

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA PLASMA ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRE**  
**(EPC), VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF) VE MATRİKS**  
**METALLOPROTEİNAZ-9 (MMP 9) DÜZEYLERİ VE**  
**HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burak AKŞAN**

**TRABZON 2013**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA PLASMA ENDOTELYAL PROGENİTÖR HÜCRE**  
**(EPC), VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ (VEGF) VE MATRİKS**  
**METALLOPROTEİNAZ-9 (MMP 9) DÜZEYLERİ VE**  
**HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Burak AKŞAN**

**Tez Danışmanı**  
**Yrd. Doç. Dr. Deniz AKSU ARICA**

**TRABZON 2013**

## İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>II</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b> .....	<b>III</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>IV</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Behçet Hastalığı .....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Etiyopatogenez .....	4
2.1.4. Klinik Özellikler .....	8
2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	13
2.1.6. Tedavi .....	15
2.1.7. Prognoz .....	19
2.2. Endotelyal Progenitör Hücre .....	20
2.3. Vasküler endotelyal Büyüme Faktörü .....	21
2.4. Matriks Metalloproteinaz 9 .....	21
<b>3. MATERYAL ve METOD</b> .....	<b>22</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>37</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b> .....	<b>41</b>
<b>7. ÖZET</b> .....	<b>44</b>
<b>8. SUMMARY</b> .....	<b>45</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b> .....	<b>46</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>57</b>
<b>EK</b> .....	<b>58</b>

## TABLÖLAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Uluslararası BH çalışma grubu tanı kriterleri.....	14
<b>Tablo 2.</b> Çalışma grubunun antropometrik ve klinik özellikleri.....	22
<b>Tablo 3.</b> Behçet Hastalarının klinik özellikleri.....	27
<b>Tablo 4.</b> Behçet Hastalarının klinik aktivite özellikleri.....	29
<b>Tablo 5.</b> Sağlıklı kontrol grubu ve Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC(CD34+ CD133+KDR+), MMP-9 ve VEGF değerleri .....	31
<b>Tablo 6.</b> Behçet hastalarında CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF, sedimentasyon, c- reaktif protein değerleri ile aktif şikayet olup olmaması arasındaki ilişki .....	31
<b>Tablo 7.</b> Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC,MMP-9, VEGF, sedimentasyon, c-reaktif protein değerleri ile skor değeri arasındaki ilişki .....	32
<b>Tablo 8.</b> Göz tutulumu olan Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri ile göz tutulumu olmayan Behçet hastalarının aynı değerleri arasındaki ilişki.....	32
<b>Tablo 9.</b> Damar tutulumu olan Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri ile damar tutulumu olmayan Behçet hastalarının aynı değerleri arasındaki ilişki.....	33
<b>Tablo 10.</b> Behçet hastalarının tedavi durumlarıyla CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki.....	33
<b>Tablo 11.</b> Behçet hastalarında hastalık süresi ile CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki.....	34
<b>Tablo 12.</b> Behçet hastalarında sedimentasyon değerlerinin CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki .....	34
<b>Tablo 13.</b> Behçet hastalarında c-reaktif protein değerlerinin CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki .....	35
<b>Tablo 14.</b> Kadın ve erkek Behçet hastalarında CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki.....	35
<b>Tablo 15.</b> Kadın ve erkek sağlıklı kontrol hastalarında CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki .....	36

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ADA</b>	: Adenozin Deaminaz
<b>AZA</b>	: Azatiyoprin
<b>BH</b>	: Behçet Hastalığı
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu
<b>ECM</b>	: Ekstrasellüler Matriks
<b>EPC</b>	: Endotelyal Progenitör Hücre
<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GM-CSF</b>	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>HLA</b>	: Human Lökosit Antijen
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	: Hidrojen Peroksit
<b>HSV-1</b>	: Herpes simpleks virüs-1
<b>IŞP</b>	: Isı Şok Proteini
<b>KS</b>	: Kortikosteroid
<b>NSAİİ</b>	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
<b>MMP</b>	: Matriks Metalloproteinaz
<b>OH</b>	: Hidroksil
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer Lökosit
<b>RAS</b>	: Rekürren Aftöz Stomatit
<b>SOR</b>	: Serbest Oksijen Radikalleri
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>TM</b>	: Trombomodulin
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroze Edici Faktör
<b>VEGF</b>	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VWF</b>	: Von Willebrand Faktör

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH) 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan, kronik, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Başlangıçta tekrarlayan oral aftöz ülserasyonlar, genital ülserasyonlar ve üveit ile karakterize üçlü semptom birlikteliğinden oluşan bir tablo olarak tanımlanan BH, günümüzde mukokutanöz lezyonlar ve göz tutulumu dışında eklem, pulmoner, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak, vasküler ve nörolojik tutulumların da izlenebildiği, temel patolojisi vaskülit olan kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (2). BH tüm dünyada değişik prevalanslarda görülebilmektedir, Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde (Tarihi İpek Yolu) endemiktir (3). BH prevalansının en yüksek olduğu ülkelerden biri Türkiye'dir (4).

Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Birçok hipotez öne sürülmüştür. Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın viral, bakteriyel v.b. gibi çeşitli antijenlerle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıtla bağlı gelişmiş olduğu yönündedir (5). Vasküler tutulum BH'nin önemli bir komponentidir ve %9-40 oranında görülmektedir (1). BH'de endotel hücre hasarının ve patolojik aktivasyonunun da söz konusu olduğu gösterilmiştir (4).

Son on yıl içinde yapılan çalışmalar, hasarlı endotel tamirinin sadece o bölgedeki hücrelerle değil, aynı zamanda dolaşımdaki kemik iliği kaynaklı hücrelerin katkılarıyla da gerçekleştiğini göstermiştir (6). Vasküler endotelial yapıdaki hasarı onarmaya çalışan bu hücreler, Endotelial Progenitör Hücre (EPC) olarak isimlendirilir. Erken ve geç EPC olmak üzere başlıca iki tip EPC periferel kanda bulunmaktadır. EPC'ler kemik iliği kökenli olup, doku iskemisi gibi uyarıcılarla salgılanan büyüme faktörlerinin (Vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGF gibi) etkisiyle dolaşıma geçerler (7). VEGF güçlü bir anjiogenik büyüme faktörüdür ve insanda EPC mobilizasyonunu teşvik eder (8). VEGFR-1 ve VEGFR-2 gibi hematopoetik kök hücrelerden ve EPC'den eksprese edilen reseptörleri mevcuttur (9).

Ekstraselüler proteinalardan Matriks Metalloproteinaz (MMP) ailesinin en büyük üyesi olan MMP-9 kemik iliğinden EPC sirkülasyonu sırasındaki kaskatta rol oynar. MMP-9, sKitL üzerinden EPC'nin, kemik iliği durgun alanından, kemik iliği vasküler alanı olarak bilinen serbest proliferatif mikroçevreye geçişini sağlayarak, dolaşıma verilmeden önce asıl formuna çevrilmesini sağlar (10).

Dolaşımdaki EPC'ler, hasarlı endotelial alandaki adezyon molekülleri ve sitokinlerin etkisiyle, hasarlı alana tutunup olgunlaşırlar (11-13). İleri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi ve oksidan stres ile EPC sayı ve fonksiyonları arasında ters ilişki olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur (14).

Behçet hastalarında EPC, VEGF, MMP-9 verilerini inceleyen birkaç çalışma olmakla birlikte, bu çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişkilidir. Halen bu parametrelerin Behçet hastalarındaki değeri konusunda net bir fikir birliğine varılamamıştır.

Remisyon ve alevlenmelerle seyreden BH'de hastalık aktivitesinin değerlendirilebilmesine yönelik özgün kriterler bulunmamaktadır; hastalık takibi esas olarak klinik bulgulara dayanmaktadır. Hastalığın klinik aktivitesini gösterecek öncü laboratuvar belirteçlerine ihtiyaç vardır (15). Behçet hastalığı ile ilgili olarak Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve Biyokimya Anabilim Dalının ortak çalışmaları uzun yıllardır devam etmekte olup, literatüre bu anlamda birçok orijinal makale kazandırılmıştır (16-20).

Bu çalışmada; temel patolojisi vaskülit olan BH'da, plasma endotelial progenitör hücre düzeyleri ve bunun vasküler endotelial büyüme faktörü ve matriks metalloproteinaz 9 değerleri ile ilişkisi incelenerek hastalık aktivitesiyle bağlantısı değerlendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Behçet Hastalığı

#### 2.1.1. Tarihçe

BH ilk defa 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Dr.Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (21). 2450 yıl kadar önce Hipokrat'ın da BH'ye benzer klinik tabloları kendi yazılarında bildirdiği bilinmektedir (22). Hulusi Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan örnekler 1908'de Blüthe, 1923'te Planner ve Remenovskiy tarafından da bildirilmiştir (22). Shigita, Adamantiades ve Whitwell, üçlü (1924-1934) semptom kompleksine ek olarak flebit ve hidroartrozun da bulunabileceğini bildirmişlerdir (23).

Behçet öncesi olarak tanımlanan bu dönemdeki tüm araştırmacılar bu semptomların birlikteliğini ya tesadüfe bağlamışlar ya da tüberküloz, sifiliz, sepsis, stafilokok infeksiyonları ve alerjiye bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (22). İlk olarak Dr. Hulusi Behçet 21, 7 ve 3 yıl takip ettiği üç hastadaki bulguların yeni bir hastalık olabileceğini düşünmüş, bu görüşlerini 1937'de "*Dermatologische Wochenschrift*"de yayınlamış ve aynı yıl Paris'te Dermatoloji toplantısında sunmuştur. 1947'de Zürih Tıp Fakültesi'nden Prof. Mischner'in Uluslararası Cenevre Tıp Kongresi'nde yaptığı bir öneriyle Dr. Behçet'in bu buluşu "*Morbus Behçet*" olarak adlandırılmıştır (24).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Dünyanın her yerinde görülebilen BH'nin sıklığı, Japonya, Kore ve Çin gibi Uzak Doğu ülkeleri ile Türkiye, Yunanistan ve İran gibi Akdeniz bölgesi ve Orta Doğu ülkelerinin bulunduğu tarihi ipek yolu coğrafyasında belirgin bir artış göstermektedir (ipek yolu hastalığı).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 20-40 yaş arasındadır (25). Behçet Hastalığı nadiren çocuklarda da görülebilmektedir (26). Genç erişkinlerde özellikle genç erkeklerde ağır seyretmektedir (27). Behçet hastalığının ileri yaşlarda ortaya çıkması da oldukça



nadirdir (28). BH Türkiye ve Japonya kaynaklı çalışmalarda erkeklerde daha sık olarak bildirilmişse de, son yirmi yıl içindeki araştırmalar hastalığın neredeyse her iki cinsten eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir (21). Prevalansı Türkiye’de 80-420/100 000, Japonya’da 14-31/100 000, Kore’de 7.3/100 000, Kuzey Çin’de 14/100 000, Suudi Arabistan’da 20/100 000 olarak bildirilmiştir (29). BH’da ailevi vakalar da bildirilmiştir, ama net bir kalıtım şekli bulunamamıştır (30).

### 2.1.3. Etiyopatogenez

Behçet Hastalığı’nın etiopatogenezini henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır, ancak genetik olarak hastalığa duyarlı kişilerde, uygun çevresel faktörlerin etkisiyle immün sistemin tetiklendiği, bu süreçte endotel harabiyetinin oluştuğu ve klinik bulguların ortaya çıktığı kabul edilmektedir (4).

**a. Genetik Faktörler:** Behçet hastalığının özel bir coğrafi dağılım göstermesi, sınıf I HLA antijenleri ile birlikteliği ve ailesel birikimin olması (birinci derece akrabalar arasında birden fazla Behçet hastasının görülebilmesi) BH’nin patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (31,32). Genetik yatkınlık olmasına rağmen hastalık için belli bir kalıtsal geçiş gösterilememiştir (32). Çalışmalarda en anlamlı ilişki HLA B51 ile gösterilmiştir. 6. Kromozomda bulunan HLA-B51 ile Behçet Hastalığı arasındaki ilişki 1982 yılında gösterilmiştir (33, 34, 35, 36). Ancak HLAB51’in hastalık patogenezinde oynadığı rol belli değildir (37). Behçet hastalarının yaklaşık %60’ında saptanabilmektedir (38). HLA-B12 mukokutanöz form, HLA-B5, -DR7 oküler form, HLA-B27 eklem tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (39). HLA ilişkisine rağmen ailevi olguların seyrek görülmesi ve kalıtım şeklinin izah edilemeyişi yanında, HLA’nın bölgesel farklılıklar göstermesi nedeniyle etiopatogenezde genetik faktörlerin rolü tam olarak açıklanamamaktadır (40).

**b. İnfeksiyöz Ajanlar:** Tüm hastalıklarda olduğu gibi, BH’nin tetiklenme ve gelişmesinde de çevresel faktör olarak infeksiyöz ajanlar üzerinde durulmuştur (31). İlk olarak Hulusi Behçet, oral ve genital lezyonlardan gerçekleştirilen yayma preparatların, Giemsa ile boyanması sonucu gördüğü bazı cisimleri, inklüzyon cisimciklerine benzetmiş ve hastalığın gelişiminde virüsleri suçlamıştır (41). Özellikle Herpes simpleks virüs-1 (HSV-1) ile BH ilişkisi araştırılmış, HSV-1 genomu, antikoları ve immün kompleksleri Behçet hastalarında kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (5,42). Hastaların oral

ülserlerinden alınan biyopsilerde, virüse özgü DNA saptanmamıştır. Ancak tükürükte, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA'sı gösterilmiştir (38). BH'nin çoğunlukla oral mukozadan başlaması, patogeneze dikkatleri oral mikrobiyal flora üzerinde toplamıştır. Hastalar ile ilgili çeşitli gözlemler mikrobiyal ajanların hastalık patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (43).

Japon araştırmacılar tarafından BH ile Streptococcus spp. arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmalarda Behçet hastalarında Streptococcus spp'a bağlı tonsillit ve dental taşıyıcılık insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (44). Behçet hastalarında saptanan S.sanguis'le oral mukoza antijenleri arasında çapraz reaksiyon olduğu gösterilmiştir (45). BH'de streptokokkal antijenlerin nötrofil aktivasyonuna neden olarak hastalık aktivasyonuna yol açabilecekleri düşünülmektedir.

Günümüzde, bakterilerin etiolojide önemli oldukları ve BH'nin seyrinde tetikleyici olarak rol oynadıkları düşünülmektedir (46).

**c. Isı Şok Proteinleri:** Stres proteinleri olarak da adlandırılan ısı şoku proteinleri (İŞP), tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunan ve infeksiyon, travma, ısı, PUVA, UVB, hipoksi, ağır metal iyonları, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, nitrogen mustard, soğuk ve sitotoksik prostoglandinler tarafından indüklenebilen stresle ilişkili immünreaktif proteinlerdir (31,45,46). Behçet Hastalığı'nın etiopatogenezinde suçlanan bazı streptokokların 65-kDa İŞP içerdiğinin belirlenmesi, Behçet hastalarının serumlarında mikrobiyal 65-kDa İŞP'ye karşı IgG ve IgA tipi otoantikorların gösterilmesi ve mikrobiyal 65-kDa İŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa İŞP arasında çapraz reaksiyonun saptanması, İŞP'lerinin BH patogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir (1,4).

