



**T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU SAPTANAN
BEHÇET HASTALARINDA ATORVASTATİN VE
LİSİNOPRİLİN ENDOTEL FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Turgun HAMİT

KAYSERİ – 2008



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU SAPTANAN
BEHÇET HASTALARINDA ATORVASTATİN VE
LİSİNOPRİLİN ENDOTEL FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Turgun HAMİT

**Danışman
Yrd. Doç. Dr. İbrahim ÖZDOĞRU**

KAYSERİ – 2008

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	25
BULGULAR	29
TARTIŞMA.....	38
SONUÇLAR	48
KAYNAKLAR.....	50
TEZ ONAY SAYFASI	63

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin Difosfat
ADEİ	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ATP	: Adenozin Trifosfat
CRP	: C-Reaktif Protein
DF	: Doku Faktörü
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
EİVD	: Endotel Bağımsız Vazodilatasyon
EKKF	: Endotel Kaynaklı Konstriktör Faktör
EKGF	: Endotel Kaynaklı Gevşeteci Faktör
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKHF	: Endotel Kaynaklı hiperpolarizan faktör
EKG	: Elektrokardiyografi
ET-1	: Endotelin- 1
FMD	: Flow Mediated Dilatation (Akım aracılı dilatasyon)
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
HSV-1	: Herpes Simpleks Virüs tipi-1
IL-1, 6	: İnterlökin -1, 6
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
mm	: Milimetre
mg	: Miligram
mmHg	: Milimetre Civa
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentezi
NTG	: Nitrogliserin
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PGI₂	: Prostatiklin
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
TG	: Trigliserid
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Uluslararası çalışma grubu Behçet hastalığı tanı kriterleri	10
Tablo 2: Nitrik oksit fonksiyonları	15
Tablo 3: Endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına neden olan durumlar	18
Tablo 4: Hastaların bazal karakteristik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması	30
Tablo 5: Normal dağılıma uymayan verilerin gruplar arası karşılaştırılması	31
Tablo 6: Atorvastatin tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin karşılaştırılması	32
Tablo 7: Atorvastatin tedavisinin akım aracılı dilatasyon ve endotel bağımsız vazodilatasyon üzerine etkisinin karşılaştırılması	33
Tablo 8: Lisinopril tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin karşılaştırılması	34
Tablo 9: Lisinopril tedavisinin akım aracılı dilatasyon ve endotel bağımsız vazodilatasyon üzerine etkisinin karşılaştırılması	34
Tablo 10: Plasebonun biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin karşılaştırılması	35
Tablo 11: Plasebonun akım aracılı dilatasyon ve endotel bağımsız vazodilatasyon üzerine etkisinin karşılaştırılması	36
Tablo 12: Gruplar arası akım aracılı dilatasyon oranlarının karşılaştırılması	36
Tablo 13: Gruplar arası endotel bağımsız vazodilatasyon oranlarının karşılaştırılması	37

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Behçet hastalığında etiyopatogenez.....	5
Şekil 2: Endotel hücrelerinin sentezlediği mediyatörler	13
Şekil 3: Nitrik oksit sentezi.....	14
Şekil 4: Endotel erozyonu.....	16
Şekil 5: Endotel kaynaklı gevşetici ve endotel kaynaklı konstriktör maddeler arasındaki denge	17
Şekil 6: Endotel fonksiyon bozukluğu.....	19
Şekil 7: Brakiyal arterin longitudinal düzlemde anatomik sınırlarının gösterildiği ultrasonografik görünümü	22
Şekil 8: Brakiyal arterin longitudinal düzlemde ultrasonik görüntülenme tekniğinin şematik görünümü	27

