ayak tırnak kıvrımları, gingival kenar, labiyal mukoza, konjunktiva gibi geniş bir alanda yapılması, damarların detaylı bir şekilde değerlendirilmesine izin vermiştir. Bizim çalışmamızda kullanılan videodermatoskop cihazı ile daha düşük büyütmede değerlendirme yapıldığından, kapillerler morfolojik değişiklikler açısından değerlendirilmiş, ancak herhangi bir kantitatif ölçüm yapılamamıştır. Ayrıca çalışmamızda hastaların büyük bir kısmı sistemik tedavi alıyor olmakla birlikte tedavi alan ve almayan hastalarda saptanan kapilleroskopik değişiklikler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Behçet hastalarında kapilleroskopinin kullanımına dair en geniş seride hasta ile yapılan çalışma Mosavat ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada, 128 Behçet hastasına x3.2'lik bir mikroskop kullanılarak sekiz parmağa kapilleroskopi yapılmış ve elde edilen kapilleroskopik bulguların klinik özellikler ile ilişkisi araştırılmıştır. Hastaların 51'inde (%40) kapilleroskopik değişiklikler görülmüş olup, sırasıyla 33'ünde (%26) kapiller dilatasyon, 21'inde (%16) kapiller hemoraji ve sadece 1 hastada (%0.8) kapiller kayıp saptanmıştır. Lojistik regresyon analizler sonucunda kapiller dilatasyonun varlığı, erken başlangıç yaşı, yüzeysel tromboflebit, hipertansiyon ve negatif paterji testi ile ilişkili bulunurken, kapiller hemorajilerin varlığı ise artiküler semptomlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, Behçet hastalarında kapiller dilatasyon başta olmak üzere kapiller değişikliklerin sık görüldüğü, özellikle bu değişikliklerin tromboflebit gibi vasküler tutulumla ilişkili olduğu ve hastalığın diğer klinik bulguları açısından özel bir risk bulunmadığı belirtilmiştir[126]. Biz çalışmamızda videodermatoskop kullanarak sekiz parmağa kapilleroskopi yaptık ve Mosavat ve

arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi hastalarda mikrohemoraji (%38.3) ve kapiller dilatasyonu (%29.8) sık olarak saptadık. Ancak bizim çalışmamızda hiçbir hastada kapiller kayıp tespit edilmedi. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda kapiller dilatasyonun erken başlangıç yaşı ile ilişkili olduğu tespit edildi. Çalışmamızda klinik bulgularla karşılaştırıldığında, kapiller dilatasyon ve mikrohemoraji GÜ, PpL ve paterji pozitifliği olan hastalarda daha sık saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Ayrıca Mosavat ve arkadaşlarının çalışmasının aksine bizim çalışmamızda eklem tutulumu (artralji, artrit) olmayan hastalarda kapiller mikrohemoraji istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık izlendi. Bu durum, hastalık süresinin mikrohemoraji izlenen hastalarda daha kısa, eklem tutulumu olan hastalarda ise daha uzun saptanmasından dolayı, mikrohemorajinin eklem tutulumu gelişmeden önce daha sık izlenen bir kapilleroskopik değişiklik olduğunu düşündürdü.

Behçet hastalarında videodermatoskop kullanılarak tırnak kıvrımı kapillerinin değerlendirildiği ilk çalışma 2014 yılında Aytekin ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. 40 Behçet hastası ve 40 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada tüm parmaklarının tırnak kıvrımları $\times 30$ büyütmede videodermatoskopi ile değerlendirilmiş ve kapilleroskopik değişikliklerin sıklığı araştırılmıştır. Çalışmada hastaların 15'inde (%37.5) kapilleroskopik değişiklikler görülmüş olup, sırasıyla 14'ünde (%35) kapiller dilatasyon, 6'sında (%15) mikrohemoraji ve 3'ünde (%7.5) kapiller kayıp saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kapiller dilatasyon ve mikrohemoraji hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha sık saptanmıştır. Kapilleroskopik parametreler ile cinsiyet ve klinik bulgular arasında ise bir ilişki görülmemiştir. Çalışma sonucunda videodermatoskop kullanılarak yapılan kapilleroskopinin Behçet hastalarında mikrovasküler hasarı göstermede kullanışlı bir metot olduğu belirtilmiştir[11]. Biz çalışmamızda Aytekin ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde tırnak kıvrımını değerlendirmek için videodermatoskop cihazını kullandık. Çalışmamızda hastaların 28'inde (%59.6) kapiller değişiklikler tespit edildi, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kapiller dilatasyon, torsiyone kapiller ve ramifiye/çalı benzeri kapiller hasta grubunda daha sık izlenmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kapilleroskopik parametreler ile cinsiyet ve mukokutanöz bulgular arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Behçet hastalarında kapilleroskopik değişikliklerin izlendiği son çalışma Alan ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayınlanmıştır. Çalışmaya rastgele seçilmiş olan 82 Behçet hastası dahil edilmiş ve 200 büyütme özelliğine sahip videokapilleroskop cihazı kullanılarak sekiz parmak değerlendirilmiştir. Hastaların 75'inde (%91.5) tortuöz kapiller, 8'inde (%9.8) anormal şekilli kapillerler, 4'ünde (%4.9) mikrohemorajiler ve 2'sinde (%2.4) megakapillerler olmak üzere, 82 hastanın 75'inde en az bir kapilleroskopik değişiklik tespit edilmiştir. Kapiller sayısı/tırnak kıvrımı mm uzunluğu'nun ortalaması BH grubunda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük saptanmıştır. Çalışma sonucunda Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla kapilleroskopik değişiklikler olduğu bildirilmiştir[150]. Bizim çalışmamızda 47 Behçet hastasının 28 (%59.6)'inde en az bir kapilleroskopik morfolojik değişiklik gözlemledik, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ayrıca çalışmamızda kullanılan videodermatoskop cihazı ile $\times 20$, $\times 30$ ve $\times 40$ görüntü büyütmede değerlendirme yapıldığından, tırnak kıvrımı 1 mm uzunluğuna düşen kapil sayısı kantitatif bir şekilde değerlendirilememiştir.

Anjiogenezi BH gibi bazı vaskülit sendromların patogeneziinde yer almaktadır. Anjiogenik faktörler, endotel hücrelerini kronik enflamasyon üzerine stimülatör etkisi olabilecek olan adezyon moleküllerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonu olması için indüklemektedir. Anjiogenezi birçok anjiogenik ve anti-anjiogenik faktörler ile regüle edilmektedir. Angiogenin ve VEGF'nin anjiogenezi üzerine pozitif bir regülatuar etkinliği bulunurken, aksine angiostatin'in negatif bir regülatuar etkinliği bulunmaktadır[4].