**d. İmmünolojik Faktörler:** Behçet Hastalığı'nda inflamasyonda görevli sitokinlerin düzeyleri özellikle hastalığın aktif dönemlerinde yüksek bulunmuştur (5). Proinflamatuvar mediyatörler olan IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'yı üreten Thelper(Th)-1 lenfositlerin de yüksek olduğu bildirilmiştir (4). Çalışmalarda, Th-2 lenfositleri ve bu hücrelerden salınan sitokinler genellikle düşük düzeyde saptanmıştır (34). Behçet hastalarında  $\gamma\delta$  T lenfositlerinin oranlarının arttığı, CD25, CD69 ve CD29 gibi aktivasyon belirteçlerini eksprese ettikleri, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 gibi sitokin ve kemokinleri salgıladıkları ve mukokutanöz lezyonlar ile ilişkili oldukları bildirilmiştir (4). Behçet Hastalığı'nda aktifleşen monositler IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve granülosit makrofaj koloni

stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi proinflamatuvar sitokinleri üretirler, başlıca nötrofiller yoluyla doku hasarına neden olan bu sitokinler, endotel hücreleri ile etkileşime girerek polimorfonükleer lökosit (PMNL) aktivasyonuna katkıda bulunurlar.

Özellikle lökositleri çektiği ve aktive ettiği bilinen major kemokin IL-8'in hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (4,46).

Behçet Hastalığı'nda gösterilen immünolojik bozukluklardan biri de nötrofil hiperaktivasyonudur (4). Nötrofillerin aktivasyonundaki artış hastalarda saptanan doku hasarından sorumlu tutulmaktadır (45). Antijen sunucu hücreler ve T hücrelerinden salınan sitokin ve kemokinler nötrofillerin aktivasyonuna yol açar (47). Nötrofil hiperaktivitesi, artmış kemotaksis, fagositoz, süperoksit yapımı ve hücre yüzeylerinde artmış oranda eksprese olan CD11a, CD10a ve CD14 ile gösterilmiştir (42).

**e. Endotelial hücreler, Nitrik Oksit:** Behçet Hastalığı'ndaki vasküler tutulum ve trombozun temelinde endotel hasarı ve endotel işlev bozukluğu bulunur (4). Endotel hücrelerinin, damar lümeninden geçen kanın prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik aktiviteler arasında dengeyi sağlama fonksiyonu vardır. Behçet hastalarında endotel kaynaklı von Willebrand Faktör (vWF), trombomodulin (TM) ve E-Selektin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu durum endotel hasarı ve/veya aktivasyonunun bir göstergesi olabilir (42). Endotel hücre disfonksiyonu vasküler geçirgenlik, lökosit migrasyonu ve trombozda önemli rol oynamaktadır (45). Nitrik oksit (NO) immünite ve inflamasyonun önemli bir mediyatörüdür ve trombosit adezyonunun inhibisyonu ve endotelial vazorelaksasyon gibi önemli fonksiyonları vardır (48). Yapılan çalışmalarda aktif Behçet hastalarının serum NO metabolitlerinin düzeylerinin, inaktif hastalara göre yüksek olduğu ve bu artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Vasküler endotelial büyüme faktörü endotele spesifik bir sitokindir, makrofajlar, aktive nötrofiller, monositler ve vasküler endotel hücreleri tarafından üretilir. Anjiogenez, endotele bağlı vazodilatasyon ve NO üretiminin stimülasyonunu sağlar (46).

**f. Oksidatif Stres, Antioksidatif Savunma:** Behçet Hastalığı'nda oksidan/antioksidan oranında bozulma söz konusudur (49). Oksidatif stres durumlarında artan serbest oksijen radikalleri (SOR) üretimi endotelial toksisite ve dolayısıyla da BH'nin doku lezyonlarının gelişmesine yol açar (50). Behçet hastalarında aşırı süperoksit anyon ( $O_2^-$ ) üretimi, adozin deaminaz aktivitesinde artış (ADA) ve hidrojen peroksidin

(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) indüklediği hidroksil radikal (OH) ile malondialdehit üretimi gösterilmiştir. Bu durum özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde olmak üzere, nötrofil aracılı immünite ve reaktif oksijen türlerinin miktarında artışı göstermektedir. Aktif Behçet hastalarının inaktiflere göre oksidatif strese daha eğilimli olduğu bilinmektedir (46). Ayrıca süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen serbest radikalleri temizleyen enzimlerin Behçet hastalarında azaldığı bildirilmiştir (51). Behçet hastalarının damar duvarında ADA, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO ile peroksinitrit anyon arasındaki etkileşimin antioksidan enzim depleksiyonuna, oksidatif lipid peroksidasyonuna ve bu nedenle bozulmuş oksidan/antioksidan dengesine neden olması olasıdır. Bu durum oksidatif stres olarak bilinen duruma yol açmaktadır (46).

**g. Endotel Disfonksiyonu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem:** Behçet hastalığındaki tromboza yatkınlığın temel nedeni immün yanıtta ikincil vasküler yatağın yüzey yapısının bozulması (endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu) olmakla birlikte, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerdeki bazı anormalliklerin de tromboz gelişimine katkısı olabileceği düşünülmektedir (31). Behçet hastalarında tespit edilen Von Willebrand factor (vWF) seviyelerindeki yükseklik, endotelin-1 ve E-selektin ekspresyonları ve prostaglandin-I<sub>2</sub> ve NO oluşumunun azalması endotel disfonksiyonunu düşündüren bulgulardır (24). Behçet Hastalığı'nın klinik özelliklerinden biri venöz ve arteriyel tromboz ve artmış kompensatuvar fibrinolitik süreç ile aktive olan hemostatik sistemdir. Genellikle bozulmuş fibrinoliz ile birlikte aşırı trombin oluşumu vardır (4). Hasarlanan endotel hücrelerinden salınan vasküler endotelyal hücre yüzey glikoproteini olan trombomodülünün plazma seviyelerinin arttığı ve bu seviyelerin hastalık aktivasyonu ile korele olduğu bildirilmiştir (52,53). Behçet Hastalığı'nda hipofibrinoliz ya da defektif fibrinoliz söz konusudur (54). Behçet hastalarında endotel fonksiyonu, koagülasyon ve fibrinoliz sistemini inceleyen çalışmalarda farklı düzeylerde dengesizlikler olduğu ortaya konulmuştur. Ancak BH'de immün yanıtla bağlı inflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyonunun, tromboza eğilimin major belirleyicisi olduğu, BH'ye spesifik başka bir bozukluğun olmadığı, sözü edilen faktörlerin çoğunun ikincil olarak ortaya çıktığı ve diğer benzer patolojilerde de izlendiği kabul edilmektedir (55,56).

**h. Otoimmünite:** Hastaların bir bölümünde damar duvarında depolanan immünkomplekslerin yanısıra dolaşan antikorların saptanması BH'nin otoimmün bir hastalık olabileceğini düşündürmüştür (38). Ancak otoimmün hastalıklarda sık görülen

Raynaud fenomeni, serozal tutulum, hemolitik anemi ve sekonder Sjögren Sendromu BH ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca Behçet hastalarında, otoimmün hastalıklarla ilişkisi olmayan HLA-B5'in sık olması ve B hücre hiperaktivitesinin bulunmaması otoimmün hastalık hipotezinden uzaklaştırmıştır (24).

Sonuç olarak, genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli faktörlerin etkisiyle bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği, hücresel ve humoral immunitede meydana gelen bozukluklar ve bunun sonucunda efektör mekanizmalarla gelişen immünolojik inflamasyon BH'nın patogenezinin sorumlu olarak kabul edilmektedir (57).

#### **2.1.4. Klinik Özellikler**

##### **Mukokutanöz Bulgular**

Deri ve mukoza belirtileri BH'nı karakterize eden en önemli bulgulardır. Bunlar hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan belirtilerdir (21).

**a. Oral Aftöz Ülserasyonlar.** Yılda en az üç kez tekrarlama özelliği gösteren oral ülserler BH için olmazsa olmaz bir tanı kriteridir. Oral ülserler genellikle hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmakta ve hastalığın sistemik semptomları ortaya çıkana kadar yıllarca tek bulgu olarak kalabilmektedir (58, 59). Hemen her hastada bulunmakla birlikte, bu belirtiyi hiç göstermeksizin, hastalığın diğer bulgularını gösteren olgular da bildirilmiştir (60).

Oral aftlar, yuvarlak veya oval, etrafı eritemli bir hale ile çevrili, üzeri sarı-beyaz renkte bir psödomembran ile örtülü yüzeysel ülserasyon şeklinde görülür (2). Genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi ağız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine yerleşirler. Ağrı en önemli semptomdur ve zaman zaman beslenme güçlüğüne yol açabilir (21).

**Minör aftlar;** Hastalığın seyrinde en sık görülen tiptir. Tek ya da çok sayıda çapları 1 cm'den küçük (sıklıkla 3-6 mm) olan ve genellikle 1-2 hafta içinde skatris bırakmadan iyileşen yüzeysel ülserlerdir (21).

**Majör aftlar;** Görünüm olarak minör ülserlere benzemekle birlikte çapları 1 cm'den büyük olup, 10-40 gün veya daha uzun sürede sikatris bırakarak iyileşirler (21).

**Herpetiform ülserler;** Klinik görünümleri nedeniyle bu ismi almışlardır. Sayıları 100'e ulaşan, 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbiriyle birleşme eğiliminde olan ülserlerdir. Nadir görülürler ve genellikle skar bırakmadan iyileşirler (26, 31, 57, 61).

**b. Genital Ülserler:** Genital ülserler olguların %72-94'ünde bulunur, morfolojik olarak oral ülserlere benzer ama sikatrisle iyileşir (58). Bu lezyonlar genellikle zımba ile delinmiş gibi yuvarlak veya oval görünümde, zemini gri-beyaz bir fibrin dokusuyla örtülü ve etrafında ödem ve endürasyonla karakterizedir (59). Genital ülserler kadınlarda vulvada ve labium majuslarda görülür. Erkeklerde genellikle skrotum ve peniste görülür. Perineye, anüs çevresine, gluteal bölgeye ve genitokrural kıvrımlara da yerleşebilirler (62).

**c. Deri Lezyonları:** Behçet hastalığının deri belirtileri büyük çeşitlilik gösterir. Bunlar arasında papülopüstüler lezyonlar, eritema nodosum benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir (21).

### **Papülopüstüler Lezyonlar**

Eritemli zeminde folikülit veya akne benzeri lezyonlarla karakterizedir, papül halinde başlayıp 24-48 saatte püstüle dönüşürler, püstülün çevresinde de eritemli bir halo bulunur (2). Sıklıkla alt ve üst ekstremitelerde yerleşmekle birlikte gövde, yüz ve boyunda da görülebilirler (63). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu, papülopüstüler ve akneiform lezyonları tanı kriteri olarak kabul etmektedir (64).

### **Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar**

Özellikle alt ekstremitelerde yerleşmekle beraber vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilirler. Birkac santimetre çapında, hafifçe kabarık, koyu kırmızı renkli ve ağrılı lezyonlardır. Yaklaşık 2 haftada geriler ve yerinde hiperpigmente bir alan kalır (36,65). Kadınlarda daha sık gözlenir (66). Diğer hastalıklardaki eritema nodosumlardan klinik ve histopatolojik olarak ayırt edilemezler (67).

## **Yüzeysel Tromboflebit**

Behçet hastalarının %30'unda vasküler tutulum gözlenmektedir. Koç ve ark. venöz sistemin daha sık tutulduğunu (%88) ve en sık gözlenen tutulum şeklinin ise yüzeysel tromboflebit (%47) olduğunu belirtmişlerdir (68). Eritemli, hassas ve lineer bir dizilim gösteren subkutan nodüler lezyonlar şeklinde görülürler. Özellikle erkek hastalarda sık gözlenir (21).

## **Ekstragenital Ülserasyonlar**

Deri tutulumunun bir diğer klinik görünümü olup hastaların % 3'ünde gözlendiği ve çocuk hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (69). Genital bölge dışında yerleşmiş, klinik görüntüsü oral afta benzeyen, ancak genital ülserasyon gibi skarlaşma eğilimi gösteren, histolojik olarak vaskülitik lezyonlardır (36). Bacaklar, inguinal bölge, koltuk altları, meme ve boyun gibi alanlara lokalize olabilir (69).

## **Sweet Sendromu Benzeri Lezyonlar**

Genellikle yüz ve ekstremitelerde lokalize, ağrılı, tekrarlayan inflamatuvar nodül ve plaklar şeklinde görülür (2,24).

Piyoderma gangrenozum benzeri, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpal purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, furonkül ve abseler diğer deri belirtileri arasında yer almaktadır (21).

**d. Paterji Testi Pozitifliği:** Minör travma sonrası derinin nonspesifik hiperreaktivitesi olarak tanımlanır (58). İlk kez 1937'de Blobner tarafından tanımlanmıştır (36). Paterji testinin klasik uygulama yöntemi, steril şartlar altında ön kol fleksör bölgesine 20 G'lik bir enjektör iğnesi ile en az 2 ayrı noktaya pikür uygulanması biçimindedir. Reaksiyon oluşabilmesi için iğnenin dermise kadar inmesi ve 45 derecelik açıyla uygulanması gerekmektedir (21). 24 saatte belirginleşip 48 saatte maksimum olan reaksiyonda önce eritemli bir halka ile çevrili, 1-2 mm'lik bir papül belirir. Öyle kalabildiği gibi, çoğu kez 1-5 mm'lik bir steril püstül haline döner (70). İndurasyonsuz eritem negatif olarak yorumlanır. Genellikle hastalığın aktif fazında pozitiftir, hastalık remisyona girdiğinde zayıf pozitif ya da negatif bulunabilir (2,24). Paterji reaksiyonu rekürren aftöz stomatit (RAS), idiyopatik eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, herpes genitalis,

eritema elavatum diutinum, Sweet sendromu, iridosiklit, romatoid artrit, spondiloartropati ve kronik miyelositer lösemi gibi hastalıklarda da oluşabileceğinden dolayı BH için patognomonik değildir (2,71).

Deri ve mukoza belirtileri BH'nın tanısını sağlayan, hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan semptomlardır, hastaların çoğunda ciddi organ tutulumundan önce ortaya çıkmaktadırlar. Bu nedenle deri ve mukoza belirtilerinin iyi değerlendirilmesi, hastalığın erken tanısı ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (59).

