

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA)
SEVİYESİ ve HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selma KESKİN

Trabzon 2011

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA SERUM İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN (İMA)
SEVİYESİ ve HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selma KESKİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sevgi BAHADIR

Trabzon 2011

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	ii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
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	7
2.1.5. Tanı ve Ayırıcı Tanı	11
2.1.6. Tedavi	13
2.1.7. Prognoz	16
2.2. İskemi Modifiye Albümin	16
3. MATERYAL ve METOD	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	37
7. ÖZET	39
8. SUMMARY	40
9. KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

ADA	: Adenozin deaminaz
AOPP	: Advanced oxidation protein products (İleri protein oksidasyon ürünleri)
aPCR	: Activated protein C resistance (Aktif protein C direnci)
ASO	: Antistreptolizin O
BH	: Behçet Hastalığı
CRP	: C reaktif protein
DT	: Deri tutulumu
DTT	: Dithiothreitol
DVT	: Derin ven trombozu
eNOS	: Endotel nitrikoksit sentetaz
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ET	: Eklem tutulumu
GM-CSF	: Granülosit makrofaj coloni stimüle eden faktör
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GÜ	: Genital ülser
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HLA	: Human lökosit antijen
HSV	: Herpes simpleks virüs
ICAM	: İntracelluler adhezyon molecule
IFN- γ	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
IŞP	: Isı şok proteinleri
İMA	: İskemi modifiye albümin
İSA	: İnsan serum albümini
MPO	: Miyeloperoksidaz

MSS	: Merkezi sinir sistemi
NB	: Nörobehçet
NO	: Nitrik oksit
O ₂ ⁻	: Süperoksit
OA	: Oral aft
OH ⁻	: Hidroksil
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TAS	: Toplam antioksidan status
TM	: Trombomodulin
TNF- α	: Tümör nekroze edici faktör alfa
TOS	: Toplam oksidan status
VEGF	: Vasküler endotelial growth faktör
VT	: Vasküler tutulum
vWF	: Von Willebrand faktör

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH) ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren ve çok sayıda organı tutabilen sistemik bir hastalıktır (1). Ağızda ve genital bölgede tekrarlayan aftlar, hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize olan bu hastalık ilk defa 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (2). Behçet Hastalığı'nın immünolojik mekanizmalar tarafından tetiklenmiş bir vaskülit olduğu kabul edilir, ancak patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (3). Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın viral ya da bakteriyel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri (İŞP) gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir. Behçet Hastalığı'nda endotel hücre hasarının ve patolojik aktivasyonunun da söz konusu olduğu gösterilmiştir (4). Behçet hastalarında endotel kaynaklı akım aracılı arteriyel dilatasyon azalmıştır (5).

İskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucu anaerobik metabolizma, serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksit dismutaz (SOD) enziminin etkisiyle serbest oksijen radikalleri (SOR) oluşur (6). İnsan serum albümini (İSA) iskemik ortamda SOR tarafından değişikliğe uğrar; bakır, kobalt, nikel gibi metal bağlama kapasitesi azalır ve oluşan bu yapı İskemi Modifiye Albümin (İMA) olarak adlandırılır (7). Serebral infarkt, miyokardiyal infarkt, pulmoner ve mesenterik infarkt gibi çeşitli akut iskemik durumlarında ve son dönem böbrek hastalığı, karaciğer sirozu, akut infeksiyonlar ve bazı neoplaziler gibi SOR üretiminin arttığı durumlarda İMA seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (8, 9).

Remisyon ve alevlenmeler ile seyreden BH'de hastalık aktivitesinin değerlendirilebilmesine yönelik özgün kriterler bulunmamaktadır. Hastalık takibi esas olarak klinik bulgulara dayanmaktadır. Bundan dolayı hastalığın klinik aktivitesiyle uyumlu laboratuvar belirteçlerine ihtiyaç vardır (10).

Bu çalışmada; temel patolojisi vaskülit olan BH'de, hastalarda serum İMA düzeylerinin ölçülmesi ve bu düzeylerin hastalık aktivitesi ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tarihçe

Behçet Hastalığı 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan, kronik, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır (5). Hulusi Behçet 21, 7 ve 3 yıl takip ettiği üç hastada ağız ve genital bölgede aftöz belirtiler, gözde de çeşitli bulgular olduğunu gözlemlemiş ve bunun yeni bir hastalık olabileceğini düşünmüştür. 1937’de bu görüşlerini “ *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 (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Behçet Hastalığı’nın görülme sıklığı tüm dünyada değişkenlik göstermektedir (11). Türkiye hastalığın en sık görüldüğü ülkedir (12, 13, 14). Başta Akdeniz Ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu Ülkelerinde görülen hastalık bu dağılım nedeniyle “İpek Yolu Hastalığı”olarak da adlandırılmaktadır (2). 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 (11).

Genellikle yaşamın ikinci on yılının sonlarına doğru başlayan hastalık en sık 20-40 yaşlar arasında görülür (4). Behçet Hastalığı nadiren çocuklarda da görülebilir ve genç erişkinlerde daha agresif seyirlidir (15). Her iki cinsiyette yaklaşık olarak eşit oranda görülen hastalık, erkeklerde daha şiddetli bir klinik seyir göstermektedir (4, 11).

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 olduğu ve klinik bulguların ortaya çıktığı kabul edilmektedir (12).

a. Genetik Faktörler: Behçet Hastalığı'nda genetik faktörlerin önemli olduğu gösterilmiştir (4). Genetik geçiş birden fazla faktöre bağlıdır ve genellikle Mendelyan geçiş modellerine uymaz. Ancak çocuk Behçet'lilerde yapılan bir çalışmada otozomal resesif bir geçiş olabileceği belirtilmiştir (3, 11). Behçet Hastalığı'nda aile öyküsünün Japon hastalarda %2-3, Türk ve Orta Doğu'lu hastalarda %8-34 oranında olduğu bildirilmiştir (12).

Bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 antijenidir (16, 17). Behçet hastalarının yaklaşık %60'ında saptanabilmektedir. Behçet hastası olsun olmasın HLA-B51 taşıyan kişilerin nötrofilleri aşırı fonksiyon göstermektedir (16). HLA-B51 ayrıca hastalığın şiddeti ile de korelasyon göstermektedir ve pozitifliği kötü prognoz nedenleri arasında bildirilmektedir (4, 11, 18). HLA-B5, -DR7 oküler tutulumla, HLA-B12 mukokutanöz tutulumla ve HLA-B27 eklem tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (19).

İnterlökin (IL) gibi inflamatuvar süreçte rol alan moleküllerin yapısında bulunan ve bu moleküllerin işlevini etkileyen farklılıkların BH'ye yatkınlıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle IL-1 α ve β , IL-8, IL-12 gibi birçok sitokin geni ve immün yanıtta önemli rolleri olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), ICAM-1 (intraselüler adezyon molekülü), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) gen polimorfizmleri ile BH arasında ilişki kuran sonuçlar mevcuttur (16).

b. İnfeksiyöz Ajanlar: Viral ve bakteriyel infeksiyonların hastalığın başlangıcında immünopatolojik olayları tetiklediği düşünülmektedir (20). Özellikle Herpes simpleks virüs-1 (HSV) ile BH ilişkisi araştırılmış, HSV-1 genomu, antikoru ve immün kompleksleri Behçet hastalarında kontrol grubundan yüksek saptanmıştır (4, 5). Hastaların oral ülserlerinden alınan biyopsilerde virüse özgü DNA saptanmamıştır. Ancak tükürükte, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA'sı gösterilmiştir (16).

Behçet hastalarında streptokok antijenleri ile yapılan hipersensitivite testlerinde bazı klinik bulguların ortaya çıkması streptokok suşlarının etyolojide yer aldığını

desteklemektedir. *S.sanguis* ve *S.pyogenese* karşı antikorlar Behçet hastalarının serumunda kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur (4, 5).

c. Isı Şok Proteinleri: Isı şok proteinleri anoksi, infeksiyon, travma, sıcak-soğuk ya da toksik ajanlara temas sonucu hücrelerden salgılanan, stresle ilişkili immünreaktif proteinlerdir. Behçet Hastalığı'nın etiopatogenezinde suçlanan bazı streptokokların 65-kDa IŞP içerdiğinin belirlenmesi, Behçet hastalarının serumlarında mikrobiyal 65-kDa IŞP'ye karşı IgG ve IgA tipi otoantikorların gösterilmesi ve mikrobiyal 65-kDa IŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa IŞP arasında çapraz reaksiyonun saptanması, IŞP'lerinin BHpatogenezinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir (5, 12).

d. İmmünolojik Faktörler: Behçet Hastalığı'nda inflamasyonda görevli sitokinlerin düzeyleri özellikle hastalığın aktif dönemlerinde artmıştır (4). Proinflamatuvar mediyatörler olan IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α ve IFN- γ 'yı üreten Th (helper)-1 lenfositlerin arttığı bildirilmiştir. Behçet hastalarında $\gamma\delta$ T lenfositlerinin oranlarının arttığı, CD25, CD69 ve CD29 gibi aktivasyon belirteçlerini eksprese ettikleri, IFN- γ , TNF- α , IL-8 gibi sitokin ve kemokinleri salgıladıkları ve mukokutanöz lezyonlar ile ilişkili oldukları bildirilmiştir (12). Th-2 lenfositleri ve bu hücrelerden salınan sitokinler genellikle düşük düzeyde saptanmıştır (21).

Behçet Hastalığı'nda aktifleşen monositler IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve granülosit makrofaj koloni stimüle eden 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 (12, 18).

Behçet Hastalığı'nda gösterilen immünolojik bozukluklardan biri de nötrofil hiperaktivasyonudur (12). Antijen sunucu hücreler ve T hücrelerinden salınan sitokin ve kemokinler nötrofillerin aktivasyonuna yol açar (17). Nötrofil hiperaktivitesi, artmış kemotaksis, fagositoz, süperoksit yapımı ve hücre yüzeylerinde artmış oranda eksprese olan CD11a, CD10a ve CD14 ile gösterilmiştir (5).

e. Endotelial hücreler, Nitrik Oksit: Behçet Hastalığı'ndaki vasküler tutulum ve trombozun temelinde endotel hasarı ve endotel işlev bozukluğu bulunur (12). 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 (5).

Behçet hastalarında endotel kaynaklı akım aracılı arteriyel dilatasyon azalmıştır. Bu dilatasyon eNOS'a bağlıdır. Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak bilinen nitrik oksit (NO) vücutta en çok bulunan SOR'dir ve sitokinler, IFN- γ , lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi immünolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar stimuluslar ile endotel hücreleri tarafından üretilmektedir (18).Yapılan çalışmalarda aktif Behçet hastalarının serum NO metabolitlerinin düzeylerinin inaktif hastalara göre yüksek olduğu ve bu artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (12). 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 (18).

f. Oksidatif Stres, Antioksidatif Savunma: Behçet Hastalığı'nda oksidan/antioksidan oranında bozulma söz konusudur (22). Oksidatif stres durumlarında artan SOR üretimi endotelial toksisiteye yol açar ve BH'nin doku lezyonlarının gelişmesine yol açar (23). Behçet hastalarında aşırı süperoksit anyon (O_2^-) üretimi, adenozin deaminaz (ADA) aktivitesinde artış ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) indüklediği hidroksil radikal (OH^-) ve malonildialdehit üretiminde artış gösterilmiştir. Bu durum özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde olmak üzere nötrofil aracılı immüniteye ve SOR'nin miktarında artışa işaret etmektedir. Bunun yanında SOD, glutasyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen SOR'yi temizleyen enzimlerin Behçet hastalarında azaldığı bulunmuştur (18).

g. Endotel Disfonksiyonu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem: Behçet hastalarında tespit edilen vWF'nin artması, endotelin-1 ve E-selektin ekspresyonları ve prostaglandin- I_2 ve NO oluşumunun azalması endotel disfonksiyonunu düşündüren bulgulardır (3).

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 (12). Hasarlanan endotel hücrelerinden salınan vasküler endotel hücre yüzey glikoproteini olan TM'nin plazma seviyelerinin arttığı ve hastalık aktivasyonu ile korele olduğu bildirilmiştir (20, 24).