VEGF, anjiogenezi kontrol eden potent bir faktördür ve Behçet hastalarında serum seviyelerinde artış olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. VEGF, vasküler permeabiliteyi artırıp aynı zamanda endotelial hücrelerin adezyon molekül ekspresyonunu indükleyerek, monositler ve lenfositler gibi enflamatuar hücrelerin ekstrasellüler matrikse göçünü desteklemektedir. VEGF primer olarak endotelial hücreler, nötrofiller ve makrofajlarda üretilmektedir ve bu hücrelerin tamamı BH'nin patogeneziinde yer almaktadır[4, 5, 136, 137].

VEGF'nin Behçet hastalarında serum düzeyinin, hastalık aktivitesi ve oküler tutulum ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma 2003 yılında Cekmen ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Çalışmaya 22 aktif ve 17 inaktif olmak üzere toplamda 39 Behçet hastası ve yaş-cinsiyet uyumlu 15 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda Behçet hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum VEGF düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda aktif hastalık döneminde olanlarda ve oküler tutulumu olanlarda serum VEGF düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Çalışma sonucunda, VEGF'nin aktif hastalıkta daha fazla olmak üzere hastalığın seyrinde yer aldığı ve yükselmiş serum VEGF düzeyinin oküler hastalık gelişimi için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir[5]. Bizim çalışmamızda, hasta grubunda anlık hastalık aktivitesi değerlendirilmediğinden, VEGF düzeyinin hastalık aktivitesini ile ilişkisi karşılaştırılmadı. Ancak çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda ve göz tutulumu olanlarda VEGF düzeyi daha yüksek saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Erdem ve arkadaşlarının 2005 yılında yayınladığı çalışmada, VEGF'nin hastalık patogenezindeki rolü ve hastalık aktivitesiyle ilişkisi araştırılmıştır. 33 hasta ve 20 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bu çalışmada, serum VEGF düzeyi ve hastalık aktivitesi, hastalık süresi, yaş ile ilişkisi araştırılmıştır. Behçet hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VEGF seviyesi anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, ancak VEGF düzeyi ile hastalık aktivitesi, hastalık süresi, yaş arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir. Bu çalışma ile VEGF'nin hastalık patogenezinde önemli bir role sahip olduğu, ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir[138].

Yalcin ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladığı çalışmada, 26 Behçet hastasının oral lezyonlarından biyopsi alınıp, VEGF düzeyi ve hastalık aktivitesi, lezyonların süresi ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda OÜ'lerden alınan biyopsi örneklerinde %46.2 oranında VEGF pozitifliği saptanmış ve 6 günden daha uzun süren lezyonlarda, düzeyinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda VEGF'nin BH'deki OÜ'lerin seyri sırasında rolü olabileceği sonucuna varılmıştır[139].

VEGF'nin BH'deki rolü, klinik bulgular ve hastalık aktivitesiyle ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışma Shaker ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanmıştır. 30 hasta (17 aktif, 13 inaktif) ve 15 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada, VEGF düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış, ancak hastalık aktivitesi ile korelasyon görülmemiştir. Aynı çalışmada serum VEGF düzeyinin damar ve göz tutulumu ile korele olduğu bildirilmiştir[137]. Bizim çalışmamızda da serum VEGF düzeyinin klinik bulgularla ilişkisi araştırıldı ve Shaker ve arkadaşları'nın çalışmasına benzer şekilde damar tutulumu ve göz tutulumu olanlarda VEGF düzeyi daha yüksek saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca çalışmamızda artriti olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek serum VEGF düzeyi saptandı ($p=0,032$).

Yapılan bu çalışmalar Behçet hastalarında VEGF'nin, hastalığın patogenezinde önemli rolü olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise hasta grubunda serum VEGF düzeyi daha yüksek saptanmakla birlikte her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,48$). Klinik bulgularla karşılaştırıldığında ise artriti olan Behçet hastalarında serum VEGF düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,032$).

Angiogenin, ribonükleaz (RNaz) süperaillesinin angiogenezin sorumlusu bir üyesidir. VEGF gibi diğer angiogenik faktörlerle indüklenen angiogenin, angiogenezin mekanizmasındaki en potent ve spesifik sitokinlerden birisidir[141, 142]. Angiogenin, düz kas hücrelerini, vasküler endotel hücrelerini aktive ederek ve hücre göçü, invazyon, proliferasyon, tübüler yapıların oluşumu gibi birkaç biyolojik süreci tetikleyerek angiogenezi indüklemektedir. Literatüre bakıldığında Behçet hastalarında angiogenin düzeyinin araştırıldığı sadece bir çalışma bulunmaktadır. Yalçındağ ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı bu çalışmaya 65 Behçet hastası ve 21 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmada BH'nin patogenezinde angiogenin ve VEGF'nin olası rolü ve oküler tutulum ile ilişkisi araştırılmıştır. Angiogenin düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış ($p=0.001$), ancak oküler tutulum ile arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir. Serum VEGF düzeyi ise hasta grubunda daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Aynı zamanda serum VEGF düzeyi ile oküler tutulum arasında da bir ilişki görülmemiştir. Bu çalışma sonucunda

angiogeninin BH patogenezinde rolü olabileceği sonucuna varılmıştır[6] Bizim çalışmamızda serum angiogenin düzeyi, hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu ($p=0,000$). Ayrıca damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) Behçet hastalarında, damar tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre serum angiogenin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.038$). Bizim çalışmamızda da Yalçındağ ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hasta grubunda serum VEGF düzeyi daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bununla birlikte çalışmamızda göz tutulumu olan hastalarda serum VEGF düzeyi daha yüksek saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bizde angiogeninin BH patogenezinde rolü olduğunu, ayrıca yüksek serum angiogeninin damar tutulumunun bir göstergesi olabileceğini düşünüyoruz.

Angiostatin, anjiogenez inhibitörü olan 38-kDa'lık bir proteolitik fragmandır. Endotelial hücrelerden endojen olarak üretilmektedir ve in vitro olarak endotelial hücre göçünü ve proliferasyonu inhibe etmektedir[143]. Angiostatin'in nötrofil göçünü ve nötrofil-aracılı anjiogenezi direkt olarak inhibe ettiği ve enflamasyonu da inhibe ediyor olabileceği bildirilmiştir[144]. Literatüre bakıldığında Behçet hastalarında sinoviyal angiostatin düzeyi ile ilgili ilk çalışma Gok ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayınlanmıştır. Artriti olan hastalarda sinoviyal anjiogenez modulatorleri ile ultrason bulgularının karşılaştırıldığı bu çalışmaya 21 romatoid artrit, 15 spondiloartropati, 13 Behçet ve 15 osteoartrit hastası alınmıştır. Çalışma sonucunda Behçet hastalarında sinoviyal angiostatin düzeyi non-inflamatuvar artrit nedeni olan osteoartrit ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,009$)[151].