### **Sistemik Bulgular**

**Göz Tutulumu:** En önemli organ tutulumlarından biri olan göz tutulumu hastaların %30-70'inde görülür (72). Erkeklerde, genç erişkinlerde ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve daha hafiftir (67,73). Hastalığın başlangıcından itibaren 2-4 yıl içinde ortaya çıkar. %10-20 hastada başlangıç bulgusudur (58). Hastalığın gözdeki doğal seyri, alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir (67). Genellikle tek gözde ve ön segmentte olmaya eğilim gösterirken takip eden ataklarda çift taraflı tutulum ile birlikte arka göz segmenti ve vitreus kavitesi de tutulur. Klinik olarak ön üveit tutulumunda akut dönemde bulanık görme, göz etrafında ağrı, fotofobi, lakrimasyon, kronik dönemde yüzen cisimler görülmesi, kırmızı göz bulguları görülür. Arka segment tutulumunda görme keskinliğinde ağrısız azalma ve görme alanlarında beneklenme şikayetlerinden bahsedilir (74). Göz tutulumu bulunan hastaların ancak %10-20'sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur (67).

**Eklem Tutulumu:** BH tanı kriterleri arasında bulunmamasına rağmen artrit, oral ve genital ülserlerden sonra en sık görülen klinik bulgulardan birisidir (75,76). Hastaların 2/3'ünde görülür (72). Hastaların % 16,7'sinde eklem ağrıları ilk belirti olarak ortaya çıkmaktadır (66,77). Eklem tutulumu tek başına artralji ya da artrit şeklinde görülebilmektedir (67). En çok tutulan büyük eklemler diz ve ayak bileği eklemleridir. Bunları sırası ile el bileği ve dirsek izler (22,62). Asimetrik, noneroziv, steril, seronegatif oligoartrit şeklindedir, ancak simetrik poliartiküler tutulum da sıktır (29 ). Genelde birkaç aydan kısa sürelidir ve tekrarlama eğilimindedir (75). Nadir de olsa aylar boyunca sürebilir. Romatoid faktör genellikle negatiftir. Sinovyal sıvı incelemesinde nötrofiller



başta olmak üzere akut inflamatuvar değişiklikler gözlenmektedir (31) . Eroziv değişikliklere neden olmazlar (67).

**Nörolojik Tutulum:** Nörolojik tutulum BH'nin en ciddi ve yaşam kalitesini en çok düşüren klinik belirtisidir (78). Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu %5-10 oranda saptanmasına rağmen morbidite ve mortalitesi yüksektir (27). Erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha sıktır (79). Behçet hastalarında nörolojik tutulum olmaksızın en yaygın olarak görülen nörolojik semptom baş ağrısıdır (80). Nöro-Behçet parankimal ve non-parankimal tutulum olarak ikiye ayrılır. Parankimal tutulum, olguların %82'sini oluşturur ve kötü prognoz göstergesidir. En sık beyin sapı olmak üzere, bazal ganglionlar, diensefalik yapılar ve internal kapsül etkilenebilmektedir (81). Bu tutulumlara bağlı piramidal veya motor bulgular, kognitif değişiklikler, ataksi ve sfinkter kusurları hastalarda görülebilmektedir (78). Non-parankimal tutulum ise olguların % 18'ini oluşturur ve prognozu daha iyidir. Büyük arter tıkanmaları, anevrizma, hemoraji gibi vasküler tutulumlar ile karakterize olduğundan vasküler BH olarak da tanımlanabilir (81). Parankim dışı tutulumda, dural sinus trombozu sonucu gelişen artmış intrakranyal basınç en sık görülen tablodur. Baş ağrısı, papilla ödemi, bulantı, kusma sık görülür (78). Nörolojik tutulum görülen olgularda tromboflebit, akciğer ve gastrointestinal sistem tutulumları da yüksek oranlarda görülebilmektedir (82).

**Gastrointestinal Tutulum:** Behçet Hastalığı'nda ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanal tutulabilir (83). BH'ında gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir ve Japonya'da (%20) Türkiye'den çok daha sıktır (58). Hastalığın gastrointestinal sistem belirtileri karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı gibi şikayetlerden, terminal ileum başta olmak üzere sırasıyla çekum, çıkan kolon ve midede ülseratif lezyonlara kadar geniş bir yelpazeyi içermektedir (26). Gastrointestinal sistemde perforasyon, obstruksiyon, fistül, kanama gibi komplikasyonlar gelişebilir (84,85).

**Kardiyovasküler Tutulum:** Behçet hastalığında kardiyak tutulum nadirdir (72). Kardiyak tutulum, koroner arteritis, koroner arter anevrizmaları, endokardit, yineleyici ventriküler aritmiler, miyokardit, kapak yetersizlikleri, perikardit, endomiyokardiyal fibrozis, miyokard infarktüsü, kalp içi trombüsler, interatriyal ve ventriküler anevrizmalar ve kalp amiloidozu şeklinde olabilir (86,87). Vasküler tutulum ise hastalığın oldukça sık ve önemli komplikasyonlarından, tüm arter ve venlerin tutulumu ile giden sistemik vaskülit

tablosudur ve vaskülo-Behçet olarak da adlandırılır (36). Venöz ve arteriyel oklüzyonlar, arteriyel anevrizmalar şeklinde görülebilir. Venöz lezyonlar arteriyel lezyonlardan 7 kat daha fazla görülür (87). Vasküler tutulum, kötü prognoz kriterlerindedir (88). Venöz sistemde en sık görülen tutulum subkutan tromboflebit, ardından vena kava süperior ve inferior oklüzyonlarıdır. Kaval oklüzyonlar sonucu Budd-Chiari Sendromu gelişebilir. Derin ven trombozu (DVT) morbiditenin en fazla olduğu klinikidir (58,87). Arteriyel lezyonlar, en sık üst ve alt ekstremitelerin geniş arterlerine ait oklüzyon ve anevrizmalar şeklinde görülür. Aorttan sonra en sık tutulan arter olan pulmoner arter anevrizmaları kötü prognozlidir ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Behçet Hastalığı'nda pulmoner arter anevrizmasına sıklıkla DVT eşlik etse de pulmoner emboli nadirdir (87).

**Pulmoner Tutulum:** Behçet hastalığında pulmoner tutulum sıklığı %1-7,7 arasında değişmektedir. Pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi ile seyredebilmektedir (89). Behçet hastalığı pulmoner anevrizmaya yol açtığı bilinen tek vaskülitir. Pulmoner tutulum mortalitesi ortalama bir yılda %50'dir (90).

**Renal Tutulum:** Behçet hastalığında böbrek tutulumu seyrek (91). Glomerülo nefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit, ilaç tedavisine bağlı komplikasyonlar şeklinde görülebilir (89). Renal tutulum minimal değişiklik hastalığından hızla progresif glomerulonefrite kadar değişebilir (92).

**Diğer Belirtiler:** BH'nda seyrek olarak; epididimit, orşit, pulmoner fibrozis, amiloidoz, pankreatit, yüksek ateş, fazla terleme, bölgesel lenfadenopati de görülebilmektedir (67).

### 2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Behçet Hastalığı'nın patognomonik ya da sensitif bir laboratuvar testi ve histolojik bulgusu bulunmamaktadır. Bu nedenle tanı klinik bulgularla konur (46). Geliştirilen birçok tanı kriteri arasında en çok kullanılanı 1990 yılında Uluslararası BH Çalışma Grubu tarafından yayımlanan kriterlerdir (Tablo 1) (24, 46, 93).

**Tablo 1.** Uluslararası BH çalışma grubu tanı kriterleri

---

- 1. Tekrarlayan oral aftlar** bir yılda 3'ten fazla tekrarlayan doktor veya hasta tarafından tanımlanan minör, majör veya herpetiform ülserler ve izleyen iki kriter
- 2. Tekrarlayan genital ülserler** hasta veya doktor tarafından tanımlanan aftöz ülserasyon ya da skar
- 3. Göz lezyonları** oftalmolog tarafından tespit edilen anterior/posterior üveit, retinal vaskülit, vitreusda hücre varlığı
- 4. Deri lezyonları** hasta veya doktor tarafından tanımlanan eritema nodosum benzeri lezyonlar, psödofolikülit, papülopüstüler veya akneiform nodüller

#### **5. Pozitif paterji testi**

---

Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hafif derecede kronik hastalık anemisi, sedimentasyon ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği tespit edilebilmekle birlikte, bu bulgular klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermez. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir (67). Başlıca IgA olmak üzere serum immünglobülin düzeyleri yükselebilmektedir (94).

Etkilenen sistemlere ait bulgular tespit edilebilir. Böbrek tutulumu sık olmasa da proteinüri, mikroskopik hematüri uyarıcı olabilir. Nörolojik tutulumda Bilgisayarlı tomografide hipodens, Magnetik Rezonans incelemede hiperdens görünüm izlenebilir. Gastrointestinal sistemde endoskopide etrafı sağlam dokularla çevrili üzeri membranla kaplı ülserler tespit edilebilir. Toraks tomografisinde pulmoner arter anevrizması, parankimal değişiklikler izlenebilir (46,95).

BH'nın tüm organlardaki ortak histopatolojik bulgusu vaskülit ve trombozdur. En önemli histopatolojik değişiklik nötrofilik vasküler reaksiyon veya lökositoklastik vaskülitir. Eski lezyonlarda ise lenfositik vaskülite rastlanabilmektedir (26).

Ayırıcı tanıda; otoimmün büllöz deri hastalıkları, Stevens-Johnson Sendromu, Reiter Sendromu, sarkoidoz, Sweet Sendromu, sifiliz, herpes simpleks, İnsan immün

yetmezlik virüsü enfeksiyonları, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları, fiks ilaç erüpsiyonu, liken planus hatırlanmalıdır. Eklem tutulumunda ankilozan spondilit, juvenil romatoid artrit, nörolojik bulgular varlığında multiple skleroz düşünülmelidir (46,29).

### **2.1.6. Tedavi**

BH alevlenme ve remisyonlarla seyreden, ilerleyen yaşla birlikte şiddeti azalan bir hastalıktır. Tedavi semptomların şiddetine ve çeşitliliğine bağlı olarak değişmekle birlikte, tedavide amaç erken yaşlarda inflamasyonun baskılanmasıdır (31). Behçet hastalığında tedavi planlanırken dikkat edilmesi gereken ana noktalar, mukokütanöz lezyonları tedavi etmek, ağrıyı kontrol ederek fonksiyonel bozukluğu düzeltmek, aktif inflamasyonu kontrol altında tutmak, relapsların sayısı ve ağırlığını azaltmak ve hedef organ hasarını önlemektir (46, 96).

### **Mukokütanöz Belirtilerin Tedavisi**

Aftların lokal tedavisinde genellikle antiseptik gargaralar, triamsinolon içeren oral pastalar veya deksametazon gargaralar kullanılır. Major aftların tabanına 5-10 mg/ml triamsinolon asetonide injeksiyonu iyileşme süresini kısaltır (97). Benzer şekilde genital ülserasyonlar da topikal kortikosteroid tedavisine iyi cevap verir. Topikal sukralfat süspansiyonu aftöz ülserasyonlar için alternatif bir topikal tedavi seçeneğidir (58). Sükralfat dermal fibroblast proliferasyonu ve granülasyonu indükler, ülser dokuda koruyucu bariyer oluşturur. Sükralfat süspansiyonun oral ve genital ülserlerde iyileşme süresini kısalttığı, ağrıyı azalttığı tespit edilmiştir (5,98). Lidokain jel (%2), klorheksidin gargara, gümüş nitrat çubuğu, amleksanoks (%5), oral ülser tedavisinde kullanılan diğer topikal ajanlardır (100). 250 mg'lık tetrasiklin kapsülde, 5 ml su içinde eritilip 2 dk ağızda gargara yapılıp yutulması şeklinde günde 4 kez uygulanabilir (100).

Kolşisin nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etkisini gösterir (98). Kolşisin etkisi üzerine yapılan ilk plasebo kontrollü çalışma (101) ilacın sadece EN ve artralji üzerine etkili olduğunu düşündürse de, Yurdakul ve ark. tarafından yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, kolşisinin kadınlarda hem genital ülser, hem EN, hem de artrit üzerindeki etkisi kanıtlanmıştır (102). Günde 1-2 mg dozunda kullanıldığında genellikle iyi tolere edilir. Kolşisin tedavisine bağlı bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, oligospermi,

amenore veya dismenore, halsizlik ve saç dökülmesi gibi yan etkiler görülebilir. Granülositopeni, trombositopeni, aplastik anemi ise nadir görülen hematolojik yan etkileri arasında yer alır (58,99). Yapılan çalışmalarda kolşisinin, 1.2 MÜ benzatin penisilin ile birlikte kullanımının tek başına kullanımından daha etkili olduğu, bu kombinasyonun oral ve genital ülserler ve eritema nodosumun sıklık ve sürelerini azalttığı bildirilmiştir (5,24).

Sistemik kortikosteroidler hemen hemen tüm deri ve mukoza belirtilerinde etkilidir. Ancak bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozlarda kullanımı sakıncalı olmakta, üstelik hastalığın ataklarını ve gelişebilecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır (5).

Pentoksifilin, antiinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- $\alpha$ ) üretimini azaltan ve bu sitokinlerin nötrofiller üzerindeki etkilerini düzenleyen bir ajandır. Önerilen tedavi dozu 3x400 mg/gün'dür. Kolşisin ile birlikte kullanıldığında orogenital ülserlerde %50 oranında düzelme gözlemlendiği belirtilmiştir (104).

Dapson belirgin antiinflamatuvar özelliği olan anti-infektif bir ajandır. BH'nın özellikle mukokutanöz semptomlarının tedavisinde yararlıdır. Hemoliz, methemoglobinemi ve agranulositoza sebep olabilir (58).

Antihelmintik bir ilaç olan levamizol immünmodülatör etkisi nedeniyle kullanılmış ve mukokutanöz lezyonlarda faydalı bulunmuştur (5).

Thalidomide'in mukokutanöz lezyonlar üzerinde olumlu etkileri bildirilmekle birlikte, ciddi aksonal nöropati ve teratojenite etkisi nedeniyle kullanımı sınırlıdır (104).

Azatioprin, hücrel ve humoral immüneyi baskılayarak antiinflamatuvar etkisini gösterir. 2.5 mg/kg/gün dozunda, göz belirtileri ve artrit yanında oral ve genital ülserlerde etkilidir (5). Plasebo ile kıyaslandığında, azatiyoprinle erken tedavinin, BH'nın uzun dönem prognozuna da olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (58).

T lenfositlerden Interlökin-1 ve 2 yapımını inhibe ederek etki gösteren siklosporin A'nın 5 mg/kg günlük dozları, oral ve genital ülserleri azaltır, ayrıca eritema nodosum ve tromboflebitte de faydalı bulunmuştur. Üveit tedavisinde kullanılan en etkili ajanlardan bir tanesidir. Nefrotoksisite, hipertansiyon, nörolojik toksisite ve hirsutismus gibi önemli yan etkileri göz ardı edilmemelidir (97).