Venöz tromboz ile ilişkili olan ve en sık görülen kalıtsal koagülasyon bozukluğu olarak aktive protein C direnci (aPCR) Behçet hastalarında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. aPCR'nin moleküler temelini koagülasyon faktör V genindeki tek nokta mutasyonu olduğu tespit edilmiştir (12, 25). Behçet Hastalığı'nda gösterilen faktör V Leiden mutasyonunun özellikle tromboz ve göz tutulumu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (26).

Behçet Hastalığı'nda hipofibrinoliz ya da defektif fibrinoliz söz konusudur (27). Yapılan araştırmalarda protein C, protein S, antitrombin III yetersizlikleri, faktör V ve protrombin II mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi bilinen tüm kalıtsal ve kazanılmış prokoagülan durumların BH'de gözlenen tromboz eğilimine katkısı olduğu bildirilmiştir (28).

h. Otoimmünite: Hastaların bir bölümünde damar duvarında depolanan immün komplekslerin yanı sıra dolaşan antikorların saptanması BH'nin otoimmün bir hastalık olabileceğini düşündürmüştür. Isı şok proteinleri, alfa-tropomiyozin, alfa-enolaz, kinectin gibi çok sayıda otoantijene karşı gelişen antikor yanıtı saptanmıştır (16). Ancak otoimmün hastalıklarda sık görülen Raynaud fenomeni, serozal tutulum, hemolitik anemi ve sekonder Sjögren Sendromu BH ile ilişkili değildir. Ayrıca otoimmün hastalıklarla ilişkisi olmayan HLA-B5'in sık olması ve B hücre hiperaktivitesinin bulunmaması BH'nin otoimmün bir hastalık olmadığını kanıtları olarak belirtilmektedir (3).

2.1.4. Klinik Özellikler

Mukokutanöz Bulgular

Mukokutan bulgular olguların büyük bir kısmında görülmeleri, başlangıç semptomlarını oluşturmaları ve tanıda ağırlıklı yer tutmaları nedeniyle BH'nin en önemli bulgularını oluşturmaktadır (29, 30).

a. Oral Aftöz Ülserasyonlar: Tekrarlayan oral aftöz ülserasyonlar BH seyri boyunca olguların hemen tamamında gözlenir (31). Olguların %86'sında ilk bulgudur. Yuvarlak veya oval, etrafı eritemli bir hale ile çevrili, üzeri sarı-beyaz renkte bir psödomembran ile örtülü yüzeysel ülserasyon şeklinde görülür (29). Sıklıkla keratinize olmayan mukozal alanlarda ortaya çıkar (32). Dudaklarda, dilde, bukkal mukozada, yumuşak ve sert damakta, tonsillerde ve hatta farinks ve nazal kavitede görülür (31, 33).

Yılda en az 3 kez yinleme özelliği olan oral aftlar BH'de tanı için temel kriteri oluşturmaktadır (29). Oral aftlar üç tipte görülür:

Minör aftlar; çapları 1 cm'den küçük ve 1-2 haftada skar bırakmadan iyileşen, tek veya çok sayıda gözlenen yüzey yitim alanlarıdır. Hastalığın seyrinde en sık (%80-85) görülen lezyonlardır.

Majör aftlar; daha seyrek (%15) görülürler. Çapları 1 cm'den büyük, derin yerleşimli, oldukça ağrılı ülserlerdir. 2-6 haftada skar bırakarak iyileşirler.

Herpetiform ülserler; küçük, 2-3 mm çaplı, çok sayıda, birleşme eğilimli en az görülen lezyonlardır, skar bırakmadan kısa sürede iyileşirler (3, 29, 31).

b. Genital Ülserler: Hastaların %60-90'ında görülen genital ülserler, oral aftlardan sonra 2. sık bulgudur. Başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkmaları nadirdir. Oval ya da yuvarlak, zemini nekrotik veya sarımsak bir membran ile kaplı, çevresi ödemli ülserlerdir. Genellikle bir papül, püstül veya nekrotik kurutla başlar ve kısa sürede ülserleşir. Ağrılı ve tekrarlayıcı özellikteki lezyonlar erkeklerde en sık skrotumda, kadınlarda ise labium major ve minörlerde yerleşir (3, 29, 31). Genital ülserler oral ülserlere benzer ancak daha az tekrarlar, daha derindirler ve skar bırakarak iyileşirler (32). Vajinal ülserasyonlar, mesane veya üretral fistüller, idrar yapmada zorluk, dispareni gibi sorunlara yol açabilir (29).

c. Deri Lezyonları

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 (29). Sıklıkla alt ve üst ekstremitelerde yerleşmekle birlikte gövde, yüz ve boyunda da görülebilirler (31).

Papülopüstüler lezyonlar sık görülen deri bulgusu olması nedeniyle %70 sensitivite ve %76 spesifite ile Uluslararası BH Çalışma Grubu sınıflandırma kriterleri arasında yer almıştır (32).

Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar: Olguların yaklaşık yarısında (%15-78) izlenir. Kadın olgularda daha siktir. En sık alt ekstremitelerde görülmekle birlikte gluteal bölge, üst ekstremiteler, yüz ve boyunda da yerleşebilirler. Ülserleşme göstermeyen lezyonlar genellikle 2-3 hafta içinde skar bırakmadan iyileşirler (31, 32). Klinik olarak klasik eritema nodosumdan ayırt edilemeyen bu lezyonlarda histopatolojik olarak nötrofilik vasküler bir reaksiyon ya da vaskülit izlenir (29).

Yüzeysel Tromboflebit: Behçet hastalarının %10-20'sinde izlenir. Erkek olgularda daha sıktır. Genellikle alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli, ağrılı endurasyon şeklinde görülür. Kısa bir ven segmenti tutulduğunda klinik olarak eritema nodosumla karışabilir. Yüzeysel tromboflebit vasküler tutulum göstergesidir ve derin ven trombozu (DVT)ile yakın ilişkilidir (3, 31).

Ekstragenital Ülserasyonlar: Hastaların yaklaşık %3'ünde görülür (32). Klinik olarak oral aftlara benzer, tekrarlayıcıdır ve genital ülserlere benzer şekilde skarlarla iyileşirler (29).

Sweet Sendromu Benzeri Lezyonlar: Genellikle yüz ve ekstremitelerde lokalize, ağrılı, tekrarlayan inflamatuvar nodül ve plaklar şeklinde görülür (3, 29).

Ayrıca Behçet hastalarında nadir olarak pyoderma gangrenosum, eritema multiforme benzeri lezyonlar ve nekrotizan vaskülit de bildirilmiştir (29, 31).

d. Paterji Testi Pozitifliği: Deride minör travmayı izleyen nonspesifik hiperreaktivite testidir (13). Steril olarak ön kol fleksör yüze 20 gauge injektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanır. Uygulamadan 24-48 saat sonra injeksiyon bölgesinde 1-2 mm çaplı etrafı eritemli papül veya püstül ortaya çıkar. İndurasyonsuz eritem negatif olarak yorumlanır. Genellikle hastalığın aktif fazında pozitifdir, hastalık remisyona girdiğinde zayıf pozitif ya da negatiftir (3, 29).

Paterji testi önceleri BH için spesifik kabul edilirken, nötrofil kemotaksisinde artış gözlenen eritema elevatum duitinum, Sweet sendromu ve pyoderma gangrenozumda da pozitif olabildiği görülmüştür. Ayrıca romatoid artrit, rekürrent aftöz stomatit, iridosiklit, inflamatuvar barsak hastalıkları, idyopatik eritema nodosum, genital herpes infeksiyonu vekronik miyelogenoz lösemili hastalarda da pozitif olarak görülebilir (11, 29, 31).

Sistemik Bulgular

Göz Tutulumu: Oküler tutulum BH'de major morbidite sebebidir (11). Sıklığı yaklaşık %50 civarındadır. Genç ve erkek hastalarda bu oran %70-80'e kadar yükselirken, ileri yaşlarda ve özellikle kadın hastalarda %30'a kadar gerilemektedir (34). Hastalığın başlangıcından itibaren 2-4 yıl içinde ortaya çıkar. %10-20 hastada başlangıç bulgusudur (13).

Hastalığın seyri başlangıçta alevlenmelerle 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

dönemdebulanık 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 (35).

Eklem Tutulumu: Asimetrik, noneroziv, steril, seronegatif oligoartrit şeklindedir, ancak simetrik poliartiküler tutulum da sıktır (11). Diz, ayak bileği, el bileği ve dirsekler en çok tutulan eklemlerdir (3). Sıklığı %40-70 arasında bildirilmiştir. Eklem şikayetleri tanısının sırasında hastaların %70'inde vardır, %6-9 hastada tek başvuru yakınması olabilir (36).

Artrit efüzyon sonucunda şişliğe ve inflamasyonun diğer bulgularına neden olur. Genelde birkaç aydan kısa sürelidir ve tekrarlama eğilimindedir. Bazen eroziv ve destrüktif tutulum da gözlenebilir (36). El ve ayak küçük eklemlerinde erozyon saptanırsa romatoid artrit ayırt edilmesi güç olabilir (37).

Nörolojik Tutulum: Nörolojik tutulum BH'nin en ciddi ve yaşam kalitesini düşüren klinik belirtisidir (38). Yaklaşık %10 oranında görülür (11). Erkeklerde kadınlardan 3-4 kat daha sıktır. Hemen daima merkezi sinir sistemine (MSS) sınırlıdır. Az sayıda periferik sinir veya kas tutulumlu olgular da bildirilmiştir (39).

Nörolojik tutulum parankimal ve parankim dışı tutulum olarak iki şekilde görülür. Parankimal tutulumda, özellikle beyin sapı, bazal gangliyonlar, diensefalik yapılar ve internal kapsülün etkilenmesiyle piramidal ve motor bulgular, kognitif değişiklikler, ataksi ve sfinkter kusurları görülebilir. Parankim dışı tutulumda, dural sinus trombozu sonucu gelişen artmış intrakranial basınç en sık görülen tablodur. Baş ağrısı, papilla ödemi, bulantı, kusma sık görülür (38).

Gastrointestinal Tutulum: Behçet Hastalığı'nda ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal kanal tutulabilir (14). En sık tutulum yerleri; ileoçekal bölge ve kolondur (40). Sık karşılaşılan semptomlar anoreksi, dispepsi, karın ağrısı, diare ve melenadır (13). Gastrointestinal sistemde perforasyon, obstrüksiyon, fistül, kanama gibi komplikasyonlar gelişebilir (40, 41).

Kardiyovasküler Tutulum: Behçet Hastalığı'nda kardiyak tutulum nadirdir (%7-29). Koroner arterit, iletim sistemi defektleri, miyokardit, perikardit, endokardit, sol ventrikül anevrizması, intrakardiyak trombus bildirilen patolojilerden bazılarıdır (11, 42).

Behçet Hastalığı arter ve venlerin etkilendiği sistemik bir vaskülitir (13). Venöz ve arteriyel oklüzyonlar, arteriyel anevrizmalar şeklinde görülür. Venöz lezyonlar arteriyel

lezyonlardan 7 kat daha fazla görülür (42). Vasküler tutulum kötü prognoz kriterlerindedir (37).

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 morbiditenin en fazla olduğu klinikdir (13, 42).

Arteriyel lezyonların en sık görülenleri üst ve alt ekstremitelerin geniş arterlerine ait oklüzyon ve anevrizmalardır. Aorttan sonra en sık tutulan arter olan pulmoner arter anevrizmaları kötü prognozludur ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Behçet Hastalığı'nda pulmoner arter anevrizmasına sıklıkla DVT eşlik etse de pulmoner emboli nadirdir (42).

Pulmoner Tutulum: Prevalansı %1-7.7 olarak bildirilmektedir. Pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, plörezi, bronşiolitis obliterans görülebilir. Plevral ve interstisyel tutulum nadirdir (42).

Renal Tutulum: Behçet Hastalığı'nda böbrek tutulumu sıklığı % 0-55 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Glomerülo nefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit, ilaç tedavisine bağlı komplikasyonlar görülebilir (43).

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 (18). Geliştirilen birçok tanı kriteri arasında en çok kullanılanı 1990 yılında Uluslararası BH Çalışma Grubu tarafından yayınlanan kriterlerdir (Tablo 1) (3, 18, 19).

