

164644

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

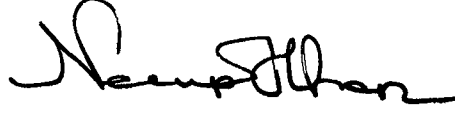
**BEHÇET HASTALIĞINDA ENDOTEL
FONKSİYONLARI VE HOMOSİSTEİN İLİŞKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Muammer BAHŞI

ELAZIĞ – 2005

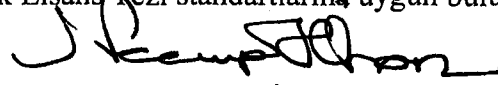
ONAY SAYFASI



Prof. Dr. Necip İLHAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Necip İLHAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Nevin İLHAN

Danışman

Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

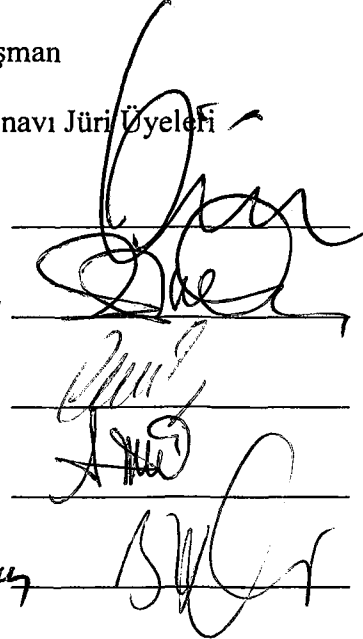
Prof. Dr. M. Ferit Gürsoy

Doç. Dr. İhsan Halifeoğlu

Doç. Dr. Bülal Üstündağ

Doç. Dr. Nevin İlhan

Y. Doç. Dr. Barak Kand. Çerkez





Yeğenlerim AHMET ve HİLAL' ime.....

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım esnasında deneyimlerini ve bilgi birikimini benden esirgemeyen, yardımlarıyla bana yol gösteren çok değerli hocam Doç. Dr. Nevin İLHAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Yaptığımız çalışmalar ve eğitimim esnasındaki tüm katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Necip İLHAN'a, bölümümüzün değerli hocalarından Prof. Dr. Ferit GÜRSU'ya, Doç. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĞ'a, Doç. Dr. İhsan HALİFEOĞLU'na, ve öğretim görevlisi Dr. Nermin KILIÇ'a, Dermatoloji bölümü hocalarından Yrd.Doç. Dr. Başak Kandi COŞKUN'a, asistan arkadaşlarımla tüm biyokimya personeline ayrıca tez çalışmalarım süresince yardımlarını benden esirgemeyen F.Ü. Eğitim Fakültesi asistanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3. 1. Behçet Hastalığının Tarihçesi	7
3. 2. Epidemiyoloji	8
3. 3. Behçet Hastalığının Etiyopatogenezi	9
3. 4. Behçet Hastalığının Klinik Özellikleri	10
3. 5. Homosistein	15
3. 6. Homosistein Metabolizması	16
3. 7. Hiperhomö-sisteinemi Nedenleri	17
3. 8. Hiperhomosisteinemi ve Endotel Fonksiyonları	20
3. 9. Behçet Hastalığında Endotelial Fonksiyon	21
3. 10. Behçet Hastalığında Fibrinolitik Fonksiyon	23
3. 11. Nitrik Oksit (NO)	24
4. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. 1. Hastalık Kriterleri	31
4. 2. Numunelerin Toplanması	32
4. 3. Homosistein Tayini	32
4. 4. ICAM-1 ve PAİ Ölçümleri	32
4. 5. NO Tayini	33
4. 6. B12 Vitamini ve Folat Ölçümleri	33
4. 7. İstatistiksel Değerlendirme	34
5. BULGULAR	35
5. 1. Gruplar Arasında Biyokimyasal Parametreler	36
6. TARTIŞMA	45
7. KAYNAKLAR	55
8. ÖZGEÇMİŞ	65

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 : Behçet Hastalığının Teşhisi İçin Kriterler.....	30
Tablo 2 : Çalışma Gruplarında Demografik Özellikler	35
Tablo 3 : Çalışma Gruplarında Biyokimyasal Parametreler.....	36
Tablo 4 : Kontrol Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arası Korelasyon Tablosu	41
Tablo 5 : Aktif Behçet Hastalarındaki Biyokimyasal Parametreler Arası Korelasyon Tablosu	43
Tablo 6 : Pasif Behçet Hastalarındaki Biyokimyasal Parametreler Arası Korelasyon Tablosu	43

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1 : Homosistein Metabolizması.....	18
Şekil 2: Endotel Hücresi - NO.....	26
Şekil 3 : Gruplar Arasında Homosistein Değerleri	37
Şekil 4 : Gruplar arasında Nitrik Oksit değerler	38
Şekil 5 : Gruplar arasında Folik asit düzeyleri	38
Şekil 6 : Gruplar arasında B12 vitamini değerleri.....	39
Şekil 7 : Gruplar arasında ICAM-1 değerleri.....	40
Şekil 8 : Gruplar arasında PAI-1 değerleri.....	40
Şekil 9 : Kontrol grubu Nitrik oksit ile PAI-1 değerleri arasında korelasyon.....	42
Şekil 10 : Kontrol grubu vitamin B12 ile Folik asit değerleri arasında korelasyon ($r:0,522$ $P<0.05$).....	42
Şekil 11 : Pasif Behçet hastalıklı grupta Homosistein ile PAI-1 değerleri arasında korelasyon ($r: 0,608$ $P<0.05$).....	44

KISALTMALAR

ADP : Adenozin Difosfat

ATP : Adenozin Trifosfat

BH : Behçet Hastalığı

BHMT : Betain-Homosistein Metil Transferaz

BH₄ : Tetrahidrobiopterin

ECLIA : Elektrokemilüminesans İmmünoassay

EDCF : Endotelden Kaynaklanan En Az İki Damar Büzücü Faktör

EDHF : Endotel Hücreleri Hiperpolarize Edici Faktör

EDNO: Endotel Kaynaklı Nitrik Oksit

EDRF : Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü

EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

GTP : Guanozin Trifosfat

cGMP : Siklik Guanozin Monofosfat

sGC : Çözünebilir Guanilat Siklaz

HLA-B: Human Lökosit Antijen-B

HLA-B5 : Human Lökosit Antijen-B5

HLA-B5101: Human Lökosit Antijen-B5101

HLA-B51: Human Lökosit Antijen-B51

HPLC : Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

HSP : Isı Şok Protein

HSV-1 : Herpes Simplex Virus Tip-1

ICAM-1 : İntersellüler adezyon molekül-1

IFN- γ : Interferon-Gama

IL-1: Interlökin-1

IL-2 : Interlökin-2

IL-6 : Interlökin-6

IL-8 : Interlökin-8

ISG : International Study Group For Behçet Disease

LFA-1: Limfosit Fonsiyonel Antijen

MAO : Monoaminiooksidaz

MDA : Malondialdehit

MRI : Magnetik Rezonans Görüntüleme

MTHF : Metil Tetrahidrofolat

NADP : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat

NO : Nitrik Oksit

NO₂ : Nitrojen Dioksit

N₂O : Nitröz Oksit

N₂O₃ : Dinitrojen Trioksid

N₂O₄ : Dinitrojen Tetroksid

NO₂⁻ : Nitrit

NO₃ : Nitrat

NO⁺ : Nitrozonyum Katyonu

NO⁻ : Nitroksil Anyonu

NOS : Nitrik Oksit Sentaz

eNOS : Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

nNOS : Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

cNOS : Konstitüf Nitrik Oksit Sentaz

iNOS : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

PABA : Para-Aminobenzoik Asit

PAİ : Plazminojen Aktivatör İnhibitör

PGI₂ : Prostatiklin

SOR : Serbest Oksijen Radikalleri

S-R : Serbest Radikal

TBA₂ : Tromboksan

tPA : Doku Plazminojen Aktivatör

THF : Tetrahidrofolikasit

Th1 : Yardımcı T Hücreleri

TNF- α : Tümör Nekrosis Faktör-Alfa

TNF- β : Tümör Nekrosis Faktör-Beta

XOS : Ksantin Oksidaz

1. ÖZET

İlk kez 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından tanımlanan Behçet hastalığı, tekrarlayan oral ve genital ülserasyon, deri lezyonları ve üveit ile karakterize edilen kronik, multisistem bir hastalıktır. Çeşitli organ ve eklemleri, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi ve vasküler sistemi kapsamaktadır. Behçet sendromundaki vasküler hastalığın altında yatan mekanizmanın etiolojisi iyi bilinmemektedir.

Hastalık tüm yaşlardaki bireylerde özellikle de 20- 30 yaş arasındaki bireyleri ve her iki cinsi de etkilemektedir. Genç yaştaki erkeklerde hastalık daha şiddetlidir. Hastalığın prevalansı Türkiye, Ortadoğu ve Japonya' da diğer ülkelere nazaran daha yüksektir ve Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde daha az yaygındır.

Çalışmamızda Behçet hastalıklı 40 hasta kullandık ve kontrol grubu olarak da ciddi bir enfeksiyon ve kronik bir rahatsızlığı olmayan 20 kişi seçtik. Behçet hastası gruptan 29'u aktif ($33,21 \pm 9,52$ yıl) olup 11'i ise ($38,73 \pm 15,21$ yıl) pasif idi.

Cinsiyet açısından baktığımızda aktif Behçet hastalığı olan grup, kontrol grubu ve pasif Behçet grubu ile karşılaştırıldığında erkek cinsiyet lehine anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0,01$). Hastalık süresi ise aktif Behçet hastalığı grubunda $4,88 \pm 1,21$ yıl iken diğer taraftan pasif Behçet hastalığı grubunda $11,87 \pm 3,12$ yıl olarak ($P < 0,001$) anlamlı yüksek bulundu.

Genel olarak bakıldığında aktif Behçet hastalıklı hastalarda homosistein, NO, B12 vitamini, folik asit ve PAİ düzeyleri pasif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken pasif grup ile kontrol grupları arasında bir

anlamlılık yoktu. Sadece plazma ICAM-1 düzeyleri Behçet hastalığının her iki grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi ($P<0,05$). Fakat aktif ile pasif Behçet hastalıklı gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmedi ($P>0,05$).

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada aktif Behçet hastalığı grubunda homosistein, NO, B12 vitamini, folik asit ve PAİ değerlerinde kontrol ve pasif Behçet hastalığı grubuna göre anlamlı bir yükseklik tespit ettik. Bundan dolayı Behçet hastalığının tanı ve takibinde kullanılabilecek parametreler olabileceği ancak rutin tetkiklere girebilmesi için daha yüksek vaka sayılarıyla çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : Behçet Hastalığı, Endotel Fonksiyonlar, Homosistein

2. ABSTRACT

Behcet's disease, initially described by Hulusi Behcet in 1937, is a chronic, multisystem disorder characterized by recurrent oral and genital ulceration, skin lesions and uveitis. It involves a variety of organs including joints, the gastrointestinal tract, the central nervous system, and the vascular system. The etiologic mechanisms underlying vascular disease in Behcet's syndrome are not well understood.

The disease affects individuals of all ages, especially between ages of 20 to 30 years, and both genders. Young age and male gender are associated with more severe disease. The prevalence is higher in Turkey, the Middle East, and Japan than in other countries and the disease is less common in northern Europe and the United State.

In our study we use 40 patient with Behcet's Disease and as control group we selected 20 person who has not a serious enfection and cronic disease. In this group 29 unit was active ($33,21 \pm 9,52$ age) and the others were inactive ($38,73 \pm 15,21$ age).

When we investigate the relation of gender with Behcet's disease we found that, mail gender has a signaficant advantage the patient with active Behcet's disesae than inactive Behcet's disease and control group ($P < 0,01$). Time of illness at the active Behcet's disease was $4,884,88 \pm 1,21$ years. On the other hand at the inactive Behcet's disesae the year was signaficantly higher $11,87 \pm 3,12$ years ($P < 0,001$).

Generally, the patient with the active Behçet's disease has significantly higher homocystein, NO, vitamin B12, folic acid and PAI levels than inactive and

control group. But there is no meaningful difference between inactive group and control groups. We observed that, only the plasma ICAM-1 level is significantly higher at two group than control group ($P<0,05$). But we could not observe a meaningful difference between patient with active and inactive Behcet's disease ($P>0,05$).

As a result; in our study we determined homocysteine, NO, vitamin B12, folic acid and PAI levels are meaningful higher at active Behcet's disease group than inactive Behcet's disease group and the control group. Therefore we think that, those parameters will be useful at the prognosis and diagnosis of Behcet's disease but there must be more case number to enter the routine studies.

Key words : Behcet's Disease, Endothelial Functions, Homocysteine

3. GİRİŞ

Bundan yaklaşık 2450 yıl kadar önce Hipokrat'ın kendi yazılarında Behçet hastalığına benzer klinik tabloları bildirdiği bilinmektedir. Buna rağmen klasik triyadın içindeki semptomlar, birer birer ya da ikili kombinasyonlar halinde 20. yüzyılın başlarında tamamlamışlardır. Hulusi Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan en gerçekçi örnekler Blüthe tarafından 1908, Planner ve Remenovsky tarafından 1923 ve Shigeta tarafından 1924'te bildirilmiştir. Bu araştırmacılar semptomların ya rastlantısal olduğunu ya da tüberküloz, sifilis, sepsis ve allerjiden kaynaklanabileceğini iddia etmişlerdir (29).

Hastalık ilk defa 1937 yılında bir Türk dermatologu olan Hulusi Behçet tarafından teşhis edilmiş olup bu nedenle Uluslararası Tıp camiasında Behçet hastalığı ya da Behçet sendromu olarak adlandırılmıştır (61).

Behçet hastalığı oral aft, genital ülserasyon ve üveit olarak tanımlanan, tüm sistemleri tutabilen bir vaskülitir (128). Genelde 30-40 yaşlarında ve çoğunlukla erkeklerde görülen Behçet hastalığına, Türkiye başta olmak üzere Çin'e kadar uzanan İpek yolu üzerindeki ülke insanlarında diğer ülkelere nazaran daha sıkça rastlanmaktadır. Fakat yine de dünyanın her yerinde Behçet hastalığı görülmektedir. Örneğin A.B.D.'de yaklaşık 20.000 kişi Behçet hastasıdır. Bu sebeple hastanın ırkına ve bulunduğu yere bakılmaksızın Behçet hastalığı ihtimali değerlendirilmelidir. Akut atak ve hafifleme periyotlarını kapsayan kronik bir iltihabi ve multisistem tutulumlu bir hastalık olan Behçet hastalığı bulaşıcı değildir (122).

Behçet hastalığının etyolojisi bugün için bilinmemektedir. Genetik olarak yatkın kişilerde çevresel faktörlerin tetikleyici rolü olduğu benimsenmektedir

(18). Etiyolojisinde enfeksiyöz ajanlardan virüsler ve bazı *streptococcus*'lardan şüphelenilmiştir. Bazı toksinler, kimyasal maddeler ve çevresel etkenlerin rolü olduğu ileri sürülse de bugüne kadar herhangi bir neden kanıtlanamamıştır (38).

Behçet hastalığında altta yatan patolojik olayın küçük ve büyük damarların vaskülit olduğu düşünülmektedir. Bugün için endotel hücrelerinin vasküler hemostatik mekanizmalardan koagülasyon, fibrinolizis, trombosit aktivasyonu, vazomotor tonüs ve vasküler permeabilite üzerinde çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Normalde koagülasyon ve fibrinolitik sistemler dinamik bir denge içerisinde. Oluşan fibrin tıkaçları fibrinolizis ile ortadan kaldırılarak dokunun yapısı ve fonksiyonu korunur. Vaskülitte endotel hücreleri tarafından doku plazminojen aktivatörünün (tPA) yapımının azaldığı buna karşılık tPA'nın hızlı bir inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAİ) plazma seviyelerinin arttığı ve fibrinolitik aktivite bozukluğunun geliştiği düşünülmektedir (3).

Aerobik canlılarda metabolik işlemler sırasında serbest oksijen radikalleri kaçınılmaz bir şekilde üretilmektedir. Bu nedenle normal metabolizma sırasındaki oksido-redüksiyon reaksiyonlarının ürünleri olan serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşması, biyolojik bir bozukluk olarak değerlendirilmemelidir. Ancak; inflamasyon, yaşlanma, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik hasar, karsinogenez, mutagenез, immunolojik, nörolojik, ürolojik hastalıklar ve sindirim sistemi, göz, deri, akciğer ve karaciğer hastalıkların patogeneğinde ve ilerlemesinde SOR ve oksidatif hasarın rolü olduğu kanıtlanmıştır. Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının en önemli mekanizması hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonunun yıkım son ürünlerinden

olan malondialdehitin (MDA) serumdaki düzeyinin ölçümü *in vivo* serbest oksijen radikalleri aracılı doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir (10).

Çalışmanın amacı; Behçet hastalığının tanısında ve tedavinin takibinde endotel bağımlı parametrelerin homosistein ve serbest radikaller ile birlikte değerlendirmek ve aralarındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

3. 1. Behçet Hastalığının Tarihçesi

Hulusi Behçet'in ilk hastası oral lezyonlarından dolayı 'eritema exudatum multiformis' ve 'kronik tekrarlayan aft' tanılarıyla, bacaklarındaki ağrılı ve kırmızı nodüllerinden dolayı 'eritema nodozum', göz lezyonlarından dolayı 'hipopiyonlu tekrarlayan iritis' tanılarıyla gözlem altında tutulmuştur. İkinci hasta uzun yıllar devam eden genital ülserasyon, gözünde kanama ve oral aft şikayetleri olan bir kadın olup 1930'lu yıllarda ortaya çıkmıştır. Hastanın büyük genital ülserleri 'ulcus vulva acutum' olarak isimlendirilmiş, göz bulguları ise 'episkleritis ve konjunktivitis' olarak yorumlandırılmıştır (128).