Interferon- $\alpha$ , antiviral ve immünmodölatör etkileri ile BH'de etkili olduğu düşünölen bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda oral ülserlerin sıklığı ve süresinde, genital ülser ve papölopüstöler lezyonların sıklığında azalma sağladığı, eritema nodosum ve tromboflebitte de yararlı olduğu bulunmuştur. Başlıca yan etkileri, lökopeni, grip benzeri semptomlar, bulantı, kusma, iştahsızlık, karaciğer enzimlerinde yükselme, psikiyatrik değişiklikler şeklinededir (5,98).

Tümör nekrozis faktör (TNF)-  $\alpha$  blokerlerinden etanercept ile yapılan 4 haftalık kontrollö bir çalışmada, haftada 2 kez 25 mg dozunda kullanılmış ve oral ülser, eritema nodosum benzeri lezyonlar ve papölopüstöler lezyonlar üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu etkisinin birinci haftadan itibaren başladığı ve paterji reaksiyonunu baskılamadığı belirtilmiştir (105).

İnfliximab ise 3-5-10 mg/kg dozunda infüzyonla kullanılmış, 1-2 infüzyondan sonra özellikle tromboflebit, papölopüstöler lezyonlar ve orogenital ülserlerde hızla iyileşme ve atak sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (106). TNF- $\alpha$  antagonistleri hastalığın hemen hemen tüm semptomlarını hızlı ve etkili bir şekilde baskılamaktadır, tedaviye dirençli olgularda yeni bir seçenektir (5).

Bir gastroprotektif ajan olan rebamipid ile yapılan kontrollö bir çalışmada (oral 300mg/gün 12-24 hafta) mukozal ülserlerin ağrısında ve sayısında belirgin azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (107).

Topikal kalsinorin inhibitörü takrolimus'un yapılan çalışmalarda genital ülserlerde güvenilir ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu, iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (108,109).

### **Sistemik Belirtilerin Tedavisi**

**Göz Tutulumunda Tedavi:** Göz tutulumunda atakların önlenmesi, inflamasyonun baskılanması, görme keskinliğinin korunması ve yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasından önce etkin tedaviye başlanması önemlidir. Göz tutulumu sadece hafif panüveit şeklinde olduğunda tek başına lokal kortikosteroidler yeterli olabilir (110). Topikal olarak kortikosteroidli göz damlaları, midriyatik ve sikloplejik ajanlarla birlikte anterior üveiti kontrol etmede kullanılır (5). Akut ve şiddetli, topikal tedaviye yanısız anterior üveit

ataklarında, posterior veya panüveit varlığında yüksek doz sistemik steroidler tercih edilir (46). Göz tutulumunda posterior segment etkilenmişse Azatiyoprin (AZA) ve sistemik kortikosteroid (KS) tercih edilebilir. AZA 2.5 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında görme keskinliğini korumada ve yeni atakları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Dirençli göz tutulumlarında siklosporin veya infliximab tedavisi, AZA ve KS ile kombine olarak kullanılabilir (111).

Etanercept, refrakter üveiti olan olgularda yararlı bulunmakla birlikte bu ilaçla ilgili yeterli veri yoktur (112).

Klorambusil, güçlü antiinflamatuvar etkinlik sağlar. Kortikosteroidlerle birlikte görsel prognoza faydası uzun sürelidir.

IFN- $\alpha$  refrakter üveiti olan olgularda umut vericidir (112).

**Eklemler Tutulumunda Tedavi:** BH'da artrit genellikle non-eroziv, kendi kendini sınırlayabilen, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile kolayca kontrol altına alınabilen bir klinik bulgudur. Sistemik steroidler de artrit tedavisinde kullanılabilir. (31,94). Yapılan kontrollü bir çalışmada kolşisinin hem erkek hem de kadınlarda artrit üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (102).

Nükseden ve dirençli artrit olgularında azatiyopirin ve salazopirin tercih edilmektedir (31, 94).

Ayrıca etanercept ve infliximab da BH artritinde etkili bulunmuştur (108).

**Vasküler Tutulumunda Tedavi:** Behçet hastalığında oluşan trombüslerin inflamasyona bağlı olarak damar lümenine oldukça sıkı tutunmuş olmalarından dolayı bu hastalarda derin ven trombozu sık görülmesine rağmen, bu trombüslerin pulmoner emboliye neden olmadığı belirtilmektedir. Bu açıdan özellikle pulmoner arter anevrizması şüphesi olduğunda ölümcül kanamalara yol açabileceğinden, BH'de tromboflebitin tedavisinde antikoagülasyon önerilmemekte hatta kontrendike olduğu vurgulanmaktadır. Tromboflebit tedavisinde immüsupresif ajanlar (azatioprin 2,5mg/kg/gün) ve aspirin kullanılmaktadır (110). BH'nin en ölümcül komplikasyonlarından olan pulmoner arter anevrizmalarında 1 gr metilprednizolon pulse ve 1 gr siklofosfamid tedavisi önerilir (24). Periferik arter anevrizmalarının tedavisinde genellikle cerrahi işlem gerekmektedir. Ancak

bypass greftlerinin uygulandığı tromboz ve anastomoz yerinde yaklaşık %30 oranında anevrizmalar tekrarlamaktadır (110).

**Nörolojik Tutulumda Tedavi:** Nöro-Behçetli olgularda tedavide yüksek doz steroid ve immünsupresyon yapan ajanlar kullanılmaktadır (31,36). Parankimal tutulumda sistemik kortikosteroidler, klorambusil, metotreksat ve azatioprin kullanılmıştır. Siklosporin nörolojik tutulumda alevlenmeye yol açabileceğinden kullanılmamalıdır (24,58).

Düşük doz haftalık metotreksat nöro Behçet tedavisinde etkili olabilmektedir (58).

**Gastrointestinal Tutulumda Tedavi:** Gastrointestinal tutulumun tedavisinde sulfasalazin, azatioprin ve steroid kullanımı etkilidir (110,113). Tedaviye dirençli olgularda infliksimab, talidomid, mezenterik artere prednizolon injeksiyonu, otolog hematopoetik kök hücre naklinin başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (97,110). Anevrizma, rüptür, intestinal perforasyon ve peritonit gibi ciddi gastrointestinal komplikasyonlarda cerrahi gerekebilmektedir (31,94).

İntravenöz immunglobulin, plazmaferez, total lenfoid irradiasyon ve transfer faktör de yaygın olmamakla birlikte Behçet hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır (90).

### **2.1.7. Prognoz**

Behçet hastalığında erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA-B51 pozitifliğinin kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir. Hastalıkta prognozu etkileyen en önemli faktörler göz, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum, derin ven trombozu veya anevrizma varlığıdır. Ayrıca hastaların uzun süreli ilaç kullanmalarına bağlı ilaç yan etkileri de prognozu önemli ölçüde etkilemektedir (15). Behçet Hastalığı'nın klinik gidişi oldukça değişkendir. Süperfisyel tromboflebit, göz lezyonları varlığı ve erkek cinsiyet sistemik damar tutulumu için risk faktörleridir.

Görme kaybı, meningoensefalit, hemoptizi, şiddetli artrit gibi ciddi klinik tablolar, hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Merkezi sinir sistemi tutulumu, pulmoner ve büyük damar tutulumu, barsak perforasyonu hayatı tehdit eden komplikasyonlardır (78,114).



## 2.2. Endotelyal Progenitör Hücre

Behçet hastalığı; vasküler endotelin kronik hasarlanması ve endotel fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. BH'de endotel hücre hasarının ve patolojik aktivasyonunun söz konusu olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (4). Endotel hasarına yanıt olarak endotelyal rejenerasyon için çeşitli tamir mekanizmaları devreye girmektedir. Matür endotel hücrelerinin rejeneratif kapasitesi sınırlıdır. Son on yıl içinde yapılan çalışmalar, hasarlı endotel tamirinin sadece o bölgedeki hücrelerle değil, aynı zamanda dolaşımdaki kemik iliği kaynaklı hücrelerin katkılarıyla da gerçekleştirildiğini göstermiş ve bu hücreler endotelyal progenitör hücre (EPC) olarak isimlendirilmiştir. Bu hücrelerin insanlardaki patofizyolojik rolü henüz açık değildir (115). Dolaşımdaki EPC'lere özellikle de bunların endotele integre olma fonksiyonu ve postnatal neovaskülarizasyondaki rollerine ilgi giderek artmaktadır (116). EPC'ler kemik iliği kökenli olup, doku iskemisi gibi uyarıcılarla salgılanan büyüme faktörlerinin (VEGF gibi) etkisiyle dolaşıma geçerler. Periferik kanda erken ve geç olmak üzere başlıca iki tip EPC bulunmaktadır (CD34+KDR+ ile CD34+CD133+KDR+).

Kemik iliğinden kaynaklanan EPC'ler gelişim süreci içinde farklı yapı gösterdiklerinden (hemangioblastlardan dolaşımdaki EPC'lere kadar değişen) EPC'leri değerlendirmek için tam spesifik belirteçler henüz yoktur. EPC'ler mononükleer hücrelerin bir alt grubu olarak değerlendirildiğinden, önce periferik kandan *in vitro* hücre kültürü izolasyon metodları geliştirilmiş ve bu kültürlerde koloni oluşturan yapılar değerlendirilmiştir. Daha sonra yine periferik kandan akım sitometri yöntemiyle çeşitli yüzey antijen belirteçleri kullanılarak EPC'ler sayılmıştır. Bu konuda yapılan yöntemsel çalışmalar sonucu günümüzde, akımsitometrisi yöntemiyle, CD34, CD133 ve KDR yüzey antijenlerini içeren EPC'lerin belirlenmesi, en çok kabul gören yöntemdir.

Dolaşımdaki EPC'ler hasarlı endotelyal alanda, adezyon molekülleri ve sitokinlerin etkisiyle hasarlı alana tutunup olgunlaşırlar (11,12,13). İleri yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara içimi ve oksidan stres ile EPC sayısı ve fonksiyonları arasında ters ilişki olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur (14). Risk faktörleri muhtemelen, EPC'nin mobilizasyonunu, hasarlı vasküler alana integrasyonunu ve anjiyogenik kapasitesini etkilemektedir. EPC disfonksiyonu yaşlanma ve apoptozla ilişkili olabileceği gibi kemik iliğindeki havuzun tükenmesiyle de ilişkili olabilir. *In vivo* ortamda anjiyogenik

sitokinlerin düzeyinin azalması da EPC mobilizasyonunun azalması ile ilişkili bulunmuştur. VEGF ve NO üretiminde yaşla birlikte azalma olduğu bildirilmiştir (117, 118).

Bu faktörler endotel hücrelerinin mobilizasyon, migrasyon, proliferasyon ve yaşam sürelerinde azalma olmasında sinerjistik etki göstermektedir (119, 120).

### **2.3. Vasküler endotelial Büyüme Faktörü**

VEGF, özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan çok yönlü bir büyüme faktörü ailesidir. Endotel hücresinin proliferasyonu, migrasyonu ve diferansiasyonunda rol oynar (121). VEGF, hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde vaskülogenez ve anjiogenez için önemlidir. Bu büyüme faktörünün, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynadığı, endotel hücrelerinin yaptığı bir çok fonksiyonda da gerekli olduğu görülmüştür. Bunlar embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, miyokard iskemisi, oküler neovasküler hastalıklar, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkları da kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardır (122).

VEGF güçlü bir anjiogenik büyüme faktörüdür ve insanda EPC mobilizasyonunu teşvik eder (8). VEGFR-1 ve VEGFR-2 gibi hemapoetik kök hücrelerden ve EPC'den eksprese edilen reseptörleri mevcuttur (9). VEGF'in biyolojik etkilerinin ortaya çıkması, ağırlıklı olarak vasküler endotelial hücrelerde eksprese olan VEGF reseptörü-2'ye bağlanmasıyla ilgili gibi görünmektedir (123).

### **2.4. Matriks Metalloproteinaz 9**

Matriks metalloproteinaz (MMP) ailesi, ekstrasellüler proteinazların önemli bir üyesidir. Ekstrasellüler matriksin (ECM) yıkımı başta olmak üzere birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rol oynamaktadır (124,125). MMP-9, MMP ailesinin en büyük üyesidir (126). MMP-9 kemik iliğinden EPC sirkülasyonu sırasındaki kaskatta rol oynar. Bunu da sKitL üzerinden EPC'nin kemik iliği durgun alanından, kemik iliği vasküler alanı olarak bilinen serbest proliferatif mikroçevreye geçişini sağlayarak, dolaşıma verilmeden önce asıl formuna çevrilmesini sağlayarak yapar (10).

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı işbirliği ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (1990) tanı kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı alan 54 Behçet hastası alınmıştır (24,46,93). Başvuru sırasında hastalığın aktivite durumları uluslararası kriterlere göre değerlendirilmiştir. Hastalık aktivitesi Behçet Hastalığı Anlık Aktivite formu (2006) ile skorlanmıştır (127), (Ek).

Kontrol grubu olarak, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan 28 sağlıklı birey alınmıştır.

Her hastadan başvuru sırasında kan alınmıştır. Biyokimya ve hematoloji laboratuvarlarında iki ana EPC fenotipi (CD34+KDR+ ve CD34+CD133+KDR+), VEGF ve MMP-9 değerleri çalışılmıştır.

**Biyokimyasal Parametre Analizleri:** VEGF ve MMP-9 değerleri için çalışmamıza katılmayı kabul eden, Behçet hastalığı tanısı almış hasta ve sağlıklı gönüllülerden bir gecelik açlığın ardından, poliklinikte 15 dakikalık dinlenme sonrası antekübital venden, vacutainer sistemi ile toplam 12 ml olmak üzere, plazma için EDTA'lı antikoagulanlı tüplere ve serum için antikoagülsüz vakumlu numune tüplerine kan alınmıştır.

Alınan kanlar 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiş, serum ve plazma kısımları ayrılarak, çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklanmıştır. Tüm analizler aynı gün tek çalışmada gerçekleştirilmiştir.

EPC değerleri için ise çalışmamıza katılmayı kabul eden, Behçet hastalığı tanısı almış hasta ve sağlıklı gönüllülerden bir gecelik açlığın ardından, poliklinikte 15 dakikalık dinlenme sonrası antekübital venden, vacutainer sistemi ile EDTA'lı antikoagulanlı tüplere 3 ml kan alınmıştır. Alınan örnekler kanın alındığı gün içerisinde değerlendirilmiştir.