Tablo 1. Uluslararası BH çalışma grubu tanı kriterleri

1. Tekrarlayan oral aftlar	bir yılda 3'ten fazla tekrarlayan doktor veya hasta tarafından tanımlanan minör, major 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	

Hastaların yaklaşık%15'inde kronik hastalık anemisi ve nötrofil lökositoz görülebilir. Hastalık aktivasyonu ile birlikte eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), antistreptolizin O (ASO) gibi akut faz reaktanlarında artış görülebilir. Serum immunglobulinlerinde özellikle IgA düzeyinde yükselme gözlenebilir (13, 20).

Etkilenen sistemlere ait bulgular tespit edilebilir. Böbrek tutulumu sık olmasa da proteinüri, mikroskopik hematüri uyarıcı olabilir. Nörolojik tutulumda BT'de hipodens, MRI'da hiperdens görünüm izlenir. Gastrointestinal sistemde endoskopide etrafı sağlam dokularla çevrili üzeri membranla kaplı ülserler tespit edilir. Toraks tomografisinde pulmoner arter anevrizması, parankimal değişiklikler izlenebilir (18, 28).

Behçet Hastalığı'nın karakteristik histopatolojik bulgusu vaskülit ve trombozdur. Erken mukokutanöz lezyonlardan alınan biyopsilerde nötrofilik vasküler reaksiyon, eritrosit ekstrevasyonu ve lökositoklazi ya da lökositoklastik vaskülit bulguları görülür (11).

Paterji testi pozitifliği tanı kriterleri arasında yer almakla beraber patognomonik değildir (11).

Ayrııcı tanıda; otoimmün büllöz deri hastalıkları , Stevens-Johnson Sendromu, Reiter Sendromu, sarkoidoz, Sweet Sendromu, sifiliz, herpes simpleks, HIV enfeksiyonları, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları, fiks ilaç erüpsiyonu, liken planushatırlanmalıdır. Eklem tutulumunda ankilozan spondilit, juvenil romatoid artrit, nörolojik bulgular varlığında multiple skleroz düşünülmelidir (11, 18).

2.1.6. Tedavi

Hastalığın tedavisi hastalık belirtilerinin şiddeti, cinsiyet, yaş ve belirtilerin hayatı ne kadar tehdit ettiğine göre belirlenmelidir (45).

Mukokutanöz 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 (45). Topikal kortikosteroidler inflamasyonu baskılayarak etki gösterdiklerinden erken dönemde kullanıldıklarında faydalı olmaktadır. Güçlü topikal kortikosteroidli kremler genital ülserlerde de etkilidirler. Ayrıca kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonları genital ülser ataklarının şiddetini azaltabilir (46).

Sükralfat dermal fibroblast proliferasyonu ve granülasyonu indükler,ülsere dokuda koruyucu bariyer oluşturur. Sükralfat süspanسیونun oral ve genital ülserlerde iyileşme süresini kısalttığı, ağrı ve sıklığını azalttığı tespit edilmiştir (46, 47).

Heksetidin, klorheksidin gibi antiseptikler, benzidamin, diklofenak gibi antiinflamatuvar ilaçlar oral ülserlerin ağrı yakınmasında etkilidir (46). Tetrasiklin antibakteriyel, antimikoplazmal, antiviral ve antikemotaktik etkiye sahiptir. 250 mg'lık kapsülü 5 ml suda çözülerek 1-2 dk ağızda bekletilip yutularak günde 4 defa kullanılabilir (48).

Kolşisin nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etkisini gösterir (47). Özellikle kadın hastalarda genital ülser ve eritema nodosum lezyonlarını azaltmaktadır (45). Oligoazospermi, amenore veya dismenore, bitkinlik, bulantı, kusma gibi gastrointestinal şikayetler başlıca yan etkileridir. Yapılan çalışmalarda kolşisinin 1.2 MÜ benzatin penisilin

ile kullanımının tek başına kullanımından daha etkili olduğu, bu kombinasyonun oral ve genital ülserler ve eritema nodosumun sıklık ve sürelerini azalttığı bildirilmiştir (3, 46).

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 (46).

Pentoksifilin, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin yapımını azaltır ve nötrofil fonksiyonlarını düzenler. Oral ve genital ülserlerde daha çok parsiyel azalma sağladığı, kolşisinle kombine edildiğinde ise daha etkili olduğu bildirilmiştir (45, 47).

Dapson nötrofillerdeki artmış kemotaksisi inhibe eder. 100-150 mg'lık dozları mukokutanöz belirtilerde etkili bulunmuştur. Hemolitik anemi ve methemoglobinemi en önemli yan etkileri olup, kullanımını kısıtlamaktadır.

Antihelmintik bir ilaç olan levamizol immünmodülatör etkisi nedeniyle kullanılmıştır ve mukokutanöz lezyonlarda faydalı bulunmuştur (46).

Talidomid yapılan çalışmalarda mukokutanöz lezyonlar, gastrointestinal ülserler ve artritte etkili bulunmakla birlikte şiddetli yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır (47).

Azatioprin hücrel ve hümorale immüniteyi baskılayarak antiinflamatuvar etkisini gösterir. 2.5 mg/kg/gün dozunda göz belirtileri ve artrit yanında oral ve genital ülserlerde etkili olduğu gösterilmiştir (46).

IL-1 ve 2 yapımını bloke ederek etki gösteren siklosporinin 5 mg günlük dozları oral ve genital ülserleri azaltır, ayrıca eritema nodosum ve tromboflebitte de faydalı bulunmuştur. Nefrotoksisite önemli yan etkisidir (45).

IF- α antiviral ve immünmodülatör etkileri ile BH'de etkili olduğu düşünülen bir ilaçtır. Yapılan çalışmalarda oral ülserlerin sıklığı ve süresinde, genital ülser ve papülopüstüler 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 şeklindedir (46, 47).

Hastalığın aktif dönemlerinde arttığı gösterilen TNF- α etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab ve etanersept son yıllarda artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. TNF- α antagonistleri hastalığın hemen hemen tüm semptomlarını hızlı ve etkili bir şekilde baskılamaktadır, tedaviye dirençli olgularda yeni bir seçenektir (46).

Rebamipid'in 300 mg/gün şeklinde kullanımı oral aftların tedavisinde etkili bulunmuştur (49).

Topikal kalsinorin inhibitörü takrolimus'un yapılan çalışmalarda genital ülserlerde güvenilir ve etkili bir tedavi olduğu, iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (50, 51).

Sistemik Belirtilerin Tedavisi

Göz Tutulumunda Tedavi: Topikal olarak kortikosteroidli göz damlaları, midriyatik ve sikloplejik ajanlarla birlikte anterior üveiti kontrol etmede kullanılır (46). Akut ve şiddetli, topikal tedaviye yanısız anterior üveit ataklarında, posterior veya panüveit varlığında yüksek doz sistemik steroid tercih edilir (18).

Azatioprin'in oküler tutulumun sıklığını ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (13).

T lenfosit inhibisyonu ile etki gösteren siklosporin-A şiddetli, diğer tedavilere dirençli oküler hastalıkta temel tedavi ajanıdır (18).

Klorambusil güçlü antiinflamatuvar etkinlik sağlar. Kortikosteroidlerle birlikte görsel prognoza faydası uzun sürelidir(35).

IFN- α refraktör üveiti olan olgularda umut vericidir.İnfliksımab'ın kısa dönemde BH'de görülen oküler ve sistemik çoğu bulguya karşı hızlı ve baskılayıcı etki gösterdiği ortaya konmuştur. Etanersept refraktör üveiti olan olgularda yararlı bulunmakla birlikte bu ilaçla ilgili yeterli veri yoktur (35).

Eklem Tutulumunda Tedavi: Sıklıkla nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve lokal kortikosteroid enjeksiyonları kullanılmaktadır. Kolşisin hem erkek hem de kadın hastalarda eklem tutulumunda etkilidir (36).Düşük doz kortikosteroid ve azatioprin bir sonraki basamakta kullanılabilir. IFN- α ve TNF- α blokerleri diğer tedavilere dirençli ve şiddetli olgularda alternatif ilaçlardır (46).

Vasküler Tutulumunda Tedavi: Derin ven trombozunda azatioprin faydalıdır. Beraberinde antiagregan dozda aspirin verilebilir. BH'nin en ölümcül komplikasyonlarından olan pulmoner arter anevrizmalarında 1 gr metilprednizolon pulse ve 1 gr siklofosamid tedavisi önerilir. Antikoagülasyon kanama riski nedeniyle kontrendikedir (3).

Nörolojik Tutulumda Tedavi: Parankimal tutulumda sistemik kortikosteroid klorambusil, metotreksat ve azatioprin kullanılmıştır. Siklosporin nörolojik tutulumda alevlenmeye yol açabileceğinden kullanılmamalıdır (3,13).

Gastrointestinal Tutulumda Tedavi: Sulfasalazin, azatioprin, infliksimab kullanılabilir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen olgularda barsak rezeksiyonları fayda sağlar (3, 45).

2.1.7. Prognoz

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, hastaların yaklaşık %10'unda görülür. Merkezi sinir sistemi tutulumu, pulmoner ve büyük damar tutulumu, barsak perforasyonu hayatı tehdit eden komplikasyonlardır. Ayrıca hastaların uzun süreli ilaç kullanmaları yan etkileri nedeniyle prognozu önemli ölçüde etkilemektedir. HLA-B51 pozitifliği, erkek cinsiyet, sistemik bulguların erken görülmesi kötü prognoz göstergeleridir (2, 11).

2.2. İskemi Modifiye Albümin (İMA)

İnsan serum albümin karaciğerde sentezlenir. Plazma proteinlerinin %60'nı oluşturan albümin kanda en fazla bulunan proteindir. Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında en önemli molekül olan albümin aynı zamanda kan pH'sının tamponlanmasından da sorumludur. Albüminin diğer önemli bir fonksiyonu da karaciğerde aminoasit sentezi için depo görevi görmesidir. Kanda bazı ilaçlar, hormonlar ve serbest yağ asitleri gibi bir çok organik ya da inorganik molekülün taşınması da albümin sayesinde olmaktadır (52, 53, 54).

Albümin sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir. Bir çok çalışmada kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (55). İskemi sırasında, endotelial ve ekstraselüler hipoksi, asidoz ve serbest oksijen radikal hasarı İSA'nın N-terminal bölgesinde yapısal

değişikliklere neden olur. Bunun sonucunda albüminin metal iyonlarını bağlama kapasitesi azalır. Değişikliğe uğrayan bu yeni yapı İMA olarak adlandırılır (56, 57).

İlk defa 1990'lı yılların başlarında tanımlanan İMA, doku iskemisini özellikle oksidatif stresi gösteren yeni bir belirteçtir (9, 58). İskemi modifiye albümin oluşabilmesi için ortamda reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2 , OH^- , O_2^-) oluşması gereklidir. Özellikle OH^- serbest radikalinin İMA oluşumunda etkisi olduğu tahmin edilmektedir (59). Daha çok miyokardiyal iskemi durumlarında çalışmalar yapılan İMA düzeyleri, son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir (8).

İskemi modifiye albüminin serbest metallere olan bağlanma kapasitesi normal İSA'ne göre oldukça düşüktür. Bu özelliği ile serumda tespiti için Albümin-Kobalt Bağlanma Testi geliştirilmiştir (60).

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 Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran, Uluslararası BH Çalışma Grubu kriterlerine göre (3) BH tanısı alan, yeni ve takipli, 28'i aktif 29'u inaktif toplam 57 Behçet hastası alınmıştır. Hastalar tarafımızca, yapılan klinik değerlendirme sonucunda başvuruları sırasında oral aft, genital ülser, üveit veya diğer göz bulguları, eritema nodosum v.b. deri bulguları, tromboflebit, DVT şikayetlerinden en az bir tanesinin mevcut olması durumunda aktif, bu bulguların mevcut olmaması halinde inaktif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya 18-60 yaş aralığındaki hastalar dahil edilirken bu yaş aralığı dışındaki hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet uyumlu, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan 30 sağlıklı birey alınmıştır.