1936'da ortaya çıkan üçüncü hasta ağzında pemfigusa benzer lezyonları olan bir erkek olup sırtında akneiform lezyonları, skrotumunda ülserleri, gözlerinde kanama ve görme kaybı ve özellikle geceleri gözlenen miyoloji ve ateş şikayetleri varmış (128).

Birbirinden çok uzak gibi görünen bu bulguları aynı hastalığın bulguları olabileceği şeklinde yorumlayan Hulusi Behçet bu fikrini 1936 yılında İstanbul'da yapılan dermatoloji ve venereal hastalıklar birliğinin toplantısında ilk defa bildirmiş ve aynı zamanda da bulgularını Türk Dermatoloji ve venereal hastalıklar arşivinde yayınlamıştır (29,128).

Bu hastalıkla ilgili ilk uluslararası yazısını 1937 yılında 'dermatologische wohnenschrift' de yayınlayan Hulusi Behçet, bulgularını da aynı yıl French Dermatologists'de sunmuştur (29,128).

Bu hastalık uzun yıllar, 'Behçet Sendromu', 'Behçetin Üçlü Semptomu' ve 'Marbus Behçet' olarak adlandırılmıştır. Halen uluslararası literatürde 'Behçet Hastalığı' olarak geniş kabul görmektedir (18,32,38,122,128).

3. 2. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı Ortadoğu ve Japonya'da sık görülmektedir ve prevalansı yaklaşık 1/10.000 oranındadır. İpek yolu üzerinde bulunan coğrafi konumlarda belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda 8-37/10.000 sıklıkta olduğu bilinmektedir (151). Amerika, İngiltere ve Kuzey Avrupa ülkelerinde çok daha az oranda görülmektedir (1/300.000) (151). Hastalığın başlama yaşı 20 ile 40 yaş arasındadır. Ancak neonetal dönemde bildirilen vakalar da vardır (37,42,47,72,89).. Yapılan birçok çalışmada her iki cinsi de eşit olarak etkilediği saptanmıştır, bazı çalışmalarda da erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü ve ayrıca erkek ve genç yaştaki hastalarda daha şiddetli bir seyir izlediği savunulmuştur (12,14,30,47,73,82,125,144,145,149,156). Behçet hastalığı Afrikalı siyah ırkta az görülmekte ve daha fazla mukokütanöz semptomlarla seyretmektedir. Ailevi geçiş şekli kesin olarak ortaya konulamasa da birçok ailevi olgu varlığı veya en azından ailede tekrarlayan oral aft hikayesi saptanmıştır (107,142).

Toplumda tekrarlayan oral aft prevalansı % 5 - 60 arasındadır. Bir veya birden fazla görülebilen ve hafta veya aylar içinde tekrarlayan ağrılı oral aftlar Behçet hastalığının habercisi olabilmektedir (47,95).

3. 3. Behçet Hastalığının Etyopatogenezi

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber çoğunluk tarafından kabul edilen görüş, genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörlerin etkisiyle, genelde nötrofilik karakterde bir vaskülitin ortaya çıktığıdır. Ancak tetikleyen ajan tam olarak bilinmemektedir (18). Etyopatogeneizde rol oynayan faktörler;

A-Hücrel Değişiklikler

a-Nötrofiller:Behçetli vakaların nötrofillerinde, süperoksit ve lizozomal enzim üretiminde, kemotaksiste ve nötrofillerin endotel hücrelerine adezyonunda artış saptanmıştır. Serbest radikallerde ve lizozomal enzim aktivitelerindeki artış endotel hücre hasarına neden olmaktadır (126,155). Artmış nötrofil aktivitesi ile beraberinde interlökin-1(IL-1), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinde artış görülmekte ve bu sitokinler de adezyon moleküllerinin yapımını artırmaktadır (36).

b-Lenfositler:Behçet hastalarında CD8 hücrelerinde hafif artış ve CD4 hücrelerinde hafif azalma gibi anormal lenfosit fonksiyonları görülmektedir. CD4 azalmasında baskılayıcı hücre alt grubundaki azalma sorumlu tutulmakta ve sonuçta CD4/CD8 oranında azalma saptanmaktadır. Sayıca olmasa da fonksiyonel olarak doğal öldürücü hücre aktivitesi azalmıştır (27).

c-Monositler-Trombositler:Behçet hastalığında monositler yoğun sitokin üreterek inflamasyona ve adezyon molekül ekspresyonunda artışa yol açmaktadır. Serumda monosit kaynaklı çözünebilir CD14 düzeyi artmıştır (124). Behçetlilerde trombositler sayıca normal olmasına karşın aktivitesi artmıştır. Trombosit adezyon ve agregasyonu ile P selektin düzeyleri yükselmiştir (57).

B-Endotel Fonksiyonları

Behçet hastalığında endotelden salınan ve bir trombin reseptörü olan trombomodulin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (35). Ayrıca damar duvarında prostosiklin üretimi bozulmuştur (71). Yine Behçetli olgularda endotel yıkımına reaksiyonel olarak ortaya çıktığı düşünülen anti-endotelial hücre antikor, plazma von-willebrand faktör antijen düzeylerinde (31) ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)(123) ile E-selektin (57) ekspresyonunda artış saptanmıştır.

C-Genetik Değişiklikler

Behçet hastalığının human lökosit antijen-B5 (HLA-B5) ile ilişkisi olduğu bildirildikten sonra (111) bu antijenin B51 splitinin ve HLA-B5101 allelinin Behçet ile ilişkili olduğunu ifade eden çalışmalar olmuştur. Daha sonra HLA-B bölgesi ile TNF genleri arasındaki segmentte bazı değişiklikler saptanmış ve Behçet geninin muhtemelen bu bölge içinde olduğu sonucuna varılmıştır. Genetik olarak Behçet hastalığına yatkınlıkta düşük TNF- β sentezinin de rolü olduğuna inanılmaktadır (99).

3. 4. Behçet Hastalığının Klinik Özellikleri

Behçet hastalığı 3. dekadın geç dönemlerinde başlama eğiliminde ve bildirilen serilerin çoğunda hastalığın başlangıcı 25-29 yaş civarındadır (131). Hastalık erkeklerde daha şiddetli olma eğilimindedir (90).

Behçet hastalığı, klinik bulguları iyi bilinen ve genellikle mukokütanöz, göz, kas-iskelet sistemlerini tutan sistemik bir vaskülitir. Oral ülserler veya aftlar Behçet hastalığında ilk ve en sık görülen semptom olarak bildirilmiştir (58). Behçet kriterlerini taşıyan hastaların %97'den fazlasında hastalığın herhangi bir döneminde ağrılı ülserler olmaktadır. Lokalizasyon olarak labial, bukkal, gingival

ve lingual muköz membranlarda, yuvarlak eritematöz bir saha şeklinde başlayan ve 48 saat içinde 2-10 mm çapa kadar genişleyebilen bu ülserler, 1-2 hafta kadar sürebilir ve sık aralıklar ile tekrarlayabilmektedir (133). Genellikle ağrılı, nekrotik bir tabanı vardır ve skarlaşmadan iyileşebilir. Bazen oral aftlar o kadar şiddetlenir ki hastanın beslenmesini bozar, kilo kaybına neden olur. Oral mukozal lezyonlar her zaman vaskülitte ait bir bulgu göstermeyebilir. Başlangıçta lenfositik ve plazma hücre invazyonu şeklinde ortaya çıkan lezyonlar daha sonra likefaksiyon nekrozu halinde epidermise kadar yayılabilmektedir (110). Tekrarlayıcı oral ülser tanımı olarak hekim veya hasta tarafından 12 aylık dönemde en az 3 defa tekrarlayan minör, majör ve herpetiform ülserler rekürrent oral ülser olarak kabul edilmektedir (133)..

Genital ülserler, oral ülserler ile aynı morfolojiye sahip ancak daha derin olup skrotum, glans penis, perianal bölge, vulva, serviks veya mesanede görülebilmektedir (91). Oral ülserlerin tersine genital ülserler skarlaşma eğilimindedir. Kadınlardaki genital ülserler erkeklerdekine göre daha az semptomatiktir ve rutin bir pelvik muayene yapıldıkça fark edilmeyebilir (131). Genital ülserler, oral ülserlere göre daha az tekrarlama eğilimindedir. Vulva ve skrotal ülserlerin histopatolojik incelemesinde vaskülitte ait bulgular gözlenebilir (110).

Göz tutulum sıklığı %16-69 arasında değişmektedir. Erkek olgularda daha sık ve şiddetli seyredir. Bazen hipopiyon (gözün ön kamerasında cerahat birikimi) ile beraber seyreden bilateral anterior uveitis (iridosiklit) ve vitritis gelişebilmekle beraber, posterior uveanın inflamasyonu daha ciddi bir klinik sorundur (113). Retinal arter ve venöz lezyonlar görme kaybı ile en iyi korelasyonu gösterir. Bu

lezyonlar kabaca oftalmoskopik muayene ile takip edilebilirken, erken dönemde intravenöz floresan anjiyografi ile de saptanabilir. Retinal hastalık nedeni ile enüklasyon yapılan gözlerin incelenmesinde arter ve venlerde vaskülit gösterilmiştir (110). Sklerit, keratit, konjunktivit, optik nörit ve vitröz hemoraji gelişebilir (65). Retinal arterlerin ve özellikle de venlerin trombotik tıkanması bu hastalıkta görülen tromboza eğilimi göstermektedir, vitröz hemoraji ve görme kaybı ile ilişkilidir. Tüm bunlara ilave olarak papilödem, eksudalar, hemorajiler ve optik atrofi de bildirilmiştir (25,65,66,102).

Behçet hastalığı deri belirtilerinden papül, vezikül, püstül, piyoderma, folikülit, akneiform döküntüler ve eritema nodozum sayılabilir (131). Behçet hastalığı için tanı koymada büyük yardımcı olan paterji testi, kütanöz bir hipersensitivite olarak kabul edilmektedir (44). Bu testte derinin steril 25 Gouch'luk bir iğne ile 5 mm derinliğinde çizilmesinden 24-48 saat sonra eritematöz kenarlı, 3-10 mm çapında bir nodül veya steril bir püstül meydana gelmesi pozitif bulgu olarak değerlendirilir (53,152). Japonya ve Türkiye'de %90'a varan derecelerde (+) olan paterji testi tanı koymada büyük yardımcıdır ve erkeklerde daha sık ve şiddetli görülmektedir (48,53). Paterji reaksiyonunda; ilk 6-8 saatte nötrofil, 24 saat sonra da mast hücre ve mononükleer hücre infiltrasyonu baskın hale geçmektedir. Dokuya infiltre eden mononükleer hücrelerin çoğu CD4 (+) hücrelerdir. Eritema nodozumda görülen perivasküler lenfositik infiltrasyon perivaskülit veya alternatif olarak lokal gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun damarları da içine alan şekli olarak değerlendirilebilir (131).

Artralji ve artrit, sık ve belirgin semptomlar arasındadır. Artraljiler artrite göre daha sık görülmekle beraber, vakaların ~ %50 kadarında artrit gelişebilmektedir (65). En sık tutulan eklem dizdir, bunu sırası ile ayak bileği, dirsek ve el bileği takip eder. Küçük eklemler nadiren hastalığa katılmaktadır (131). Artritin başlangıcı anidir, süresi ve semptomları birkaç günden birkaç aya kadar devam edebilir. Genellikle mono artiküler veya simetrik oligoartikülerdir (152). Subakut ve kendi kendini sınırlayıcı şekilde giden bu tablo tipik olarak deformite veya eklem harabiyeti ile ilişkili değildir. Eroziv eklem harabiyeti %1'den az hastada görülebilir (91).

Behçet hastalığında gastrointestinal sistem tutulumu olan olgular, bazı araştırmacılar tarafından enterobehçet olarak tanımlanmıştır (4). Behçet hastalığının aktif dönemlerinde %40-50 hastada bulantı, kusma, karın ağrısı ve karında şişlik hissi yanında diyare veya konstipasyona rastlanmaktadır. Bu şikayetleri olan hastaların %20'sinde de gastrointestinal sistemde lezyon tespit edilmiştir (142). İntestinal ülserasyonlar, oral ve genital bölgelerdekine benzer şekilde özellikle sağ kolonda tesbit edilmiştir (91).

Behçet hastalığında santral sinir sistemi tutulumu da gözlenmiştir (109). Yaklaşık %5-10 olguda, ancak kronik ilerleyici bir seyir göstermektedir. Karşılaşılan lezyonların daha çok beyin sapı ve serebellumda olmasından dolayı, ortaya çıkan tabloda kortikospinal yol tutulumuna ait bulgulardan pseudobulber palsy, serebellar ataksi, spastik quadriparezi veya hemiparezi ortaya çıkar (74). Derin lokalizasyonlu lezyonların gösterilebilmesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) yöntemi, bilgisayarlı tomografik incelemeye göre daha üstün bulunmuştur (60,110).

Daha önceleri Behçet hastalığında santral sinir sistemi tutulumu çoğunlukla ölümcül kabul edilirken, bugün için atakların immünsupressiflerle önlenmesi ve tedavisi mümkün olabilmektedir (110,154).

Behçet hastalığında kardit nadir olmakla beraber endokardit, miyokardit ve perikardit olguları bildirilmiştir (24,131). Kalp kapaklarındaki lezyonların, kapakların fibrozis ve fenestrasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (91).

Behçet hastalığı, her tip, çap ve yerleşimde vasküler yapıyı tutabilen bir hastalıktır. Orta ve büyük boy arter ve venlerin yanı sıra çoğu olguda küçük çaplı damar vaskülitisi görülmektedir. Genel olarak venöz tutulum arteriyel tutulumdan daha sık görülür ve en sık görülen vasküler lezyonlar derin ven trombozu ve yüzeysel tromboflebittir. Tromboflebit daha fazla alt ekstremitelerde görülür. Behçet hastalığında, venöz girişimler sonrasında tromboz oluşumuna eğilim vardır. BH'da arteriyel sistem tutulumu en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindendir (prevalans ~ %2) (44).

Behçet hastalıklı olgularda % 4-11 sıklığında epididimit bildirilmiştir. BH'a bağlı epididimit sıklıkla tekrarlayıcıdır. Nadiren BH'da glomerülonefrit, AA tipinde amiloidoz da gelişebilir. Genellikle nefrotik sendrom kliniğiyle gelen ve prognozu kötü olan amiloidoz sıklığı % 1-2 kadardır. Periferik ve pulmoner arter tutulmuş ve artrit varlığının amiloidoz gelişimi için güçlü bir belirleyici olduğu da ileri sürülmektedir (98).

Behçet hastalığı fizyopatolojik, klinik ve etyopatolojik olarak şu şekilde özetlenebilir;

- Behçet hastalığında genetik yatkınlık vardır ve HLA-B51 etkisiyle nötrofiller aşırı uyarılır.
- Nötrofillerin aşırı uyarılması toksik radikallerde ve lizozomal enzim aktivitelerinde artışa ve bu da endotel hücre hasarına neden olmaktadır. Sonuçta, nötrofil aracılıklı endotel yıkımıyla giden bir vaskülit gelişmektedir.
- Nötrofil, monosit ve lenfosit artışı ve endotel hasarı adezyon molekül ekspresyonunu artırmaktadır.
- Hastalık HSV-1, bazı *streptococcus*'ları veya HSP içeren bir ajan tarafından indüklenmektedir.
- İndüksiyon ile T hücrelerin uyarılması ve Th1 tipi sitokinlerin baskın olduğu bir sitokin salınımı olur.
- Bu sitokinlerden özellikle TNF- α , TNF- β , IFN- γ , IL-6, IL-8 etkisiyle endotel hücreleri, nötrofiller ve monositler uyarılır ve bu hücreler de sitokin salgılayarak inflamasyonu artırır.
- Böylece, enfeksiyöz bir dış ajanın indüksiyonu ile başlayan olaylar zinciri genetik yatkınlığın da etkisiyle büyür. Sonuçta vaskülit ve diğer komplikasyonlar gelişir.

3. 5. Homosistein

Homosistein, hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan, diyetle alınan metiyonin aminoasidinin metabolizması sırasında bir ara ürün olarak oluşan, proteinlerin yapısına katılmayan, sülfür içeren bir aminoasit olup, ilk olarak 1932 yılında Devigneaud tarafından tanımlanmıştır (28). Homosisteinin %70-80 kadarı plazmada albumine bağlı olarak bulunmaktadır. Total homosistein düzeyleri ise bağlı ve serbest olan kısmın toplamını yansıtmaktadır. Plazma total homosistein

düzeyleri 5-15 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. Ancak bu düzeyler yaş ile birlikte yükselme gösterirken, düzeyleri erkeklerde kadınlardan daha yüksektir.

Yeni doğanların metabolik bir hastalığı olan homosisteinüride, plazma ve idrarda homosistein düzeylerinde artış görülür. Bu olguların çocuklukta ve genç erişkin dönemde damar tıkanıklığına yol açtığını gözleyen McCully, 1970'li yıllarda arteriosklerozda homosistein varsayımını geliştirmiştir (84).