Behçet hastalarında serum angiostatin düzeyinin araştırıldığı başka bir çalışma, Keskin ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yayınlanmıştır. 37 hasta (24 aktif, 13 inaktif) ve 18 sağlıklı kontrolün alındığı çalışmada, serum angiostatin düzeyi Behçet hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ve aktif hastalarda inaktif hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca aktif hasta grubunda angiostatin seviyesinin derin ven trombozu, üveit ve artrit ile korele olduğu belirtilmiştir. İnaktif hasta grubunda da kontrol grubuna göre serum angiostatin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması, sublinik periyotta

bile hastalık aktivasyonunun devam ettiğini göstermiştir. Çalışma sonucunda, Behçet hastalarında angiostatin düzeyinin yüksek olmasının, hastalığın patogenezinde anjiogenezin rolü olabileceğini düşündürmüştür[7]. Bizim çalışmamızda, serum angiostatin düzeyi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda daha yüksek saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,057$). Hastaların klinik bulguları ile karşılaştırıldığında, Keskin ve arkadaşlarının çalışmasının aksine artriti olmayanlarda serum angiostatin düzeyi artriti olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,013$). Hastaların demografik özellikleri ile karşılaştırıldığında, serum angiostatin düzeyi kadın hastalarda erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,037$).

Behçet hastalarında, tırnak kıvrımı kapiller değişikliklerin videodermatoskop kullanılarak sıklığının araştırıldığı ve hastalığın patogenezinde rol alabilen serum anjiogenez faktörlerin değerlendirildiği çalışmamıza 47 hasta ve yaş-cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmamız, literatürde Behçet hastalarında hem kapilleroskopi hem de serumda anjiogenez faktörlerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Literatüre bakıldığında kollojen doku hastalıklarından SLE ve sistemik sklerozda görülen kapilleroskopik değişiklikler ile serum anjiogenez faktörleri arasındaki ilişkinin incelendiği farklı çalışmalar bulunmaktadır. Distler ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınladığı çalışmada sistemik sklerozlu hastalarda anjiogenik ve anjiostatik faktörler ile kapilleroskopik bulgular arasındaki ilişki incelenmiş ve serum VEGF düzeylerinin erken, aktif ve geç paternde kapilleroskopik bulgusu olan tüm hasta gruplarında kontrol grubundan yüksek olduğu, ancak gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır. Ayrıca VEGF düzeyinin hastalığın erken dönemlerinden itibaren yükseldiği vurgulanmıştır[152]. Avouac ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladığı çalışmada ise sistemik sklerozlu hastalarda tespit edilen kapilleroskopik değişiklikler ile anjiogenik faktörler arasındaki korelasyon incelenmiştir. Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi ile belirlenen mikrovasküler lezyonlar, erken, aktif ve geç olmak üzere üç farklı grupta sınıflandırılmış ve serum VEGF seviyesi “geç” kapilleroskopik değişiklik paterni olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda sistemik sklerozda kronik ve kontrolsüz bir VEGF aşırı-ekspresyonu meydana geldiği ve bu durumun geç

kapilleroskopik değişiklik paterninde gözlemlenen damar morfolojisindeki değişikler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[153]. 2016 yılında De Santis ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada ise sistemik sklerozlu hastalarda tırnak kıvrımı kapilleroskopisi ve VEGF seviyesinin iç organ tutulumu ile olan ilişkisi incelenmiş ve bu çalışmada kapilleroskopik değişiklikler ile serum VEGF arasında herhangi bir ilişki belirlenmemiştir[154].

Yapılan çalışmalarda SLE hastalarında tespit edilen kapilleroskopik değişiklikler ile VEGF'nin ilişkisi araştırılmıştır. Kuryliszyn–Moskal ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları çalışmada SLE hastalarında tespit edilen kapilleroskopik bulgular hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırılmış ve bu grupların VEGF ile ilişkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda orta ve şiddetli kapilleroskopik değişiklikleri olan gruplarda serum VEGF düzeyi, sağlıklı kontrol ve hafif kapilleroskopik değişiklikleri olan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış ve SLE hastalarında kapilleroskopik değişikliklerin, belirgin mikrovasküler hasarın göstergesi olabileceği belirtilmiştir[155]. Benzer şekilde Ciolkiewicz ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları bir diğer çalışmada SLE hastalarında serum VEGF düzeyi ile kapilleroskopik değişikliklerin derecesi arasında pozitif korelasyon saptanmış ve VEGF'nin SLE seyri sırasında tırnak kıvrımı kapilleroskopisinde görüntülenen mikrovasküler değişiklikleri yansıtır olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada serumda artmış VEGF düzeylerinin, anjiogenezin bir göstergesi olarak hemorajilerin mevcudiyeti ve kapiller lup düzensizliği gibi daha ileri değişiklikler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir[156].

SLE hastalarında görülen kapilleroskopik değişiklikler ile VEGF'nin ilişkisinin araştırıldığı bir diğer çalışma Moneib ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada, azalmış kapiller yoğunluk ve neoanjiogenez (tortüöz, genişlemiş ve/veya bozulmuş kapillerler şeklinde, morfolojik olarak >%75 değişikliğe uğramış luplar) görülen hastalarda, anlamlı olarak daha yüksek serum VEGF seviyeleri olduğu belirlenmiş ve tespit edilen kapiller değişikliklerin SLE'deki mikrovasküler tutulumun boyutunu gösterdiği bildirilmiştir[157].

Çalışmamızda Behçet hastalarında tespit edilen tırnak kıvrımı kapilleroskopik bulguları ile serum anjiogenez faktör (VEGF, angiogenin, angiostatin) düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Buna göre kapilleroskopik değişiklikler (kapiller

dilatasyon, mikrohemoraji, kapiller torsiyon, ramifiye/çalı benzeri kapiller) olan ve olmayan Behçet hastalarındaki serum anjiogenez faktör (VEGF, angiogenin ve angiostatin) düzeyleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi($p>0.05$).



6. SONUÇLAR

Sunulan çalışmada, spesifik bir laboratuvar ve tanısal testi olmayan BH'nin patogenezinde rol alabilecek anjiogenez faktörleri, mikrovasküler tutulumun göstergesi olarak tırnak kıvrımı kapiller sistemi ve kapilleroskopik bulgular ile anjiogenez faktörlerinin ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri esas alınarak BH tanısı konulan veya bu tanı ile takip edilmekte olan 47 hasta ve 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta ve sağlıklı kontrollere videodermatoskopi cihazı kullanılarak $\times 20$, $\times 30$, $\times 40$ büyütmede dermatoskopik kapilleroskopi yapıldı ve serum anjiogenez faktör (VEGF, Angiogenin, Angiostatin) düzeyleri çalışıldı.