İstatistiksel Yöntemler:

Ölçümsel veriler ortalama \pm standart sapma, sayımla elde edilen veriler yüzde sayı (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak grupların ölçümsel verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyanların karşılaştırılmasında Student t testi, uymayanların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç grubun karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişki Pearson veya Spearman analizi ile değerlendirildi.

Anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak alındı.

Biyokimyasal Parametre Analizleri:

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 alındı. Alınan kanlar 3000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Serum ve plazma kısımları ayrılarak, çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı. Tüm analizler aynı gün tek çalışmada gerçekleştirildi.

Toplam Antioksidan Kapasite'nin (TAS) ölçümü: Serum TAS seviyeleri Özcan Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics ticari kit kullanıldı ve kit önerilerine göre ölçümler yapıldı. Sonuçlar mikromolar H_2O_2 cinsinden hesaplandı (61).

Toplam Oksidan Kapasite'nin (TOS) ölçümü: Serum TOS seviyeleri Özcan Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics ticari kit kullanıldı ve kit önerilerine göre ölçümler yapıldı. Sonuçlar miliomolar /trolox cinsinden hesaplandı (62).

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) : Toplam peroksit seviyesinin (TOS) yüzde oranı TAS değerlerine bölünerek OSİ hesaplandı (63).

CRP: Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi rutin Biyokimya laboratuvarında Cobas 6000 (Tokyo-Japonya) cihazında ölçüldü. Sonuçlar mg/dL cinsinden verildi.

Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH): Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi hastanesi rutin biyokimya laboratuvarında klasik Westergreen metoduyla ölçüldü (64). Sonuçlar mm/saat cinsinden verildi.

İskemi Modifiye Albumin (İMA) Ölçümü: Albümin Kobalt Bağlama Testi ile ölçülür. Albümine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi David Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen, hızlı ve kolorimetrik tayin metoduyla değerlendirildi (60). 200 μ L hasta serumları cam tüplere eklendi ve üzerlerine % 0.1 'lik 50 μ L $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ (Sigma) hafifçe karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albümin bağlanması sağlanması amacıyla 10 dakika bekletildi. Renklendirici ajan olarak 50 μ L 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) (Sigma) eklendi. 2 dakika beklendikten sonra 1 mL % 0,9'luk NaCl, kobalt ve albümin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT eklenen aşamada 50 μ L 1.5 mg/mL'lik DTT yerine 50 μ L distile su konularak DTT'siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm dalga boyunda ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar ABSU absorbans ünitesi cinsinden rapor edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm Behçet hastalarının (n=57) yaş ortalaması $33,65 \pm 9,37$ (18-54 yaş), aktif hastaların (n=28) yaş ortalaması $32,64 \pm 8,96$ (18-53 yaş) , inaktif hastaların (n=29) yaş ortalaması $34,62 \pm 9,81$ (19-54 yaş) iken sağlıklı kontrol grubunun (n=30) yaş ortalaması $32,77 \pm 6,95$ (18-45 yaş) şeklindeydi. Tablo.2’de tüm çalışma grubunun klinik ve antropometik özellikleri sunulmuştur.

Tablo 2. Çalışma grubunun antropometik ve klinik özellikleri

Bulgular	Tüm Behçet Hastaları	Aktif BH	İnaktif BH	Sağlıklı Kontrol Grubu
Hasta sayısı	57	28	29	30
Kadın	30	16	14	15
Erkek	27	12	15	15
Yaş aralığı	18-54	18-53	19-54	18-45
Yaş ortalaması	$33,66 \pm 9,4$	$32,6 \pm 9,0$	$34,6 \pm 9,8$	$32,8 \pm 7,0$
Sigara kullanan	17	7	10	8
Oral aft	57	28	29	-
Genital ülser	52	25	27	-
Göz tutulumu	29	14	15	-
Deri bulguları	47	21	26	-
Vasküler tutulum	10	4	6	-
PaterjiT. Pozitifliği	37	15	22	-
Eklem tutulumu	13	4	9	-
Nörobeçet	2	1	1	-
Ailede BH öyküsü	5	2	3	-

57 Behçet hastasının 30’u (%52,6) kadın, 27’si (%47,4) erkek, 28 aktif Behçet hastasının 16’sı (%57,1) kadın, 12’si (%42,9) erkek, 29 inaktif Behçet hastasının 14’ü

(%48,3) kadın, 15'i (%51,7) erkek iken 30 sağlıklı kontrol grubunun 15'i (%50) kadın, 15'i (%50) erkekti.

Klinik bulgular; 57 Behçet hastasında oral aft(%100) , 52 hastada (%91,2) genital ülser, 29 hastada (%47,4) göz tutulumu,47 hastada (%82,5) eritema nodosum, papülopüstüler erüpsiyon gibi deri bulguları, 10 hastada (%17,5) vasküler tutulum (tromboflebit, DVT), 37 hastada (%64,9) paterji testi pozitifliği, 13 hastada (%22,8) eklem tutulumu, 2 hastada (%3,5)nörolojik tutulum mevcuttu. 5 hastanın ailesinde de BH öyküsü bulunmaktaydı.

Aktif Behçet hastalarının başvuru sırasında aktif olarak mevcut olan klinik bulguları; 22'sinde (%78,6) oral aft,14'ünde (%50)genital ülser, 10'unda(%35,7) göz tutulumu, 10'unda (%35,71) deri bulguları, 4'ünde (%7) vasküler tutulum, 15'inde (%53,6)paterji pozitifliği şeklindeydi. Ayrıca 4 hastada (%14,3) artrit ya da artralji şeklinde eklem tutulumu, 1 hastada (%3,6) nörobeçet, mevcuttu. 8 hasta ilk defa BH tanısı almıştı. 2 hastanın ailesinde de BH öyküsü mevcuttu. Aktif Behçet hastalarının klinik bulguları tablo 3'te özetlenmiştir.

29 İnaktif Behçet hastasının tamamında (%100) oral aft, 27'sinde (%93,1) genital ülser öyküsü ya da skar varlığı, 15'inde (%51,7) göz tutulumu, 26'sında (%89,65) deri bulguları, 6'sında (%20,7) vasküler tutulum, 22'sinde (%85,9) paterji testi pozitifliği mevcuttu. Ayrıca 9 (%31) hastada eklem tutulumu, 1 hastada (%3,5) nörobeçet, 1 hastada (%3,5) pulmoner emboli öyküsü saptandı. İnaktif Behçet hastalarının klinik özellikleri tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Aktif Behçet Hastalarının klinik özellikleri

Hasta no	Klinik Bulgular						
	OA	GÜ	Göz T	DT	VT	PATERJİT	DİĞER
1.E K	(+)	(+)	-	(+)	-	(+)	-
2.F K	+	+	(+)	(+)	(+)	-	-
3.N Ö	(+)	+	(+)	+	-	(+)	-
4.F M	(+)	(+)	(+)	-	-	(+)	-
5.S D	+	(+)	-	-	-	(+)	-
6.İ K	(+)	(+)	(+)	+	-	(+)	-
7.H U	+	+	(+)	+	-	-	-
8.G M	(+)	(+)	-	-	-	(+)	-
9.P K	(+)	(+)	(+)	-	-	(+)	-
10.H E	(+)	+	-	(+)	(+)	-	-
11.E O	(+)	-	-	(+)	-	(+)	-
12.D Ş	(+)	+	-	+	-	(+)	-
13.E G	(+)	(+)	-	+	-	(+)	-
14.A Y	(+)	(+)	-	-	-	(+)	-
15.A K	(+)	(+)	(+)	-	-	-	-
16.T K	(+)	+	+	+	-	-	-
17.G S	+	-	(+)	+	-	-	NB
18.Ş D	(+)	(+)	(+)	-	-	-	-
19.AYM	(+)	(+)	+	+	-	-	E
20.H T	+	-	-	(+)	-	(+)	-
21.N G	(+)	+	-	+	-	-	E
22.S Y	(+)	+	-	+	-	-	-
23.O A	(+)	+	-	(+)	-	-	-
24.M G	+	+	(+)	(+)	-	(+)	E
25.H Ç	(+)	(+)	-	(+)	(+)	(+)	-
26.Ş B	(+)	(+)	+	(+)	-	-	-
27.R M	(+)	(+)	-	-	-	(+)	-
28.E K	(+)	+	+	(+)	(+)	-	E

(+): Aktif klinik bulgu, +: Aktif olmayan klinik bulgu, -: Klinik bulgu yok OA: Oral aft, GÜ: Genital ülser, DT: Deri tutulumu, VT: Vasküler tutulum; NB: Nörobeçet; E: Eklem tutulumu

Tablo.4. İnaktif Behçet Hastalarının klinik özellikler

Hasta no	Klinik Bulgular						
	OA	GÜ/Skar	Göz T	DT	VT	PATERJİ T	DİĞER
1.A.M.A	+	+	-	+	-	+	-
2.A.D	+	+	-	-	-	+	-
3.N.A	+	+	-	+	-	+	E
4.K.K	+	+	+	+	-	+	E
5.A.Ö	+	-	+	+	+	-	-
6.R.B	+	-	+	+	+	+	-
7.N.C	+	+	-	+	+	+	E
8.H.B.Ö	+	+	+	+	+	+	E
9.S.Y	+	+	-	+	-	-	-
10.Ü.K	+	+	+	-	-	+	E
11.Ü.S	+	+	+	+	-	-	-
12.A.T	+	+	-	+	-	+	E
13.S.O	+	+	+	+	+	+	PE
14.H.K	+	+	-	+	-	+	E
15.C.K	+	+	+	+	-	+	-
16.S.D	+	+	-	+	-	+	-
17.İ.K	+	+	+	-	-	-	NB
18.A.Ö	+	+	-	+	-	-	-
19.K.Y	+	+	+	+	-	+	NB
20.N.Ö	+	+	-	+	+	+	-
21.F.Ö	+	+	-	+	-	+	-
22.S.O	+	+	-	+	-	+	-
23.R.S.E	+	+	+	+	-	+	-
24.S.R	+	+	+	+	-	+	-
25.M.K	+	+	+	+	-	+	-
26.AY.M	+	+	+	+	-	-	E
27.Y.K	+	+	-	+	-	+	-
28.M.G	+	+	+	+	-	+	E
29.O A	+	+	-	+	-	-	-

+: Klinik bulgu var; -: Klinik bulgu yok; OA: Oral aft, GÜ: Genital ülser, DT: Deri tutulumu, VT: Vasküler tutulum, NB: Nörobekçet; E: Eklem tutulumu PE: Pulmoner emboli

Tablo 5. Sağlıklı kontrol grubu ve tüm Behçet hastalarının İMA, oksidan-antioksidan durum ve inflamatuvar belirteçlerinin değerleri

	Sağlıklı Kontrol n=30	BH n=57	P
İMA, ABSU	0.619±0.049	0.648±0.113	0.208
TOS, milimolar/trolox	13.4±2.41	16.1±7	0,246
TAS,micromolar H ₂ O ₂	0.80±0.14	0.735±0.127	0.027
OSİ	1.72±0.45	2,28±1,2	0,045
CRP, mg/dL	0.14±0.09	1.39±1.64	0.0001
ESH, mm/saat	9.1±5.1	30.21±20.19	0.0001

İMA, TAS, TOS parametrelerinin karşılaştırılmasında Student t Testi, OSİ, CRP ve ESH parametrelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

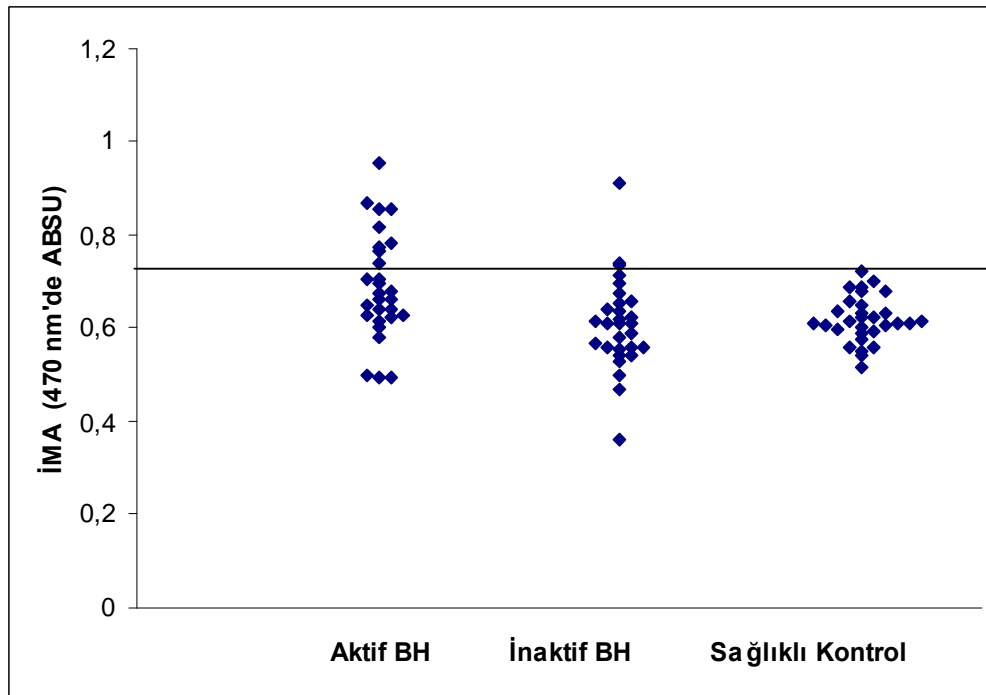
Sağlıklı kontrol grubu ve tüm Behçet hasta grubu arasında TAS, OSİ, CRP, ESH parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0,027, P=0,045, P=0,0001, P=0,0001) (Tablo 5).