Yüksek düzeydeki homosistein konsantrasyonu koroner kalp hastalığının oluşumundaki etkenlerden biri olarak belirlenmiştir. Diabetes mellitus, hiperlipidemi, son dönem renal yetmezlik ve iltihabi bağırsak hastalıkları gibi durumlarda hiperhomosisteinemi gözlenmiştir (64,150). Behçet hastalığında koagulasyon anormalliği normal homosistein düzeylerinde trombotik komplikasyonlara katkıda bulunmazken yüksek homosistein seviyeleri hiperkoagulobilitede rol oynamaktadır (6).

3. 6. Homosistein Metabolizması

Homosistein, diyetle alınan esansiyel aminoasit olan metiyonin metabolizmasında bir ara ürün olarak ortaya çıkan, kaynağı nedeniyle esansiyel olan bir aminoasittir. Metiyonin, transmetilasyon yoluyla S-adenozil metiyonin ve daha sonra da S-adenozil homosisteine dönüşmektedir. S-adenozil homosistein ise adenzin ve homosisteine dönüşmektedir. Bu aşamadan sonra homosistein, transsülfürasyon ve remetilasyon döngüsüne katılmaktadır. Oluşan homosisteinin yaklaşık %50'si transsülfürasyon, kalanı da remetilasyon yoluna katılmaktadır. Metiyoninin ortamda fazla olması durumunda transsülfürasyon yolu baskın olmaktadır. Transsülfürasyon yolunda, B₆ vitaminine bağımlı olan sistatyonin beta sentaz aracılığıyla sistatyonin elde edilmektedir. Bir başka B₆ vitaminine

bağımlı enzim olan sistatyonaz ile sistatyonin, sistein ve β -ketobütirata metabolize olmaktadır. Oluşan sistein ya glutayonun yapısına veya sülfata dönüşerek glikozaminoglikanların yapısına girmektedir (92).

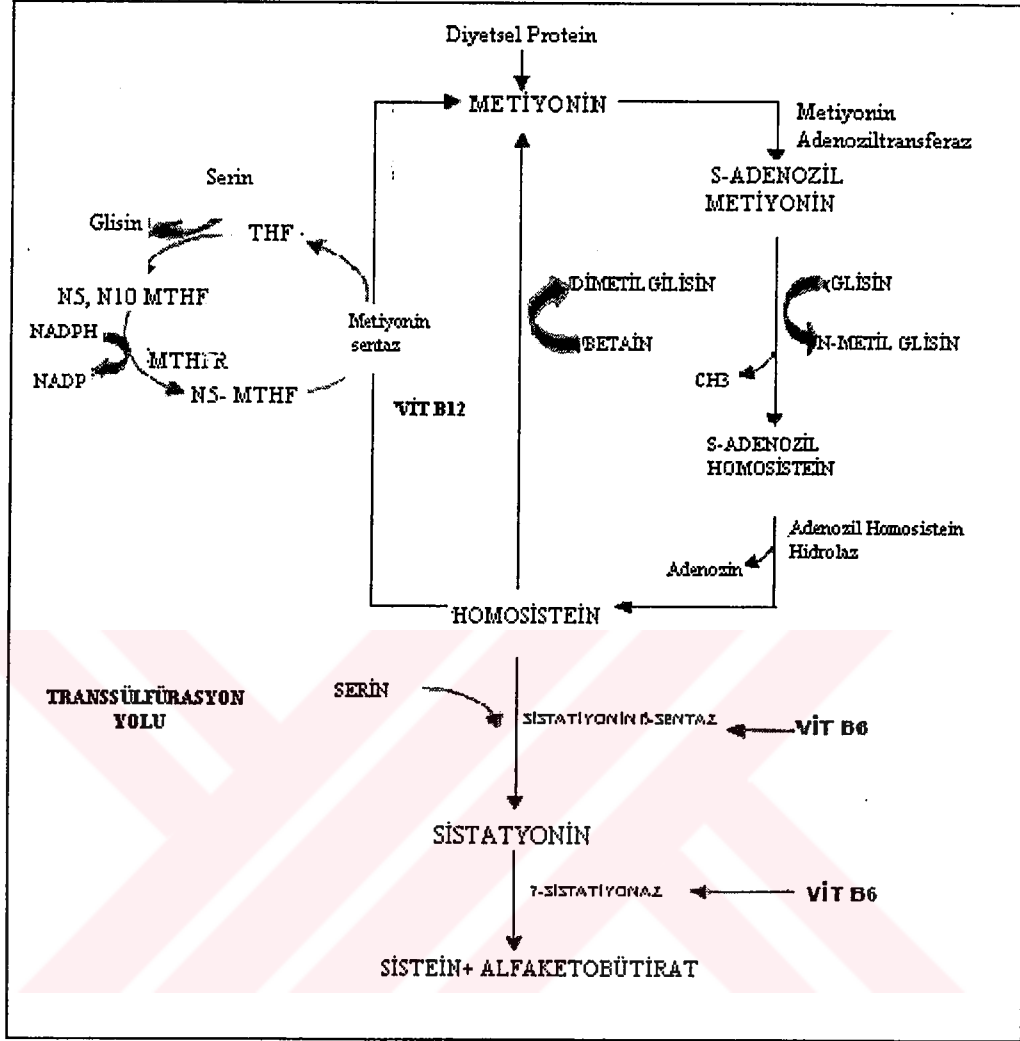
Remetilasyon yolunda, iki farklı tepkime ile homosistein metiyonine dönüşmektedir. İlk tepkimede yer alan 5-metiltetrahidrofolat-homosistein transferaz (metiyonin sentaz) enzimi, metilkobalamin ve metiltetrahidrofolatı kofaktör olarak kullanır. Metiyonin miktarının az olduğu durumlarda öne geçen remetilasyon yolunun ikinci tepkimesinde kullanılan betain-homosistein metiltransferaz enzimi (BHMT), en fazla karaciğerde bulunur ve kofaktör olarak vitaminleri kullanmamaktadır. Metiyonin sentaz enzimi, homosistein metabolizmasını folat ve vitamin B₁₂ metabolizmasına bağlamaktadır (Şekil 1). Homosisteinin, folat ve vitamin B₁₂'ye bağlı olarak remetilasyonu, klinik olarak folat ve B₁₂ eksikliklerindeki homosistein artışını açıklamaktadır (23).

Vücuttaki metiyonin düzeyinin önemli bir göstergesi olan homosistein miktarını; folat, vitamin B₆ ve B₁₂'nin yoğunlukları veya transsülfürasyon ve remetilasyon yolundaki enzimlerin aktivitelerindeki değişiklikler etkilemektedir (116).

3. 7. Hiperhomosisteinemi Nedenleri

Homosistein'in plazma düzeylerinin 15 μ M üzerinde olması hiperhomosisteinemi olarak tanımlanır. Şiddetli hiperhomosisteinemi düzeylerinin (>100 μ mol /L) arteriyoskleroz ve serebral tromboemboli oluşumu ile yakın ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Orta hiperhomosisteineminin (20-100 μ mol /L) ise vasküler risk faktörü olabileceği ve tıkalıcı damar hastalıklarına, koroner ve serebral hastalıklara yol açabileceğini öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda

serum homosistein düzeylerinin serebral veya periferik tıkalıcı hastalıklarda %23-47 oranında artış gösterdiği bulunmuştur (51).



Şekil 1: Homosistein Metabolizması

Homosistein plazmada besinsel ve genetik olarak düzenlenmektedir. Besin ile alınan miktarlarının düzenlenmesi transülfürasyon ve remetilasyon tepkimeleri ile olmakta ve bahsedilen koenzimler kullanılmaktadır. Bu koenzimlerdeki (folat, vit B6 ve vit B12) eksiklikler hiperhomosisteinemi sebeplerindendir. Genetik olarak da bu enzim veya koenzimlerdeki defektler hiperhomosisteinemiye yol açmaktadır (9,70,130).

Hiperhomosisteinemiye sebep olan etkenleri řu başlıklar altında toplayabiliriz;

Genetik

Transsülfürasyon bozuklukları

*Sistasyon β -sentetaz eksikliği

Remetilasyon bozuklukları

*Vitamin B 12 transport bozukluğu (nadir)

*Vitamin B12 koenzim sentez bozukluğu (nadir)

*Metionin sentetaz bozukluğu (nadir)

*5', 10' MTHF eksikliği veya bozukluğu (nadir)

Akkiz

Vitamin eksiklikleri

*Vitamin B12

* Vitamin B6

Renal yetmezlik

Hipotiroidi

Akut lenfoblastık lösemi

Psöriazis

İlaçlar

*Metotreksat (dihidrofolat reduktaz inhibitörü)

*Fenitoin veya karbamezepin (Folat antagonisti)

*Nitrik oksit (metionin sentaz inaktivatörü)

*Metilksantin (Vitamin B6 inhibitorü)

*Nikotinik asit

3. 8. Hiperhomosisteinemi ve Endotel Fonksiyonları

Yüksek homosistein düzeyleri koroner kalp hastalıklarının oluşumundaki bağımsız risk faktörlerinden biri olarak belirlenmiştir. Hiperhomosisteinemide aterogenezin ve/veya trombozun başlamasına neden olan olayları araştırmak üzere çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar yapılmıştır. Homosistein ile inkübe edilen çeşitli izole damar preparatlarında endotel bağımlı gevşemelerin bozulduğu görülmüştür (39,85). İnsanlarda ve maymunlarda yapılan *in vivo* çalışmalarda endotel bağımlı arteriyel gevşemelerdeki azalma ile yüksek plazma homosistein düzeyleri arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır (88,138,160). Homosisteinin homosistin, mikst disülfidler ve homosistein tiolaktone otooksidasyonu sırasında potent reaktif oksijen radikalleri (hidrojen peroksit ve süperoksit anyon radikali) açığa çıkararak oksidatif zarar oluşturması aterogeneze yol açan olası mekanizmalar arasında yer almaktadır (93).

Homosistein metabolizmasında vitamin B12 (kobalamin) ve folik asit etkili olmaktadır. Bir korin halka sistemi içeren kobalamin, yapısında bulunan korindeki dört pirol halkasından iki tanesi birbirine direkt olarak bağliken diğerleri porfirinlerde olduğu gibi metilen köprüsüyle bağlanmışlardır. Kobalt, pirol gruplarının azotları tarafından dört koordinasyon bağıyla korin halkasının merkezinde tutulmaktadır (115). Sadece mikroorganizmalar tarafından sentezlenmekte olan kobalamin, başlıca hayvansal orjinli besinlerden ve doğal bakteri floralarından sağlanmaktadır. Az miktarları dahi çok etkili olan bu vitamin en etkin vitamin olarak kabul edilmektedir. Kobalaminin koenzim olarak görev yaptığı enzimler çeşitli reaksiyonları katalizlemektedirler. Bunlardan bir tanesi de metilasyon reaksiyonudur. Homosisteinin metilasyonu ile metiyoninin oluşumu

reaksiyonlarında etkilidir (69). Bu reaksiyonlarda görev yapan diğer bir vitaminde folik asittir. Heterosiklik halka sistemine sahip olan folik asit, bir pteridin halkasına p-aminobenzoikasit (PABA) ve bir veya daha fazla glutamik asidin konjuge edilmesiyle oluşmuştur. İnsanlar PABA'ı sentezleyemezler veya ilk glutamik asidi yapıya ekleyemezler. Folik asidin biyolojik olarak aktif şekli tetrahidrofolikasittir (THF). Folat, NADPH'ın kullanıldığı iki kademeli bir reaksiyonla THF'a indirgenmektedir (96). Yapılan bazı çalışmalarda folat eksikliği bulunanlarda koroner arter hastalığı riskinin folat düzeyi yüksek olanlara oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (16).

3. 9. Behçet Hastalığında Endotelial Fonksiyon

Behçet hastalığı, klinik bulguları iyi tanımlanmamış ancak etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış bir vaskülitir. Behçet hastalığı ile ilgili en önemli sorunlardan birisi hastalık aktivitesini yansıtabilecek güvenilir bir laboratuvar göstergesi olmayışıdır. Bu nedenle Behçet hastalığında hastalık aktivitesinin belirlenmesi genelde klinik bulgulara dayanır. Birçok sistemik ve inflamatuvar hastalıkta klinisyene yol gösteren akut faz cevapları, Behçet hastalığı aktivitesini yansıtmakta yetersiz kalmaktadır (19,75,87,119). Bu yüzden uluslararası kabul görmüş Behçet Aktivite İndekslerinde akut faz cevaplarına yer verilmemektedir. Hastalık aktivitesini güvenilir şekilde gösterecek laboratuvar göstergesinin olmaması, hastayı izlemede, seçilecek tedavinin belirlenmesinde ve tedavi altındaki hastada tedaviye alınan cevabı anlamakta, klinisyenin işini zorlaştırmaktadır.

Behçet hastalığında lenfosit, nötrofil ve endotel hücrelerinin rol oynadığı bilinmektedir (1,54,63,100,139). Behçet hastalığında Th1 sitokinler ön plandadır.

Buna bağılı IL-2, TNF-alfa gibi sitokinler, adezyon molekülü-1 (intercelluler adhesion molecule-1= ICAM-1) ekspresyonunu artırmaktadırlar. ICAM-1 lenfosit fonksiyonel antijen-1 (lymphocyte functional antigen-1= LFA-1) etkileşimi, antijen spesifik cevapta ve nötrofillerin endotele adezyonunda rol oynamaktadır. Bu nedenle hastaların özellikle aktif dönemlerinde ICAM-1 değerlerinde artış olacağı ve bu artışın aktivite göstergesi olabileceği ve hastayı takip ederken hastanın o anki durumunu değerlendirmede yararlanılabileceği düşünülmektedir.

Normal nötrofiller ve insan umbilikal veninden elde edilen normal endotel hücreleri Behçetli serum içine konulduğunda, nötrofillerin yüzeyinde LFA-1, endotel hücrelerinin yüzeyinde ise ICAM-1 molekülünün ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (52). Bu artışın sebebi Behçetli serumda yüksek miktarlarda bulunan sitokinlerdir. Mege ve ark.'nın (97) yapmış oldukları bir çalışmada, Behçet hastalarında monositlerin TNF- α ve IL-8 üretiminin artmış olduğunu diğer bir çalışmada ise, üveitli gözlerde, inflamasyon görülen bölgelerde TNF- α miktarının yükseldiği ve bu bölgelere yakın vasküler endotel hücreleri üzerinde ise yüksek miktarlarda ICAM-1 molekülünün tespit edildiği bildirilmiştir (158). Tüm bu bulgular bize, Behçet hastalarında ICAM-1 molekülünün endotel hücreleri tarafından ekspresyonunun, monositlerden salgılanan sitokinler tarafından gerçekleştirildiğini göstermektedir.

Behçet üveitinde retinal damarlarda tıkalıcı vaskülit ve buna bağılı iskemi görülmektedir (55,153). Üveitin patogenezinde değişik adezyon moleküllerinin rol oynadığı bildirilmektedir (5,13). Bu moleküllerden en önemli olanı ICAM-1'dir ve üveitli gözlerde retinal endotel hücreleri, retina pigment epitel hücreleri (33,46) ve Müller hücreleri üzerinde yüksek miktarlarda tespit edilmiştir (157).

Ayrıca nötrofiller üzerinde de artmış miktarlarda LFA-1 ekspresyonu olduğu bildirilmiştir (157).

Behçet hastalarında endotel hücre fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir (5). Ancak bu fonksiyon bozukluğunun primer endotel hücre fonksiyon bozukluğuna mı, yoksa sekonder bir sebebe mi bağlı olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Behçetli hastalarda nötrofillerin yüksek miktarlarda oksijen radikali ürettiği ve bunun endotel hücre hasarına neden olduğunu belirtilmektedir (5). Ayrıca nötrofillerin artmış miktarlarda lizozomal enzim ürettikleri ve bunun da yine endotel hücre hasarına neden olarak yüzeylerinde ICAM-1 ekspresyonunu arttırdığını bildirmektedir. Ancak yine aynı yazıda sitokinlerle uyarıya bağlı olarak endotel hücrelerinden ICAM-1 ekspresyonunun arttığı da vurgulanmaktadır (5).

3. 10. Behçet Hastalığında Fibrinolitik Fonksiyon

Sağlıklı kişilerde koagülasyon ve fibrinolitik sistemler arasında dinamik bir denge bulunmaktadır ve bunlarda oluşan fibrin pıhtıları en sonunda yeniden şekillenme ile ortadan kaldırılarak dokuların yapısı ve fonksiyonları korunmaktadır (86). Fibrinolitik sistem plazminojen aktivatör ve inhibitörlerinden meydana gelmiş bir enzim sistemidir. Aktivatör ve inhibitör arasındaki dengesizlikte trombotik olaylar gelişir (105). Plazminojen karaciğerde sentez edilen bir β -globülinidir (21). Fibrinolitik sistemin anahtar proteini olan plazminojen, aktivatörleri tarafından aktif enzim plazmin haline döndürülür (105). Fibrin, plazminin etkisi ile solubl fibrin yıkım ürünlerine dönüşmektedir. Bu reaksiyonun şiddeti plazminojenden plazmin oluşumunda rol oynayan aktivatörler ve inhibitörler arasındaki dengeye bağlıdır. Doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve

plazminojen aktivatör inhibitör (PAİ) bu reaksiyonda rol oynayan iki önemli maddedir. tPA aktif şekilde sentez edilir ve hızlı bir şekilde PAİ tarafından nötralize edilir. PAİ serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olup hem aktif hem de latent şekilde bulunur (83). PAİ endotelial hücreler dışında hepatositler ve trombositlerde de yapılmaktadır (17,105). PAİ trombositlerde α -granüllerde depolanıp buradan salınmaktadır ve bu olay hemostatik tıkaçın stabilizasyonunda çok önemlidir (21). Endotel, fibrinolizisin kontrolünde önemli rol oynamaktadır ve endotel fonksiyonundaki bozukluklar fibrinolitik mekanizmalarda bozulmaya yol açar (86). Antitrombin-III (AT-III), trombini inaktive eden bir alfa-2 globulindir (20). AT-III eksikliğinde özellikle venöz sistemi içine alan tekrarlayıcı trombozlar meydana gelmektedir (22). Vasküler harabiyette endotel tarafından tPA sentezinde ve buna bağlı olarak fibrinolizde azalma olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca tPA'nın hızlı bir şekilde etki gösteren inhibitöründe (PAİ) olayda rol alabileceği düşünülmektedir(3).