ENDOTEL FONKSİYON BOZUKLUĞU SAPTANAN BEHÇET HASTALARINDA ATORVASTATİN VE LİSİNOPRİLİN ENDOTEL FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Behçet hastalığı nedeni bilinmeyen ve birçok sistemi tutan, kronik inflamasyonla seyreden, sistemik bir vaskülitir. Vasküler tutulum Behçet hastalığının majör komplikasyonlarından birisidir ve hastaların %30' unda görülmektedir. Statin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltebileceği bildirilmiştir. Çalışmamızın amacı endotel fonksiyon bozukluğu saptanan Behçet hastalığında atorvastatin ve lisinoprilin endotel fonksiyonu üzerine etkisini plasebo ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı tarafından Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Tanı Kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulan, brakial arterde akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümü ile endotel fonksiyon bozukluğu saptanan, toplam 92 (44E, 48K) hasta alındı. Hastalar sırasıyla atorvastatin grubu 31 (E17, K14), lisinopril grubu 31(E12, K19) ve plasebo grubu 30 (E15, K15) olarak üç gruba randomize edildi. Atorvastatin grubuna üç ay süreyle 20mg/gün atorvastatin, lisinopril grubuna üç ay süreyle 10mg/gün lisinopril, plasebo grubuna üç ay süreyle plasebo verildi. Endotel fonksiyonlarını değerlendirmek için brakial arterde akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçüldü.

Bulgular: Atorvastatin tedavi sonrası tedavi öncesine göre FMD' de istatistiksel olarak anlamlı artış elde edildi (% $5,0 \pm 1,4$ karşılık $12,8 \pm 3,6$, $p<0,001$). Lisinopril tedavi sonrası tedavi öncesine göre FMD' de istatistiksel olarak anlamlı artış elde edildi (% $5,0 \pm 1,2$ karşılık $11,4 \pm 5,0$, $p<0,001$). Plasebo tedavi sonrası FMD' de istatistiksel olarak anlamlı artış elde edildi (% $4,9 \pm 1,1$ karşılık $5,7 \pm 1,1$, $p<0,05$). Ancak FMD' deki bu artış endotel fonksiyon bozukluğu için kabul edilen %7 eşik değerinin altında kalmıştır.

Sonuç: Atorvastatin ve lisinopril tedavisi sonrası FMD değerinde belirgin artış ile endotel fonksiyon bozukluğunun düzeldiği gösterilmiştir. Bu bulgular, atorvastatin ve lisinopril tedavisinin endotel fonksiyon bozukluğu üzerine belirgin düzeltici etkisinin olduğunu göstermektedir. Bunların uzun dönem etkilerini belirlemek için geniş çaplı çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Endotel fonksiyon bozukluğu, Atorvastatin, Lisinopril, Akım aracılı dilatasyon.

**EFFECTS OF ATORVASTATIN AND LISINOPRIL THERAPY ON
ENDOTHELIAL FUNCTIONS IN BEHÇET DISEASE WITH ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION**

ABSTRACT

Aim: Behçet's disease is a chronic, multisystemic, inflammatory vasculitis with an unknown cause. Vascular involvement is one of the major complications of Behçet disease, during the course of Behçet disease, 30 % of patients develop vascular complications. Previous studies showed that angiotensin-converting enzyme inhibitors, HMG-CoA reductase inhibitors may improve endothelial functions. The aim of our study is to compare the effects of atorvastatin and lisinopril to placebo on endothelial functions in patients with Behçet disease who were detected to have endothelial function.

Patients and methods: We prospectively studied 92 (44 males, 48 females) consecutive Behçet's patients diagnosed according to the International Study Group criteria in Department of Dermatology, Erciyes University School of Medicine and detected endothelial dysfunction by using brachial artery flow-mediated dilatation (FMD). Behçet's patients were consecutively divided into three groups: atorvastatin, lisinopril and placebo groups. Patients in atorvastatin group received atorvastatin 20mg per day for 3 months; Patients in lisinopril group received lisinopril 10mg per day for 3 months; Patients in placebo group received placebo for 3 months. Endothelial functions were assessed with high-resolution vascular ultrasound, which measured the brachial artery flow mediated dilatation. After three months later endothelial functions were evaluated for a second time. Paired student t, Wilcoxon Ranks and One-way ANOVA tests were used for statistical analysis.

Results: A significant improvement was observed in FMD after atorvastatin therapy (5.0 ± 1.4 vs 12.8 ± 3.6 %, $p < 0.001$).

A significant improvement was observed in FMD after lisinopril therapy (5.0 ± 1.2 vs 11.4 ± 5.0 %, $p < 0.001$).

A significant improvement was observed in FMD after placebo (4.9 ± 1.1 vs 5.7 ± 1.1 %, $p < 0.001$). However, the increase in FMD were lower than the cut-off value (% 7) for endothelial dysfunction.

Conclusion: After the atorvastatin and lisinopril therapy there was increase in the FMD ratios, showed improved endothelial function in Behçet disease patients. These findings suggest that atorvastatin and lisinopril had clearly improved endothelial functions. However, large studies are needed to determine the long-term effects of atorvastatin and lisinopril.