Tablo 6. Sağlıklı kontrol grubu, aktif dönem Behçet ve inaktif dönem Behçet hastalarının İMA, oksidan-antioksidan durum ve inflamatuvar belirteçlerinin değerleri

	Sağlıklı Kontrol n=30	Aktif BH n=28	İnaktif BH n=29	F	P
İMA, ABSU	0.619±0.049	0.689±0.114	0.608±0.099	6.498	0.002
TOS, milimolar/trolox	13.4±2.41	17,0±7,7	15.3±6,5	2.661	0.076
TAS,micromolar H ₂ O ₂	0.80±0.14	0.74±0.13	0.73±0.12	2.513	0.087
OSİ	1.72±0.45	2.43±1.40	2.13±0.97	3.601	0.032
CRP, mg/dL	0.14±0.09	1.93±1.89	0.89±1.20	14.145	0.0001
ESH, mm/saat	9.1±5.1	41.7±21.34	19.1±11.8	39.67	0.0001

ANOVATest uygulanmıştır.

Sağlıklı kontrol, aktif Behçet ve inaktif Behçet hastagruplarında İMA, OSİ, CRP, ESH parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0.002, P=0.032, P=0.0001, P=0.0001) (Tablo 6).



Grafik 1. Sağlıklı kontrol, Aktif dönem Behçet ve inaktif dönem Behçet hastalarında İskemi Modifiye Albumin (İMA) seviyelerinin noktasal dağılım grafiği (ABSU, absorbans ünite). Sınır değeri (cut-off), sağlıklı kontrol serumlarının İMA değerlerinin ortalamasına standart sapmanın (SD) 2 katı eklenerek bulunmuştur ($A_{470}=0,717$).

Aktif, İnaktif Behçet Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grupları Arası Karşılaştırma Sonuçları:

Tablo 7. Aktif dönem ve inaktif dönem Behçet hastalarının İMA, oksidan-antioksidan durum ve inflamatuvar belirteçlerinin değerleri

	Aktif BH n=28	İnaktif BH n=29	P
İMA, ABSU	0.689±0.114	0.608±0.099	0.007
TOS, milimolar/trolox	17,0±7,7	15.3±6,5	0.193
TAS, micromolar H ₂ O ₂	0.74±0.13	0.73±0.12	0.587
OSİ	2.43±1.40	2.13±0.97	0.407
CRP, mg/dL	1.93±1.89	0.89±1.20	0.006
ESH, mm/saat	41.7±21.34	19.10±11,8	0.0001

+

İMA, TAS, TOS parametrelerinin karşılaştırılmasında Student t Testi; OSİ, CRP, ESH parametrelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Aktif dönem ve inaktif dönem Behçet hastalarının İMA, CRP ve ESH parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0.007, P=0.006, P=0.0001) (Tablo 7).

Tablo 8. Sağlıklı kontrol ve aktif dönem Behçet hastalarının İMA, oksidan-antioksidan durum ve inflamatuvar belirteçlerinin değerleri

	Sağlıklı Kontrol n=30	Aktif BH n=28	P
İMA, ABSU	0.619±0.049	0.689±0.114	0.003
TOS, milimolar/trolox	13.34±2,4	17,0±7,7	0.072
TAS, micromolar H ₂ O ₂	0.80±0.14	0.74±0.13	0.133
OSİ	1.72±0.45	2.43±1.40	0.024
CRP, mg/dL	0.14±0.09	1.93±1.89	0.0001
ESH, mm/saat	9.1±5,1	41.7±21.34	0.0001

İMA, TAS, TOS parametrelerinin karşılaştırılmasında Student t Testi; OSİ, CRP VE ESH parametrelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Sağlıklı kontrol ve aktif Behçet hasta gruplarında İMA, OSİ, CRP ve ESH parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (P=0.003, P=0.024, P=0.0001, P=0.0001) (Tablo 8).

Tablo 9. Sağlıklı kontrol ve inaktif dönem Behçet hastalarının İMA, oksidan-antioksidan durum ve inflamatuvar belirteçlerinin değerleri

	Sağlıklı Kontrol n=30	İnaktif BH n=29	P
İMA, ABSU	0.619±0.049	0.608±0.099	0.481
TOS, milimolar/trolox	13.34±2,4	15.3±6,5	0.626
TAS, micromolar H ₂ O ₂	0.80±0.14	0.73±0.12	0.055
OSİ	1.72±0.45	2.13±0.97	0.231
CRP, mg/dL	0.14±0.09	0.89±1.20	0.01
ESH, mm/saat	9.1±5,1	19.10±11,8	0.0001

İMA, TAS, TOS parametrelerinin karşılaştırılmasında Student t Testi; OSİ, CRP, ESH parametrelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Sağlıklı kontrol ve inaktif Behçet hasta grupları arasında İMA, TAS, TOS, OSİ, parametreleri açısından istatistiksel olarak fark izlenmezken, CRP ve ESH açısından anlamlı fark bulunmuştur (P=0.01, P=0,0001) (Tablo 9).

Tablo 10. Behçet hastalarında vasküler tutulumu olan ve olmayan hastaların İMA, oksidan-antioksidan durum ve inflamatuvar belirteçlerinin değerleri

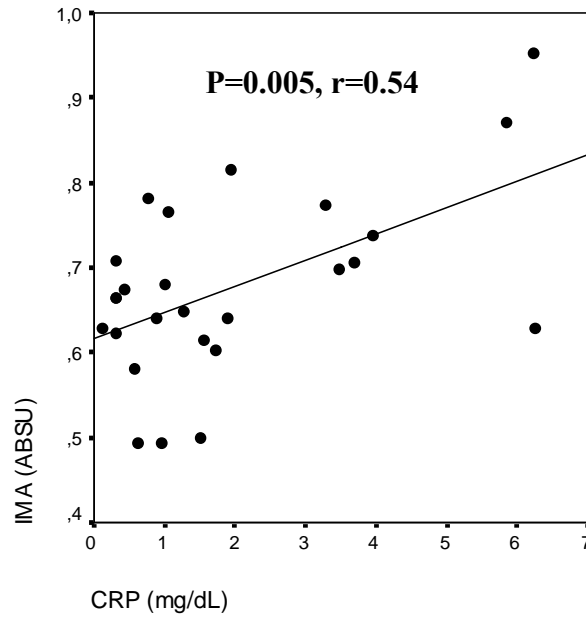
	Vasküler tutulumu olan hastalar (n:10)	Vasküler tutulumu olmayan hastalar (n:47)	P
İMA, ABSU	0.640±0.164	0.650±0.101	0.801
TOS, milimolar/trolox	14.9±4,4	16.4±7.55	0.745
TAS, micromolar H ₂ O ₂	0.77±0.154	0.72±0.12	0.675
OSİ	2.02±0.87	2.33±1.26	0.401
CRP, mg/dL	1.73±2.32	1.31±1.46	0.887
ESH, mm/saat	24±14,9	31.5±21.37	0.419

İMA, TAS, TOS parametrelerinin karşılaştırılmasında Student t Testi; OSİ, CRP, ESH parametrelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır.

Tüm Behçet hastalarında vasküler tutulum olan ve olmayan Behçet hastaları arasında parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 10).

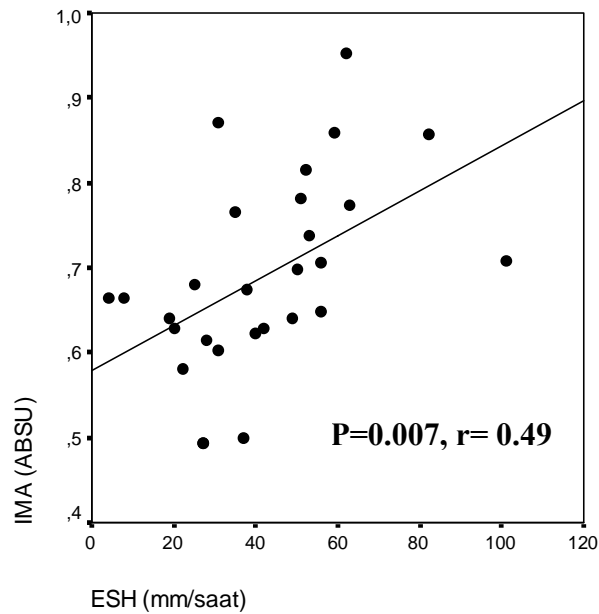
Korelasyon Sonuçları:

1. Aktif dönem Behçet hastalarında İMA ve CRP değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur (P= 0.005, r= 0.54).



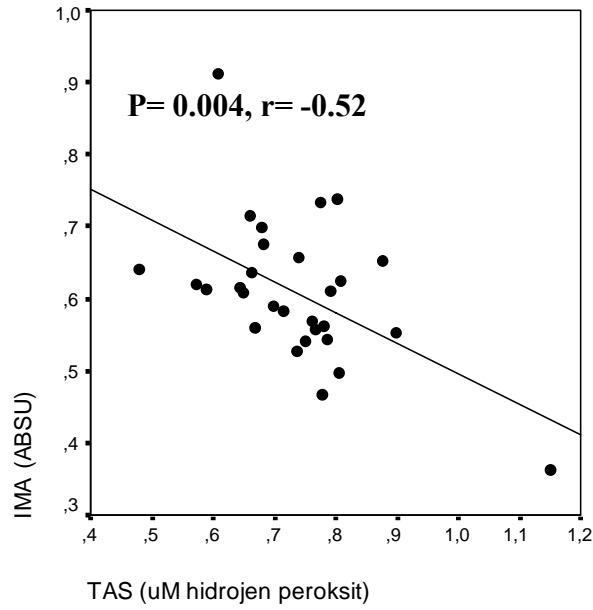
Grafik 2. Aktif Behçet hastalarında İMA-CRP korelasyon grafiği

2. Aktif dönem Behçet hastalarında İMA ve ESH arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($P= 0.007$, $r= 0.49$)



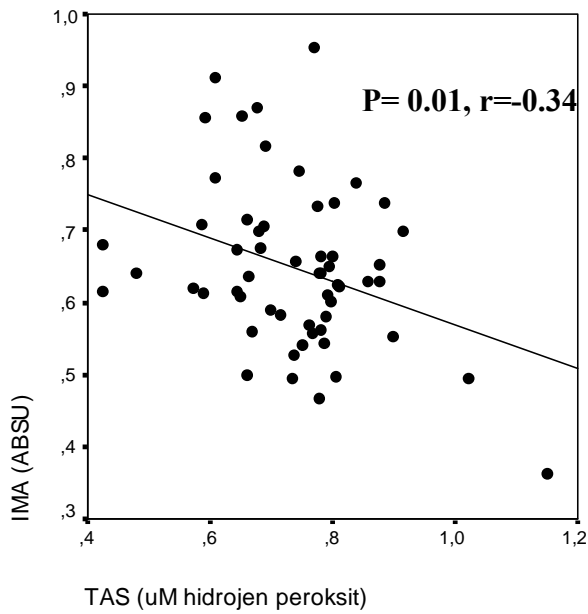
Grafik 3. Aktif Behçet hastalarında İMA-ESH korelasyon grafiği

3. İnaktif dönem Behçet hastalarında İMA ve TAS arasında güçlü negatif korelasyon bulunmuştur ($P= 0.004$, $r=-0.52$).