3. 11. Nitrik Oksit (NO)

3. 11. 1. NO' nın Fizikokimyasal Özellikleri

NO ($N=0$), azot monoksit veya nitrik oksit olarak tanımlanmaktadır. NO tek sayıda elektron içeren renksiz gaz şeklinde bulunan inorganik serbest bir radikaldir (10,50,76). Eşlenmemiş elektron nitrojen ve oksijen atomu üzerinde yer değiştirerek rezonans stabilitesini sağlar.

NO, lipofilik (112,113,115) kimyasal stabilitesi olmayan (112,113) reseptöre bağımlı olmadan kolayca diffüze olabilen (101) ve bilinen en düşük moleküler ağırlıklı biyoaktif memeli hücresi sekresyon ürünüdür (106). NO ile ilişkili nitrojenin okside metabolitleri aşağıda özetlenmiştir.

Sembol	İsim	Etki
NO	nitrik oksit	serbest radikal (S-R)
NO ₂	nitrojen dioksit	S-R, nitroze edici etken ajan
N ₂ O	nitroz oksit	anestetik
N ₂ O ₃	dinitrojen trioksit	nitroze edici etken ajan
N ₂ O ₄	dinitrojen tetroksit	dimerik NO [•] ₂ , nitroze edici ajan
NO ₂ ⁻	nitrit	asidik ortamda NO [•] oluşturur
NO ₃	nitrat	stabil anyon (3)

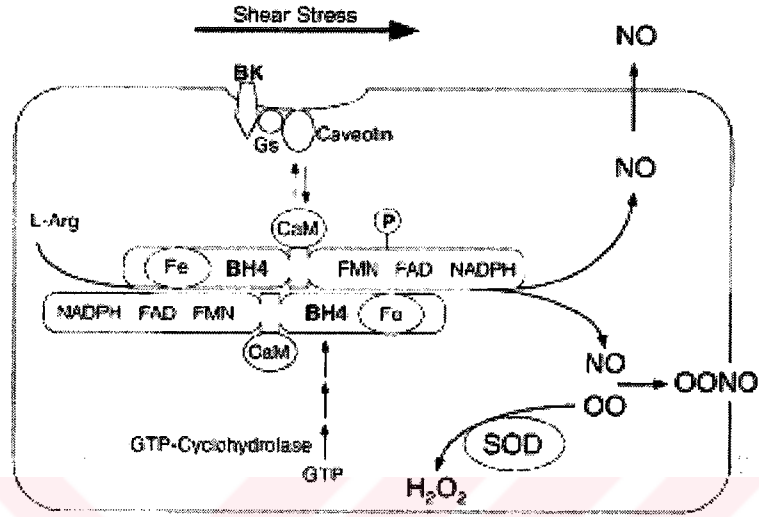
NO, 3-5 saniye gibi çok kısa bir yarı ömre sahiptir. Su ve oksijen varlığında bir dizi nitrojen oksitler oluşabilir. NO₂, N₂O₃ ve N₂O₄ gibi yapılar güçlü nitroze edici ajanlardır(50).

NO elektron kesilmesi ile NO⁺ (nitrozonyum katyonunu) ve elektron ilavesi ile de NO⁻ (nitroksil anyonunu) oluşturabilir (135).

3. 11. 2. NO Biyosentezi

NO vertebralılarda sitokrom p-450 redüktaz homologu olan ve nitrik oksit sentaz (NOS) olarak adlandırılan enzimlerce enzimatik olarak oluşturulur. Sitokrom p-450'ye benzer olarak enzim protoporfirin 9 içerir. Arjinin terminal guanido nitrojeninin beş elektron oksidasyonu; redükte NADPH ve flavinler tarafından desteklenir ve tetrahidrobiopterin de (BH₄) kofaktör olarak rol oynar. Sitokrom p-450'dekine benzer şekilde moleküler oksijen bağlanmadan önce Fe⁺³'ün redüksiyonunun gerektiği düşünülmektedir. Son görüşler, iki oksijen molekülünün aktivasyonu ile bir çift oksijen atomunun arjinin substratına girerek NO ve sitrülini oluşturulması şeklindedir. N hidroksi arginin NO biyosentezinde

bir erken ara üründür, ancak bunun oksidatif yıkımı konusunda ayrıntılı bilgi bulunmamaktadır (135).



Şekil 2: Endotel Hücresi - NO

NO'nin sağlam izole kan damarlarında fiziksel, kimyasal ve hormonal uyarıcılara karşı endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) (veya EDNO: endotel kaynaklı NO) aracılığıyla vazodilatasyon oluşturarak vasküler tonüs regülatörü olarak çalışmaktadır (94). 'Shearstress' gibi fiziksel etkenler, asetilkolin, bradikinin, trombositlerden kaynaklanan 5-hidroksitriptamin ve ayrıca hipoksi gibi etkenler, Ca^{+2} / kalmodulin sistemi aracılığıyla ile endoteldeki NOS'u uyararak NO oluştururlar. Endotelde oluşan NO diffüzyon yolu ile düz kas hücresine geçer ve siklik guanilat siklaz (sGC) enzimini uyararak GTP'den cGMP oluşturur. Oluşan cGMP kalsiyum düzeylerini azaltarak düz kaslarda relaksasyon ile vazodilatasyona neden olur (78).

Endotelyum, özellikle kapillerde, vasküler permeabilite düzenleyicisi olarak önemli bir rol oynar. Endotel hücreleri, buna ek olarak, dolaşımdaki

hormonları aktive ve deaktive ederler. Angiotensin dönüştürücü enzim, endotel hücresi membranının bir enzimidir ve angiotensin I'i angiotensin II'ye dönüştürür, bradikinin ise inaktif ürünlere parçalar. Öte yandan monoaminooksidaz (MAO) enzimi norepinefrin ve serotonin gibi monoaminleri inaktive eder. Endotel hücreleri t-PA ve plazminojen inhibitörü gibi koagülasyon faktörleri, inhibitörlerinin de kaynağıdır ve nitrik oksid (NO), prostaglandinler ve endotelin I gibi vazoaktif maddeler sağlarlar. Daha ötesi, endotel hücreleri, heparin, heparin sülfat ve TGF- α_1 gibi büyüme inhibitörleri ve "basic" FGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin de kaynağıdır (59).

Bundan dolayı, endotelyumun biyolojik fonksiyonu, vasküler düz kas hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonunun regülasyonu olduğu kadar, vasküler tonus, trombosit fonksiyonu ve koagülasyonun regülasyonunu da kapsar (26). Normal koşullar altında, vasküler tonus, trombosit fonksiyonu, koagülasyon ve proliferatif yanıtlar üzerindeki inhibe edici etkiler ağır basar ki bu da, anatomik yapının fizyolojik koşullardaki koruyucu doğasını yansıtır (117,118). Öte yandan, endotelyumun fonksiyonel özelliklerini değiştiren hastalıklar vasküler tonus, koagülasyon ve büyüme üzerindeki lokal kontrolde büyük değişikliklere yol açabilir ki bu fenomenlerin tümü koroner arter hastalığının patogeneze önemli ölçüde katılmaktadır (148).

Damar duvarındaki düz kasın güçlü bir gevşeticisi olan EDRF, solübl guanilat siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırır (43). EDRF'nin yapısı basitçe NO veya onu içeren bir kompleks olabilir hatta NO artık EDRF olarak ta bilinmektedir. Prostaglandin (PGI₂) endotelden salgılanan başka bir vazodilatördür ve etkisi, adenilat siklaz aracılığıyla cAMP'nin artışına

bağlıdır. EDRF ve prostasiklin vasküler düz kası gevşetmek ve trombosit agregasyonunu inhibe etmek bakımından sinerjik olarak etki edebilirler. Endotel hücreleri hiperpolarize edici bir faktör (EDHF) de salgırlar. EDHF'nin kesin doğası bilinmemektedir, büyük olasılıkla araşidonik asidin bir metaboliti, olasılıkla da bir epoksit veya lipoksittir.

Endotelden kaynaklanan en az iki damar büzücü faktör (EDCF) vardır. Bunlardan birisi duyarsızdır (EDCF₁), diğeri ise indometazine duyarlıdır (EDCF₂). Son veriler EDCF₁'in 'endotelin' adlı peptid olduğunu, EDCF₂'nin de superoksit anyonları olabileceğini düşündürmekte ise de bu henüz kanıtlanmamıştır. EDHF vazodilatör etkiye sahiptir ve endotel kökenli relaksasyonların başlangıç bölümüne katkıda bulunuyor olabilir (146).

Agrege olan trombositlere karşı endotelyuma bağımlı relaksasyonlar esas olarak adenin nükleotidler (ADP ve ATP) ve serotonin aracılığıyla gerçekleşir. Oysa, direkt endotelyuma bağımsız kontraksiyonlar, türe ve vasküler yatağa bağı olarak değişmek üzere, başlıca serotonin ve tromboksanlar (TBA₂) aracılığıyla gerçekleşir. Normal koşullar altında, sağlam bir endotelyumun varlığında, bu relaksasyon ve kontraksiyonlar gayet iyi bir dengededir. Buna karşılık; rejenerasyon durumunda iken hiperkolestrolemide ve aterosklerozda fonksiyon bozukluğu gösterir, daha sonra EDRP salgılar, oysa düz kas hücrelerinin kontraksiyon yeteneği değişmemiştir. Aterosklerozda hem EDRF hem de prostasiklinin üretimi azalır ve bunların, agrege olan trombositlere karşı gösterdikleri sinerjik etkiler ortaya çıkmayabilir (134).

Sonuç olarak; endotelyumun yalnızca kan ile dokular arasında madde alışverişinin yapıldığı nontrombojenik bir bariyer olmayıp aynı zamanda güçlü

vazoaktif, antikoagülan ve fibrinolitik maddeler üreten, vücudun en büyük en aktif parakrin organı olduğu anlaşılmıştır. Bugün, endotelyumun yapısal ve işlevsel bozukluklarının koroner damar hastalıklarını da kapsamak üzere Behçet de dahil bir çok vasküler hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığına inanılmaktadır.

Kısaca nitrik oksit (NO); endotel hücrelerinde oluşan, damar düz kaslarına etki ederek vazodilatasyona ve besleyici kan akımına sebep olan sinyal molekül olarak tanımlanmaktadır (45,77). NO, nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından L-arjinin aminoasidinden sentezlenir. NOS'un 3 izoformu bulunmaktadır. nNOS nöral dokuda, eNOS vasküler endotel hücrelerinde, iNOS ise makrofajlarda bulunur. iNOS temel olarak makrofajlarda eksprese edilse de aynı zamanda vasküler endotel hücrelerinde, hepatositlerde, düz kas hücrelerinde kondrositlerde, akciğer epiteli ve kuppfer hücrelerinde de bulunur. Bu hücrelerde interferon- γ ve IL-1 gibi sitokinlerle veya bakteriyel endotoksinlerle gelen uyarıya cevap olarak iNOS sentezlenir (104,121,132). Sığır aortu endotel hücre kültürü kullanılan bir çalışmada kültür ortamına homosistein eklenmesinin hücre ayrılmasına ve endotel kaynaklı nitrik oksit salıverilmesinde fonksiyonel bozulmalara neden olduğu belirlenmiştir (136).

Behçet hastalığında temel patolojinin sistemik bir vaskülit olduğu düşünülmektedir (34). Behçet hastalığının histopatolojik lezyonlarında çeşitli derecelerde lökositoklastik vaskülit bulgularının gözlenmesi (67,68,127), oral mukoza hücrelerine karşı antikorların gösterilmesi (67,120), dolanan immüno kompleksler ve sitotoksik aktivitede saptanan artış (8,56), CD8+ T hücrelerinde artış olduğunun gözlenmesi (8,34) açık bir şekilde vaskülitik patogeneze işaret eden bulgulardır. Hastalıkta çok çeşitli klinik bulguların

gözlenmesi de bu görüşü desteklemektedir. Behçet hastalığındaki vasküler bulgular, arteriyel ve venöz sistemdeki her çaptaki kan damarını ilgilendirir (49). Vaskülit gelişen damarlar ve çevresinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Bu bölgedeki nötrofiller, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinin iNOS enzimi içerdiği bilinmektedir. Behçet hastalarının yapılan biyopsilerinde dokuda nötrofillerin görülmesi, hipopiyon ve ciltteki püstüler lezyonlarda steril abse oluşturan nötrofil infiltrasyonunun gözlenmesi nötrofil fonksiyonlarının bozukluğuna işaret etmektedir (68,11,108,140).

Tablo 1: Behçet Hastalığının Teşhisi İçin Kriterler

BULGULAR	TANIM
Tekrarlayan Oral Ülserasyon	12 aylık bir periyotda en az üç kez tekrarlayan minör ve majör aftöz ya da herpetiform ülserler gözlenir.
Tekrarlayan Genital Ülserasyon	Aft ülserasyonu ya da yara gözlenir.
Göz Lezyonları	Ön üveit, arka üveit ya da retinal vaskülit gözlenir.
Deri Lezyonları	Eritema nodozum, folikülit, papül, püstül ve akneiform döküntüler görülür.
Pozitif Paterji Testi	Test 24-48 saat içerisinde sonuç verir.

Kriterler, International Study Group for Behçet's Disease tarafından oluşturulmuştur (64). Teşhisin konulması için bir hastanın tekrarlayan oral ülserasyonuna ilave olarak en az iki tane diğer bulgulara da sahip olması gerekir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Dermatoloji polikliniğine 01/01/2004 – 01/06/2004 tarihleri arasında ilk defa başvuran veya kontrolleri devam etmekte olan ($44,5 \pm 24,5$ yaş), 29 aktif (16K-13E), 11 pasif (6K-5E) toplam 40 Behçet hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubunu ($31,5 \pm 10,5$ yaş), biyokimyasal ve hematolojik hiçbir şikayeti olmayan sağlıklı 20 (18K-2E) kişi oluşturmuştur.

Araştırmamızda öncelikle Fırat Üniversitesi Etik Komitesinin yazılı izni alınmıştır (Etik komite karar no;1). Hasta ve kontrol grubundaki kişilere onay formu imzalatıldı.

4. 1. Hastalık Kriterleri

Behçet hastalığı tanısının konulmasında International Study Group for Behçet Disease (ISG) tarafından önerilen tanı kriterleri kullanılmıştır. Bu kriterlere göre tekrarlayıcı oral ülserasyonlara ilave olarak, tekrarlayan genital ülserasyon, üveitis veya retinal vaskülit, kütanöz püstüller veya eritema nodozum ve paterji testi pozitifliğinden herhangi iki tanesinin bulunması ile Behçet hastalığı tanısı dermatologlar tarafından konulmuş olup bütün hastalar ilk olarak Behçet hastalığı tanısı konulduğu dönemdeki ve şu andaki hastalık semptomları bakımından sorgulanmıştır.

Kontrol grubu; sistemik bir hastalığı olmayan, serum analizlerini etkileyebilecek tıbbi tedavisi bulunmayan veya diyet uygulamayan sağlıklı bireylerden seçildi. Son bir ay içerisinde herhangi bir rahatsızlık geçirmemiş, genel olarak bir hastalığa ait ilaç kullanmamış, herhangi bir cerrahi operasyon geçirmemiş, hipertansiyon, diabetes mellitus gibi kronik bir hastalığı olmayan,

sigara içmeyen, aile öyküsü ve aralarında akrabalık bağı bulunmayan, biyokimyasal olarak da herhangi bir şikayeti olmayan tamamen sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

4. 2. Numunelerin Toplanması

Hastaların hiçbirinde Behçet hastalığı dışında belirgin bir hastalık olmamasına dikkat edildi. Hastalardan ve kontrol grubuna dahil kişilerden 12 saatlik açlık dönemini takiben sabah 08.⁰⁰ saatlerinde 10 ml kan alındı ve K₃ EDTA'lı, Sodyum Sitrat'lı ve düz biyokimya tüplerine konularak laboratuvar ortamına alındı. Laboratuvarında 1500 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra elde edilen serum ve plazmalar çalışılncaya kadar -20 °C'de saklandı.

4. 3. Homosistein Tayini

Plazma homosistein düzeyleri; HPLC (High Performance Liquid Chromatography) yöntemi ile Shimadzu 10AVP cihazında ClinRep (GmbH Munich-Germany) marka kitler kullanılarak ölçüldü.

4. 4. ICAM-1 ve PAİ Ölçümleri

4. 4. 1. Plazma ICAM-1 Ölçümü

Plazma ICAM-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle (Bender Medsystems GmbH, Austria) ölçüldü. Örnekte mevcut olan çözünmüş ICAM-1 düzeyi kit prosedürüne uygun olarak hazırlanıp elde edilen numunelerin 450 nm'deki absorbanlarının tespit edilmesiyle hesaplandı.

4. 4. 2. Plazma PAİ Ölçümü

Plazma PAİ düzeyleri ELISA yöntemiyle (Bender Medsystems GmbH, Austria) ölçüldü. Ölçüm yapılırken yine ICAM-1 tayininde yapıldığı gibi kit prosedürüne uygun olarak hazırlanan numunelerin 450 nm'deki absorbansları tespit edilmiştir.