Çalışmamız sonucunda, non-invaziv bir metot olan dermatoskopik kapilleroskopi kullanarak, Behçet hastalarında nonspesifik olmasına rağmen kapilleroskopik değişiklikler sık olarak izlenmiş, ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Kapilleroskopik bulgular ile klinik bulgular karşılaştırıldığında, diğer sistemik tutulumu (nörolojik, pulmoner, genitoüriner, kardiyovasküler) olan hastalarda torsiye kapiller ve eklem tutulumu (artralji, artrit) olmayan hastalarda kapiller mikrohemoraji istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık izlenmiştir ($p=0.005$). Demografik özellikler ile karşılaştırıldığında, kapiller dilatasyon saptanan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yaş ortalaması daha düşük ($p=0.017$) ve hastalık süresi daha kısa saptanmış ($p=0.018$) ve bu durum kapiller dilatasyonun hastalığın erken dönem ve erken yaş kapilleroskopik bulgusu olabileceğini düşündürmüştür.

Anjiogenez faktörlerinden angiogeninin ($p=0,000$) hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Ayrıca damar tutulumu olan (DVT/tromboflebit) Behçet hastalarında serum angiogenin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0.038$). Bu bulgular ışığında angiogeninin, BH patogenezinde rol oynayabileceğini, ayrıca yüksek serum angiogeninin vasküler tutulumun bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür.

Anjiogenez faktörlerinden VEGF ve angiostatin düzeyleri hasta grubunda daha yüksek saptanmakla birlikte her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.480$, $p=0.057$). Klinik bulgularla ilişkisi değerlendirildiğinde

ise artriti olan Behçet hastalarında serum VEGF ($p=0,032$) düzeyi anlamlı yüksek saptanmakla birlikte, aksine serum angiostatin ($p=0,013$) düzeyi artriti olmayan hastalarda daha yüksek saptandı. Ayrıca serum angiostatin düzeyi kadın hastalarda erkek hastalara göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0.037$).

Çalışmamızda kapilleroskopik bulgular ile anjiogenez faktörlerinin ilişkisi araştırıldı ve Behçet hastalarında kapilleroskopik bulgular ile serum anjiogenez faktörleri arasında herhangi bir ilişki görülmedi.

Bu çalışma ile Behçet hastalarında videodermatoskopik görüntüleme ile kapilleroskopik değişiklikler sık olarak izlenmiştir. Kapilleroskopinin, hastalığın tanı-takibinde kullanılması ve prognostik öneminin anlaşılabilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Angiogeninin, hastalığın patogenezinde ve vasküler tromboz gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür. VEGF ve angiostatinin ise patogeneizde rol alıyor olabileceği düşünülmeyle birlikte daha fazla sayıda hasta grubunu içeren geniş serili çalışmalar faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Öztaş, P., Polat, M., Gür, G., Allı, N., *Behçet Hastalığı Etyopatogenezi*. Türkiye Klinikleri J Dermatol, 2006. **16**: p. 181-185.
2. Zouboulis CC. *The Skin in Inflammatory and Other Vascular Disorders*. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (eds. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ). Volume two. Seventh Edition. New York, Mc Graw Hill. 2008; 1620-1626.
3. Akman, A., Alpsoy, E. , *Behçet Hastalığı: Etyopatogenezi Güncel Bilgiler*. Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **43(Özel Sayı 2)**: p. 32-38.
4. Maruotti, N., et al., *Angiogenesis in vasculitides*. Clin Exp Rheumatol, 2008. **26(3)**: p. 476-83.
5. Cekmen, M., et al., *Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome*. Int J Dermatol, 2003. **42(11)**: p. 870-5.
6. Yalcindag, A., Y. Gedik-Oguz, and F.N. Yalcindag, *The relationship between serum levels of angiogenin, bFGF, VEGF, and ocular involvement in patients with Behcet's disease*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013. **251(7)**: p. 1807-12.
7. Keskin, D., et al., *Serum angiostatin levels in patients with Behcet's disease: does angiogenesis play a role in the pathogenesis of Behcet's disease?* Acta Clin Belg, 2014. **69(4)**: p. 246-50.
8. Chora, I., et al., *Vascular biomarkers and correlation with peripheral vasculopathy in systemic sclerosis*. Autoimmun Rev, 2015. **14(4)**: p. 314-22.
9. Cortes, S. and M. Cutolo, *Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases*. Acta Reumatol Port, 2007. **32(1)**: p. 29-36.
10. Cutolo, M., et al., *Capillaroscopy*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. **22(6)**: p. 1093-108.
11. Aytekin, S., et al., *Nailfold capillaroscopy in Behcet disease, performed using videodermoscopy*. Clin Exp Dermatol, 2014. **39(4)**: p. 443-7.
12. Marshall, S.E., *Behcet's disease*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004. **18(3)**: p. 291-311.
13. Mendes, D., et al., *Behcet's disease--a contemporary review*. J Autoimmun, 2009. **32(3-4)**: p. 178-88.
14. Azizlerli, G., et al., *Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey*. Int J Dermatol, 2003. **42(10)**: p. 803-6.
15. Önder, M., *Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji*. Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **43(Özel Sayı 2)** p. 28-31.
16. Kaneko, F., et al., *Epidemiology of Behcet's disease in Asian countries and Japan*. Adv Exp Med Biol, 2003. **528**: p. 25-9.
17. Tursen, U., A. Gurler, and A. Boyvat, *Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease*. Int J Dermatol, 2003. **42(5)**: p. 346-51.
18. Kural-Seyahi, E., et al., *The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome - A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center*. Medicine, 2003. **82(1)**: p. 60-76.
19. Zierhut, M., et al., *Immunology and functional genomics of Behcet's disease*. Cell Mol Life Sci, 2003. **60(9)**: p. 1903-22.

20. Fei, Y., et al., *Identification of novel genetic susceptibility loci for Behcet's disease using a genome-wide association study*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(3): p. R66.
21. Verity, D.H., et al., *Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives*. Tissue Antigens, 1999. **54**(3): p. 213-20.
22. Koumantaki, Y., et al., *HLA-B*5101 in Greek patients with Behcet's disease*. Hum Immunol, 1998. **59**(4): p. 250-5.
23. Ahmad, T., et al., *Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms?* Arthritis Rheum, 2003. **48**(3): p. 807-13.
24. Behçet, H., *Über rezidivierende, aphthöse, durch ein, virüs verursachte geschwüre am mund, am auge und an den genitalien*. Dermatol Wochenschr, 1937. **105**: p. 1152-7.
25. Eglin, R.P., T. Lehner, and J.H. Subak-Sharpe, *Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers*. Lancet, 1982. **2**(8312): p. 1356-61.
26. Studd, M., D.J. McCance, and T. Lehner, *Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction*. J Med Microbiol, 1991. **34**(1): p. 39-43.
27. Lee, S., et al., *Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease*. Arch Dermatol Res, 1996. **288**(4): p. 179-83.
28. Baskan, E.B., et al., *Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behcet's disease*. Clin Exp Dermatol, 2007. **32**(2): p. 186-90.
29. Calguneri, M., et al., *The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(12): p. 2062-5.
30. Yoshikawa, K., et al., *[Close association of Streptococcus sanguis and Behcet's disease]*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1991. **95**(12): p. 1261-7.
31. Kaneko, F., et al., *Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behcet's disease*. Br J Dermatol, 1985. **113**(3): p. 303-12.
32. Isogai, E., et al., *Platelet aggregation induced by uncommon serotypes of Streptococcus sanguis isolated from patients with Behcet's disease*. Arch Oral Biol, 1991. **36**(6): p. 425-9.
33. Hirohata, S. and T. Hashimoto, *Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease (BD)*. Clin Exp Immunol, 1998. **112**(2): p. 317-24.
34. Hatemi, G., et al., *The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(11): p. 1450-2.
35. Lindquist, S. and E.A. Craig, *The heat-shock proteins*. Annu Rev Genet, 1988. **22**: p. 631-77.
36. Lehner, T., et al., *Association between the 65-kilodalton heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome*. Infect Immun, 1991. **59**(4): p. 1434-41.
37. Ergun, T., et al., *HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2001. **45**(6): p. 904-909.