### **Endotelyal Progenitör Hücre (EPC) Ölçümü**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Hematoloji laboratuvarında akım sitometri yöntemiyle değerlendirilmiştir. 100 mikrolitre EDTA'lı tam kan oda sıcaklığında antikorla [anti-CD133 mAb-PE (Miltenyi Biotec), anti-CD34 mAb-PC (Becman Coulter), VEGF/R3KDR-FITC (RD System) isotip kontrol] 10 dakika inkübe edilmiştir. Optilyse B aracılı eritrolizis işlemini takiben, örnekler yıkandıktan sonra 15 dakika FITC ve PE ile oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. İnkübasyonu takiben ortalama 100.000 hücreyi içerecek şekilde akım-sitometrik analiz gerçekleştirilmiştir. Lenfosit popülasyonu içerisinde yer alan EPC hücrelerini saptayabilmek için, hücrelerin forward ve sideward dağılımına göre lenfosit popülasyonu belirlenmiştir. Lenfosit popülasyonu içindeki CD34, KDR ve CD133 pozitifliğine sahip hücreler EPC olarak tanımlanmıştır. CD34+ ve KDR + hücreler erken EPC, CD34+, CD 133 +, KDR hücreler geç EPC olarak tanımlanmıştır.

### **Vasküler endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) Ölçümü**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi biyokimya laboratuvarında klasik ELİSA yöntemiyle değerlendirilmiştir.

### **Matriks Metalloproteinaz-9 (MMP-9) Ölçümü**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi biyokimya laboratuvarında klasik ELİSA yöntemiyle değerlendirilmiştir.

**İstatistiksel Yöntemler:** CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri sağlıklı kontrol grubu-Behçet hastaları, göz tutulumu olan Behçet hastaları-göz tutulumu olmayan Behçet hastaları, damar tutulumu olan Behçet hastaları-damar tutulumu olmayan Behçet hastaları, tedavi alan Behçet hastaları-tedavi almayan Behçet hastaları, hastalık süresi, kadın Behçet hastaları-erkek Behçet hastaları, sağlıklı kontrol erkek-sağlıklı kontrol kadın grupları arasında ve sedimentasyon, c-reaktif protein değerleri ile direk olarak karşılaştırıldı. Ayrıca CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF, sedimentasyon, c-reaktif protein değerleri aktif şikayet var-aktif şikayet yok grupları arasında ve hastalık aktivite skor değeri ile ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Sağlıklı kontrol grubu ve Behçet hastalarının CD34+KDR+, MMP-9, VEGF parametrelerinin karşılaştırılmasında Student t Testi; EPC parametresinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, EPC, MMP-9, sedimentasyon parametrelerinin aktif şikayet mevcudiyetiyle karşılaştırılmasında Student t Testi; VEGF, CRP parametrelerinin aktif şikayet mevcudiyetiyle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, EPC, MMP-9, sedimentasyon parametrelerinin hastalık aktivite skorlarıyla karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Testi; VEGF ve CRP parametrelerinin hastalık aktivite skorlarıyla karşılaştırılmasında Spearman's rho Korelasyon Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, MMP-9 parametrelerinin göz tutulumu mevcudiyetiyle karşılaştırılmasında Student t Testi; EPC, VEGF parametrelerinin göz tutulumu mevcudiyetiyle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, MMP-9, EPC ve VEGF parametrelerinin damar tutulumu mevcudiyetiyle karşılaştırılmasında Student t Testi uygulanmıştır.

Behçet hastalarının tedavi durumlarıyla CD34+KDR+, EPC, MMP-9 değerlerinin karşılaştırılmasında Student t Testi; VEGF değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, MMP-9, VEGF parametrelerinin Behçet hastalık süresi ile karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Testi; EPC parametresinin Behçet hastalık süresiyle karşılaştırılmasında Spearman's rho Korelasyon Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, MMP-9, VEGF parametrelerinin sedimentasyon değerleri ile karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Testi; EPC parametresinin sedimentasyon değerleri ile karşılaştırılmasında Spearman's rho Korelasyon Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF parametrelerinin Behçet hastaları c-reaktif protein değerleri ile karşılaştırılmasında Spearman's rho Korelasyon Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, MMP-9, VEGF parametrelerinin kadın ve erkek Behçet hastaları arasında karşılaştırılmasında Student t Testi; EPC parametresinin kadın ve erkek Behçet

hastaları arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, MMP-9, VEGF, EPC parametrelerinin kadın ve erkek sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm Behçet hastalarının (n=54) yaş ortalaması 35,57±10,293 (14-58 yaş), iken sağlıklı kontrol grubunun (n=28) yaş ortalaması 35,68±7,508 (26-55 yaş) şeklindeydi. Tablo.2’de tüm çalışma grubunun klinik ve antropometrik özellikleri özetlenmiştir.

**Tablo 2.** Çalışma grubunun antropometrik ve klinik özellikleri

<b>Bulgular</b>	<b>Behçet Hastaları</b>	<b>Sağlıklı Kontrol Grubu</b>
Toplam vaka sayısı	54	28
Kadın	28	19
Erkek	26	9
K-E oranı	1,08	2,11
Yaş aralığı	14-58	26-55
Yaş ortalaması	35,57±10,293	35,68±7,508
Oral aft	54	-
Genital ülser	46	-
Göz tutulumu	32	-
E.Nodosum	33	-
Papülo-püstüler Erüpsiyon	36	-
Vasküler tutulum	13	-
Paterji T. Pozitifliği	13	-
Eklem tutulumu	4	-
NöroBehçet	1	-
GİS tutulumu	1	-
Epididimit-Orşit	1	-
Ortalama hastalık süresi	5,94 yıl	-

54 Behçet hastasının 28’i (%51,9) kadın, 26’sı (%48,1) erkek iken 28 sağlıklı kontrol grubunun 19’u (%68,9) kadın, 9’u (%32,1) erkekti. Kadın-erkek oranı Behçet hastalarında 1,08 iken sağlıklı kontrol grubunda 2,11 olarak saptandı.

Klinik bulgular; 54 Behçet hastasında oral aft (%100), 46 hastada (%85,2) genital ülser, 32 hastada (%59,3) göz tutulumu, 33 hastada (%61,1) eritema nodosum, 36 hastada

(%66,7) papülopüstüler erüpsiyon, 13 hastada (%24,1) vasküler tutulum (tromboflebit, DVT), 13 hastada (%24,1) paterji testi pozitifliği, 4 hastada (%7,4) eklem tutulumu, 1 hastada (%1,9) nörolojik tutulum, 1 hastada (%1,9) GİS tutulumu ve 1 hastada (%1,9) epididimit-orşit mevcuttu. Ortalama hastalık süresi 5,94 yıl olarak belirlendi. Behçet hastalarının klinik bulguları Tablo 3’te özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Behçet Hastalarının klinik özellikleri

HASTA NO	O.A	G.Ü	G.T	P.T	E.N	P.P.E	V.T	N.T	E.T	Gis.T	E.O
1.E.K	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
2.A.A	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
3.F.Y	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
4.M.S	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
5.O.A	+	+	--	-	+	+	-	-	-	-	-
6.F.K	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
7.M.K	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-
8.H.S	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
9.D.K	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
10.S.R	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
11.H.Ç	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
12.Ö.B	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	+
13.O.H	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
14.H.A	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
15.M.G.Ş	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
16.Ş.D	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
17.A.T	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-
18.F.B	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
19.R.T	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
20.E.Ö	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
21.Ş.E	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
22.P.A	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
23.A.K	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
24.N.C	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
25.M.N.D	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-
26.İ.K	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
27.K.K	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-



Tablo 3'ün devamı

HASTA NO	O.A	G.Ü	G.T	P.T	E.N	P.P.E	V.T	N.T	E.T	Gis.T	E.O
28.G.S	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
29.A.K	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-
30.S.D	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-
31.O.K	+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
32.S.A	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-
33.N.G	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
34.Ö.P	+	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-
35.E.M	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
36.N.Y	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
37.E.K	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
38.A.Ç	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-
39.T.K	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-
40.Ş.K	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
41.S.K	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-
42.H.Ö	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-
43.N.Ö	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-
44.N.E	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
45.D.Ş	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
46.Ü.K	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
47.K.B	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
48.Y.Ö	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-
49.F.K	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-
50.K.K	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-
51.S.U	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-
52.H.M	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
53.Ş.B	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-
54.M.K	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-

+: Klinik bulgu mevcut, -: Klinik bulgu mevcut değil, O.A: Oral aft, G.Ü: Genital ülser, G.T: Göz tutulumu, P.T: Paterji testi, E.N: Eritema nodozum, P.P.E: Papülo-püstüler erupsiyon benzeri lezyon, V.T: Vasküler tutulum, N.T: Nörolojik tutulum, E.T: Eklem tutulumu, Gis.T: Gastrointestinal sistem tutulumu, E.O: Epididimit-Orşit

Tüm Behçet hastalarının ‘Behçet Hastalığı anlık aktivite formu-2006’ (maksimum 12 puan) ile değerlendirilen skorları, aktif şikayet olup olmaması ve tedavi alıp almadıkları Tablo 4 ‘te özetlenmiştir (128).

**Tablo 4.** Behçet Hastalarının klinik aktivite özellikleri

HASTA NO	SKOR	TEDAVİ	AKTİF ŞİKAYET
1.E.K	0	+	-
2.A.A	4	+	+
3.F.Y	2	-	+
4.M.S	2	+	+
5.O.A	3	-	+
6.F.K	5	+	+
7.M.K	4	+	+
8.H.S	1	+	-
9.D.K	5	+	+
10.S.R	5	+	+
11.H.Ç	5	+	+
12.Ö.B	3	+	+
13.O.H	3	+	-
14.H.A	2	+	+
15.H.G.Ş	4	+	+
16.Ş.D	3	+	+
17.A.T	4	+	-
18.F.B	2	+	+
19.R.T	3	+	+
20.E.Ö	4	-	+
21.Ş.E	1	+	+
22.P.A	2	+	+
23.A.K	1	+	+
24.N.C	2	+	+
25.M.N.D	4	+	+
26.İ.K	2	-	+
27.K.K	2	+	+
28.G.S	0	+	-

29.A.K	3	+	+
30.S.D	3	+	-
31.O.K	0	-	-
32.S.A	3	+	+
33.N.G	1	+	-
34.Ö.P	3	+	+
35.E.M	5	+	+
36.N.Y	4	+	+
37.E.K	3	+	+
38.A.Ç	3	+	+
39.T.K	2	-	+
40.Ş.K	3	+	+
41.S.K	1	-	-
42.H.Ö	4	+	+
43.N.Ö	4	+	-
44.N.E	2	+	+
45.D.Ş	4	-	-
46.Ü.K	1	-	-
47.K.B	3	-	+
48.Y.Ö	2	-	+
49.F.K	4	-	+
50.K.K	6	+	+
51.S.U	5	+	-
52.H.M	2	+	+
53.Ş.B	1	+	+
54.M.K	2	+	-

---

**Tablo 5.** Sağlıklı kontrol grubu ve Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC(CD34+CD133+KDR+), MMP-9 ve VEGF değerleri

	<b>Sağlıklı Kontrol</b> <b>n:54</b>	<b>BH</b> <b>n:28</b>	<b>P</b>
CD34+KDR+	1,68 ±1,335	3,04±1,932	0,0005
EPC	1,50±1,291	2,54±1,712	0,013
MMP-9	351,44±194,5 ng/ml	619,1±292,3 ng/ml	0,0005
VEGF	276,14±201,8 pg/ml	393,7±275,46 pg/ml	0,048

CD34+KDR+, MMP-9, VEGF parametrelerinin karşılaştırılmasında Student t Testi; EPC parametresinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Behçet hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna oranla CD34+KDR+, MMP-9, VEGF, EPC seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik yönünde fark bulunmuştur (Sırasıyla P:0,0005 P:0,0005 P:0,048 P:0,013), (Tablo 5).

**Tablo 6.** Behçet hastalarında CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF, sedimentasyon, c-reaktif protein değerleri ile aktif şikayet olup olmaması arasındaki ilişki

	<b>Aktif şikayet var</b> <b>n:40</b>	<b>Aktif şikayet yok</b> <b>n:14</b>	<b>P</b>
CD34+KDR+,	3,08±2,043	2,93±1,6	0,810
EPC	2,55±1,853	2,50±1,3	0,926
MMP-9	632,7±308,3 ng/ml	580,3±246,99 ng/ml	0,569
VEGF	401,7±259,9 pg/ml	370,7±318,5 pg/ml	0,314
Sediment.	34,9 ±25,1 ( n:37)	35,3 ±16,1 (n:9)	0,963
CRP	0,82±1,1 ( n:37)	0,6 ±0,35 (n:9)	0,829

CD34+KDR+, EPC, MMP-9, sedimentasyon parametrelerinin aktif şikayet mevcudiyetiyle karşılaştırılmasında Student t Testi; VEGF, CRP parametrelerinin aktif şikayet mevcudiyetiyle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Tüm karşılaştırma parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (P:0,810 P:0,926 P=0,569 P:0,314 P: 0,963 P: 0,829 P:0,082), (Tablo 6).

**Tablo 7.** Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC,MMP-9, VEGF, sedimentasyon, c-reaktif protein değerleri ile skor değeri arasındaki ilişki

	<b>n:54</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
CD34+KDR+	3,04±1,932	0,030	0,829
EPC	2,54±1,712	0,007	0,957
MMP-9	619,1±292,3 ng/ml	0,008	0,951
VEGF	393,7±273,5 pg/ml	0,150	0,281
Sediment. (n:46)	35±23,4	0,083	0,583
CRP (n:46)	0,78±1	0,159	0,290
skor	2,76±1,45	-	-

CD34+KDR+, EPC, MMP-9, sedimentasyon parametrelerinin Behçet hasta skorlarıyla karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Testi; VEGF ve CRP parametrelerinin Behçet hasta skorlarıyla karşılaştırılmasında Spearman's rho Korelasyon Testi uygulanmıştır.

Tüm karşılaştırma parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (P:0,829 P=0,957 P:0,951 P:0,281 P:0,583 P:0,290), (Tablo 7).

**Tablo 8.** Göz tutulumu olan Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri ile göz tutulumu olmayan Behçet hastalarının aynı değerleri arasındaki ilişki

	<b>Göz tutulumu (+)</b>	<b>Göz tutulumu(-)</b>	<b>p</b>
	<b>n:32</b>	<b>n:22</b>	
CD34+KDR+	3,1±2,2	3±1,45	0,901
EPC	2,47±2	2,64±1,14	0,197
MMP-9	684,8±296,2	523,54±264,6	0,045
VEGF	380,2±320,9	413,4±189,7	0,081

CD34+KDR+, MMP-9 parametrelerinin göz tutulumu mevcudiyetiyle karşılaştırılmasında Student t Testi; EPC, VEGF parametrelerinin göz tutulumu mevcudiyetiyle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, EPC ile VEGF parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, göz tutulumu olan hastalarda MMP-9 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik bulunmuştur (P:0,901 P:0,197 P=0,045 P:0,081 ), (Tablo 8).

**Tablo 9.** Damar tutulumu olan Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri ile damar tutulumu olmayan Behçet hastalarının aynı değerleri arasındaki ilişki

	<b>Damar tutulumu (+) n:13</b>	<b>Damar tutulumu(-) n:41</b>	<b>p</b>
CD34+KDR+	3,23±1,96	2,98±1,9	0,682
EPC	2,6±1,6	2,51±1,8	0,852
MMP-9	607,4±210,4	622,8±316	0,842
VEGF	462,7±285	371,8±269,6	0,301

CD34+KDR+, MMP-9, EPC ve VEGF parametrelerinin damar tutulumu mevcudiyetiyle karşılaştırılmasında Student t Testi uygulanmıştır. Tüm karşılaştırma parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (P:0,682 P:0,852 P=0,842 P:0,301), (Tablo 9).