4. 5. NO Tayini

NO düzeyi, stabil yıkım ürünleri olan nitrit ve nitratın deproteinizasyonundan sonra spektrofotometrik olarak Griess reaksiyonuyla saptandı (147). Total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu modifiye kadmiyum redüksiyon metodu ile tayin edildi. pH 9.7 glisin tamponunda bakır (Cu) kaplı kadmiyum granülleri deproteinize numune süpernatantı ile 90 dakikalık inkübasyona bırakılarak nitratın redüksiyonu sağlandı. Üretilen nitrit; sülfanilamid ve buna bağlı N-naftiletilen diamin (NNDA) diazotizasyonu ile reaksiyon sonucu oluşan pembe rengin 545 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunması ile belirlendi.

4. 6. B12 Vitamini ve Folat Ölçümleri

4. 6. 1. Vitamin B12 Ölçümü

Vitamin B12 düzeyleri Hitachi marka (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) immünoassay analizöründe elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Vitamin B12 ölçümü spesifik olarak intrinsic faktör kullanılıp yarışmalı test prensibine dayandırılarak yapıldı.

4. 6. 2. Folat Ölçümü

Folik asit düzeyleri Hitachi marka (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) immünoassay analizöründe ECLIA yöntemi kullanılarak ölçüldü. Folik asit ölçümü spesifik olarak natural folat bağlı protein kullanılarak yarışmalı test prensibine dayandırılarak yapıldı.

4. 7. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, SPSS for Windows 10.0 paket bilgisayar istatistik programı ile yapıldı ve sonuçlar ortalama $\pm$ SD olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda schiquare (χ^2) testi, independent student's t testi ve tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) kullanılırken, gruplar arası farkın değerlendirmesinde Tukey ve Scheefe testi uygulandı. İkili korelasyonlarda Pearson korelasyon yöntemi kullanıldı. $P<0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmada demografik özellikleri tablo 2’de verilen, 20 kontrol, 40 Behçet hastası olmak üzere toplam 60 olgu kullanıldı. Çalışma grupları yaşları $33,21 \pm 9,52$ yıl olan 13 erkek, 16 kadın 29 aktif Behçet hastası ile yaşları $38,73 \pm 15,21$ yıl olan 5 erkek ve 6 kadın toplam 11 pasif dönem Behçet hastası olmak üzere toplam 40 Behçet hastası ile yaşları $28,30 \pm 5,75$ yıl olan 2 erkek ve 18 kadından oluşan 20 sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktaydı.

Tablo 2: Çalışma Gruplarında Demografik Özellikler

	Behçet Hastalığı		Kontrol
	Aktif	Pasif	
n	29	11	20
Yaş	$33,21 \pm 9,52$	$38,73 \pm 15,21$	$28,30 \pm 5,75$
Cins (E/K)	13/16	5/6 ^a	2/18 ^a
Hastalık Süresi (Yıl)	$4,88 \pm 1,21$	$11,87 \pm 3,12$	—
Tedavi Alan/Almayan	19/10	5/6	—
Paterji testi (+/-)	5/24	0/11 ^b	—
Oral Aft (+/-)	22/7	0/11 ^b	—
Genital Aft (+/-)	9/20	0/11 ^b	—
Artralji (+/-)	14/15	5/6	—
Artrit (+/-)	5/24	0/11 ^b	—
Akne (+/-)	5/24	0/11 ^b	—

^aP<0.05, aktif Behçet hastalığı olan grup ile karşılaştırıldığında

^bP<0.01, aktif Behçet hastalığı olan grup ile karşılaştırıldığında

Cinsiyet açısından bakıldığında aktif Behçet hastalığı olan grup, kontrol grubu ve pasif Behçet grubu ile karşılaştırıldığında erkek cinsiyet lehine anlamlı olarak daha yüksekti ($P<0.01$). Hastalık süresi ise Aktif Behçet hastalığında ($4,88\pm1,21$ yıl), pasif Behçet hastalığı grubuna göre ($11,87\pm3,12$ yıl) anlamlı olarak daha düşüktü ($P<0.001$). Behçet hastalığı tanısı alan aktif ve pasif grupta yer alan hastalarda hastalık semptomlarının görülme sıklığı ve tedavi açısından bakıldığında ise aktif grup ile pasif grup arasında anlamlı istatistiksel farklılıklar olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

5. 1. Gruplar Arasında Biyokimyasal Parametreler

Çalışma gruplarında elde edilen biyokimyasal parametrelere ait veriler arasındaki ilişkiler tablo 3’de gösterilmiş ve değerlendirilmiştir.

Tablo 3 : Çalışma Gruplarında Biyokimyasal Parametreler

	Behçet Hastalığı		Kontrol
	Aktif	Pasif	
n	29	11	20
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	$10,84\pm4,21$	$7,09\pm1,79^a$	$7,86\pm2,25^a$
NitrikOksit ($\mu\text{mol/L}$)	$639,43\pm79,57$	$568,53\pm50,67^b$	$542,13\pm40,93^c$
Folik Asit (ng/mL)	$9,24\pm4,86$	$6,09\pm1,24^a$	$5,71\pm1,61^b$
B12 Vitamin (pg/mL)	$347,94\pm85,62$	$242,63\pm62,32^c$	$270,34\pm70,38^b$
ICAM-1 (ng/mL)	$315,22\pm70,76^d$	$340,30\pm61,06^d$	$257,06\pm88,78$
PAI-1 (pg/mL)	$225,25\pm72,69$	$101,03\pm37,07^c$	$108,20\pm35,84^c$

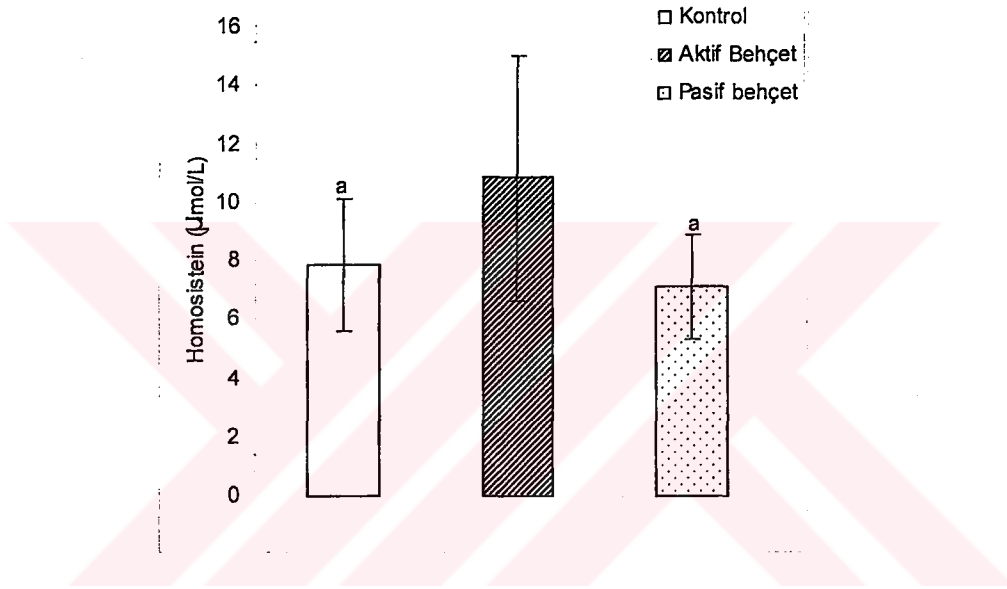
^a $P<0.05$, Aktif Behçet hasta grubu ile karşılaştırıldığında

^b $P<0.01$, Aktif Behçet hasta grubu ile karşılaştırıldığında

^c $p<0.001$, Aktif Behçet hasta grubu ile karşılaştırıldığında

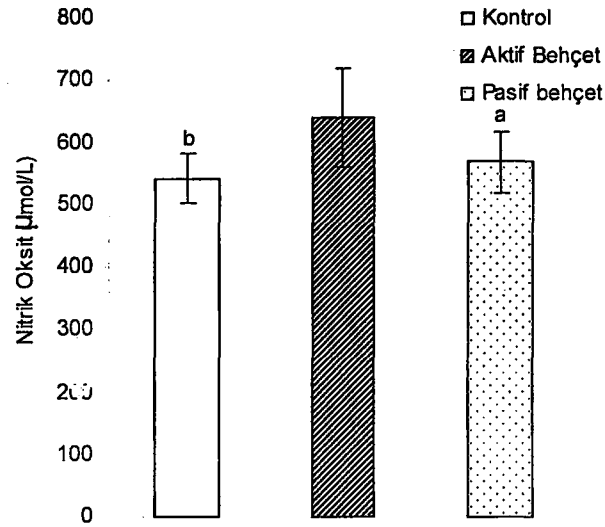
^d $P<0.05$, Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

Çalışmada elde edilen homosistein düzeylerine bakıldığında Aktif Behçet hastalığı gözlenen olgularda homosistein düzeyleri ($10,84 \pm 4,21 \mu\text{mol/L}$), pasif Behçet olguları ($7,09 \pm 1,79 \mu\text{mol/L}$) ve kontrol grubuna ($7,86 \pm 4,21 \mu\text{mol/L}$) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($P < 0.001$, $P < 0.001$). Kontrol grubu ile pasif Behçet hastalıklı grup arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($P > 0.05$). (Şekil 3)



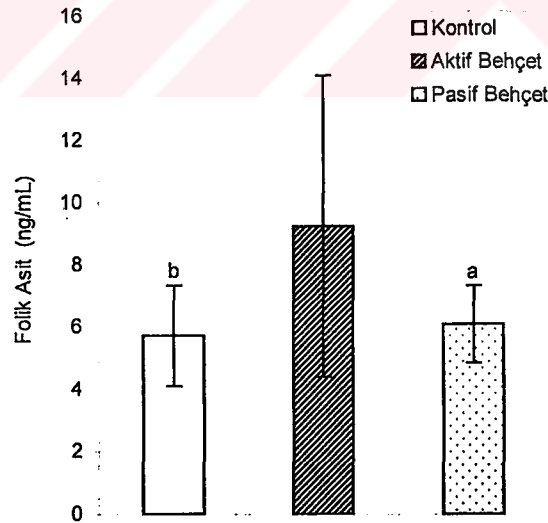
Şekil 3: Gruplar Arasında Homosistein Değerleri (^a $P < 0.001$, Aktif Behçet grubu ile karşılaştırıldığında).

Nitrik oksit düzeylerinde de Aktif Behçet hastalığı olan grupta ($639,43 \pm 79,59 \mu\text{mol/L}$) kontrol grubuna göre ($542,13 \pm 40,93 \mu\text{mol/L}$) ileri derecede anlamlı bir yükseklik gözlenirken ($p < 0.001$), Pasif grup ($568,53 \pm 50, \mu\text{mol/L}$) ile karşılaştırıldığında yine anlamlı bir yükseklik olduğu görüldü ($P < 0.01$), (Şekil 4).



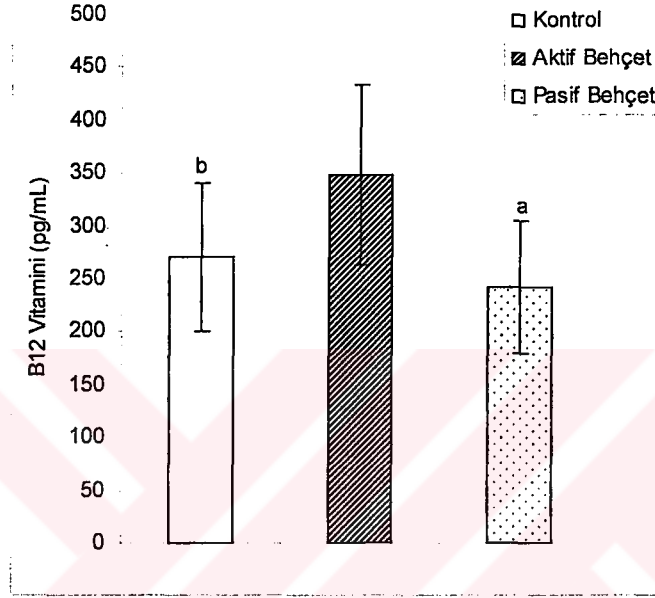
Şekil 4 : Gruplar arasında Nitrik Oksit değerleri (^a P<0.01 Aktif-Pasif grup karşılaştırması, ^b P<0.001 Aktif-Kontrol grubu karşılaştırması).

Folik asit düzeyleri Aktif Behçet hastalığı olan grupta ($9,24 \pm 14,86$ ng/mL) kontrol grubu ($5,71 \pm 1,61$ ng/mL) ve Pasif gruba ($6,09 \pm 1,24$ ng/mL) göre anlamlı olarak yüksek olduğu ($P < 0.01$, $P < 0.05$) gözlemlendi (Şekil 5).



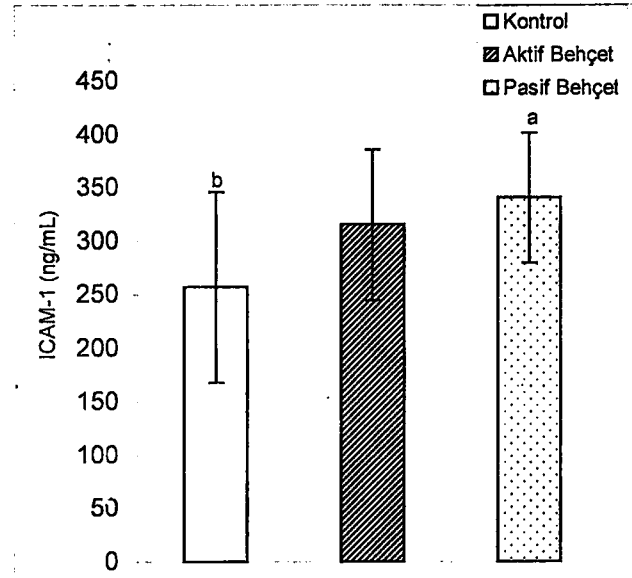
Şekil 5 : Gruplar arasında Folik asit düzeyleri (^a P<0.05 Aktif-Pasif grup karşılaştırması, ^b P<0.01 Aktif-Kontrol grubu karşılaştırması).

B12 vitamin düzeyleri ise aktif Behçet hastalıklı olgularında ($347,94 \pm 85,62$ pg/mL) kontrol grubu ($270,34 \pm 70,38$ pg/mL) ve pasif Behçet olgularına ($242,63 \pm 62,32$ pg/mL) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($P < 0.01$, $P < 0.001$). Kontrol grubu ve pasif grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($P > 0,05$), (Şekil 6).



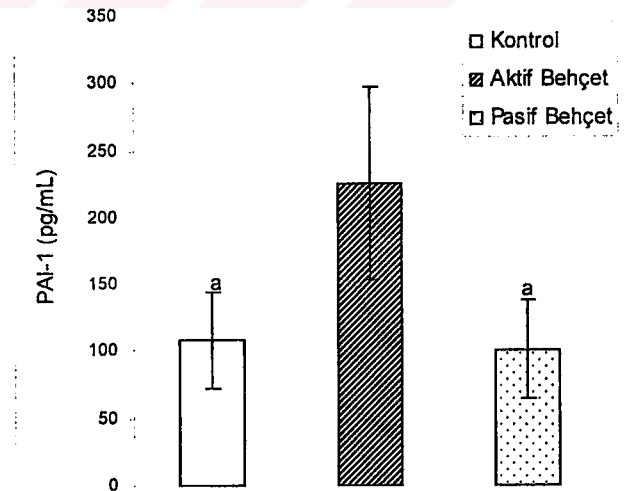
Şekil 6 : Gruplar arasında B12 vitamini değerleri (^a $P < 0.001$ Aktif-Pasif grup karşılaştırması, ^b $P < 0.01$ Aktif-Kontrol grubu karşılaştırması).

Gruplarda ICAM-1 düzeylerine bakıldığında ise Kontrol grubuna göre ($257,06 \pm 88,78$ ng/mL) Aktif Behçet grubu ($315,22 \pm 70,26$ ng/mL) ve pasif Behçet grubu ($340,30 \pm 61,06$ ng/mL) ile kıyaslandığında; Behçet hastalığının her iki grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı olarak bir yükseklik olduğu gözlemlendi ($P < 0.05$, $P < 0.05$). Aktif ve Pasif Behçet hastalıklı gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($P > 0,05$), (Şekil 7).



Şekil 7 : Gruplar arasında ICAM-1 değerleri ^a $P>0.05$ Aktif-Pasif grup karşılaştırması, ^b $P<0.05$ Aktif-Kontrol grubu karşılaştırması).

PAI düzeyleri Aktif Behçet hastalığı olgularında ($225,25 \pm 72,01$ pg/mL), Pasif Behçet olguları ($101,03 \pm 37,07$ pg/mL) ve kontrol grubuna ($108,20 \pm 35,84$ pg/mL) göre anlamlı olarak yüksekti ($P<0.001$ her iki grupta da), (Şekil 8).