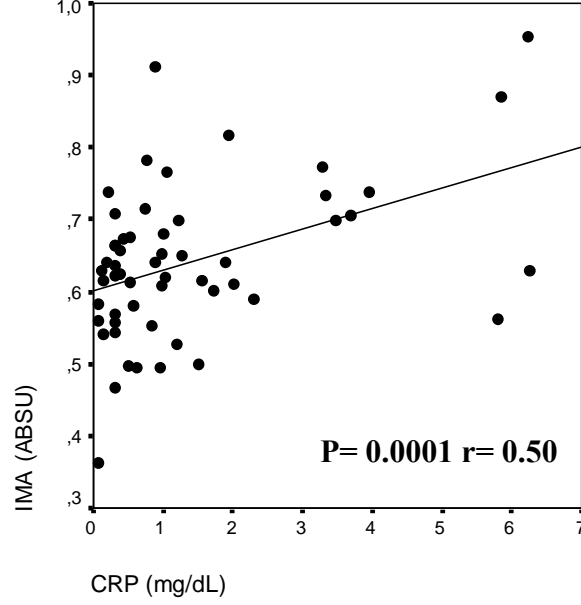
Grafik 4. İnaktif Behçet hastalarında İMA-TAS korelasyon grafiği

4. Bütün Behçet hastalarında İMA ve TAS arasında negatif korelasyon bulunmuştur ($P=0.01$, $r=-0.34$).



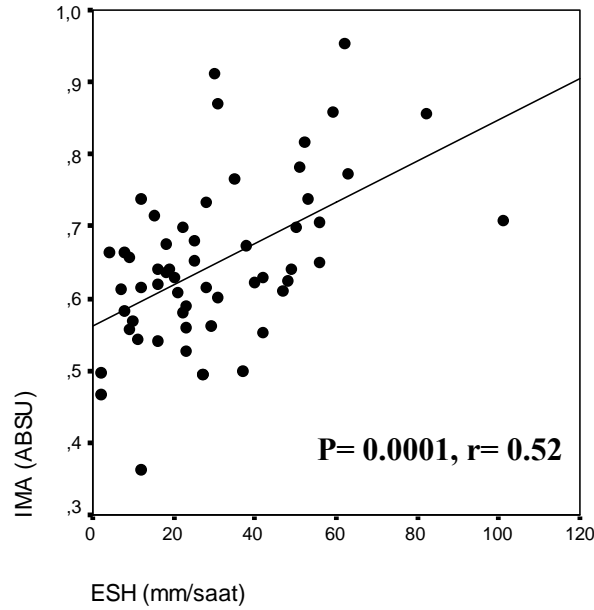
Grafik 5. Tüm Behçet hastalarında İMA-TAS korelasyon grafiği

5. Bütün Behçet hastalarında İMA ve CRP arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur ($P= 0.0001$, $r=0.50$).



Grafik 6. Tüm Behçet hastalarında İMA-CRP korelasyon grafiği

6. Bütün Behçet hastalarında İMA ve ESH arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur ($p= 0.0001$, $r=0.52$).



Grafik 7. Tüm Behçet hastalarında İMA-ESH korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Behçet hastalarında ölçülen İMA düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Fakat Behçet hastalarını aktif ve inaktif diye ayırdığımızda aktif dönemdeki Behçet hastalarındaki İMA düzeyleri, inaktif dönemdeki Behçet hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo 6, grafik 1). Aynı şekilde oksidan stresi gösteren OSİ indeksi aktif Behçet hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aktif Behçet hastalarındaki bu artış inflamatuvar belirteçlerde daha da belirgin olarak gözlenmiştir (Tablo 6).

Alevlenme ve remisyon dönemleriyle seyreden, kronik, multisistemik bir vaskülit olarak kabul edilen BH'nin etiyopatogenezi gizemini hala korumaktadır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde başta mikroorganizmalar olmak üzere çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle hümmoral ve hücreyel immünitede meydana gelen bozukluklar ve bunun sonucunda oluşan immünolojik inflamasyon patogenezen sorumlu tutulmaktadır (10). Endotel hücre disfonksiyonu, T lenfosit ve nötrofil aktivasyonu belirgin özellikleridir. Behçet hastalarında TNF- α , 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 (65).

Behçet Hastalığı'nda patolojik olarak dokuların PMN hücreler tarafından infiltrasyonu söz konusudur. Polimorfonükleer hücrelerinin kemotaksis, fagositoz, SOR sekresyon fonksiyonları ve lizozomal enzim aktivitesi artmıştır. Antioksidan sistem enzim aktivitesinin azalması ve SOR'nin artması sonucu vasküler ve endotelial hasar oluşur ve bu da doku lezyonlarının ortaya çıkmasına neden olur (23, 65).

İskemik durumlarda dolaşımdaki albüminin N-terminal bölgesinde meydana gelen değişimler sonucu oluşan İMA, son yıllarda tanımlanmış, doku iskemisini ve oksidatif stresi gösteren yeni bir belirteçtir (59, 66).

David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albüminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test İSA'nın N-terminal bölgesinin miyokard iskemisi sırasında kobalta bağlanması azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı (61, 68). David Bar ve arkadaşlarının daha sonra yaptıkları çalışmada ise anjiyografi ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile reperfüzyon sağlandığında yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında İMA kan konsantrasyonlarının iskemi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir (69).

Koroner iskemi sırasında albüminin İMA modifikasyonuna neden olan mekanizma tam olarak aıklanamamışsa da albüminin N-terminal bölgesindeki değişikliklerden kaynaklandığı gösterilmiştir. İskemi veya reperfüzyon esnasındaki serbest radikallerin oluşması, asidoz, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması gibi hücrenel değişimler N-terminal bölgesini etkileyen modifikasyonlar olarak suçlanmıştır (61, 68, 70, 71). Asidozla ilişkili iskemide yeterli oksijen desteği dokulara sağlanamadığından anaerobik hücrenel metabolizma meydana gelir, laktik asit ortamda artar, Na-K ATPaz pompası da çalışmaz ve ortamdaki ATP miktarı azalır (72, 73, 74).

İskemi modifiye albüminin oluşabilmesi için ortamda SOR'lerinin bulunması gereklidir. Endojen ya da ekzojen kaynaklı SOR'leri protein, lipid ve nükleik asitler gibi hücrenel yapılarda geri dönüşümlü ya da dönüşümsüz hasarlara yol açar (75).

Fizyolojik olarak kanda bol miktarlarda yer alan bakır ve demir, dolaşımda albümin, transferrin ve serüloplazmin gibi taşıyıcılara bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda bulunurlar. Herhangi bir nedenle başlayan iskemiden kısa bir süre sonra bakır ve demir iyonları bağlandıkları proteinlerden ya da intrasellüler ortamdaki dolaşıma salınırlar ve serbest konsantrasyonları artar (76, 77).

Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkisi sonucu reaktif oksijen ürünleri meydana gelir. Dolaşımdaki askorbik asit gibi indirgeyici maddelerle bakır (Cu^{+2}) bir elektron alarak (Cu^{+}) indirgenir. İndirgenmiş bakır iyonları ortamdaki oksijenin süperoksit radikallerine (O_2^-) dönüşmesine neden olur. Dokularda bulunan Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile süperoksitler hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çevrilir. Normalde oluşan H_2O_2 katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/ H_2O_2 arasında

meydana gelen fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel zarar veren serbest OH⁻ radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (78, 79).

Albümin gibi biyolojik moleküllerin metal bağlayan kısımları bölge spesifik fenton reaksiyonları sonucunda bölgesel bir zarara uğrar. Oluşan ve ortamdaki indirgeyici ajanlarla okside olan metal atomları bu zincir reaksiyonun oluşmasını sürekli tetiklerken albümin tarafından bağlanmaya çalışılır ve bağlı albümin de bir taraftan İMA oluşturmaya devam eder (80, 81). Yapılmış bir çok çalışmada albüminin N-terminal bölgesinin geçiş metalleri için bağlanmaya spesifik aminoasit dizisi gösterilmeye çalışılmıştır. Özellikle kobalt, nikel ve bakır gibi geçiş metallerinin bağlanmasında önemli olan N-terminal bölgenin ilk 3 aminoasidi aspartik asit, alanin ve histidin olarak tespit edilmiştir (82, 83).

İskemi modifiye albümin düzeylerinin ölçümünün erken miyokardiyal iskemi tanısında kullanılabilir bir belirteç olduğu bildirilmektedir. Sinha ve arkadaşları çalışmalarında akut iskemik göğüs ağrısında EKG ve kardiyak troponin T ile karşılaştırdıklarında İMA'nın belirgin olarak daha duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir (84).

Kardiyak iskemi dışında da İMA düzeylerinin yükseldiği yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir.

Türedi ve arkadaşları, spiral bilgisayarlı tomografik anjiyografi ile pulmoner emboli tanısı konmuş 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü bireyde İMA düzeylerine bakmışlar ve hasta grubunda belirgin olarak yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçla İMA'nın pulmoner emboli tanısını dışlamada alternatif bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (85).

Menteşe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada,ultrasonografik olarak DVT tanısı almış 41 hasta ve 66 sağlıklı kontrol grubu arasında kan İMA düzeylerini karşılaştırmışlar ve hasta grubunda daha yüksek bulmuşlardır (8). Behçet Hastalığı her tür çap ve tipte damarların etkilendiği bir vaskülitir, özellikle venöz sistem daha çok etkilenmektedir. Derin ve trombozu da BH'de görülen vasküler tutulumlardan biridir ve morbiditenin en fazla görüldüğü tablodur. Ancak çalışmamızda DVT ve tromboflebit gibi vasküler tutulumu olan hastalar ve vasküler tutulum olmayan hastalar arasındaki İMA düzeylerinde anlamlı fark tespit edilememiştir (Tablo 10).

Ratlar üzerinde testiküler torsiyon ile ilgili yapılan deneysel çalışmada , torsiyondan 4 saat sonra alınan kan örneklerinde İMA seviyelerinin belirgin olarak yükseldiği tespit edilmiştir (67).

Ükinç ve arkadaşları makrovasküler bozukluk ve akut iskeminin olmadığı 50 Tip 2 diabetli hasta ve 30 sağlıklı bireyi içeren çalışmalarında , İMA seviyelerinin hiperglisemi, kan basıncı, lipid düzeyleri, CRP ve mikroalbuminüri ile ilişkisini araştırmışlardır. İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, plazma İMA düzeyleri ile CRP ve mikroalbuminüri arasında korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Yükselmiş İMA düzeylerinin tip 2 diabet hastalarında altta yatan subklinik vasküler hastalığın göstergesi olabileceğini düşünmüşlerdir (58).

Roy ve arkadaşları çalışmalarında, ortamda bulunan SOR'nin , özellikle OH⁻ radikalinin İSA yapısında kimyasal değişikliğe yol açtığını ve böylece İMA oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir(59).

İskemi modifiye albümin sadece kardiyak iskemi için değil oksidatif stres için de önemli bir belirteç olarak literatürde yerini almaktadır Stroke, son dönem böbrek hastalığı, karaciğer sirozu, akut infeksiyonlar ve bazı neoplaziler gibi SOR üretiminin arttığı durumlarda İMA serum düzeyinin yükseldiği belirtilmektedir (9, 67).

Çalışmamıza alınan Behçet hasta grubunda İMA değerlerinin TAS değerleri ile negatif korelasyon, CRP ve ESH ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçla BH'deki inflamatuvar süreçte oksidatif dengenin bozulması ile İMA oluşumunun arttığı düşünülmüştür.

Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir (86).

Antioksidan sistem süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peoksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GR) ve katalaz gibi enzimlerden, askorbat, glutatyon alfa-tokoferol, karotenler gibi düşük molekül ağırlıklı moleküllerden oluşur. Artan SOR'ler hücrelerde hasarlanmaya ve lipid peroksidasyonuna yol açarak kanser, şok, karaciğer hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit, diabet, psöriazis gibi akut ve kronik bir çok hastalığın ve yaşlanmanın patogeneğinde rol oynar (87, 88).

Kronik, inflamatuvar bir deri hastalığı olan psöriazisde yapılan bir çalışmada Örem ve arkadaşları, psöriazisi olan hastalarda lipid ve lipoprotein düzeyleri ile plazma ve eritrositlerde antioksidan enzim ve plazma TAS düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişler; lipid ve lipid peroksidasyon ürünlerinde belirgin artma, antioksidan enzim aktivitelerinde

ve plazma TAS'da kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalma olduğunu tespit etmişlerdir (89).

Behçet Hastalığı'nda inflamasyon temel patolojiyi oluşturmaktadır. İnflamasyon sırasında, aktifleşmiş nötrofillerin SOR üretme fonksiyonları artarken antioksidan savunma sisteminde de azalma söz konusudur.

Behçet Hastalığı'nda oksidatif stresin patogenezdaki rolünü destekleyen birçok araştırma mevcuttur.

Örem ve arkadaşları 25 Behçet hastası, 25 sağlıklı kontrol grubu içeren çalışmalarında, eritrosit ve plazmada antioksidan enzimler olan glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, SOD ve katalaz düzeylerini incelemişlerdir. Eritrosit katalaz ve SOD enzim aktiviteleri Behçet hastalarında belirgin olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca plazma TAS düzeylerinde de belirgin azalma olduğunu izlemişler ve BH'de artan oksidatif stres ve azalan antioksidan enzim aktivitesinin doku hasarına neden olabileceğini belirtmişlerdir (87).

Benzer şekilde Işık ve arkadaşları da çalışmalarında Behçet hastalarında oksidan parametrelerde artma, antioksidan parametrelerde azalma tespit etmişlerdir (22).

Bizim de çalışmamızda son iki çalışma ile uyumlu şekilde Behçet hastalarında TAS düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Ancak aktif ve inaktif hasta grupları arasında ESH ve CRP değerleri arasında anlamlı fark izlenirken oksidan kapasite değerleri arasında (TAS, TOS, OSI) anlamlı fark izlenmemiştir.

Harzallah ve arkadaşları BH'nin aktivite ve şiddeti ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarının sonucunda; antioksidan enzim aktivitesinin özellikle SOD'nin yetersiz olduğunu ve hastalık süresi ve aktivasyonu ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (23).

49 Aktif ve inaktif Behçet hastası ve 40 sağlıklı bireyi içeren çalışmada Yazıcı ve arkadaşları, BH'de oksidatif stresi tetikleyen nötrofil aktivasyonunun patogenezdaki önemini ve ileri protein oksidasyon ürünleri (AOPP)'nin hastalığın aktivite belirteci olarak değerini araştırmışlardır. Behçet hastalarında, nötrofil aktivasyonunu gösteren miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ve AOPP düzeylerini yüksek bulmuşlar, ESH, CRP değerleri ile MPO ve AOPP düzeyleri arasında güçlü pozitif korelasyon saptamışlardır. Sonuç olarak AOPP'nin hastalık aktivitesini ve şiddetini belirlemede kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (90).

Behçet Hastalığı'nda aktivasyon kriteri olarak kabul gören spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalığın patogenezi için olduğu kadar aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla da pek çok çalışma yapılmıştır.

Behçet Hastalığı'nda IL-6, IL-8, IL-10, CRP ve ESH hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuş ve aktivite kriteri olarak önerilmiştir (65).

Coşkun ve arkadaşları 25 aktif, 15 inaktif 40 Behçet hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu içeren çalışmalarında, tüm gruplarda serum neopterin, CRP ve ESH parametrelerini değerlendirmişler; aktif Behçet hasta grubunda inaktif hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yükselme tespit etmişlerdir. Ayrıca aktif hastaların neopterin ile CRP ve ESH arasında korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir. Hücrel immünite belirteci olan neopterinin BH'nin aktivasyonunu göstermede kullanılabilir olduğunu öne sürmüşlerdir (91).

Proinflamatuvar bir sitokin olan resistinin aktif Behçet hastalarında inaktif hasta ve sağlıklı kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu artışın ESH, CRP ve IL-6 düzeyleri ile korelasyon gösterdiği görülen resistinin hastalığın aktivasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (65).

Son zamanlarda iskemik ve inflamatuvar hastalıklarda tanısal bir belirteç olarak değerlendirilmek amacıyla çalışmalara konu olan İMA'nın BH ve BH aktivasyonu ile ilişkisinin incelendiği başka bir literatür çalışması tarafımızca tespit edilmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda vasküler patolojilerin değerlendirilmesinde yer almaya başlayan İMA'nın, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, temel patolojisi vaskülit olan BH'nin aktivasyonunun belirlenmesindeki yerini incelemeyi amaçladığımız çalışmamızda 28 aktif, 29 inaktif hasta ve 30 sağlıklı bireyde, iskemi ve oksidatif stres belirteci olduğu öngörülen İMA, oksidatif kapasiteyi ölçen TAS, TOS ve OSİ ile inflamasyon göstergeleri CRP ve ESH parametreleri karşılaştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar;

1. Sağlıklı kontrol, aktif ve inaktif Behçet hasta grupları arasında İMA, OSİ, CRP ve ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.
2. Sağlıklı kontrol grubu ile aktif Behçet hasta grupları arasında İMA, OSİ, CRP ve ESH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Aktif hastalarda İMA'nın inflamasyon ve oksidatif strese cevaben yükseldiği düşünülmüştür.
3. Sağlıklı kontrol ve inaktif Behçet hasta grupları arasındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.
4. Aktif Behçet ve inaktif Behçet hasta grupları arasında İMA, CRP ve ESH parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması remisyondaki hastalardaki inflamasyonun baskılanmış olduğunu düşündürmüştür.
5. Aktif dönem Behçet hastalarında İMA ve CRP değerleri arasında güçlü pozitif; İMA ve ESH değerleri arasında pozitif korelasyon izlenmiştir.
6. İnaktif dönem Behçet hastalarında İMA ve TAS değerleri arasında güçlü negatif korelasyon olması antioksidan sistemin artması ile İMA üretiminin azaldığı tespit edilmiştir.
7. Tüm Behçet hastalarında; İMA ve TAS değerleri arasında negatif korelasyon, İMA ve CRP değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon, İMA ve ESH değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon izlendi.

8. Vasküler tutulumu olan Behçet Hasta grubu ile tutulum olmayan hasta grubu arasında İMA ve diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak bu değerlendirmede vasküler tutulumun aktif olup olmadığı göz önünde bulundurulmamıştır.

Behçet hastalarının aktif döneminde çok daha bariz hale gelen artmış inflamatuvar durum ve oksidan stres hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Birçok biyobelirteç bu dönemlerde BH'nin klinik seyrini belirlemede ve takip etmede önerilmekte ve kullanılmaktadır. Bu çalışmanın sonucunda BH'nin aktif döneminde hastalardaki artmış serum İMA düzeylerinin hastalığın aktivitesini belirlemede artmış oksidan stresin bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, temel patolojisi vaskülit olan Behçet Hastalığı'nda hastaların serum iskemi modifiye albüminin (İMA) seviyesi ve bunun hastalığınaktivite belirteci olarakilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Bulgular: ÇalışmayaUluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı konulan, 28'i aktif, 29'u inaktif 57 Behçet hastası ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan 30 sağlıklı birey alınmıştır. Aktif, inaktif hasta ve kontrol gruplarının ortalama İMA değerleri sırasıyla; $0,689\pm0,049$, $0,608\pm0,099$, $0,619\pm0,049$ şeklindeydi. Aktif hasta grubunun İMA seviyeleri diğer gruplardanistatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) derecede yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde oksidan stresi gösteren OSİ indeksi aktif Behçet hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aktif Behçet hastalarındaki bu artış inflamatuvar belirteçlerde (CRP, ESH) dahabelirgin olarak gözlenmiştir. Sağlıklı kontrol ve inaktif Behçet hasta grupları arasında CRP ve ESH dışında diğer parametrelerde anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm Behçet hastalarında İMA ve TAS değerleri arasında negatif, İMA ile CRP ve ESH değerleri arasında güçlü pozitif korelasyon izlenmiştir.

Sonuç: Bu bulgularla İMA'nın, hastalığın klinik olarak aktif dönemlerinde artmış inflamasyon ve oksidan stresi yansıtan değerlere benzer şekilde yükseldiği görülmüştür. Behçet hastalarında yükselmiş olan İMA düzeylerinin hastalığın aktivitesini belirlemede artmış oksidan stresin bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, İMA, oksidan stres, aktivite belirteci.

8. SUMMARY

Serum Ischemia Modified Albumin (IMA) Level in Patients With Behçet's Disease and It's Relationship With TheDisease Activity

Aim: In the present study, it was aimed to evaluate serum Ischemia Modified Albumin (IMA) level in patients with Behçet's disease, whose essential pathology is vasculitis, and it's relationship with the disease activity.

Methods and Results: The study groups included 57 patients with Behçet's Disease, 28 were active and 29 were inactive, and 30 healthy individuals, who do not use any drugs and have no systematic illness. The diagnosis of Behçet's disease was made according to the criteria of the International Study Group for Behçet's Disease. The mean IMA levels of active and inactive patients and control group were $0,689\pm0,049$, $0,608\pm0,099$, $0,619\pm0,049$, respectively. The mean IMA level of the active patients were found significantly higher than other groups ($p<0,05$). Similarly, OSI index showing the oxidant stress was found significantly higher in active Behçet's disease patients. Increase in inflammatory markers (CRP, ESR) in active patients with Behçet disease was observed more characteristically. Except CRP and ESR, no significant differences were observed for other parameters between control group and the patients with inactive period. IMA was showed a negative correlation with TAS and a strong positive correlation with CRP and ESR in total patients with Behçet's disease.

Conclusion: It was observed that increased IMA levels in patients with active period of the Behçet's disease may associated with increased inflammation and oxidant stress in this period of the disease. Therefore, it was suggested that IMA level may be considered as a bio-marker of increased oxidant stress for evaluation of activity of the disease.

Key words: Behçet's Disease, IMA, oxidant stress, activity marker.

9. KAYNAKLAR

1. Alpsyoy E: Behçet Hastalığı. *Türkderm* 43 (2): 21-3, 2009.
2. Önder M, Gürer MA: Ülkemizde Behçet Hastalığı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 3 (9): 4-7, 2007.
3. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V: Behçet Sendromu. *Dermatoloji. Üçüncü baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008, s: 913-28.*
4. Alpsyoy E, Akman A: Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde yeni kavramlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 3 (9): 8-14, 2007.
5. Öztaş P, Polat M, Gür G, Allı N: Behçet Hastalığı etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*, 16: 181-85, 2006
6. Sharma R. David Gaze, et al. İschemia modified albumin and troponin predicts haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 47: 493-502, 2006.
7. Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, Demestiha T, Iakovidou N, Xanthos T: İschemia modified albumin in the diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation*, 80: 306-10, 2009.
8. Mentеше A, Mentеше Ü, Türedi S, Gündüz A, Karahan SC, Topbaş M, Turan A, Patan T, Türkmen S, Okur G, Eminağaoğlu MS: Effect of deep vein thrombosis on ischemia modified albumin levels. *Emerg Med J*, 25: 811-14, 2008.
9. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos DT, voudris V: Ischemia modified albumin: Is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol*, 49: 260-66, 2008.
10. Bayazıt N, Yılmaz M, Oral B, Tokgöz N, Yücel A, Sarıcaoğlu H, Tunalı Ş: Behçet Hastalığında immünolojik aktivasyon belirteçleri. *Türk Dermatoloji Dergisi*, 2 (2): 34-8, 2008
11. Zouboulis CC: Adamantiades-Behçet Disease. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 7th ed. McGraw-Hill 2008, vol:2, chapter 167, pp:1620-26
12. Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan A M: Behçet Hastalığı patogenezindeki yenilikler. *S. D. Ü. Tıp Fak. Derg.* 16 (3): 29-34, 2009.