38. Sugi-Ikai, N., et al., *Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behcet's disease*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. **39**(6): p. 996-1004.
39. Frassanito, M.A., et al., *Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12*. Arthritis Rheum, 1999. **42**(9): p. 1967-74.
40. Musabak, U., et al., *Serum interleukin-18 levels in patients with Behcet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations?* Rheumatol Int, 2006. **26**(6): p. 545-50.
41. Hamzaoui, K., et al., *Levels of IL-15 in serum and cerebrospinal fluid of patients with Behcet's disease*. Scand J Immunol, 2006. **64**(6): p. 655-60.
42. Chi, W., et al., *Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008. **49**(7): p. 3058-64.
43. Katsantonis, J., et al., *Adamantiades-Behcet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate*. Dermatology, 2000. **201**(1): p. 37-9.
44. Hirohata, S., H. Oka, and Y. Mizushima, *Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease*. Cell Immunol, 1992. **140**(2): p. 410-9.
45. Onder, M. and M.A. Gurer, *The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2001. **15**(2): p. 126-36.
46. Sahin, S., et al., *Monocyte activity in Behcet's disease*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(5): p. 424-9.
47. Lee, K.H., et al., *Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behcet's disease*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(7): p. 2025-35.
48. Lu, Y., et al., *Identification of kinectin as a novel Behcet's disease autoantigen*. Arthritis Res Ther, 2005. **7**(5): p. R1133-9.
49. Mahesh, S.P., et al., *Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behcet's disease*. Clin Exp Immunol, 2005. **140**(2): p. 368-75.
50. Kose, A.A., *Direct immunofluorescence in Behcet's disease: a controlled study with 108 cases*. Yonsei Med J, 2009. **50**(4): p. 505-11.
51. Alpsoy, E. and A. Akman, *Behcet's disease: an algorithmic approach to its treatment*. Arch Dermatol Res, 2009. **301**(10): p. 693-702.
52. Leiba, M., et al., *Behcet's disease and thrombophilia*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(12): p. 1081-5.
53. Sarican, T., et al., *Homocysteine: an activity marker in Behcet's disease?* J Dermatol Sci, 2007. **45**(2): p. 121-6.
54. Er, H., et al., *Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behcet's disease*. Br J Ophthalmol, 2002. **86**(6): p. 653-7.
55. Direskeneli, H., et al., *Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease*. Clin Rheumatol, 1995. **14**(1): p. 55-61.
56. Jordan, J.M., N.B. Allen, and S.V. Pizzo, *Defective release of tissue plasminogen activator in systemic and cutaneous vasculitis*. Am J Med, 1987. **82**(3): p. 397-400.
57. Demirer, S., et al., *Haemostasis in patients with Behcet's disease*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2000. **19**(6): p. 570-4.

58. Verity, D.H., et al., *Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behcet disease*. Am J Ophthalmol, 1999. **128**(3): p. 352-6.
59. Gul, A., et al., *Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in behcet's disease*. Br J Rheumatol, 1996. **35**(11): p. 1178-80.
60. Boyvat, A., *Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri*. Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **43**(Özel Sayı 2): p. 42-47.
61. Alpsoy, E., C.C. Zouboulis, and G.E. Ehrlich, *Mucocutaneous lesions of Behcet's disease*. Yonsei Med J, 2007. **48**(4): p. 573-85.
62. Kim, B. and P.E. LeBoit, *Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis*. Am J Dermatopathol, 2000. **22**(5): p. 379-90.
63. Lee, E.S., D. Bang, and S. Lee, *Dermatologic manifestation of Behcet's disease*. Yonsei Med J, 1997. **38**(6): p. 380-9.
64. Hassikou, H., et al., *Sweet's syndrome in Behcet's disease*. Joint Bone Spine, 2007. **74**(5): p. 495-6.
65. Liao, Y.H., G.H. Hsiao, and C.H. Hsiao, *Behcet's disease with cutaneous changes resembling polyarteritis nodosa*. Br J Dermatol, 1999. **140**(2): p. 368-9.
66. Cantini, F., et al., *Behcet's disease with unusual cutaneous lesions*. J Rheumatol, 1998. **25**(12): p. 2469-72.
67. King, R., et al., *Acral purpuric papulonodular lesions as a manifestation of Behcet's disease*. Int J Dermatol, 1995. **34**(3): p. 190-2.
68. Kitaichi, N., et al., *Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study*. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(12): p. 1579-82.
69. Tugal-Tutkun, I., et al., *Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients*. Am J Ophthalmol, 2004. **138**(3): p. 373-80.
70. Kump, L.I., et al., *Behcet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute*. Can J Ophthalmol, 2008. **43**(4): p. 468-72.
71. Bicer, A., *Musculoskeletal Findings in Behcet's Disease*. Patholog Res Int, 2012. **2012**: p. 653806.
72. Can, M., H. Direskeneli, *Behçet Hastalığında Kas, İskelet Sistemi ve Damar Tutulumu*. Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **43**(Özel Sayı 2): p. 54-60.
73. Erkan, F., A. Gul, and E. Tasali, *Pulmonary manifestations of Behcet's disease*. Thorax, 2001. **56**(7): p. 572-8.
74. Geri, G., et al., *Spectrum of cardiac lesions in Behcet disease: a series of 52 patients and review of the literature*. Medicine (Baltimore), 2012. **91**(1): p. 25-34.
75. Uzun, O., et al., *Pulmonary involvement in Behcet's disease*. Respiration, 2008. **75**(3): p. 310-21.
76. Akman-Demir, G., P. Serdaroglu, and B. Tasci, *Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients*. The Neuro-Behcet Study Group. Brain, 1999. **122** (Pt 11): p. 2171-82.
77. Akman-Demir, G., *Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum*. Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **43**(Özel Sayı 2): p. 61-64.
78. Örmeci, N., *Behçet Hastalığında Gastrointestinal Tutulum*. Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **43**(Özel Sayı 2): p. 65-68.
79. Yurdakul, S., et al., *Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study*. Ann Rheum Dis, 1996. **55**(3): p. 208-10.