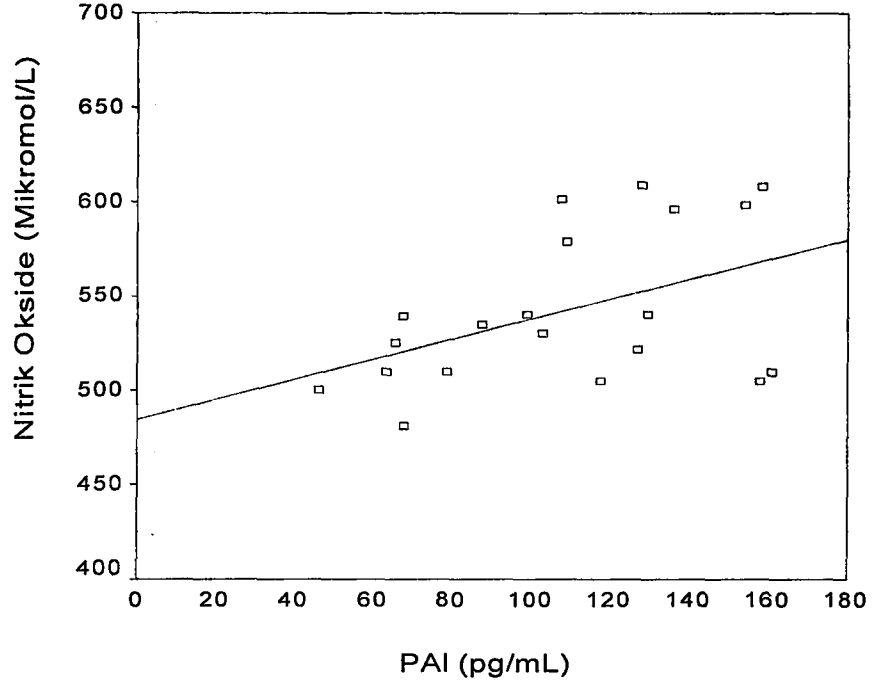
Şekil 8 : Gruplar arasında PAI-1 değerleri (^a $P<0.001$, Aktif Behçet grubu ile karşılaştırıldığında).

Çalışma gruplarındaki biyokimyasal parametrelerin her grubun kendi içinde yapılan korelasyon testlerinde ise tablo 4,5 ve 6’da görülen değerler elde edildi.

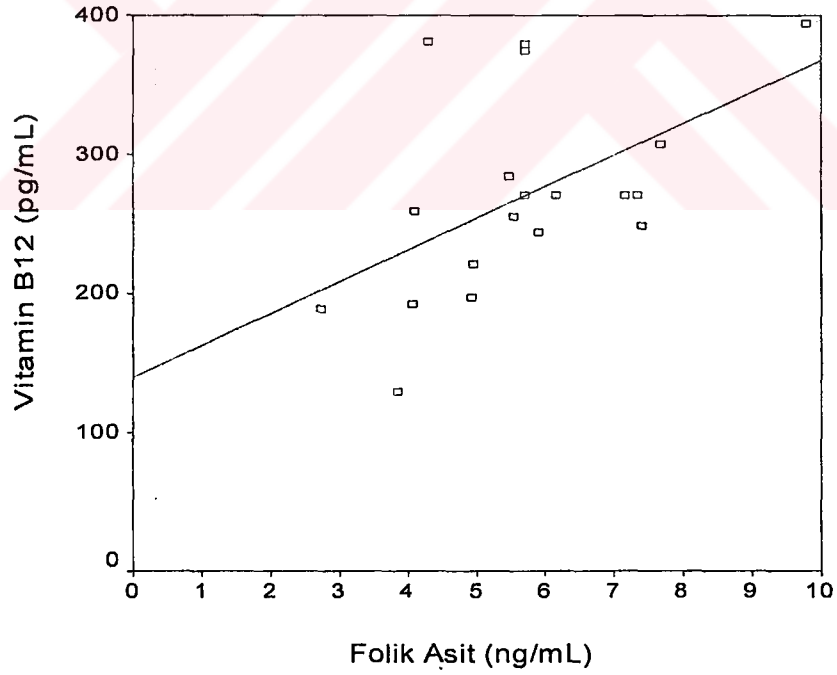
Tablo 4 : Kontrol Grubunda Biyokimyasal Parametreler Arası Korelasyon Tablosu

N	Homosistein		Nitrik Oksit		Folik Asit		B12 Vitamin		ICAM		PAI-1	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Homosistein (µmol/L)			-0,21	0,36	-0,11	0,64	0,06	0,88	-0,16	0,48	-0,13	0,56
Nitrik Oksit (µmol/L)	-0,21	0,36			0,09	0,69	0,14	0,53	0,30	0,18	0,46	0,03
Folik Asit (ng/mL)	-0,11	0,64	0,09	0,69			0,52	0,01	0,08	0,73	0,13	0,58
B12 Vitamin (pg/mL)	0,06	0,88	0,14	0,53	0,52	0,01			0,09	0,70	0,12	0,59
ICAM-1 (ng/mL)	-0,16	0,48	0,30	0,18	0,08	0,73	0,09	0,70			0,16	0,49
PAI (pg/mL)	-0,13	0,56	0,46	0,03	0,13	0,58	0,12	0,59	0,16	0,49		

Kontrol grubundaki biyokimyasal parametreler arasındaki testlerde PAİ değerleri ile Nitrik oksit düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu (r:0.464, P<0.05),(Şekil 9) ayrıca B12 vitamini ve Folik asit düzeyleri arasında da anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi (r:0.522 P<0.05), (Şekil 10). Diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı tesbit edildi (Tablo 4).



Şekil 9 : Kontrol grubu Nitrik oksit ile PAI-1 değerleri arasında korelasyon ($r:0,464$ $P<0.05$).



Şekil 10 : Kontrol grubu vitamin B12 ile Folik asit değerleri arasında korelasyon ($r:0.522$ $P<0.05$).

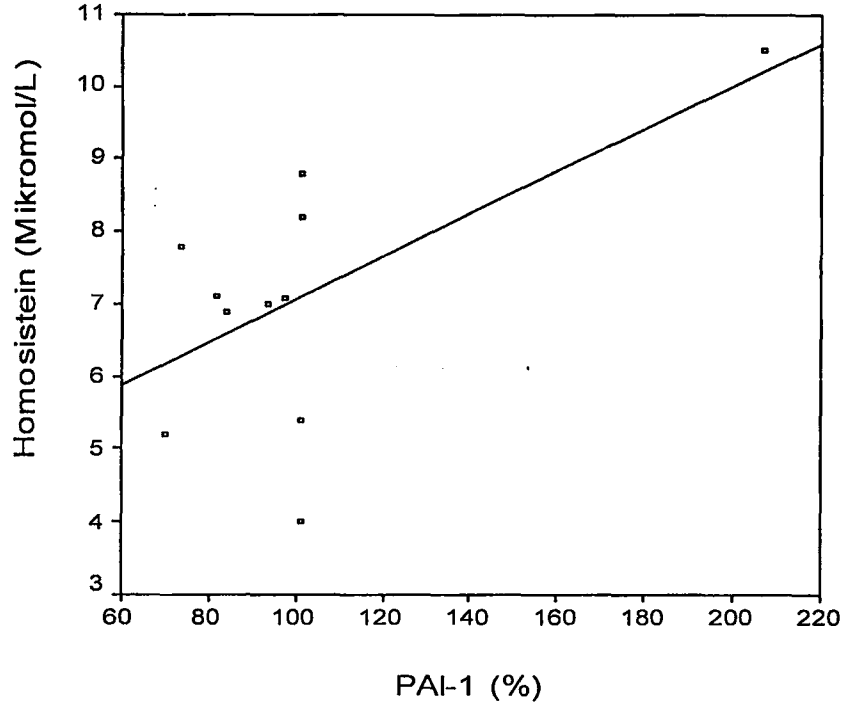
Tablo 5 :Aktif Behçet Hastalarındaki Biyokimyasal Parametreler Arası Korelasyon Tablosu

N	Homosistein		Nitrik Oksit		Folik Asit		B12 Vitamin		ICAM		PAI-1	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Homosistein (µmol/L)			-0,11	0,56	0,04	0,80	-0,27	0,15	-0,14	0,46	-0,10	0,58
Nitrik Oksit (µmol/L)	-0,11	0,56			0,10	0,58	-0,10	0,57	-0,01	0,94	0,04	0,80
Folik Asit (ng/mL)	0,04	0,80	0,10	0,58			0,02	0,91	-0,01	0,93	0,05	0,78
B12 Vitamin (pg/mL)	-0,27	0,15	-0,10	0,57	0,02	0,91			-0,04	0,80	-0,23	0,21
ICAM-1 (ng/mL)	-0,14	0,46	-0,01	0,94	-0,01	0,93	-0,04	0,80			0,06	0,73
PAI (pg/mL)	-0,10	0,58	0,04	0,80	0,05	0,78	-0,23	0,21	0,06	0,73		

Aktif Behçet hastalıklı olgularda ise yapılan korelasyon testlerinde parametreler arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı gözlemlendi (Tablo 5).

Tablo 6 :Pasif Behçet Hastalarındaki Biyokimyasal Parametreler Arası Korelasyon Tablosu

N	Homosistein		Nitrik Oksit		Folik Asit		B12 Vitamin		ICAM		PAI-1	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Homosistein (µmol/L)			-0,14	0,67	0,45	0,15	-0,11	0,73	0,11	0,74	0,60*	0,04
Nitrik Oksit (µmol/L)	-0,14	0,67			0,13	0,68	-0,39	0,22	0,50	0,88	-0,06	0,84
Folik Asit (ng/mL)	0,45	0,15	0,13	0,68			-0,47	0,14	-0,35	0,28	0,47	0,13
B12 Vitamini (pg/mL)	-0,11	0,73	-0,39	0,22	-0,47	0,14			-0,08	0,80	-0,44	0,17
ICAM-1 (ng/mL)	0,11	0,74	0,05	0,88	-0,35	0,28	-0,08	0,80			0,07	0,82
PAI (pg/mL)	0,60*	0,04	-0,06	0,84	0,47	0,13	-0,44	0,17	0,07	0,82		



Şekil 11 : Pasif Behçet hastalıklı grupta Homosistein ile PAİ-1 değerleri arasında korelasyon ($r: 0.608$, $P<0.05$).

Pasif Behçet hastalıklı olgularda homosistein ve PAİ düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde anlamlı bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($r: 0.608$, $P<0.05$), (Tablo 6, Şekil 11).

6. TARTIŞMA

İlk defa 1937 yılında bir Türk dermatologu olan Hulusi Behçet tarafından teşhis edilmiş olan hastalık, Uluslararası Tıp camiasında Behçet hastalığı olarak adlandırılmıştır (61). Genelde 30-40 yaşlarında ve çoğunlukla erkeklerde görülen Behçet hastalığına Türkiye başta olmak üzere Çin'e kadar uzanan İpek yolu üzerindeki ülke insanlarında diğer ülkelere nazaran daha sık rastlanmaktadır. Fakat yine de dünyanın her yerinde Behçet hastalığı görülmektedir. Akut atakt ve hafifleme periyotlarını kapsayan kronik bir iltihap tarafından karakterize edilen multisistem bir hastalık olan Behçet hastalığı bulaşıcı değildir (122).

Prevalansı yaklaşık 1/10000 civarında olan Behçet hastalığı görülme sıklığı ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda 8-37/10000 civarında bulunmuştur. Amerika, İngiltere gibi diğer dünya ülkelerinde bu hastalığın görülme sıklığı çok daha azdır. Her iki cinsten de görülmesine rağmen erkeklerde görülme sıklığı bayanlara göre daha fazladır. Bir veya daha fazla görülebilen haftalar ve aylar içinde tekrarlayan ağrılı oral aftlar Behçet hastalığının habercisi olabilir (12,14,47,107,125,143-145,157).

Behçet hastalığı başta ağızda aft, genital ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklit bulguları ile bir trisemptom kompleksi olarak tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın sadece bu üç bulgu ile sınırlı olmayıp eklem, akciğerler, vasküler ve santral sinir sistemlerini de tutabileceği gösterilmiştir (62). Daha sonra ilave olarak artrit, dermal infiltratlar veya vaskülit, menenjit, serebral veya sistemik vaskülit, arteriyel anevrizmalar, flebit ve gastrointestinal sistemde ülserasyonların da görülebileceği bildirilmiştir (79).

Behçet hastalığında görülen bu semptomlar hastalığın aktif veya pasif dönemlerinde değişmektedir. Çalışmamızda özellikle aft görülme sıklığı açısından bakıldığında artralji pasif dönemdeki Behçet'li grupta da görülmesine karşılık aktif Behçetli grupta anlamlı olarak daha sıklıkla oral ve genital aftlar gözlemlendi ($P<0.01$). Artrit ve akne ise pasif dönemde gözlenmezken aktif Behçetli dönemde anlamlı bir sıklıkta olduğu gözlemlendi. Aftların her iki dönemde görülmesine karşılık akne ve artrit pasif dönemde görülmesinin aktif dönemdeki, gerek stres gerekse inflamatuvar mediyatörlere ve vücuttaki savunma sisteminde kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Behçet hastalığında belirgin bir etyolojik neden kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik, immunolojik, hematolojik, viral ve bakteriyel etkenlerin yanı sıra çevresel faktörler ve kimyasal ajanlara karşı toksik cevaplarla ilgili etkenler suçlanmaktadır (38).

Behçet hastalığında gözlenen semptomlar ve hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan klinik seyir Behçet hastalığının temelde vasküler bulgular, arteriyel ve venöz sistemdeki çeşitli büyüklükteki damarları tutan multisistemik bir vaskulit olduğunu göstermektedir. Damarlarda meydana gelen vaskulite bağlı olarak, bölgesel olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu başlamaktadır. Bu bölgedeki açığa çıkan nötrofiller ve endotel tabakasında bulunan endotel hücreleri ve düz kas hücreleri de olaya katılmaktadır. Vaskülitte gelişen olaylar sırasında birtakım sitokinler de üretilir. IL-1, IFN- γ , TNF- α gibi nötrofiller, düz kas hücreleri ve vasküler endotel hücrelerinde ksantin oksidazı (XOS) indükleyerek NO yapımını artırabilir. Artmış olan NO ise direkt veya indirekt olarak süperoksit radikali ile girdiği reaksiyon sonucu peroksinitrit oluşturarak hücre ve

doku hasarını arttırıcı roller oynamaktadır. Behçet hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, biyopsilerde dokuda nötrofillerin görülmesi, hipopiyon ve ciltteki püstüler lezyonlarda steril abse oluşturan nötrofil infiltrasyonunun gözlenmesi nötrofil fonksiyonlarının bozukluğuna işaret etmektedir. Bu bozuklukta NO in önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Mulligan ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada, yine bir multisistemik vaskulit olan SLE hastalarında kontrol gruplarına göre serum NO düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu rapor etmektedirler. Ayrıca sistemik vaskulit ile seyreden bazı hastalıklarda da serum NO seviyelerinin artmış olduğu ve bu artışın hastalıkların aktiviteleri ile ilişkili olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir (103).

Sistemik bir vaskulit olan Behçet hastalığı ve NO değerleri üzerine Örem ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada ise 21 Behçet hastasında kontrole oranla düşük miktarlarda serum NO düzeyleri saptamışlardır (112).

Diğer çalışmalarda ise Behçet hastalarında serum NO değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği ve Behçet hastalığı ile aktivitesi arasında ilişkiler olduğu rapor edilmiştir (80,114).

Aktaş ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise atopik dermatitli hastalarda NO düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve NO un atopik dermatitin patogeneğinde önemli bir rolü olabileceğini göstermişlerdir (7).

Çalışmamızda da aktif ve pasif dönemlerdeki Behçet hastalarında serum NO düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı artışlar gösterdiğini saptadık ($P<0.01$). Ancak aktif grupta pasif gruba göre serum NO düzeyleri daha yüksek

olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunmadı. Bunun nedeninin pasif dönemdeki hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceğini, ayrıca pasif grupta aftlar görünmemekle birlikte bir inflamasyonun olduğunu, özellikle artralji ile ilişkili bir kısmi yükseklığe yol açtığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle bu konuda yapılmış olan ve çoğu ülkemizde yapılan yayınlar ile benzer bulgular göstermektedir.

Etyolojisinde bir çok etken olduğu ileri sürülen Behçet hastalığında; endotelde meydana gelen olaylar oldukça önemlidir. Çünkü endotel hücrelerinde vasküler hemostatik mekanizmaların; koagulasyon, fibrinolizis, trombosit aktivasyonu, vazomotor tonüs ve vasküler permeabilite üzerinde çok önemli rolü olduğu bilinmektedir.

Normalde endotel hücrelerden sentez edilen tPA, plazminojenin en önemli aktivatörüdür ve koagulasyon aktivasyonu ile endotelde tPA salınım artmakta ve fibrin birikimlerine engel olmaktadır. Endotel hücrelerinden sentez edilen tPA PAI tarafından inhibe edilmektedir. Dolayısı ile hasarlı endotel bölgesine yapışan trombositlerden açığa çıkan PAI fibrinolitik sistemde inhibitör rol oynamaktadır.

Çalışmamızda fibrinolitik sistem inhibitörü olan PAI düzeylerine bakıldığında endotel hasarı ile başlayan vaskülit sürecinde kontrol grubu ile kıyaslandığında aktif Behçetli grupta anlamlı düzeyde artış gösterdiği ($P<0.01$), pasif grup ile karşılaştırıldığında ise farklılık olmadığı gözlemlendi. Aktif grup ile pasif grup arasında da anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi. Bu yüzden vaskülit gelişimi sırasında endotel hücreleri tarafından doku tPA'nın yapımının azaldığı buna karşılık tPA'nın hızlı bir inhibitörü olan PAI'nin plazma seviyelerinin arttığı ve fibrinolitik aktivite bozukluğunun geliştiğini düşünmekteyiz. Bu artışın

özellikle aktif grupta belirgin olması, pasif grupta ise kontrol grubuna yakın olması meydana gelen vaskulit sürecinde akut alevlenmelerde ortaya çıkan ve trombositlerin rol oynamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Zira koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasındaki denge yavaş yavaş kurulmaya çalışılmaktadır.