13. Marshall S E: Behçet's Disease. *Best Practice and Research Clin. Rheumatology*, 18 (3): 291-311, 2004.
14. 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*, 50 (5): 630-36, 2009.
15. Önder M, Gürer M A: The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *JEADV*, 15:126-36, 2001.
16. Akman A, Alpsoy E: Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde güncel bilgiler. *Türkderm*, 43(2): 32-8, 2009.
17. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Hernandez C J, NavarroC R,ZavalaA N,Recabarren M V, EspinosaG, Quezada J J, Cervera R: Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmunity reviews*, 9: 241-45, 2010.
18. Evereklioğlu C: Current concepts in the etiology and treatment of Behçet Disease. *Survey of ophthalmology* 50 (4): 297-350, 2005.
19. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Behçet Syndrome. *Dermatology*. Second ed.,Springer-Verlag,Berlin, 2000, pp.1187-88.
20. Zouboulis CC, May T: Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol* 192: 149-55, 2003.
21. Direskeneli H: Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 60: 996-1002, 2001.
22. Işık A, Koca SS, Üstündağ B, Selek S: Decreased total antioxidant response and increased oxidative stress in Behcet's Disease. *Tohoku J. Exp. Med*, 212:133-41, 2007.
23. Harzallah O, Kerkeni A, Baati T, Mahjoub: Oxidative stress: Correlation with Behçet's disease duration, activity and severity. *European Journal of Internal Medicine*, 19: 541-47, 2008.
24. Düzgün N, Ayaşlıoğlu E, Tutkak H, Şahin M, Aydınтуğ O, Ölmez Ü: Plasma thrombomodulin levels in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int*, 23: 130-33, 2003.
25. Zarrinanbour H, Keser G, Dönmez A, Çağırğan S, Oksel F, Aksu K, Tombuloğlu M: Activated protein C resistance in Behçet's disease. *Turk J Haematol*, 17(2):73-6, 2000.
26. Cebeci F, Topçu E, Onsun N, Su Ö: Behçet hastalığında sistemik tutulum ve faktör V Leiden gen mutasyonu arasındaki ilişki. *Türkderm*, 43 (2): 21-4, 2009.

27. Kiraz S, Ertenli İ, Öztürk MA, Haznedaroğlu İC, Çelik İ, Çalgüneri: Pathological haemostasis and prothrombotic state in Behçet's disease. *Thrombosisresearch*, 105:125-33, 2002.
28. Çölgeçen E: Kayseri ilinde Behçet hastalığı prevalansı. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniversitesi Dermatoloji AbD. Kayseri 2008.
29. Aktan Ş, İlknur T: Behçet Hastalığı mukokutan bulguları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 3 (9): 15-20, 2007.
30. Alpsoy E, Dönmez L, Önder M, Günaştı S, Usta A, Karıncaoğlu Y, Kandı B, Büyükkara S, Keseroğlu O, Uzun S, Türsen Ü, Seyhan M, Akman A: Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicenter study. *British Journal of Dermatology*, 157: 901-06, 2007.
31. Boyvat A: Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm*, 43(2):42-7, 2009.
32. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE: Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal*, 48(4): 573-85, 2007.
33. James WD, Berger TG, Elston DM: Behçet Sendromu (Okülo-Oral-Genital Sendrom). *Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji*. Ed. Aydemir EH. 10. Baskı İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008, s:812-13
34. Özyazgan Y: Behçet hastalığında göz tutulumu. *Türkderm*, 43(2): 48-53, 2009.
35. Evereklioğlu C, İlhan Ö: Okular Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 3 (9): 21-5, 2007.
36. Akar S: Behçet Hastalığında eklem tutulumu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 3(9): 26-8, 2007
37. Can M, Direskeneli H: Behçet Hastalığında kas, iskelet sistemi ve damar tutulumu. *Türkderm*, 43 (2): 54-60, 2009.
38. Akdal G: Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Nöro-Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 3 (9): 33-5, 2007.
39. Demir GA: Behçet Hastalığında nörolojik tutulum. *Türkderm* 43(2): 61-4, 2009
40. Akbaylar H: Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 3 (9): 29-32, 2007.
41. Örmeci N: Behçet Hastalığında gastrointestinal tutulum. *Türkderm* 43 (2): 65-8, 2009.
42. Kırımlı Ö, Pabuccu T: Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Kardiyovasküler Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 3 (9): 36-9, 2007.

43. İtil BO: Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Pulmoner Behçet. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 3 (9): 40-3, 2007.
44. Sağlam F, Çamsarı T: Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Böbrek tutulumuyla Behçet Hastalığı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 3 (9): 44-6, 2007.
45. Mat MC: Behçet hastalığının tedavisinde yeni yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci, 3 (9): 50-4, 2007.
46. Alpsoy E: Behçet hastalığında tedavi. Türk Dermatoloji Dergisi, 1 (1): 1-7, 2007.
47. Lin P, Liang G: Behçet Disease: Recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. Journal of Clinical Rheumatology 12 (6): 282-85, 2006.
48. Bang D: Treatment of Behçet's Disease. Yonsei Medical Journal, 38 (6): 401-10, 1997.
49. Houman MH, Hamzaoui K: Promising new therapies for Behçet's disease. European Journal of Internal Medicine, 17: 163-69, 2006.
50. Davatchi F: New and innovative therapies for Behçet's disease. APLAR Journal of Rheumatology, 7: 141-45, 2004.
51. 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, 13 (3): 253-58, 2010.
52. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K: Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. Protein Eng; 12 (6): 439-46, 1999
53. Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M and Suyama T: Biotechnol. Blood Proteins 1993; 227:293-98.
54. Carter DC, Ho JX: Structure of serum albumin. Adv Protein Chem.; 45: 153-203. Review, 1994. No abstract available.
55. Gallisteo ML, Mateo PL, Sanchez-Ruiz JM, et al: Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. Biochemistry, 30: 2061-66, 1991.
56. Haklıgör A, Kösem A, Şeneş M, Yücel D: Effect of albumin concentration and serum matrix on İschemia-modified albumin. Clinical Biochemistry, 43 (3): 345-48, 2009.
57. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC: Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: An endogenous response to ischemia? International J of Cardiology, 108: 410-11, 2006.

58. Ükinç K, Eminağaoğlu S, Ersöz HO, Karahan C, Hacıhasanoğlu AB, Koçak M: A novel indicator of widespread endothelial damage and ischemia in diabetic patients: ischemia-modified albumin. *Endocrine*, 36(3): 425-32, 2009.
59. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al: Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart*, 92; 113-14, 2006.
60. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 19:311–15, 2000.
61. Erel O: A novel automated method to measure total antioxidant response against Potent free radical reactions. *Clin Biochem* 37(2):112-19, 2004.
62. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, 38 (12):1103-11, 2005.
63. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly*; 133 (41-42):563-66, 2003.
64. Erbil MK: Eritrosit sedimentasyon hızı. Laboratuvar testleri ve klinik kullanımı. GATA Komutanlığı Basımevi Müdürlüğü, Ankara, 2007, s:184-85
65. Tatlıcan S, Gülbahar Ö, Şimşek KK, Eren C, Durmazlar PK, Eskiöglü F: Behçet hastalarında serum resistin düzeyleri ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *Türkderm* 43 (3):100-03, 2009.
66. Taysi S, Demircan B, Akdeniz N, Atasoy M, Sarı RA: Oxidant/antioxidant status in men with Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 26; 418-22, 2007.
67. Kutlu Ö, Menteşe A, Türkmen S, Türedi S, Gündüz A, Yulug E, Alver A, Karahan SC: Investigation of the possibility of using ischemia-modified albumin in testicular torsion: an experimental study. *Fertility and sterility*, 2010. Makale baskıda
68. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*, 49:581–85, 2003.
69. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* ;141: 985–91, 2001.
70. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P, Branham E, Apple FS, Murakami MA, Morris DL: Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for Assessment of Acute Coronary Syndrome Patients: A Multicenter Study *Clinical Chemistry* 47:3464–70, 2001.

71. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E: Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ Binding Amino Acid Residues of the N-terminal Human Albumin. *Eur J Biochem*; 268:42-7, 2001.
72. Fagan GJ, Wayment H, Morris DL, Crosby PA: MEngSci The Albumin Cobalt Binding Test: Analytical Performance of a New Automated Chemistry Assay for the Detection of Ischemia Modified Albumin (IMATM) *Journal of Clinical Ligand Assay* 25:178–87, 2002.
73. Cobbe SM, Poole-Wilson PA. The time of onset and severity of acidosis in the myocardial ischemia. *J Mol Cell Biol* 12: 745–60, 1980.
74. Levine RL: Ischemia: From acidosis to oxidation. *FASEB J* 7:1242–46, 1993
75. Sezer ED, Aksu K, Çağlayan O, Keser G, Karabulut G, Ercan G: DNA damage and its relationship with other oxidative stress parameters in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. Published online 14 september 2010.
76. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N: Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci*; 90:1102–06, 1993.
77. McCord JM: Oxygen derived free radicals in post-ischemic tissue injury: *N Engl J Med* 312:159–63, 1985.
78. Wardman P, Candeias LP: Fenton Centennial Symposium. Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research*, 145:523–31, 1996.
79. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P: Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice. *Biomarkers*, 1-8, 2010.
80. Samuni A, Aronovitch J, Goldinger D, Chevion M, Czapski G: On the cytotoxicity of vitamin C and Metal ions. A Site-specific fenton mechanism. *Eur J Biochem* 137:119-24, 1983.
81. Marx G, Chevion M: Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J* 236: 397–400, 1985.
82. Bal W, Christodoulou J, Sadler P, Tucker A: Multi-metal binding site of serum albumin. *J Inorganic Biochem* 70: 33-9, 1998.
83. Sokolowska M, Krezel A, Dyba M, Szewczuk Z, Bal W: Short peptides are not reliable models of thermodynamic and kinetic properties of the N-terminal metal binding site in serum albumin. *Eur J Biochem* 269:1323-31, 2002.
84. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC: Role of ischemia-modified albumin, a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J*; 21:29-34, 2004.

85. Türedi S, Gündüz A, Mentese A, Karahan SC, Yılmaz SE, Eroğlu O, Nuhuğlu I, Turan I, Topbas M. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 25: 770-73, 2007.
86. Mercen U: Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYÜ Vet. Fak. Derg.* 15 (1-2); 91-6, 2004
87. Örem A, Yandı YE, Vanizor B, Çimşit G, Uydu HA, Malkoç M: The evaluation of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL), susceptibility of LDL to oxidation, serum lipids and lipid hydroperoxide levels, total antioxidant status, antioxidant enzyme activities and endothelial dysfunction in patients with Behçet's disease. *Clinical Biochemistry*, 35; 217-24, 2002
88. Taysi S, Kocer İ, Memişoğulları R, Kızıltunç A: Serum oxidant/antioxidant status in patients with Behçet's disease. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 32, 4: 377-82, 2002.
89. Kural BV, Örem A, Çimşit G, Yandı YE, Calapoğlu M: Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clinica Chimica Acta* 328: 71-82, 2003.
90. Yazıcı C, Köse K, Çalış M, Demir M, Kırnap M, Ateş F: Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: a new activity marker? *British Journal of Dermatology*, 151:105-11, 2004.
91. Coşkun B, Saral Y, Gödekmerdan A, Erden İ, Coşkun N: Activation markers in Behçet's disease. *SKINmed.* 4: 282-86, 2005.

ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında İzmit'te doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İzmit'te tamamladı. 1991 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığı tıp öğrenimini 1997'de tamamladı. Mart 2000-Temmuz 2003 tarihleri arasında İzmit'te özel bir Tıp Merkezinde Mesul Müdür, Ağustos 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında İstanbul'da özel bir hastanede Acil Sorumlu Doktoru olarak görev yaptı.

2005 yılı Haziran ayında K.T.Ü. Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD'nde araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Halen bu göreve devam etmektedir. Evli ve bir çocuk sahibidir.