80. Akpolat, T., et al., *Renal Behcet's disease: a cumulative analysis*. Semin Arthritis Rheum, 2002. **31**(5): p. 317-37.
81. Uzun, S., *Gebelikte Behçet Hastalığının Klinik Seyri*. Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **43**(Özel Sayı 2): p. 71-73.
82. Marsal, S., et al., *Behcet's disease and pregnancy relationship study*. Br J Rheumatol, 1997. **36**(2): p. 234-8.
83. Karıncaoglu, Y., *Çocukluk Çağı Behçet Hastalığı*. . Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **49**(Özel Sayı 2): p. 69-70.
84. Karıncaoglu, Y., et al., *Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behcet's disease: A controlled multicenter study*. J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(4): p. 579-84.
85. *Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease*. Lancet, 1990. **335**(8697): p. 1078-80.
86. Kose, O., *Behçet Hastalığında Tanı ve Ayırıcı Tanı*. Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **49**(Özel Sayı 2): p. 87-91.
87. Field, E.A. and R.B. Allan, *Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic*. Aliment Pharmacol Ther, 2003. **18**(10): p. 949-62.
88. Roett, M.A., M.T. Mayor, and K.A. Uduhiri, *Diagnosis and management of genital ulcers*. Am Fam Physician, 2012. **85**(3): p. 254-62.
89. Türsen, Ü., *Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri*. Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **43**(Özel Sayı 2): p. 74-86.
90. Bhakta, B.B., et al., *Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(8): p. 728-33.
91. Ghate, J.V. and J.L. Jorizzo, *Behcet's disease and complex aphthosis*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(1): p. 1-18; quiz 19-20.
92. Gunduz, O., *Histopathological Evaluation of Behcet's Disease and Identification of New Skin Lesions*. Patholog Res Int, 2012. **2012**: p. 209316.
93. Gul, A., *Standard and novel therapeutic approaches to Behcet's disease*. Drugs, 2007. **67**(14): p. 2013-22.
94. Mat, C.M., *Behçet Hastalığında Tedavi*. Türkderm (ed. Alpsoy E), 2009. **43**(Özel Sayı 2): p. 92-97.
95. Alpsoy, E., *Behcet's disease: treatment of mucocutaneous lesions*. Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(4): p. 532-9.
96. Yurdakul, S., et al., *A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(11): p. 2686-92.
97. Mat, C., et al., *A double-blind trial of depot corticosteroids in Behcet's syndrome*. Rheumatology (Oxford), 2006. **45**(3): p. 348-52.
98. Alpsoy, E., *Treatment of Behçet's Disease*. Turkish Journal of Dermatology, 2007. **1**: p. 1-7.
99. Wechsler, B., et al., *Infliximab in refractory uveitis due to Behcet's disease*. Clin Exp Rheumatol, 2004. **22**(4 Suppl 34): p. S14-6.
100. Benitez-del-Castillo, J.M., et al., *Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab)*. Eye (Lond), 2005. **19**(8): p. 841-5.
101. Tugal-Tutkun, I., et al., *Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(8): p. 2478-84.
102. Travis, S.P., et al., *Treatment of intestinal Behcet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody*. Gut, 2001. **49**(5): p. 725-8.

103. Rozenbaum, M., I. Rosner, and E. Portnoy, *Remission of Behcet's syndrome with TNFalpha blocking treatment*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(3): p. 283-4.
104. Fujikawa, K., et al., *Successful treatment of refractory neuro-Behcet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(1): p. 136-7.
105. Robertson, L.P. and P. Hickling, *Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behcet's syndrome with infliximab*. Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(4): p. 473-4.
106. Melikoglu, M., et al., *Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study*. J Rheumatol, 2005. **32**(1): p. 98-105.
107. Sfrikakis, P.P., et al., *Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease--review and basis for recommendations*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(5): p. 736-41.
108. Yurdakul, S. and H. Yazici, *Behcet's syndrome*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. **22**(5): p. 793-809.
109. Cutolo, M., A. Sulli, and V. Smith, *How to perform and interpret capillaroscopy*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2013. **27**(2): p. 237-48.
110. Cutolo, M., W. Grassi, and M. Matucci Cerinic, *Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(11): p. 3023-30.
111. Gallucci, F., et al., *Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice*. Adv Med Sci, 2008. **53**(2): p. 149-57.
112. Campos-do-Carmo, G. and M. Ramos-e-Silva, *Dermoscopy: basic concepts*. Int J Dermatol, 2008. **47**(7): p. 712-9.
113. Beltran, E., et al., *Assessment of nailfold capillaroscopy by x 30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon*. Br J Dermatol, 2007. **156**(5): p. 892-8.
114. Bergman, R., et al., *The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument*. Arch Dermatol, 2003. **139**(8): p. 1027-30.
115. Muroi, E., et al., *A portable dermatoscope for easy, rapid examination of periungual nailfold capillary changes in patients with systemic sclerosis*. Rheumatol Int, 2011. **31**(12): p. 1601-6.
116. Dogan, S., A. Akdogan, and N. Atakan, *Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: is there any difference between videocapillaroscopy and dermoscopy?* Skin Res Technol, 2013. **19**(4): p. 446-9.
117. Medico, P.D., *How to Obtain Good Capillaroscopic Pictures*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo., 2010. **Vol. 6.**: p. 43-48.
118. Angelis, R.D., *The Most Important Capillaroscopic Parameters in Normal and Pathological Conditions*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo., 2010. **Vol. 9:** p. 61-69.
119. Cutolo, M., *Capillaroscopy in Systemic Sclerosis*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo., 2010. **Vol. 13:** p. 103-113.
120. Cutolo, M., et al., *Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(6): p. 719-26.
121. Smith, V., *When and How to Perform Capillaroscopy* Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. , 2010. **Vol. 5** p. 33-42.