Özoran ve ark. tarafından yapılan diğer çalışmalarda da Trombin inhibitörü olan AT III ün aktif Behçetli olgularda düşük olduğu, bu düşüklüğün hastalık aktivitesi sırasından aşırı kullanımı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca PAİ düzeyleri ve vWF gibi parametrelerin aktif Behçet'li gruplarda yüksek olduğu ve vasküler endotel hasarı ile trombositler kaynaklı olduğu rapor edilmiştir ki, bu bulgular bizim bulgularımız ile benzerlik göstermektedir.

Bütün bu bulgular Behçet hastalığı sırasında endotel hücre fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Ancak Behçet hastalığında endotel hücre hasarı ve açığa çıkan başka yapılarda bulunmakta ve hastalığın kliniği açısından önem arz etmektedir.

Doku travması ve endotel hasarı ile harekete geçen lökositlerin endotel üzerine yuvarlanarak sıkıca yapışmaları ve küçük kümeler oluşturduktan sonra endotel hücreleri arasında iltihabi bölgeye giderler. Enflamasyon bölgesindeki lokal makrofajlardan salınan IL-2 ve TNF- α gibi sitokinler ile uyarılan endotel hücresi sürecinde aktive olmuş lökositlerin P-selektin gibi yapılara bağlanmasına ve lökosit yüzeylerindeki beta interegrin ekspresyonuna ve özelliklerinde değişmeye yol açarak bu moleküllerin endotele bağlanmasını kolaylaştırırlar (94). Böylece lökositler ve beta interinler endotelde bulunan intrasellüler adezyon moleküllerine bağlanarak lökosit ile endotel arasında adezyonun gerçekleşmesini

sağlarlar (94). Böylece lökositler endotel hücreler arasından geçerek dokulara geçer ve enflamasyon bölgesine ulaşırlar. Küçük ve büyük her tür damarda tutulma ile kendini gösteren ve sistemik bir vaskulit olan Behçet hastalığında bu yüzden intrasellüler adezyon moleküllerindeki değişiklikler bu açıdan oldukça önemlidir. Normal nötrofiller ve insan umbilikal veninden elde edilen normal endotel hücreleri Behçetli serum içinde konulduğunda, nötrofillerin yüzeyinde LFA-1, endotel hücrelerinin yüzeyinde ise ICAM-1 molekülünün ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (52). Bu artışın sebebi Behçetli serumda yüksek miktarlarda bulunan sitokinlerdir. Mege ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, Behçet hastalarında monositlerin TNF- α ve IL-8 üretiminin artmış olduğunu göstermişlerdir (97). Diğer bir çalışmada ise, üveitli gözlerde, inflamasyon görülen bölgelerde TNF- α miktarının yükseldiği ve bu bölgelere yakın vasküler endotel hücreleri üzerinde ise yüksek miktarlarda ICAM-1 molekülünün tespit edildiği bildirilmiştir (81). Tüm bu bulgular bize, Behçet hastalarında ICAM-1 molekülünün endotel hücreleri tarafından ekspresyonunun, monositlerden salgılanan sitokinler tarafından gerçekleştirildiğini göstermektedir. Serum ICAM-1 düzeylerinin endotel hücrelerin primer fonksiyon bozukluğuna mı, inflamasyon sonucu oluşan hücre hasarına mı, yoksa endotel hücre aktivasyonuna mı bağlı olduğu henüz bilinmemektedir.

ICAM-1 molekülü Behçet hastalığına spesifik bir molekül değildir, değişik inflamatuvar hastalıklarda doku veya serumdaki düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (159). Bu sebeple Behçet hastalığının tanısı için uygun bir molekül değildir. Ancak bu molekül hastalığın şiddetine yani inflamatuvar aktivitenin derecesini göstermesi bakımından önemlidir.

Karakoç ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında üveitin aktif olduğu dönem ile üveitin tam remisyona girdiği dönemlere bakıldığında serum ICAM-1 düzeylerinde her iki dönemde de normal kontrollere göre anlamlı bir artış olduğu halde kendi aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (156). Aynı şekilde Behçet dışı üveitlerde de benzer sonuçlar bulunmuştur.

Seth ve ark. da yapmış oldukları bir çalışma sonucunda bu molekülün serum seviyesinin inflamasyonun şiddeti ile artış gösterdiğini bildirmektedirler (129).

Ayrıca Aydıntuğ ve ark. Behçet hastaları üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastaların, serumlarında sICAM-1 değerini normal kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve hastalığın aktif dönemim ile pasif dönemini karşılaştırdıklarında ise aktif Behçet hastalarında serum sICAM-1 seviyesini inaktif döneme göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (13).

Yapılan başka bir çalışma da aktif ve pasif dönemli Behçet hastalık gruplarında kontrol grubuna göre serum ICAM-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek olduğunu ve pasif dönem ile aktif dönem arasında anlamlı bir farklılık olmadığını rapor etmektedirler (141). Yapılan çalışmalarda Behçet hastalığında artmış olan serum ICAM-1 düzeylerinin inflamasyon şiddeti ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda da görüldüğü gibi bizim çalışmamızda da pasif Behçetli grupta serum ICAM-1 düzeylerinin aktif Behçet'li gruba göre anlamlı olmamakla beraber biraz daha yüksek olduğu da görülmektedir. Biz bu durumun Behçet hastalığı açısından inaktif dönemde olmasına rağmen hastalarda mevcut tam olarak net görülmeyen bir enflamasyondan kaynaklandığını

düşünmekteyiz. Zira Pasif dönemdeki Behçet'li hastalarımızda artralji gibi subklinik enflamasyon olduğu gözlenmektedir.

Yüksek düzeydeki homosistein konsantrasyonu koroner kalp hastalığının oluşumundaki etkenlerden biri olarak belirlenmiştir. Diabetes mellitus, hiperlipidemi, son dönem renal yetmezlik ve iltihabi bağırsak hastalıkları gibi durumlarda hiperhomosisteinemi gözlenmiştir (64,150).

Homosisteinin trombofilik olaylardaki etkisinin ortaya konmasından sonra benzer bir düşünceyle damar tutulumuyla beraber olan otoimmün hastalıklarda araştırılmıştır. Bu açıdan sistemik bir vaskulit olan ve özellikle damar endotelinde hasar ile birlikte hemostaz sistemindeki anormalliklerle birlikte koagülasyon ve fibrinolitik denge bozukluğu ile seyreden Behçet hastalığında kardiyovasküler sistem hastalıklarında bir risk faktörü olarak bilinen homosisteinin düzeylerindeki değişimlerinin irdelenmesi önemlidir. Bu açıdan bakıldığında vasküler trombozis ve endotel toksisitesi ile homosistein ilişkisi tam olarak anlaşılmakla beraber temelde vasküler matriks yapının bozulmasının koagülabilitedeki artış ve aterogenezis ile trombosit aktivasyonundaki artışın homosistein yüksekliği ile birlikte seyrettiği bir çok çalışmada değişik hastalıklarda bildirilmiştir.

Bu açıdan Behçet hastalığında atrombozis, vaskülit ve ileri dönemlerde körlüğe kadar giden olaylar sürecinde homosistein de önemli bir rol oynamaktadır. Daha önce yapılan bir çalışmadaki Behçetli hastalarda en yüksek plazma homosistein seviyesinin vasküler komplikasyon gelişimi olduğu bilinen olgularda saptandığı ve Behçet grubunda yüksek homosistein seviyesi olan olguların sayısı %21.2 iken, bu oran vasküler komplikasyonu olan grupta %60 seviyesinde olduğu, bu yüzden Behçet hastalarında görülen vasküler

komplasyonlarla homosistein arasında kuvvetli bir iliřki olduđu ileri sür÷lmektedir. Bu verilerden de anlařılacađı gibi homosistein daha çok damar endotelinde meydana gelen tromb÷s geliřimine yol ačan fizyopatolojik yollarda yer almaktadır.

Evereklioglu ve arkadaşları Behçet hastalarında endotelin-1, nitrik oksit ve homosistein düzeylerindeki artışın Behçet hastalığında birbirleri ile pozitif yönde korele olarak arttığı bildirmektedirler. Behçet hastalarında özellikle artmış olan homosistein düzeyleri ile birlikte vasküler endotelde bozulmayı da indirekt olarak gösteren ve okuler komplasyonlu Behçet hastalarında bu artışa nitrik oksit ve endotelin-1 düzeylerindeki artışın da eşlik ettiğini ve bu komplasyonun gelişimine katkıda bulunduğunu ileri sürmektedirler (41).

Korkmaz ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da Behçet sendromlu hastalar da vascular yapı ilişkisi açısından kontrol grubuna göre Behçetli hasta grubunda plazma homosistein düzeylerinde anlamlı bir yükseklik olduğu, ancak bu yükseklik ile vasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki saptayamadıklarını belirtmektedirler (81).

Chambers ve arkadaşları ise Behçet sendromlu hastalarda antioksidan C vitamini uygulanması ile bozulmuş olan endotelial fonksiyonların hızlı bir şekilde düzelme yoluna girdiği ve artmış olan oksidatif stres ürünlerinde azalma olduğunu rapor etmektedirler.

Çalışmamızda homosistein düzeylerinin özellikle aktif grupta hem kontrol grubuna göre hem de pasif dönem Behçetli gruba göre anlamlı olarak artış gösterdiği gözlendi ($p<0,001$). Pasif dönem Behçet hastalarında ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark olmadığı gözlendi. Folik asit düzeyleri de kontrol

grubu ve pasif dönem Behçet grubuna göre aktif grupta anlamlı olarak artış gösterirken; B12 vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre aktif Behçetli grupta anlamlı bir artış gösterirken pasif grupta ise düşüş olduğu gözlemlendi. Ancak bu düşüş anlamlı değildi. Bu veriler ışığında yapmış olduğumuz çalışmada Behçet hastalığının patogenezinde bir çok faktör rol oynarken özellikle homosistein, nitrik oksit düzeylerindeki artışın vasküler endotelyal yapının bozulmasında önemli bir rol oynayabileceği ve meydana gelen komplikasyonlara endotel ile ilişkili olarak gerek ICAM-1 düzeylerin ve trombositlerden kaynaklanan PAİ-1'inde katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca aktif ve pasif dönemlerdeki farklılıkların da aktivasyon dönemindeki gerek inflamasyon gerekse diğer oksidatif elemanların rol oynayabilmesi muhtemeldir.

Yaptığımız çalışma daha önce bu konuda yapılmış çalışmalara katkı sağlamakla birlikte, çalışmamızda aktif Behçet grubunda homosistein, nitrik oksit, B12 vitamini, folik asit ve PAİ değerleri kontrol ve pasif gruplara göre yüksek olduğu bu nedenle Behçet hastalığının tanı ve takibinde kullanılabilecek parametreler olabileceği, ancak rutin tetkiklere girebilmesi için daha yüksek vaka sayısı ile çalışmaların yapılmasıyla beraber bu sonuçların daha faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Accardo-Palumbo A, Triolo G, Carbone MC, Ferrante A, Ciccia F, Giardina E. Polymorphonuclear leukocyte myeloperoxidase levels in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (4): 495-498.
2. Adams DH, Hubscher SG, Shaw J, Rothelein R, Neuberger. Intercellular adhesion molecule 1 on liver allografts during rejection. *Lancet* 1989; 2:1122-1124.
3. Aitchisson R, Chu P, Cater DR, Harris RJ, Powell RJ. Defective fibrinolysis in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1989;48: 590-593.
4. Akhan O, Haliloğlu M, Özmen M. Diagnosis of enterobehçet's disease from a pseudo-kidney appearance in ultrasonography. *J C U* 1991;19 : 451-452.
5. Akoğlu T. Behçet hastalığı patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1997; 2: 80-86.
6. Aksu K, Turgan N, Oksel F *et al.* Hyperhomocysteinaemia in Behçet's disease. *Thromb Haemost* 2001;40:687-690.
7. Aktaş A, Erdem T, Akdeniz N, Keleş MS, Özdemir Ş. Atopik dermatit' de nitric oksit düzeyleri. XIV. Prof. Dr. A. Lütü Tat Sempozyumu Özet Kitapçığı 1999: 43.
8. Aktaş E, Deniz G. Behçet hastalığı ve NK sitotoksitesisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1999; 4(6): 296-300.
9. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J* 1994;7:1344-1353.
10. Archer S: Measurement of nitric oxide in biological mols. *FASEB J* 7: 349-360, 1993.
11. Arnold HL, Odom RB, James WD. Behçet's syndrome. In: *Andrew's diseases of the skin*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1990; 940-942.
12. Atmaca LS, İdil A, Batioğlu F. A descriptive study on Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scan* 1996; 74 (4): 403-406.
13. Aydınтуğ AO, Tokgöz G, Özoran K, Düzgün N, Gürler A, Tutkak H. Elevated levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 correlate with disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 1995; 15: 75-78.
14. Aytekin S, Harman M, Pınar ÖZ, Akdeniz S, Aktaş M, Derici M. Behçet hastalarında klinik belirtilerin sıklığı. 13. Prof. Lütü Tat Sempozyumu poster kitabı. Ankara 1997 ss 259-263.
15. Aytekin S, Tarlan N, Kalkanlı N, et al. Pyoderma gangrenosum in pregnancy *J Eur Acad dermatol* 16 (5): 546-548 SEP 2002
16. Ballal RS, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine: Update on a new risk factor. *Cleveland Clin J Med* 1997;64:543-549.
17. Bazzan M, Tamponi G, Gallo E, Stella S, Schinco PC, Panacchia A, Pileri A. Fibrinolytic imbalance in essential thrombocythemia. *Haemostasis* 1993;23:38-44.
18. Behçet's Disease. *Lancet* 1989; 1:761-762.

19. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluations of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology* 1999; 38(8): 728-733.
20. Bick RL, Ucar K. Hypercoagulability and thrombosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 1421-1431.
21. Bithell TC. Blood coagulation. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Lea and Febiger 1993: 566-601.
22. Bithell TC. Thrombosis and antithrombotic therapy. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*, Lea and Febiger 1993; 1515-1541.
23. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
24. Candan İ, Değer N, Erol Ç, Gürler A. Behçet hastalığında sol ventrikül fonksiyonları. *Türkiye klinikleri Behçet özel sayısı* 1985: 427-431.
25. Charteris LG, Champ C, Rosenthal AR, Lightman S. Behçet's Disease: Activated T lymphocytes in retinal perivasculitis. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 499-501.
26. Choen RA, Shepherd JT, Vanhoutte PM: Inhibitory role of the endothelium in the response of isolated coronary arteries to platelets, *Science* 221:273-4, 1983.
27. Cutaneous vasculitis in Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997 (1): 689-696.
28. De Vigneaud, V.E.: *Trial of research in Sulfur Chemistry and Metabolism. and Related Fields.*, Cornell University Press 1952,135-139.
29. Dilşen, N.: Behçet Hastalığı Tarihçesi. Behçet sayısı. (Derleyen) Dilşen, N., *Aktüel Tıp Dergisi* 2 (2), 62-65, 1997.
30. Dilsen N. History and development of Behcet's disease. *Rev Rhum (English Edition)* 1996;63(7-8): 512-519.
31. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoglu T, Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V, Ozgun S, Goral AJ, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 1995 Jan ;14(1):55-61.
32. Doğanavşargil, E., Keser, G.: Behçet Hastalığı. *Klinik Romatoloji. (Derleyenler) Gümüşdiş, G., Doğanavşargil, E., Ege Üniversitesi Yayınları, Deniz matbaası, 1999, 423-439.*
33. Duguid IGM, Boyd AW, Mandel TE. Adhesion molecules are expressed in the human retina and choroid. *Curr. Eye. Res* 1992; 11: 153-159.
34. Dündar SV. Behçet hastalığında endotel fonksiyon bozuklukları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2(2): 70-71.

35. Duzgun N, Ayaslioglu E, Tutkak H, Sahin M, Aydintug O, Olmez U. Plasma thrombomodulin levels in patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2003 May;23(3):130-133.
36. Ehrlich GE. Vasculitis in Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14(1):81-88.
37. Eldem B, Onur C, Özen S. Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophth Strab* 1998;35 (3) : 159-161.
38. Emmi L, Brugnolo F, Marchione T. Pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Ann Ital Med Int* 1997; 12 (1): 20-25.
39. Emsley AM, Jeremy JY, Gomes GN, Angelini GD, Plane F. Investigation of inhibitory effects of homocysteine and copper on nitric oxide-mediated relaxation of rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1999, 126:1034-1040.
40. Esin D, Gü. A, Hodara V, Jeddi-Tehrani M, Dilsen N, Konice M, Anderson R, Wigzell H. Peripheral blood Teell expansions in patients with Behçet's disease. *Rheumatology* 2001: 40 (8): 933.
41. Evereklioglu C, Er H, Cumurcu T, Türköz Y, Özerol E, Sahin K, Doganay S. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behcet's disease. Accepted for publication 2001.
42. Fam AG, Siminovitch KA, Carette S, From L. Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with disease. *Ann Rheum Dis* 1981; 40 (5): 509-512.
43. Feelish M, Noack EA: Correlation between nitric oxide formation during degradation of organic nitrates and activation of guanylate cyclase. *Eur J Pharmacol* 139: 19-30, 1983.
44. Fresko I, Yazıcı H, Bayramiçli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 619-620.
45. Galanti LM. Specificity of salivary thiocyanate as a marker of cigarette smoking is not affected by alimentary sources. *Clin Chem* 1997; 43: 184-185.
46. George MRK, Chan CC, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Ocular immunopathology of Behçet's disease. *Surv. Ophthalmol* 1997; 42: 157- 162.
47. Ghate JV, Jarizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40 (1): 1-18.
48. Gilhar A, Winterstein G, Turani H, Landau J, Etzioni A. Skin hyperreactivity response in Behçet' disease. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 547-552.
49. Golden BD, Goel A, Mitnick HJ. Behçet-type vasculopathy in a patient without the diagnostic features of Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1926-1930.
50. Grisham MB: Reactive Metabolites of Oxygen and Nitrogen in Biology and Medicine pp: 70-75, 1992.
51. Guttormsen AB, Ueland P, Nesthus I, Nygård O, Schneede J, Vollset SE, Refsum H. Determinants and plasma responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (40 mmol/liter): the Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest* 1996;98:2174-2183.