Anahtar Kelimeler: Behçet disease, Endothelial dysfunction, Atorvastatin, Lisinopril, Flow mediated dilatation.

GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı Türk dermatoloğu Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937’de tanımlanan (1), nedeni bilinmeyen ve birçok sistemi tutan, kronik inflamasyon ile seyreden, özellikle genç erkeklerde sık görülen, ağız içi ve cinsel bölge yaraları, göz, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, eklem tutulumu ve nörolojik tutulumla kendini gösteren sistemik bir hastalıktır (2). Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, infeksiyöz ajanlar, damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar ve pıhtılaşma faktörleri, genetik gibi etkenlerle ilişkilendirilmiştir (3).

Behçet hastalığındaki kardiyak tutulum, Kardiyo-Behçet hastalığı olarak adlandırılmaktadır (4). Kardiyak tutulum endokardit, miyokardit, perikardit, intrakardiyak trombus, endomiyokardiyal fibrozis, koroner arterit, miyokard infarktüsü ve kapak hastalığı şeklinde ortaya çıkabilmektedir (5). Yapılan çalışmalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler bildirilmiştir (6). Yaklaşık % 25 hastada vasküler komplikasyonlar gelişmektedir (7). Histopatolojik olarak Behçet hastalarındaki vaskülit, perivasküler dokular ve damar duvarını (8) içermektedir. Çalışmalarda aktive olan lökositlerin serbest oksijen radikalleri oluşturarak endotel harabiyetine neden olduğu gösterilmiştir (9). Endotel fonksiyon bozukluğu; inflamasyon ve trombogenezisi artırır, matriks metalloproteinazın lokal salınımını uyarır bunun sonucunda aterosklerotik plak rüptürü ve trombüs oluşumuna yol açarak kardiyovasküler bozukluklara neden olur (10-12).

Statin (3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörü) tedavisinin kardiyovasküler riski ve endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttiği pek çok çalışmada

gösterilmiştir (13-14). Statinlerin endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltmedeki etkisi, upregülasyon aracılığıyla endotelial nitrik oksid sentez enziminin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (15). Statinlerin ‘pleiotropik etkisi’; endotel fonksiyonlarını düzeltme, antitrombotik, plak stabilizasyonu, anti-oksidan ve vasküler inflamasyon süresini azaltmayı içermektedir (16). Çalışmalarda, statin tedavisinden birkaç gün sonra farklı damar yataklarında endotel fonksiyon bozukluğunun düzeldiği saptanmıştır ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü, statin tedavisinin, endotel fonksiyonlarını koruduğuna dair prognozdeki faydaları gösterilmiştir (17-20). anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörünün endotel fonksiyonu üzerine olan olumlu etkisi, bradikinin parçalanmasını inhibe ederek NO biyoyararlanma ömrünü artırmakla gerçekleşmektedir (21). Endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerozun erken bulgusu olup kardiyovasküler olay riskini artırmaktadır (22).

Behçet hastalarında tedavi seçenekleri tartışılmalıdır. Kardiyovasküler tutulumu bağlı Behçet hastalarında mortalite ve morbidite oranları son yıllarda anlamlı artış gözlenmektedir. Yaşam kalitesindeki belirgin düşmeye rağmen bozulmuş endotel fonksiyonlarını düzeltmek ve olası kardiyovasküler komplikasyonları önlemek için tedavide uygun ajanlar bulunmamaktadır.

Bu plasebo kontrollü, randomize ve prospektif çalışmadaki amacımız, Behçet hastalarında endotel fonksiyon bozukluğunun derecesini, sıklığını incelemek ve üç ay süreli atorvastatin (20mg) veya lisinopril (10mg) tedavisinin bu hasta gurubunda, endotel fonksiyonlarına ve diğer klinik semptomlara olası etkilerini plaseboya kıyaslayarak araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Dr. Hulusi Behçet, Behçet hastalığı ile ilgili düşüncesini 1937’ de “Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi” ve “Dermatologische Wochenschrift” dergisinde yazmış, aynı yıl Paris Dermatoloji Derneği’ nin toplantısında açıklamıştır. 1947’ de Cenevre’ de düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi’ nde Zürih Tıp Fakültesi’nden Profesör Mischner’in önerisi ile bu yeni bulgu “Morbus Behçet” olarak adlandırılmıştır. Daha sonra “Behçet sendromu”, “Behçet trisemptomu” isimlerini almıştır. Günümüzde ise çoğunlukla “Behçet hastalığı” terimi kullanılmaktadır (23-25).