**Tablo 10.** Behçet hastalarının tedavi durumlarıyla CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki

	<b>Tedavi alan n:43</b>	<b>Tedavi almayan n:11</b>	<b>p</b>
CD34+KDR+	2,9±1,9	3,5±2,2	0,427
EPC	2,4±1,6	3,2±2	0,164
MMP-9	615,6±297,9	632,9±282,6	0,862
VEGF	394,7±293,9	390±183,2	0,472

Behçet hastalarının tedavi durumlarıyla CD34+KDR+, EPC, MMP-9 değerlerinin karşılaştırılmasında Student t Testi; VEGF değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Tüm karşılaştırma parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (P:0,427 P:0,164 P=0,862 P:0,472 ), (Tablo 10).

**Tablo 11.** Behçet hastalarında hastalık süresi ile CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki

	n:54	r	P
CD34+KDR+,	3±1,9	0,011	0,936
EPC	2,5±1,7	0,108	0,438
MMP-9	619,1±292,3	0,094	0,498
VEGF	393,7±273,5	0,042	0,763
Hastalık süresi	5,6±5,3	-	-

CD34+KDR+, MMP-9, VEGF parametrelerinin Behçet hastalık süresi ile karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Testi; EPC parametresinin Behçet hastalık süresiyle karşılaştırılmasında Spearman's rho Korelasyon Testi uygulanmıştır.

Tüm karşılaştırma parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (P:0,936 P=0,438 P:0,498 P:0,763), (Tablo 11).

**Tablo 12.** Behçet hastalarında sedimentasyon değerlerinin CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki

	n:54	r	P
CD34+KDR+	3±1,9	0,089	0,555
EPC	2,54±1,7	0,077	0,610
MMP-9	619,1±292,3	0,110	0,467
VEGF	393,7±273,5	0,240	0,109
Sediment. (n:46)	35±23,4	-	-

CD34+KDR+, MMP-9, VEGF parametrelerinin sedimentasyon değerleri ile karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon Testi; EPC parametresinin sedimentasyon değerleri ile karşılaştırılmasında Spearman's rho Korelasyon Testi uygulanmıştır. Tüm karşılaştırma parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (P:0,555 P=0,610 P:0,467 P:0,109), (Tablo 12).

**Tablo 13.** Behçet hastalarında c-reaktif protein değerlerinin CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki

	n:54	r	P
CD34+KDR+	3±1,9	0,091	0,549
EPC	2,54±1,7	0,011	0,942
MMP-9	619,1±292,3	0,369	0,012
VEGF	393,7±273,5	0,374	0,010
CRP (n:46)	0,78±1	-	-

CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF parametrelerinin Behçet hastaları c-reaktif protein değerleri ile karşılaştırılmasında Spearman's rho Korelasyon Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+, EPC parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken, MMP-9 ve VEGF parametreleri ile CRP değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu (P:0,549 P=0,942 P:0,012 P:0,010), (Tablo 13).

**Tablo 14.** Kadın ve erkek Behçet hastalarında CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki

	<b>Kadın n:28</b>	<b>Erkek n:26</b>	<b>P</b>
CD34+KDR+	2,4±1,5	3,8±2	0,006
EPC	1,86±1,1	3,27±1,9	0,007
MMP-9	570,98±305	670,9±274,35	0,213
VEGF	420,5±346,2	364,8±165,5	0,460

CD34+KDR+, MMP-9, VEGF parametrelerinin kadın ve erkek Behçet hastaları arasında karşılaştırılmasında Student t Testi; EPC parametresinin kadın ve erkek Behçet hastaları arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

CD34+KDR+ ve EPC değerlerinde erkek Behçet hastalarında kadın Behçet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik saptanırken MMP-9 ve VEGF parametrelerinde kadın ve erkek Behçet hastaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (P:0,006 P:0,007 P=0,213 P:0,460), (Tablo 14).



**Tablo 15.** Kadın ve erkek sağlıklı kontrol hastalarında CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki

	<b>Kadın n:19</b>	<b>Erkek n:9</b>	<b>P</b>
CD34+KDR+	1,84±1,3	1,33±1,5	0,323
EPC	1,7±1,25	1,1±1,3	0,221
MMP-9	337,5±166,8	380,9±252,2	0,902
VEGF	300,36±211,6	225±179,7	0,268

CD34+KDR+, MMP-9, VEGF, EPC parametrelerinin kadın ve erkek sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Tüm karşılaştırma parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (P:0,323 P:0,221 P=0,902 P:0,268 ), (Tablo 15).

## 5. TARTIŞMA

Temel patolojisi vaskülit olan BH'da, plasma endotelial progenitör hücre düzeyleri ve bunun vasküler endotelial büyüme faktörü ve matriks metalloproteinaz 9 değerleri ile ilişkisi incelenerek hastalık aktivitesiyle bağlantısı değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda Behçet hastalarında ölçülen CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur (Tablo 5).

Behçet hastaları aktif şikayet bulunup bulunmamasına göre gruplandırıldığında (Tablo 6) veya "Behçet Hastalığı Anlık Aktivite formu (2006)" dikkate alınarak skorlandırıldığında CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF, sedimentasyon ve CRP değerleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 7).

Alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreden, kronik, multisistemik bir vaskülit olarak kabul edilen BH'nin etiopatogenezi halen tam olarak bilinmemektedir (15). Günümüzde genetik olarak bu hastalığa duyarlı bir bireyde, uygun çevresel faktörlerin etkisiyle immün sistemin tetiklendiği, bu süreçte endotel harabiyetinin olduğu ve BH'nin klinik bulgularının ortaya çıktığı kabul edilmektedir (29,31). Endotel hücre disfonksiyonu, T lenfosit ve nötrofil aktivasyonu BH'nin belirgin özellikleridir. Behçet hastalarında TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur. Sitokin düzeylerindeki bu artışın nötrofil ve endotel hücre aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (128). Polimorfonükleer lökositler (PMNL) inflamatuvar süreçte ana rolü oynayan hücrelerdir. BH'da periferik kan ve deri lezyonlarında nötrofil fonksiyonlarının başta kemotaksi ve fagositoz olmak üzere arttığı gösterilmiştir (1). Damar duvarı ve perivasküler infiltrasyon sonucu oluşan vaskülit, venöz sistem ağırlıklı olmak üzere tüm vasküler yapıları tutarak hastalığa ait klinik bulguların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (129).

Behçet hastalığının spesifik laboratuvar inceleme bulgusu bulunmamaktadır. Bu yüzden dikkatli bir öykü alınması ve ayrıntılı yapılmış fizik muayene bulguları oldukça önemlidir. Önceki çalışmalarda hastalığın aktif fazını tanımlamada klinik bulgulara

sedimentasyon hızı ve CRP artışının eşlik etmesi dikkate alınırken, günümüzde bu parametrelerin her zaman hastalık aktivitesiyle paralellik göstermemesi nedeniyle, hastalık aktivasyon indeksleri ve total aktivasyon skorlarının kullanılmaya başlandığı gözlenmektedir. Behçet hastalığında halen hastalık aktivitesini tam olarak yansıtan bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır (130-132).

Endotelyal progenitör hücreler (EPC) ilk defa 1977 yılında Asahara ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır, birçok fizyolojik ve patolojik süreçte anjiogenez safhasında temel rol oynadığı gösterilmiştir (6, 133). Yeni damar oluşumunda bu kadar önemli role sahip olan endotelyal progenitör hücrelerin, damar hastalıklarında ne tip değişikliklere uğradığı da merak konusu olmuştur. Endotelyal progenitör hücre sayısında veya fonksiyonunda görülen sapmalar bir çok patolojiyle ilişkilendirilmiştir (134).

EPC ve Behçet hastalığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk araştırmalardan bir tanesi Fadini ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı çalışmadır. 30 Behçet hastası ve 27 sağlıklı kontrol grubunun verilerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada EPC'ler üç yüzey antijeninin; stemness markerları CD 34 ve CD 133 ve endotelyal marker KDR (tip 2 VEGF reseptörü) akım sitometrisi ile değerlendirilmesiyle tanımlanmış, CD34+KDR+ ve CD34+CD133+KDR+ EPC fenotiplerinin Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı izlenmiştir. Ayrıca EPC düzeyi ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon, CD34+KDR+ EPC fenotipi ile Behçet hastalığı aktivite skoru ve C-reaktif protein düzeyi arasında da pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir (135). Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi iki ana EPC fenotipi değerlendirilmiş, iki fenotip de Behçet hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüklük gösterse de, bu fenotiplerden birtanesinin (CD34+KDR+) hastalık aktivitesi ve CRP düzeyiyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmada bildirilen bu veriler kendi içinde çelişkilidir. Bizim çalışmamızda bu verilere ters olarak EPC düzeyinin Behçet hastalarında sağlıklı kontrol olgulara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastalık süresi, Behçet aktivite skoru, sedimentasyon ve CRP değerleri açısından da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda, daha önceki mevcut çalışmada ki bazı hastalık aktivitesi fazla hastalarda saptanan yüksek EPC değerleri ile korele bulgular elde edilmiştir. Ayrıca önceki çalışmada vurgulanan EPC ve hastalık skorunun tedaviyle değişebileceği savı, aktif şikayet mevcudiyeti ve tedavi alıp almamasına göre değerlendirilen hasta gruplarındaki değerler arasında anlamlı fark

saptanmamasıyla birlikte örtüşmemiştir. Bu çalışma ile birbaşka örtüşmeyen bulgu ise cinsiyet ile EPC seviyeleri arasındaki ilişkide izlendi. Önceki mevcut çalışmada kadın ve erkek cinsiyet karşılaştırıldığında kadınlarda izlenen daha yüksek EPC değerleri bizim çalışmamızda saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda erkek Behçet hastalarında kadın hastalarla karşılaştırıldığında her iki EPC fenotipi için anlamlı yükseklik izlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda aynı karşılaştırma yapıldığında kadın hastalarda daha yüksek değerler görülmesine rağmen anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Karşılaştırılan parametreler arasındaki bu çelişkiler göstermektedir ki daha fazla sayıda hasta grubunu içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ülkemizde Cafer ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı bir bildirimde trombozlu Behçet hastalarında endotelial progenitor hücre sayıları değerlendirilmiş. 11 trombozlu BH (ortalama yaş=44), 15 trombozu olmayan BH (ortalama yaş=33.6) ve 15 sağlıklı donör (ortalama yaş=37) çalışmaya dahil edilmiş. EPC oranları ortanca yüzde olarak değerlendirilmiş ve trombozlu BH'ları (%0.06), trombozu olmayan BH'ları (%0.06) ve sağlıklı kişiler (%0.1) arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış ( $p=0.24$ ), (136). Bizim çalışmamızda da vasküler tutulum olan ve olmayan hastalar arasında değerler açısından anlamlı fark bulunmadı, göz tutulumu ile de EPC değerleri açısından anlamlı bir ilişki gösterilmedi.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) vasküler endotelial hücreler için güçlü bir mitojenik faktördür ve endotel disfonksiyonu için önemli bir belirteç olarak kabul görmüştür. İnflamasyon VEGF üretimi için iyi bilinen bir uyarıcıdır ve proinflamatuvar sitokinler ile ekspresyonu indüklenir (137-139). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Behçet hastalığında VEGF düzeylerinin yükselmiş olduğu gösterilmiştir ve bu da hastalık patogenezinde sitokinlerin rolünü destekler niteliktedir (139-141).

Kamoun ve ark. tarafından 2008 yılında yayınlanan 135 Behçet hastası ve 157 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada VEGF düzeyi Behçet hastalığı olan olgularda belirgin olarak yüksek bulunmuştur ( $P < 0.01$ ), (142). Ülkemizde Çekmen ve ark. tarafından yapılan çok merkezli vaka kontrollü bir çalışmada 39 Behçet hastası ve yaş, cinsiyet, etnik köken uyumlu 15 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Hastalık aktivitesi belirlenirken hasta kabul anındaki "İnternasyonel çalışma grubu kriterleri"ne göre 5 major bulgunun 3 ünün bulunması laboratuvar testlerle

(sedimentasyon, akut faz reaktanları) birlikte değerlendirilerek 22 inaktif ve 17 aktif hasta belirlenmiş. Behçet hastalarında VEGF düzeyi kontrol grubuna oranla anlamlı oranda yüksek saptanmış. Aktif ve inaktif gruplar arasında da VEGF düzeyi yüksekliği açısından anlamlı fark saptanmış (140). 33 Behçet hastası ve 20 sağlıklı gönüllünün verilerini içeren ülkemizden yapılan bir başka çalışmada, klinik bulguların en az 2 tanesinin bulunup bulunmamasına göre hastalar aktif (19 hasta) ve inaktif (14 hasta) olarak iki ayrı grupta değerlendirilmiş. Behçet hastalarında VEGF düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken, hastalık süresi ile bu yükseklik ilişkili bulunulmamış. Aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında da benzer şekilde VEGF düzeylerinde yükseklik yönünde fark saptanmış (141). Bu çalışmalara karşın 2007 yılında yapılan 21 Behçet hastasını içeren bir çalışmada VEGF düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen anlamlı bulunulmamış (143). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde Behçet hastalarının VEGF değerlerinde kontrollere göre anlamlı derecede yükseklik saptandı, ancak hastalık aktivitesi, göz ve damar tutulumu açısından belirgin bir fark izlenmedi. Benzer şekilde çalışmamızda hastalık süresi, tedavi alıp almama ile VEGF değerleri karşılaştırılığında anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

Matriks metalloproteinazlar (MMP) kollagen, fibronectin ve laminin gibi ekstraselüler matriks bileşenlerini yıkan, çinko bağımlı bir endopeptidazdır. Corbel ve ark. tarafından substrat spesifikliğı, aminoasit benzerliğı, açığa çıkarılan benzer dizi modülleri göz önüne alınarak 6 grupta toplanmıştır; Kollajenazlar (MMP-1, -8, -13), jelatinazlar (MMP-2, -9), Stromelysinler (MMP-3, -10, -11), membran tipleri (MMP-14'ten -25'e), matrilysin (MMP-7) ve makrofaj metallo-elastaz (MMP-12), (144). MMP'ler arasında MMP-9 vasküler hastalıklarda üzerinde en çok çalışılan enzimlerden bir tanesidir ve kan örneklerinde vaskülitli hastalarda yüksek saptanmıştır (145-150).