122. Cutolo, M., C. Pizzorni, and A. Sulli, *Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl et al.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(6): p. 2102-3; author reply 2103-4.
123. Ingegnoli, F., *Capillaroscopy in Systemic Lupus Erythematosus*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. , 2010. **Vol. 16**: p. 131-139.
124. Cutolo, M., et al., *The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. **21**(6): p. 1093-108.
125. Hermann, W., *Capillaroscopy in Rheumatoid Arthritis and Sjögren's Syndrome*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo., 2010. **Vol. 20**: p. 161-168.
126. Movasat, A., et al., *Nailfold capillaroscopy in Behcet's disease, analysis of 128 patients*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(5): p. 603-5.
127. Candela, M., et al., *[Nailfold capillary microscopy in patients with antiphospholipid syndrome]*. Recent Prog Med, 1998. **89**(9): p. 444-9.
128. Altomonte, L., et al., *Microvascular capillaroscopic abnormalities in rheumatoid arthritis patients*. Clin Exp Rheumatol, 1995. **13**(1): p. 83-6.
129. Salli, L., F. Raimondi, and A. Pappalardo, *[Periungual capillaroscopy in psoriatic arthritis]*. Clin Ter, 1999. **150**(6): p. 409-12.
130. Rajaei, A., et al., *Nailfold Capillaroscopy Findings in Diabetic Patients (A Pilot Cross-Sectional Study)*. OJPathology, 2015. **Vol. 5**: p. 65-72.
131. Dinc, A., et al., *Nailfold capillary abnormalities in patients with familial Mediterranean fever*. Clin Exp Rheumatol, 2001. **19**(5 Suppl 24): p. S42-4.
132. Schiavon, F., et al., *Morphologic study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy*. J Clin Endocrinol Metab, 1999. **84**(9): p. 3151-5.
133. Gerkowicz, A., et al., *Videocapillaroscopic alterations in alopecia areata*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 160203.
134. Pazos-Moura, C.C., et al., *Nailfold capillaroscopy in hypothyroidism and hyperthyroidism: blood flow velocity during rest and postocclusive reactive hyperemia*. Angiology, 1998. **49**(6): p. 471-6.
135. Zampetti, A., et al., *Longitudinal study of microvascular involvement by nailfold capillaroscopy in children with Henoch-Schonlein purpura*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(9): p. 1101-5.
136. Nam, E.J., et al., *Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms with behcet disease in a Korean population*. Hum Immunol, 2005. **66**(10): p. 1068-73.
137. Shaker, O., et al., *The role of heat shock protein 60, vascular endothelial growth factor and antiphospholipid antibodies in Behcet disease*. Br J Dermatol, 2007. **156**(1): p. 32-7.
138. Erdem, F., et al., *Vascular endothelial and basic fibroblast growth factor serum levels in patients with Behcet's disease*. Rheumatol Int, 2005. **25**(8): p. 599-603.
139. Yalcin, B., et al., *Expressions of vascular endothelial growth factor and CD34 in oral aphthous lesions of Behcet's disease*. Anal Quant Cytol Histol, 2006. **28**(6): p. 303-6.
140. Hamzaoui, K., et al., *VEGF and mRNA VEGF expression in CSF from Behcet's disease with neurological involvement*. J Neuroimmunol, 2009. **213**(1-2): p. 148-53.

141. Tello-Montoliu, A., J.V. Patel, and G.Y. Lip, *Angiogenin: a review of the pathophysiology and potential clinical applications*. J Thromb Haemost, 2006. **4**(9): p. 1864-74.
142. Adams, S.A. and V. Subramanian, *The angiogenins: an emerging family of ribonuclease related proteins with diverse cellular functions*. Angiogenesis, 1999. **3**(3): p. 189-99.
143. Wahl, M.L. and D.S. Grant, *Effects of microenvironmental extracellular pH and extracellular matrix proteins on angiostatin's activity and on intracellular pH*. Gen Pharmacol, 2000. **35**(5): p. 277-85.
144. Benelli, R., et al., *Neutrophils as a key cellular target for angiostatin: implications for regulation of angiogenesis and inflammation*. FASEB J, 2002. **16**(2): p. 267-9.
145. Bauersachs, R.M. and F. Lossner, *The poor man's capillary microscope. A novel technique for the assessment of capillary morphology*. Ann Rheum Dis, 1997. **56**(7): p. 435-7.
146. Fichel, F., et al., *Systemic sclerosis with normal or nonspecific nailfold capillaroscopy*. Dermatology, 2014. **228**(4): p. 360-7.
147. Wechsler, B., et al., *[Periungual capillaroscopic aspects in Behcet's disease. Apropos of 30 cases]*. Ann Dermatol Venereol, 1984. **111**(6-7): p. 543-50.
148. Vaiopoulos, G., et al., *Nailfold capillary abnormalities in Behcet's disease*. J Rheumatol, 1995. **22**(6): p. 1108-11.
149. Pasqui, A.L., et al., *Microvascular assessment in Behcet disease: videocapillaroscopic study*. Int J Tissue React, 2003. **25**(3): p. 105-15.
150. Alan, S., Balkarli, A., Tuna, S., Özkan, Ü., Temel, Ş., Özhan, N., Çobankara, V., *The nailfold videocapillaroscopy findings of Behçet's syndrome*. Dermatologica Sinica, 34(2016): p. 74-77.
151. Gok, M., et al., *Relationship of ultrasonographic findings with synovial angiogenesis modulators in different forms of knee arthritides*. Rheumatol Int, 2013. **33**(4): p. 879-85.
152. Distler, O., et al., *Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers*. Arthritis Res, 2002. **4**(6): p. R11.
153. Avouac, J., et al., *Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(2): p. R55.
154. De Santis, M., et al., *Nailfold videocapillaroscopy and serum VEGF levels in scleroderma are associated with internal organ involvement*. Auto Immun Highlights, 2016. **7**(1): p. 5.
155. Kuryliszyn-Moskal, A., et al., *Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, systemic organ manifestation, and nailfold capillaroscopic abnormalities*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2007. **55**(3): p. 179-85.
156. Ciolkiewicz, M., A. Kuryliszyn-Moskal, and P.A. Klimiuk, *Analysis of correlations between selected endothelial cell activation markers, disease activity, and nailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients*. Clin Rheumatol, 2010. **29**(2): p. 175-80.
157. Moneib, H.A., et al., *Assessment of serum vascular endothelial growth factor and nail fold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus with and without cutaneous manifestations*. J Dermatol, 2012. **39**(1): p. 52-7.

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Behçet Hastalarında Tırnak Kıvrımı Kapiller Yapısının Dermatoskopik İncelenmesi ve Serumda Anjiogenez Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Dilek Eryılmaz

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi / Konya, 2016

Behçet hastalığı, deri ve mukoza belirtilerine ek olarak multisistemik tutulumuna neden olabilen, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Temel patolojisi vaskülit olan hastalığın patogenezinde anjiogenezin rolü bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda vasküler endotelial growth faktör (VEGF), angiogenin, angiostatin gibi anjiogenez faktör düzeyleri Behçet hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi romatizmal hastalıklarda varolan mikrovasküler hasarın analizinde kullanışlı, non-invaziv bir yöntemdir. Literatüre bakıldığında Behçet hastalığında tırnak kıvrımı kapiller sisteminin değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak Behçet hastalarında hem kapilleroskopi hem de serumda anjiogenez faktörlerinin birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, Behçet hastalığının patogenezinde rol alabilecek anjiogenez faktörlerinin, dermatoskopi ile tırnak kıvrımı kapiller sisteminin değerlendirilmesi ve tırnak kıvrımı kapilleroskopik bulgular ile serum anjiogenez faktörleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış 47 hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan 40 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların başparmak hariç kalan sekiz parmağın videodermatoskop görüntüleri kapiller dilatasyon, mikrohemorajiler, avasküler alanlar, torsiye ve ramifiye/çalı benzeri kapillerin varlığı açısından değerlendirildi. Hastalardan ve sağlıklı bireylerden alınan serum örneklerinde VEGF, angiogenin ve angiostatin çalışıldı.