EPİDEMİYOLOJİ

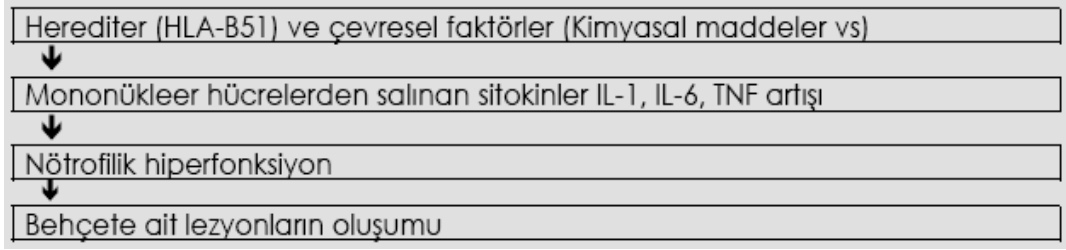
Behçet hastalığı tüm dünyada görülebilir. Ancak çeşitli coğrafik farklılıklar gözlenir. Japonya, Güneydoğu Asya, Orta Doğu ve Güney Avrupa’ da sık görülmesine rağmen, Kuzey Avrupa, Amerika ve Britanya’ da seyrek olarak görülür (26-28). Türkiye’ de ilk epidemiyolojik çalışma 1981 yılında Demirhindi ve arkadaşları tarafından yapılmış ve Behçet hastalığının sıklığı on binde sekiz olarak bulunmuştur. Daha sonra Yurdakul ve arkadaşları Ordu ili ve çevresinde yaptıkları taramada hastalığın sıklığı on binde otuzüç olarak bulmuşlardır (29-31). Yapılan çalışmalarda Japonya’ da hastalığın sıklığı on binde bir iken İngiltere’ de yüzbinde bir den daha az saptanmıştır (3). Hastalık en sık olarak 20-40 yaşlarında görülmektedir. Çocukluk öncesi ve 50 yaş sonrası nadiren görülür (32). Son yirmi yıl içindeki araştırmalar hastalığın neredeyse her iki cinsten eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir. Günümüzde Arap ülkelerinde erkek hakimiyeti göze çarpmaktadır (3). Hastalık genç erişkin erkeklerde yaşlılara ve kadınlara oranla daha şiddetli seyreder (33). Ailesel olguların sıklığı % 2-5 civarındadır

(34). Behçet hastalarında ailevi vakalar da bildirilmiştir, ama genel olarak sabit bir kalıtım biçimi bulunamamıştır (35).

ETİYOPATOGENEZ

Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte infeksiyöz ajanlar, damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar, pıhtılaşma faktörleri ve genetik gibi etkenlerle ilişkilendirilmiştir (3). Hastalığın etiyojisi hakkında başta Japonya olmak üzere birçok ülkede araştırmalar yapılmış ancak kesin bir sonuca varılamamıştır (26). Behçet hastalığının otoimmün bir hastalık olduğu ve viral infeksiyonlar tarafından tetiklendiği düşünülmektedir, ayrıca genetik faktörler de rol oynayabilmektedir. Behçet hastalığının insan lökosit antijenleri (HLA) ile ilişkisi tespit edilmiştir. İnsan lökosit antijeni B12 özellikle mukoza tutulumunda, HLA B27 artritlik tutulumunda, HLA B5 ve DR7 ise göz tutulumunda ön plana çıkmaktadır. Nörolojik tutulumunda ise HLA ile ilişkisi saptanmamıştır (37). İnsan lökosit antijeni B51 birlikteliği Akdeniz ülkeleri ve Japonya' da daha fazla iken, Avrupa' da daha azdır (38). İnsan lökosit antijeni B51 ile ilişkili olanlarda prognoz daha kötüdür (36). Hipotezlere göre Behçet hastalığının erken dönemlerinde viral veya infeksiyöz etkenlerin hastalığın oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmüştür. Genital ülserli hastalardan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile herpes simpleks virüs tipi-1 (HSV-1) DNA'sı izole edilmiştir (36). Tip-1 herpes simpleks virüsü patojen olarak düşünülmektedir. Tip-1 herpes simpleks virüsü ile uyarılınca yardımcı T-lenfositlerin proliferasyonunun Behçet hastalarında kontrole göre azalmış olduğu saptanmıştır (39).