52. Gül A. Behçet hastalığının immünolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 76-78.
53. Gürler A. Behçet hastalığında tanı kriterleri ve klinik gözlemler. *Türkiye klinikleri Behçet özel sayısı* 1985: 403-409.
54. Gürler A, Boyat A. Behçet hastalığının immunopatogenezi. II. Ege Dermatoimmunoloji Sempozyum Kitabı. İzmir 1997. ss 29-38.
55. Hamuryudan V, Özdoğan H, Yazıcı H. Other forms of vasculitis and pseudovasculitis. *Billieres Clinical Rheumatology* 1997; 11: 335-355.
56. Hamzaoui K, Ayed K, Hamza M, Touraine JL. Natural killer cells in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1988; 71: 126-131.
57. Haznedaroglu E, Karaaslan Y, Buyukasik Y, Kosar A, Ozcebe O, Haznedaroglu C, Kirazli E, Dundar SV. Selectin adhesion molecules in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2000 Jan;59(1):61-63.
58. Helm TN, Camisa C, Allen C, Lowder C. Clinical features of Behçet's Disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 30-34.
59. Henderson AH: Endothelium in control. *Br Heart J* 65: 116, 1991.
60. Herskovitz S, Lipton RB, Lantos G. Neuro-Behçet's disease. *Neurology* 1988; 38: 1714-1720.
61. Hopkins J, Tudhope GR (1973) Glutathione peroxidase in human red cells in health and disease. *Br J Haematol* 25: 563-575.
62. Huebner US, Knop J. Evidence for an endothelial cell dysfunction in association with Behçet's disease. *Thrombosis Research* 1984;34:277-285.
63. Iijima S, Otsuka F. Peripheral blood neutrophil rheology measured by micropore filtration reflects Behçet's disease activity well. *J Dermatol Sci* 1997; 15 (1): 44-58.
64. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
65. James DG. Behçet's syndrome. *N Eng J med* 1979; 301:431-432.
66. Jorizzo JL. Behçet's Disease. *Arch Dermatol* 1986; 122: 556-558.
67. Jorizzo JL: Behçet's Disease. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM; Austen KF (eds). Mc Graw Hill. New York 1993;2290-2294.
68. Jorizzo JL. Blood vessel-based inflammatory disorders. In: Moschella SL, Hurley HJ. *Dermatology*. Third ed. Philadelphia: WB. Saunders Company. 1992; 1: 441-464.
69. Kaklamani VG, Variopoulos G, Kaklamani PG. Behçet's disease. *Semin arthritis Rheum* 1998;27:197-217.
70. Kang SS, Zhou J, Wong PWK, Kowalisyn J, Strokosh G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of Methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet* 1988;43:414-421.
71. Kansu E, Sahin G, Sahin F, Sivri B, Sayek I, Batman F. Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behçet's disease. *Lancet* 1986 Nov 15;2(8516):1154.

72. Kari JA, Shah V, Dillion MJ. Behçet's disease in UK children: Clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001; 40(8): 993-998.
73. Kastner DL. Intermittant and Periodic Arthritic Syndromes in Arthritis and Allied Conditions. William J Kopman. Williams & Wilkins 13th edition. 1997 Pennsylvania pp 1291-1297.
74. Kawi MZA, Bohlega S, Bana M. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Neurology* 1991; 41: 405-408.
75. Keser G, Öksel F, Aksu K, Kabasakal Y, Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, Sin A. Serum Neopterin Levels in Levels in Behçet's Syndrome. *Clin Rheumatol* 2000;1 (1) :1-2.
76. Kharitonov VG: Kinetics of nitric oxide autoxidation in aqueous solution. *J. Biol Chem* 269 (8): 5881-5883. 1994.
77. Kızıltunç A, Akçay F, Başoğlu M, Keleş S, Avcı B, Altunbaş İ. Tavşanlarda serum antioksidan enzimler üzerine glutamin, alkol ve bazı stresor koşulların (hipoksi ve açlık) etkisi ve nitrik oksit seviyeleri. *Biyokimya Dergisi* 1997; 4: 5-12.
78. Knowles R: Nitric Oxide Synthases. *The Biochemist* pp: 3-6, 1993.
79. Koç Y, Güllü İ, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkancı F, Akkaya S, Telatar H, Zileli T. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 402-410.
80. Koçak M, Erbaş D, Karabulut AA, Öztürk G. Behçet's disease and nitric oxide production. *JEADVQ (abstract book)* 1999; 12(2): 171-172.
81. Korkmaz C, Bozan B, Kosar M, Sahin F, Gulbas Z. Is there an association of plasma homocysteine levels with vascular involvement in patients with Behçet's syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1996 (1): 689-696.
82. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, Weinberger A. Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol* 1998; 25(8): 1566-1569.
83. Krishnamurti C, Alving BM. Plasminogen activator inhibitor Type 1. *Semin Thromb Hemost* 1992; 18:67-80.
84. Lagman, L.J., Cole, D.E., Homocystein. *Crit.Review Clinical Lab.Sci* 36 (4) :365-406,1999.
85. Lang D, Hussain SA, Lewis MJ. Homocysteine inhibits endothelium-dependent relaxation in isolated aortic rings. *Br J Pharmacol* 1997. 120:145P.
86. Lau CS, McLaren M, Hanslip J, Kerr M, Belch JJF. Abnormal Plasma Fibrinolysis in patients with rheumatoid arthritis and impaired endothelial fibrinolytic response in those complicated by vasculitis. *Ann Rheum.Dis* 1993; 52:643-649.
87. Lee LA. Behçet disease. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20 (1): 53-57.
88. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR, Hesitad DD. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996, 98: 24-29.

89. Lewis MA, Priestly BL. Transient neonatal Behçet's disease. *Arch Dis Child* 1986; 61 (8):805-806.
90. Lie JT. Vascular involvement in Behçet's Disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 341-342.
91. Lightfoot RW Jr. Intermittent and periodic arthritic syndromes. In: McCarty DJ, Kopma WJ (eds). *Arthritis and allied conditions*. Lea and Febiger 1993:1121-1137.
92. Lindgren A, Brattström I, Norrving B, et al. Plasma Homocysteine in Acute and Convalescent Phases After Stroke. *Stroke* 1995;26:795-802.
93. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia. *J Clin Invest* 1996;98:5-7.
94. Lüscher TF: Endothelium-derived nitric oxide: the endogenous nitrovasodilator in the human cardiovascular system. *Eur Heart J* 12 (Supplement E): 2-11, 1991.
95. Main DM, Chamberlain AM. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Brit J Rheum* 1992;31 (11):767-770.
96. Mason JB, Miller JW. The effects of vitamins B12, B6 and folate on blood homocysteine levels. *Ann N Y Acad Sci* 1992 30:669:197-204.
97. Mege J, Dilşer N, Sanguedolse V, Gül A, Bongrand P, Reux H, Öcal L, İnanç M, Capo C. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial mediterranean fever and healthy subjects. *J. Rheumatol* 1993; 20: 1544-1549.
98. Melikoglu M, Altıparmak MR, Fresko I, Tunc R, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. A reappraisal of amyloidosis in Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2001 Feb;40(2):212-215.
99. Mizuki N, Ohno S, Sato T, Ishihara M, Miyata S, Nakamura S, Naruse T, Mizuki H, Tsuji K, Inoko H. Microsatellite polymorphism between the tumor necrosis factor and HLA-B genes in Behçet's disease. *Hum Immunol* 1995 Jun;43(2):129-135.
100. Mochizuki M. Immunotherapy for Behçet's disease. *Int Immunol* 1997; 14 (1):49-66.
101. Moncada S: Nitric oxide gas: mediator, modulator and pathophysiological entity. *J. Lab Clin Med* 120(2): 187-191, 1992.
102. Mullaney J, Collum LMT. Ocular vasculitis in Behçet's Disease. *Int Ophthalmol* 1985; 7. 183-191.
103. Mulligan MS, Moncada S, Ward PA. Protective effect of inhibitors of nitric oxide synthase in immune complex-induced vasculitis. *Br J Pharmacol* 1992; 107:1159-1162.
104. Murray RK. Muscle. In: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*. Twenty-fourth edition. Appleton&Lange 1996: 686-706.
105. Mussoni L, Pintucci G, Romano G, Benedetti FD, Massa M, Martini A. Decreased Fibrinolytic activity in Juvenile chorionic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 973-975.
106. Nathan C: Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J* 6: 3051-3064, 1994.
107. Nishiura K, Koteke S, Ichiishi A, Matsuda H. Familial occurrence of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1996; 40(2): 255-259.

108. Nussenblau RB, Whitcup SM, Palestine AG. Behçet's disease. In: Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice 1996: 334-353.
109. Nüssel F, Wegmüller H, Laseyras F, Posse S, Herschkowitz N, Huber P. Neuro-Behçet. Eur Neurol 1991; 31: 399-402.
110. O'Duffy JD. Vasculitis in Behçet's Disease. Rheum Dis Clin North Am 1990; 16: 423-431.
111. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. Arch Ophthalmol 1982 Sep; 100(9): 1455-1458.
112. Örem A, Vanizor B, Cimşit G, Kıran E, Değer O, Malkoç M. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. Dermatology 1999; 198: 33-36.
113. Özdemir Ö. Behçet hastalığında göz bulguları ve tedavisi. Türkiye klinikleri Behçet özel sayısı 1985: 410-413.
114. Özkan Ş, Kırkali G, Fetiln E, Gezer S, Soyal C. Nitric oxide in Behçet's disease. JEADVQ (abstract book) 1999; 12(2): 173.
115. Poele-Pothoff MT, van den Berg M, Frangen DG et al. Three different methods for the determination of total homocysteine in plasma. Ann Clin Biochem 1995; 32: 218-220.
116. Prasad K. Homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease. Int J angiology 1999; 8: 76-78.
117. Radomski NW et al: Endogenous nitric oxide inhibits platelet adhesion to vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. Br J Pharmacol 92: 639-46, 1987.
118. Radomski NW et al: Endogenous nitric oxide inhibits platelet adhesion to vascular endothelium. Lancet 11: 1057-1058, 1987.
119. Rigby AS, Chamberlain MA, Bhakta B. Behçet disease. Classification and assesment of rheumatic diseases. Bailliere Clin Rheum 1995; 9(2): 375-395.
120. Rota S, Bozkurt M, Alkibay T, Kocabeyoğlu Ö, Önder M. Behçet hastalığında otoantikolar. Lepa Mecmuası 1990; 21(2): 80-86.
121. Rowe A, Farrell AM, Buncer CB. Constitutive endothelial and inducible nitric oxide synthase in inflammatory dermatoses. Br J Dermatol 1997; 136: 18-23.
122. Sağlam K, Erikçi S, Sayal A (1995) Selenyum ve Glutasyon peroksidaz aktivitesi düzeylerinin iskemik kalp hastaları ile ilişkileri. GATA Bülteni 37:58-62.
123. Sağlam K, Yılmaz MI, Sağlam A, Ulgey M, Bulucu F, Baykal Y. Levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with Behçet's disease. Rheumatol Int 2002 Jan; 21(4): 146-8.
124. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. Monocyte activity in Behçet's disease. Br J Rheumatol 1996 May; 35(5): 424-429.
125. Sakane T. New perspective on Behçet's disease. Int Immunol 1997; 14 (1): 89-96.
126. Sakane T. New perspective on Behçet's disease. Int Rev Immunol 1997; 14(1): 89-96.
127. Sansbury JC, Jorizzo JL. Behçet's disease. Arc Dermatol 1986; 122: 556-558.

128. Saylan, T., Mat, C., Fresko, İ., Melikoğlu, M.: Behçet's Disease In The Middle East. *Clinic in Dermatology* 17:209-222,1999.
129. Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991;338:83-84.
130. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-2698.
131. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet's Disease *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 223-260.
132. Shimizu Y, Sakai M, Umemura Y, Ueda H. Expression of endothelial nitric oxide synthase in human eccrine clear cells. *Br J Dermatol* 1997; 136: 572-574.
133. Smillie DM, Main DM, Chamberlain AM. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Brit J Rheum* 1992;31 (11):767-770.
134. Stamler J, Mendelsohn ME, Amarante P et al:N-acetyl cysteine potentiates coronary inhibition by endothelium-derived relaxing factor. *Circ Res* 65: 789, 1989.
135. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J: Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 26:1898-1902, 1992.
136. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993, 91: 308-318.
137. Stefanovic-Racic M: Nitric oxide and arthritis. *Arthritis and Rheum* 36(8): 1036-1044, 1993.
138. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997, 95: 1119-1121.
139. Triolo G, Accardo-Palumbo A, Carbone MC, Ferrante A, Ciccia F, Giardina E. Polymorphonuclear leukocyte myeloperoxidase levels in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18 (4): 495-498.
140. Turkeri L, Akoğlu T. Behçet hastalığı patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2(2): 80-86.
141. Uchio E, Matsumoto T, Tanaka SI, Ohno S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-2 receptor in patients with Behçet's disease and Voght-Koyonagi-Harada's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 (2): 179-184.
142. Uzunalimoğlu Ö, Aydınтуğ O. Gastrointestinal sistemde Behçet hastalığı. *Türkiye klinikleri Behçet özel sayısı* 1985: 416-422.
143. Vaiopulos G, Sfrikakis PP, Hatzinikalou P, Stamatelos G, Kaklamanis P. Adamantiadis Behçet's disease in sisters. *Clin Rheum* 1996; 15 (4): 382-384.
144. Vaipulos G, Kaklamani VG, Kaklamanis PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27(4): 197-217.

145. Valante RM, Hall S, O'Duffy JD, Conn DL. Vasculitic Syndromes in Textbook of Rheumatology. Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, WB Saunders Company Fifth edition . Pennsylvania 1997. pp 1114-1116.
146. Vanhoutte PM, Shimokawa H: Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation* 80: 1, 1989.
147. Verdon CP, Burton BA, Prior RL. Sample pretreatment with nitrate reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase quantitatively reduces nitrate while avoiding interference by NADP+ when the Griess reaction is used to assay for nitrate. *Anal Biochem* 1995;224:502-508.
148. Yang Z, Stulz P, von Segesser L, Bauer E, Turina M, Lüscher TF: Different interactions of platelets with arterial and venous coronary bypass vessels. *Lancet* 337: 939-943, 1991.
149. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanlı M, Ülkü BY, Müftüoğlu AÜ. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-789.
150. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, Vol. 2, London: Mosby, 1998;26: 1-6.
151. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet Sendromu. *Dermatoloji Kitabı*. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. II. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1994 ss 393-399.
152. Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Altaç M, Özyazgan Y, Tüzün N, Müftüoğlu A. The arthritis of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 505-515.
153. Zaman AG, Edelsten C, Stanford MR, Graham EM, Ellis BA, Direskeneli H, D'cruz DP, Hughes GRV, Dumonde DC, Wallace GR. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) as a marker of disease relapse in idiopathic uveoretinitis. *Clin. Exp. Immunol* 1994; 95: 60-65.
154. Zelenski JL, Capraro JA, Holden D, Calabrese LH. Central nervous system vasculitis in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 217-220.
155. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997 Dec;38(6):411-22.
156. Karakoç M. Behçet ve Behçet dışı üveititlerde serum ICAM-1 düzeyinin araştırılması. Marmara Üni. Tıp Fak. Göz hast. Anabilim Dalı. İstanbul 1998.
157. Whallett AJ, Thuraijan G, Hamburger J, Palmer RG. Behçet's disease: A multidisciplinary approach to clinical care. *QJM* 2000; 93 (6): 385.
158. Whitcup SM, Chan CC, Li Q, Nussenblatt RB. Expression of cell adhesion molecules in posterior uveitis. *Arch. Ophthalmol* 1992; 110: 662-666.
159. William TJ, Arock-Mettinger E, Steurer M, Huber-Spitzy V *et al.* Circulating ICAM-1 levels in serum of uveitis patients. *Curr. Eye. Res.* 1992;11:161-166.

160. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung ASP, Chan LT, Sun YY, Sanderson JE, Metrewell C, Celermajer DS. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997, 96: 2542-2544.



8. ÖZGEÇMİŞ

Muammer BAHŞI, 08.03.1980 tarihinde Elazığ'da doğdu. İlkokulu, Elazığ Namık Kemal İlköğretim Okulu'nda okudu. Ortaokulu ve liseyi Elazığ Anadolu Lisesi'nde okudu. 1997 yılında Elazığ Balakgazi Lisesi'ne geçerek, 1998 yılında Elazığ Balakgazi Lisesi'nden mezun oldu.

Yine 1998 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümüne girdi ve lisans derecesini, 2002 yılında aldı. 2002 yılında aynı zamanda Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans eğitimine başladı.

Mayıs 2004'te Fırat Üniversitesi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği Bölümü'nde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen aynı görevi sürdürmektedir.