Hastaların 19'unda (%40.6) kapilleroskopik değerlendirme normal iken, 28'inde (%59.6) kapiller değişiklikler tespit edildi. Tespit edilen kapiller değişiklikler sırasıyla mikrohemoraji (18 hastada, %38.3), kapiller dilatasyon (14 hastada, %29.8), torsiye kapiller (12 hastada, %25.5), ramifiye/çalı benzeri kapiller (6 hastada, %12.8) şeklindeydi. Hastalarda izlenen kapilleroskopik değişiklikler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Kapilleroskopik değerlendirme sonucunda elde edilen tüm parametreler Behçet hastalarının mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları ile karşılaştırıldı. Mukokutanöz bulgularla kapilleroskopik bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0.05$). Sistemik bulgularla karşılaştırıldığında diğer sistem tutulumu (nörolojik, pulmoner, genitoüriner, kardiyovasküler) olan hastalarda torsiye kapiller istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık izlendi ($p=0.03$). Eklem tutulumu olmayan hastalarda ise kapiller mikrohemoraji istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha sık izlendi ($p=0.005$). Hasta ve kontrol grubunda serum anjiogenez faktörleri karşılaştırıldığında, serum angiogenin düzeyi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.000$). Ayrıca damar tutulumu olan Behçet hastalarında serum angiogenin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendi ($p=0.038$). Serum VEGF ve angiostatin düzeyleri ise hasta grubunda daha yüksek saptanmakla birlikte her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.480$, $p=0.057$). Klinik bulgularla karşılaştırıldığında artriti olan Behçet hastalarında serum VEGF ($p=0.032$) düzeyi anlamlı yüksek saptandı. Behçet hastalarında ve sağlıklı kontrollerde serum

anjiogenez faktör düzeyleri ile kapilleroskopik değişiklikler arasındaki ilişki incelendi. Behçet hastalarında anjiogenez faktörleri ile kapilleroskopik değişiklikler arasında herhangi bir ilişki görülmedi ($p>0.05$). Kontrol grubunda ise kapiller dilatasyon olmayan bireylerde angiogenin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0.03$).

Behçet hastalarında videodermatoskop görüntüleme ile kapilleroskopik değişiklikler sık olarak izlenmiştir. Angiogeninin, Behçet hastalığı patogeneğinde ve vasküler tromboz gelişiminde rolü olabileceği düşünölmüştür. VEGF ve angiostatinin ise patogeneizde rol alıyor olabileceği düşünölmekle birlikte daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, kapilleroskopi, serum anjiogenez faktörleri



SUMMARY

The Dermoscopic Assessment of Nailfold Capillaries Structure and Serum Angiogenic Factors in Behcet's Patients

Behcet's disease is a chronic, inflammatory disease, characterized by a relapsing and remitting course, with the clinical features of mucocutaneous lesions, as well as multi-systemic involvement. The etiopathogenesis of the disease remains unknown. Angiogenesis plays a role in the pathogenesis of the disease, which has vasculitis as its main pathological feature. In previous studies, serum levels of angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor, angiogenin, angiostatin were significantly higher in patients with Behcet's disease than controls. Nailfold capillaroscopy is a useful, non-invasive method for analyzing microvascular abnormalities in rheumatic diseases. There are a few studies in the literature that evaluates nailfold capillary system in Behcet's disease. However, there wasn't a single study on both capillaroscopy and serum angiogenesis factors evaluated together in Behcet's patients. This study aims to evaluate angiogenesis factors that may play a role in pathogenesis of Behcet's disease and nailfold capillary system with capillaroscopy, and investigate the relationship between nailfold capillaroscopy findings and serum angiogenic factors.

There were 47 patients, diagnosed with Behcet's disease according to International Study Group criteria for Behcet's disease, and 40 healthy controls, without any prior disease or drug history, enrolled in the study. The presence of capillary dilatation, microhemorrhages, avascular areas, tortuous and ramified-bushy like capillaries were evaluated in all fingers except the thumbs of all participants by using videodermatoscope images, excluding thumbs. VEGF, angiogenin and angiostatin concentrations were measured in serum collected from healthy subjects and Behcet's patients.

Nailfold capillaries were normal in 19 (40,6%) of our patients while capillary abnormalities were detected in 28 (59,6%) of them. Detected capillary abnormalities are microhemorrhages (in 18 patients, 38,3%), capillary dilatation (in 14 patients, 29,8%), tortuous capillaries (in 12 patients, 25,5%), ramified-bushy like capillaries (in 6 patients, 12,8 %), respectively. No statistically significant difference was observed ($p>0.05$), when comparing the patients and healthy controls in terms of capillaroscopic changes. All capillaroscopic parameters compared with mucocutaneous and systemic involvement findings of Behcet's patients. No statistically significant relationship was determined between mucocutaneous findings and capillaroscopic parameters ($p>0.05$). Tortuous capillaries occurred at a statistically significantly more frequent rate in patients with other organ system involvements (neurological, pulmonary, genitourinary, cardiac) in comparison with patients with systemic symptoms ($p=0.03$). Capillary microhemorrhages occurred at a statistically significantly more frequent rate in patients without articular involvement ($p=0.005$). Serum angiogenesis factors were compared between patients and controls, and serum angiogenin level was significantly higher in patient group, statistically ($p=0.000$). Furthermore, serum angiogenin level was statistically significantly higher in patients with vascular involvement ($p=0.038$). Although serum VEGF and angiostatin levels were higher in patient group than in control group, the difference was not statistically significant ($p=0.480$, $p=0.057$). Serum VEGF levels were significantly higher in Behcet's patients with arthritis, when compared with clinical findings ($p=0.032$). The relationship between serum levels of angiogenic factors and capillaroscopic changes was evaluated in Behcet's patients and healthy subjects. There wasn't any significant relationship between angiogenic factors and capillaroscopic changes in Behcet's patients ($p>0.05$). As for control group, serum angiogenin levels were statistically significantly higher in subjects without capillary dilatation ($p=0.03$).

Capillaroscopic changes were frequently observed by videocapillaroscopy in Behcet's patients. It is considered that angiogenin may play a role in pathogenesis of Behcet's disease and development of vascular thrombosis. VEGF and angiostatin are also considered to have a role in pathogenesis, although further studies are needed to confirm.

Key words: Behcet's disease, capillaroscopy, serum angiogenesis factors

ÖZGEÇMİŞ

20 Aralık 1988 tarihinde Elbistan’da doğdu. İlkokulu Elbistan Evcihüyük Şekerbank ilköğretim okulunda, ortaokul öğrenimini Ertuğrul Gazi ortaokulunda, lise öğrenimini ise Mükrimin Halil lisesinde tamamladı. 2005 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı ve bir yıllık İngilizce hazırlık eğitimi sonrasında tıp eğitimini tamamlayarak 2012 yılında mezun oldu. 2012 yılı sonbahar döneminde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümünü kazandı. Halen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümünde dermatoloji asistanı olarak görev yapmaktadır. İngilizce bilmektedir.