2007 yılında Pay ve ark. sistemik ve vasküler tutulumlu aktif Behçet hastalarında serum MMP-9 değerlerini sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptamıştır (130). 58 Behçet hastasının ve 20 sağlıklı kontrol grubunun verilerinin incelendiğı çalışmada Behçet hastaları "Leeds aktivite skoru"na göre değerlendirilmiş. 5 ve üzeri skor aktif Behçet hastalığı kabul edilirken 5'in altı değerler inaktif Behçet hastalığı olarak kabul edilmiş. Hastalar ayrıca şikayetlerinin yaygınlığına göre muko-kutanöz grup ve sistemik grup olarak ayrılmış. Sistemik grup da kendi içinde okuler tutulum ve vasküler tutulum olarak ikiye ayrılmış. Serum MMP-9 değerleri aktif ve inaktif Behçet hastalarında sağlıklı kontrol

grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Ayrıca “Leeds aktivite skoru” ve aktif Behçet hastalarındaki serum MMP-9 değerleri arasında pozitif korelasyon izlenmiş. Serum MMP-9 değerleri sistemik şikayetleri olan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, mukokutanöz bulgular ile değerlendirilince ilişki bulunamamış. Bir başka karşılaştırmada serum MMP-9 değerleri vasküler grupta sağlıklı kontrol grubuna ve göz bulguları olan gruba göre anlamlı yüksek saptanırken, muko-kutanöz grupla ilişki elde edilememiş (130). Buna karşın Jong Lee ve ark. tarafından yapılan, 2010 yılında yayınlanan, 122 Behçet hastası ve 61 sağlıklı kontrol grubu içeren bir başka çalışmada iki grup arasında serum MMP-9 değerlerinde anlamlı fark izlenmemiş (151). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara benzer şekilde Behçet hastalarının MMP-9 değerlerinde kontrollere göre anlamlı derecede yükseklik saptandı, ancak hastalık aktivitesi ve damar tutulumu açısından belirgin bir fark izlenmedi, ancak göz tutulumu olan hastalarda ilginç olarak değerlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptandı. Çalışmamızda hastalık süresi, tedavi alıp almama ile MMP-9 değerleri karşılaştırılığında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Sedimentasyon ve CRP değerleri ile de anlamlı ilişki kurulamamıştır. Bir başka 2005 yılında yapılan 23 BH ve 20 sağlıklı kontrol grubunu içeren soluble E-selectin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada, E-selectin düzeylerinde Behçet hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik saptandı. Gene aynı çalışmada BH aktivitesi değerlendirilmesinde laboratuvar değerleri olarak kullanılan sedimentasyon ve CRP değerleri arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır (152).

Behçet Hastalığı’nda aktivasyon kriteri olarak kabul gören spesifik bir laboratuvar testi bulunmadığı için hastalığın patogenezini açıklamak için olduğu kadar aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla da pek çok çalışma yapılmıştır. Biz de bu çalışmamızda günümüzde sistemik bir vaskülit olarak değerlendirilen Behçet hastalarında; son zamanlarda iskemik ve inflamatuvar hastalıklarda tanısız bir belirteç olarak yeri çalışmalara konu olan CD34+KDR+, EPC, VEGF ve MMP-9 değerlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini inceledik.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda vasküler patolojilerin değerlendirilmesinde yer almaya başlayan EPC'nin, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, temel patolojisi vaskülit olan BH'nin aktivasyonunun belirlenmesindeki rolünü incelemeyi amaçladığımız çalışmamızda çeşitli dönemlerdeki 54 Behçet hastası ve 28 sağlıklı bireyde, vasküler hasarın belirteci olduğu öngörülen EPC, vaskülogenezde ve EPC mobilizasyonunda önemli parametre olan VEGF ve ekstraselüler matriksin düzenlenmesinde ve EPC' nin olgunlaşmasında önemli bir yeri olan MMP-9 düzeyleri çalışılmış ve bu parametrelerin seviyeleri hastalık aktivite skoru ile karşılaştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar;

1. Behçet hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna oranla CD34+KDR+, MMP-9, VEGF, EPC seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik izlenmiştir.
2. Behçet hastalarındaki CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerlerinin, hastaların aktif şikayeti olup olmaması ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
3. Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri ile hastalık aktivite skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.
4. Göz tutulumu olan Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC ve VEGF değerlerinde göz tutulumu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, MMP-9 değerlerinde göz tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik bulunmuştur.
5. Damar tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.
6. Tedavi alan ve almayan Behçet hastalarının CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
7. Behçet hastalarındaki hastalık süresi ile CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamamıştır.

8. Behçet hastalarının sedimentasyon değerleri ile CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Behçet hastalarının c-reaktif protein değerleri ile CD34+KDR+, EPC parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmazken, MMP-9 ve VEGF parametreleri ile CRP değerleri arasında pozitif anlamlı ilişki bulunmuştur.
9. Kadın ve erkek Behçet hastalarında CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde CD34+KDR+ ve EPC değerlerinde erkek Behçet hastalarında kadın Behçet hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik saptanırken, MMP-9 ve VEGF parametrelerinde kadın ve erkek Behçet hastaları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.
10. Kadın ve erkek sağlıklı kontrol hastalarında CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Behçet hastalığının aktif döneminde çok daha bariz hale gelen artmış inflamatuvar sürecin ve oksidan etkenlerin, hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Ancak halen BH'nin klinik seyrini belirlemede ve takip etmede genel olarak kabul görmüş bir parametre bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın sonuçları, literatürdeki daha önce yapılmış olan az sayıdaki çalışmalarla kıyaslandığında bazı farklı sonuçlar elde edilmesine ve hastalık aktivitesi ile net bir ilişki bulunamamasına rağmen, BH'lerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunan CD34+KDR+, EPC, MMP-9, VEGF düzeylerinin hastalığın aktivitesini belirlemede vaskülopatinin biyobelirteçleri olarak kullanılabileceğini düşündürerek daha fazla sayıda hasta gruplarını içeren geniş serili yeni çalışmaların hastalık sürecine ışık tutabileceği öngörülmüştür.



## 7. ÖZET

Bu çalışmada, temel patolojisi vaskülit olan Behçet Hastalığı'nda hastaların endotelial progenitör hücreleri (EPCs), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) seviyelerinin değerlendirilmesi ve bu parametrelerin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı konulan 54 Behçet hastası ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve ilaç kullanmayan 28 sağlıklı birey alınmıştır. Her Behçet hastasının başvuru sırasında hastalık aktivitesi Behçet Hastalığı Anlık Aktivite formu (2006) ile skorlanmıştır. Behçet hastalarında sağlıklı kontrol grubuna oranla EPCs (CD34+KDR+, CD34+CD133+KDR+), MMP-9 ve VEGF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik izlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Ancak Behçet hastalarında bu belirteçlerle hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Sadece MMP-9 değerlerinde, göz tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır.

Bu çalışmada, Behçet hastalarında saptanan EPCs, VEGF ve MMP-9 değerlerindeki yükseklik ile hastalık aktivitesi arasında belirgin bir ilişki gösterilemese de, bu değerlerde Behçet hastalarında kontrol grupla karşılaştırıldığında saptanan anlamlı yükseklik, Behçet hastalarında yükselmiş olan bu parametrelerin hastalığın aktivitesini belirlemede artmış vasküler hasarın bir biyobelirteci olarak kullanılabilceğini düşündürmekle beraber daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı, endotelial progenitör hücre, vasküler endotelial büyüme faktörü, matriks metalloproteinaz-9, aktivite belirteci

## 8. SUMMARY

Endothelial Progenitor Cell, Vascular Endothelial Growth Factor And Matrix Metalloproteinase 9 Levels In Patients With Behcet's Disease And It's Relationship With The Disease Activity

In this study, it was aimed to evaluate endothelial progenitor cells (EPCs), vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) levels in patients with Behcet's disease, whose essential pathology is vasculitis, and it's relationship with the disease activity.

54 patients with Behcet's disease who were diagnosed according to the criteria of International Study Group of Behçet's Disease and 28 healthy individuals who do not have any systemic disease and do not use any medication have been included into this study. Each Behcet patient's disease activity has been scored with The Behcet's disease current activity form (2006) at the admission, In patients with Behcet's disease compared to the healthy control group, it has been observed that EPCs (CD34+KDR+, CD34+CD133+KDR+), MMP-9 ve VEGF values increased in statistically significant levels ( $p < 0,05$ ). Nevertheless, any meaningful relations between these reagents and disease activity has not been identified in Behçet patients. In only MMP-9 values, elevated levels with statistically significant has been determined in the patients with eye involvement in proportion to the ones without it.

With these findings, the increased EPCs, VEGF ve MMP-9 values determined in patients with Behcet's disease has been thought as a promising progress for the markers needed in the active period of the disease, even if it can not be shown as a typical significant relation with disease activity in that study.

It has been thought that these elevated parameters in patients with Behcet disease will be able to be utilized as a biomarkers of elevated vascular damage for the determination of disease activity, although, much more studies are needed.

**Key words:** Behcet's Disease, Endothelial Progenitor Cell, Vascular Endothelial Growth Factor, Matrix Metalloproteinase 9, The Disease Activity

## 9. KAYNAKLAR

1. Öztaş P, Polat M, Gür G, Allı N. Behçet Hastalığı Etyopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006; 16 : 181-185.
2. Aktan Ş, İlknur T. Behçet Hastalığı Mukokutan Bulguları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3 (9): 15-20.
3. Christos C. Zouboulis. Adamantiades-Behçet Disease. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine 2008; 167: 1620-26.
4. Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan A.M. S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2009; 16 (3): 29-34.
5. Alpsyoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Yeni Kavramlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3 (9): 8-14.
6. Asahara T. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 1997; 275: 964-7.
7. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Magner M, Isner JM, Asahara T. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. Nat Med. 1999 ; 5 (4): 434-8.
8. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Gordon R, Tepper O, Gravereaux E, et al. Vascular endothelial growth factor (165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. Circ Res 2000; 86: 1198–202.
9. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor family genes: when did the three genes phylogenetically segregate? Biol Chem 2002; 383: 1573–9.
10. Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L et al. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. 2001; 7 (11), 1194–1201.
11. Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. 2000; 10: 858–64.
12. Duan H. LFA-1 and VLA-4 involved in human high proliferative potential-endothelial progenitor cells homing to ischemic tissue. Thromb Haemost 2006; 96: 807–15.
13. Wu Y. Essential role of ICAM-1/CD18 in mediating EPC recruitment, angiogenesis, and repair to the infarcted myocardium. Circ Res 2006; 99: 315–22.

14. Fadini GP. Endothelial progenitor cell in natural history of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007; 194: 46-54.
15. Bayazıt N, Yılmaz M, Oral B, Tokgöz N, Yücel A, Sarıcaoğlu H, Tunalı Ş. Behçet Hastalığında immunolojik aktivasyon belirteçleri. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2008; Cilt:2 Sayı:2 Haz. 34-38.
16. Değer O, Örem A, Akyol N, Bahadır S, Yıldırım S. Polymorphonuclear leukocyte elastase levels in patients with Behçet's disease. *Clin Chim Acta*. 1995; 236 (2): 129-34.
17. Örem A, Değer O, Memiş Ö, Bahadır S, Ovalı E, Çimşit G. Lip(a) Lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1995 ; 54 (9): 726-9.
18. Örem A, Vanızor B, Cimşit G, Kiran E, Değer O, Malkoç M. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999; 198 (1): 33-6.
19. Örem A, Değer O, Cimşit G, Karahan SC, Akyol N, Yıldırım S. Plasma Lipoprotein(a) and its relationship with disease activity in patients with Behçet's disease. *Eur J Clin Biochem*. 1995; 33 (8): 473-8.
20. Örem A, Cimşit G, Değer O, Vanızor B, Karahan SC. Autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999; 198(3): 243-6.
21. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37 (2): 92-99.
22. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*. Behçet Hastalığı sayısı 1997; 2: 62-65.
23. Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clinical Immunology* 2000 ; 96 (3): 174-86.
24. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V. Behçet Sendromu. 2008; 913-28.
25. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. Gümüşdiş G, Doğanavşargil G. *Klinik Romatoloji* 1999; 423-439.
26. Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *JEADV* 2001; 15: 126-36.
27. Yazıcı Y, Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2012; 6: 429-35.
28. Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 3-9.

29. Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet Disease. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine, 7th ed. McGraw-Hill 2008; 167: 1620-2629.
30. Dundar SV, Gencalp U, Simsek H. Familial cases of Behçet's disease. Br J Dermatol 1985; 113: 319-21
31. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 80-91.
32. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. Ann Rheum Dis 2000; 59: 622-625.
33. Eguia A, Villarroel M, Martinez-Conde R, Echebarria MA, Aguirre JM. Adamantiades – Behcet disease: An enigmatic process with oral manifestations. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: E6 – 11.
34. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis 2001; 60: 996 – 1002.
35. Choukri F, Chakib A, Himmich H, Hue S, Caillat-Zucman S. HLA-B51 and B15 alleles confer predisposition to Behcet's disease in Moroccan patients. Human Immunology 2001; 62: 180 – 185.
36. Al-Otaibi LM., Porter SR., Poate TWJ. Behcet's disease: a review. Journal of Dental Research 2005; 84 (3): 209 – 222.
37. Fresko İ, Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, Behçet sendromunda patogenezi 2008; 915-7.
38. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogenezi güncel bilgiler. Türkderm 2009; 43 (2): 32-8.
39. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. second edition. Berlin, Springer-Verlag 2000; 1187-1189.
40. Yazıcı H, Klipper JH, Dieppe AP. Behçet's syndrome. Rheumatology 1994; 20: 1-6.
41. Behçet H. Ağız ve tenasül uzuvlarda husule gelen aftöz tegayyürlerle aynı zamanda görülen virütik olması muhtemel teşevvüş üzerine mülahazalar ve intan hakkında şüpheler. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 1937; 41369-1378.
42. Öztaş P, Polat M, Gür G, Allı N. Behçet Hastalığı etyopatogenezi. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006; 16: 181-85.
43. Lee KH, Kim HS, Kaneko F, Bang D. Cytokine production of peripheral blood mononuclear cells stimulated with Streptococcus sanguis antigen in patients with Behcet's disease. Adv Exp Med Biol 2003; 528: 255-260.

44. Aoki K, Ohno S. Studies on the constitution and past history of patients with Behçet's disease. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1972; 76: 1608-12.
45. Boyvat A. Behçet hastalığının etiopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004; 1415-1421.
46. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv. Ophthalmol* 2005; 50: 297-350.
47. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Hernandez CJ, NavarroC R, Zavala AN, Recabarren MV, Espinosa G, Quezada JJ, Cervera R. Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmunity reviews* 2010; 9: 241-45.
48. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 50-54.
49. Işık A, Koca SS, Üstündağ B, Selek S. Decreased total antioxidant response and increased oxidative stress in Behcet's Disease. *Tohoku J. Exp. Med* 2007; 212: 133-41.
50. Harzallah O, Kerkeni A, Baati T. Oxidative stress: Correlation with Behçet's disease duration, activity and severity. *European Journal of Internal Medicine* 2008; 19: 541-47.
51. Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, Altun B, et al. Interactions of nitric oxide and superoxide dismutase in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2001; 19 (5 Suppl 24): 25-9.
52. Zouboulis CC, May T: Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol* 2003; 192: 149-55.
53. Düzgün N, Ayaşlıoğlu E, Tutkak H, Şahin M, Aydınтуğ O, Ölmez Ü: Plasma thrombomodulin levels in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2003; 23: 130-33.
54. Kiraz S, Ertenli İ, Öztürk MA, Haznedaroglu İC, Çelik İ, Çalgüneri: Pathological haemostasis and prothrombotic state in Behçet's disease. *Thrombosisresearch* 2002; 105: 125-33.
55. Pay S. Behçet hastalığı: etioloji ve patogenez. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 10-18.
56. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K, Isogai E. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1903-1922.
57. Arca E, Gür A.R. Behçet hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23: 261-268.

58. Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 291-311.
59. Kalayciyan A, Arzuhal N. Deri ve mukoza belirtileri. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 19-23.
60. Lee S. Diagnostic criteria of Behçet's disease: problems and suggestions. *Yonsei Med J*. 1997 Dec; 38(6): 365-9.
61. Borrego L, Peterson EA, Diez L.I et al. Polymorphic eruption of pregnancy and herpes gestationis: comparison of granulated cell proteins in tissue and serum. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 213-225.
62. Ghate JV, Jarizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (1): 1-18; quiz 19-20.
63. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2009; 43 (2): 42-7.
64. Azizlerli G. Behçet hastalığında deri bulguları. *Aktüel Tıp Dergisi. Behçet Hastalığı Sayısı* 1997; 2: 94.
65. Kontogiannis V, Powell RJ. Behcet's disease. *Postgraduate Medical Journal* 2000; 76: 629 – 637.
66. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's Disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346-351.
67. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. *Dermatoloji*. 2. baskı. İstanbul, 1998; 1: 393-99.
68. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 402-410.
69. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol*. 1992; 72 (4): 286.
70. Fresko I, Yazici 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 (8 ): 619-20.
71. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 380-389.
72. Sara E. Marshall. Behcet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004; Vol. 18, No. 3, pp. 291 – 311.
73. Al-mutawa S, Hegab S. Behçet's disease. *Clin Exp. Med* 2004; 4: 103-31.

74. Evereklioglu C, İlhan Ö. Okular Behçet Hastalığı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 2007; 3 (9): 21-5.
75. Akar S. Behçet hastalığında eklem tutulumu. T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 26-28.
76. Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease: relationship between arthritis and these factors. Clin Rheumatolb2006; 25: 524-531.
77. Lee SK, Lee J. Behçet's disease--a rheumatologic perspective. Yonsei Med J. 1997; 38 (6): 395-400.
78. Akdal G. Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Nöro-Behçet. TürkiyeKlinikleri J Int Med Sci 2007; 3 (9): 33-5.
79. Demir GA. Behçet Hastalığında nörolojik tutulum. Türkderm 2009; 43(2): 61-4.
80. Sabahattin Saip, Aksel Siva, Ayse Altintas, Asli Kiyat, Emire Seyahi, Vedat Hamuryudan, Hasan Yazici. Headache in Behcet's syndrome. Headache 2005; 45: 911- 919.
81. Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. J Neurol. 1998; 245 (4): 197-205.
82. Kural Z, Sarıca R, Köse AA, Azizlerli G, Övül C, Krause EF. Baş ağrısı Behçet hastalığında nörolojik tutulumun ilk habercisimidir. 15. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. İzmir: Doğruyol Ofset, 1996; 181-2.
83. Shang Y, Han S, Li J, Ren Q, Song F, Chen H: The clinical feature of Behçet's Disease in Northeastern China. Yonsei Med J 2009; 50 (5): 630-36.
84. Akbaylar H. Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3 (9): 29-32.
85. Örmeci N. Behçet Hastalığında gastrointestinal tutulum. Türkderm 2009; 43 (2): 65-8.
86. Korkmaz C. Behçet hastalığında damar ve diğer organ tutulumları. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 42-47.
87. Kırımlı Ö, Pabucu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: kardiyovasküler Behçet. T KlinJ Int Med Sci 2007; 3: 36-39.
88. Can M, Direskeneli H: Behçet Hastalığında kas, iskelet sistemi ve damar tutulumu. Türkderm 2009; 43 (2): 54-60.
89. İtil BO. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: pulmoner Behçet. T Klin J Int Med Sci 2007; 3: 40-43.



90. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1999; 341: 1284 – 1291.
91. Cho YH, Jung J, Lee KH, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical features of patients with Behcet's disease and epididymitis. *J Urology* 2003; 170: 1231-1233.
92. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6. edition, New York, 2003; 1836-1839
93. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Behcet Syndrome. Dermatology*. Second ed. Springer-Verlag, Berlin, 2000, pp. 1187-88.
94. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behcet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol*. 1999;17 (2): 209-23; discussion 105-6.
95. Çölgeçen E. Kayseri ilinde Behcet hastalığı prevalansı. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Dermatoloji AbD. Kayseri 2008.
96. Ünsal E. Çocukluk çağında Behcet hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3: 47-49.
97. Mat MC. Behcet hastalığının tedavisinde yeni yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J IntMed Sci* 2007; 3 (9): 50-4.
98. Lin P, Liang G: Behcet Disease: Recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *Journal of Clinical Rheumatology* 2006; 12 (6): 282-85.
99. Bang D. Treatment of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 401-410.
100. Lee S. Behcet Disease Korea 2004 <http://www.emedicine.com/derm/topic49.htm>
101. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y, Yalcin B, Yazici H, Yurdakul S. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica* 1980; 65: 399-402.
102. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686-2692.
103. Liang GC, Chang EM. Pentoxifylline use for Behcet's disease. The result of a survey among rheumatologists in North America. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 591-594.
104. Hirohata S, Kikuchi H. Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 2003, 5: 139 – 146.

105. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105.
106. Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC. Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 637.
107. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R D* 2003; 4: 19-28.
108. Davatchi F. New and innovative therapies for Behçet's disease. *APLAR Journal of Rheumatology* 2004; 7: 141-45.
109. Chams-Davatchi C, Barikbi B, Shahram F, Nadji A, Moghaddasi M, Yousefi M, Davatchi F. Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behçet's disease: a randomized double-blind controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2010; 13 (3): 253-58.
110. Hatemi G, Melikoğlu M. Tedavi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 64-69.
111. Hatemi G, Silman A, Bang D, MD. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656-1662.
112. Evereklioglu C, İlhan Ö. Okular Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3 (9): 21-5.
113. Erturan I. Neopterin Behçet hastalığında yeni bir aktivasyon göstergesi olabilir mi? Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Isparta, 2005.
114. Önder M, Gürer MA. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3: 4-7.
115. Fadini GP, Kreutzenberg S, Coracina A, Baesso I. Circulating CD34<sup>+</sup> cells, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2006; 27: 2247-2255.
116. Lyngbaek S, Schneider M, Hansen JL, Sheikh SP. Cardiac regeneration by resident stem and progenitor cells in the adult heart. *Basic Res Cardiol* 2007; 102: 101-114.
117. Scheubel RJ, Zorn H, Rolf-Edgar S. Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Col Cardiol* 2003; 42: 2073-80.

118. Edelberg JM, Tang L, Hattori K, Lyden D, Rafii S. Young adult bone marrow-derived endothelial precursor cells restore agingimpaired cardiac angiogenic function. *Circ Res* 2002; 90: e89–e93.
119. Tschudi MR, Barton M, Bersinger NA. Effect of age on kinetics of nitric oxide release in rat aorta and pulmonary artery. *J Clin Invest* 1996; 98: 899 – 905.
120. Rehman J, Li J, Parvathaneni L. Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte-/macrophagederived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2314–8.
121. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Biochemical Pharmacology* 2004; 68: 1017-21.
122. Thomas KA. VEGF, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chemistry* 1996; 271: 603-6.
123. Shibuya M, Ito N, Claesson-Welsh L. Structure and function of vascular endothelial growth factor receptor-1 and -2. *Curr Top Microbiol Immunol* 1999; 237: 59-83.
124. Visse R. and Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003; 92: 827-839.
125. Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes And Development* 2000; 14: 2123-2133.
126. Lijnen HR. Extracellular proteolysis in the development and progression of atherosclerosis. *Biochem. Soc. Trans.* 2002; 30 (2): 163-7.
127. <http://www.behcet.ws/>, 25.10.2012.
128. Tatlıcan S, Gülbahar Ö, Şimşek KK, Eren C, Durmazlar PK, Eskioğlu F. Behçet hastalarında serum resistin düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *Türkderm* 2009; 43 (3): 100-03.
129. Kocer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, Hamuryudan V. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *American Journal of Neuroradiology* 1999; 20: 1015 – 1024.
130. Pay S, Abbasov T, Erdem H, Musabak U, Simsek I, Pekel A, Akdogan A, Sengul A, Dinc A. Serum MMP-2 and MMP-9 in patients with Behçet's disease: do their higher levels correlate to vasculo-Behçet's disease associated with aneurysm formation? *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 70-5.
131. Kwon SR, Lim MJ, Park. SG, Moon YS, Park W. Decreased protein S activity is related to the disease activity of Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2006; 27: 39-43.

132. Durmazlar SP, Ulkar GB, Eskioglu F, Tatlican S, Mert A, Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behcet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *Int J Dermatol* 2009; 48: 259-64.
133. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circ Res* 2004; 95: 343-353.
134. Tekeli SÖ ve ark. Endotel progenitör hücreler Tsd Marmara Medical Journal 2007; 20(1); 59-65.
135. Fadini GP, Tognon S, Rodriguez L, Boscaro E, Baesso I, Avogaro A, Semenzato G, Agostini C, Marcolongo R. Low levels of endothelial progenitor cells correlate with disease duration and activity in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2009 Sep-Oct; 27 (5): 814-21.
136. Adıguzel C. Trombozlu Behçet hastalarında matür endotel, aktif endotel ve endotel progenitör hücre sayıları Turkish journal of hematology Supplement 2006; 1 vol. 23 no: 3
137. Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, Chen H, Heinsohn H, Vandlen R et al. The carboxyl-terminal domain (111–165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem* 1996; 271: 7788–7795
138. Tsai WC, Li YH, Huang YY, Lin CC, Chao TH, Chen JH. Plasma vascular endothelial growth factor as a marker for early vascular damage in hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109: 39–43
139. Bozoglu E, Dinc A, Erdem H, Pay S, Simsek I, Kocar IH. Vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 in Behcet's patients with venous thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (4 Suppl 38): S42–48
140. Cekmen M, Evereklioglu C, Er H, Inalöz HS, Doganay S, Türköz Y et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 2003; 42: 870–875
141. Erdem F, Gundogdu M, Kiki I, Ali Sari R, Kiziltunc A. Vascular endothelial and basic fibroblast growth factor serum levels in patients with Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2005; 25: 599–603
142. Kamoun M, Houman M.H, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and serum levels in Behcet's disease *Journal compilation Blackwell Munksgaard Tissue Antigens* 2008; 72, 581–587
143. Öztürk MA. Vascular endothelial growth factor and carotid intima-media thickness in patients with Behçet's disease *Clin Rheumatol* 2008; 27: 961–966

144. Corbel M, Belleguic C, Boichot E, Lagente V: Involvement of gelatinases (MMP-2 and MP-9) in the development of airway inflammation and pulmonary fibrosis. *Cell Biol Toxicol* 2002; 18: 51-61.
145. Sorbi D, French DL, Nuovo GJ, Kew RR, Arbeit LA, Gruber BL. Elevated levels of 92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase 9) in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1747-53.
146. Takeshita S, Tokutomi T, Kawase H, Nakatani K, Tsujimoto H, Kawamura Y, et al. Elevated serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2001; 125: 340-4.
147. Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, Hiraoka H, Kashine S, Hirata A, et al. Matrix metalloproteinases as novel disease markers in Takayasu arteritis. *Circulation* 2003; 108: 1469-73.
148. Zou CC, Zhao ZY, Tang LF, Liang L. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 in Henoch-Schonlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 52-5.
149. Saadoun D, Bieche I, Authier FJ, Laurendeau I, Jambou F, Piette JC, et al. Role of matrix metalloproteinases, proinflammatory cytokines, and oxidative stress-derived molecules in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis neuropathy. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1315-24.
150. Sanders JS, Huitema MG, Hanemaaijer R, van Goor H, Kallenberg CG, Stegeman CA. Urinary matrix metalloproteinases reflect renal damage in anti-neutrophil cytoplasm autoantibody-associated vasculitis. *Am J Physiol Ren Physiol* 2007; 293: 1927-34.
151. Lee YJ, Kang SW, Baek HJ, Choi HJ, Bae YD, Kang EH, Lee EY, Lee EB, Song YW. Association between matrix metalloproteinase 9 promoter polymorphisms and Behcet's disease. *Human Immunology* 2010; 71: 717-722.
152. Sari RA, Kiziltunc A, Taysi S, Akdemir S, Akdemir S, Gündoğdu M. Levels of soluble E-selectin in patients with active Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2005; 24 (1) : 55-9.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1983 yılında Trabzon'da doğdu. Orta öğrenimini Trabzon Kanuni Anadolu Lise'sinde ve lise öğrenimini de Trabzon Yomra Fen Lise'sinde tamamladı. 2001 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığı tıp öğrenimini 2007 yılında tamamladı. 2008 yılı Kasım ayında K.T.Ü. Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladı.

Halen bu göreve devam etmektedir.

## EK (127)

### BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

Tarih: İsim: Cinsiyet: E/K  
Merkez: Telefon: Doğum tarihi:  
Ülke: Adres:  
Klinisyen:

#### HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)



#### BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLARI, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER

Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var
Baş ağrısı		
Oral ülserasyon		
Genital ülserasyon		
Eritem		
Deri püstülleri		
Eklemde artralji		
Eklemde artrit		
Bulantı/kusma/karın ağrısı		
Diyare/rektumdan belirgin kanama		

#### GÖZ TUTULUMU

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?	Sağ Göz		Sol Göz	
Kırmızı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Ağrılı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Yukardaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet		Hayır	

#### SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (Intrakraniyal Damar Hastalığını İçeren)

(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakraniyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Belirti			
Bayılma ve göz karaması			
Konuşma güçlüğü			
İşitme güçlüğü			
Bulanık veya çift görme			
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük			
Kolda his kaybı ve güçsüzlük			
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük			
Hafıza kaybı			
Denge kaybı			

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı?

Evet

Hayır

#### BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (Intrakraniyal Vasküler Hastalık Hariç)

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Belirti			
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			

Yüzde ağrı/işilik/reng değişikliği			
Kolda ağrı/işilik/reng değişikliği			
Bacakta ağrı/işilik/reng değişikliği			

Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı?

Evet

Hayır

#### KLINİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığınızı tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.



#### BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ

Şyah boyalı alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeks skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın indeks skoru 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Dönüştürülmüş indeks skoru 0 3 5 7 8 9 10 11 12 13 15 17 20