Behçet hastalığında temel patolojinin sistemik bir vaskülit olduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerinin interlökin-1 (IL-1), tümör nekrotizan faktör (TNF) ve lipopolisakkaritlerle uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil adezyonu, Behçet hastalarında sağlıklı bireylere göre daha fazladır. Aynı şekilde IL-8 ve diğer sitokinlerin de nötrofil aktivasyonundan sorumlu olduğuna dikkat çekilmiştir. Endoteli etkileyen faktörlerin en önemlileri, perivasküler yerleşimli mononükleer hücrelerden salınan sitokinler ve nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleridir (Şekil 1). Behçet hastalarında nötrofillerin endotel hücre yüzeyine daha fazla tutunduğu bildirilmektedir. E-selektin endotel hasarının bir göstergesidir. Behçet hastalarında E-selektinin yüksek olduğu gösterilmiştir (40).



Şekil 1: Behçet hastalığında etiopatogenez

Behçet hastalarında çeşitli immünolojik bozukluklar bildirilmiştir. Bunlar, serumda dolaşan immün komplekslerin varlığı, akut faz proteinleri ve kompleman 9 (C9)' un serum düzeylerinin yüksekliği, oral mukozaya karşı otoantikorların varlığı, periferik lenfositlerin alt gruplarında dengesizliğinin olması, periferik doğal öldürücü hücre aktivasyonunun eksikliği ve B hücre uyarımının fazlalığıdır. Behçet hastalığında nötrofil kemotaksisi artmıştır. Aktif Behçet hastalığında nötrofillerin, artmış oranda süperoksit ürettiği görülmüştür (40). Serum immünglobulinlerinin (IgG, IgA, IgM) ve komplemanların arttığına dair çalışmalar da mevcuttur. IgA ve IgM düzeyinde daha önemli artışlar görülmektedir. Bu da Behçet hastalığında poliklonal B hücre aktivasyonu olduğu fikrini desteklemektedir (41).

Etiyolojide diğer bir sorumlu tutulan faktör yiyeceklerdir. Yiyeceklere karşı aşırı duyarlılık oluşabilir. Cevize karşı gecikmiş aşırı duyarlılık Behçet hastalığına neden olarak ileri sürülmüştür (39).

Sonuç olarak, genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli faktörlerin etkisiyle bazı infeksiyöz ajanların tetiklediği, hücresel ve humoral immünitede meydana gelen bozukluklar ve bunun sonucunda efektör mekanizmalarla gelişen immünolojik inflamasyon Behçet hastalığının patogenezinden sorumlu gözükmektedir (40).

HİSTOPATOLOJİ

Behçet hastalığının histopatolojisi, vaskülit ve tromboz ile karakterizedir. Vaskülit, nötrofillerin nükleer bozulması, eritrosit ekstravazasyonu ve postkapiller venüllerin fibrinoid nekrozu ile lökositoklastik vaskülit şeklinde veya nötrofilik infiltrat ile çevrili fibrinoid nekrozlu, nükleer kalıntılar ve eritrosit ekstravazasyonu olmayan düşük derecede nötrofilik vasküler reaksiyonu şeklinde olabilir. Son yıllarda yapılan analizlerde baskın histopatolojik bulgunun nötrofilik vasküler reaksiyon olduğu doğrulanmıştır. Bu histopatolojik bulgular Behçet hastalığının patogenezinde yer alan

immün kompleks aracılı vaskülit teorisini vurgulamaktadır (42). Behçet hastalarındaki vaskülit, perivasküler dokular ve damar duvarlarını (8) içermekte, in vitro çalışmalarda aktive edilen lökositlerin serbest oksijen radikalleri oluşturarak endotel harabiyetine neden olduğu gösterilmiştir (9). Endotel fonksiyon bozukluğu inflamasyon, trombogenezisi artırır, matriks metalloproteinazın lokal salınımını uyarır (10-12) bunun sonucunda aterosklerotik plak rüptürü ve trombüs oluşumuna yol açarak kardiyovasküler bozukluklara neden olmaktadır.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Deri ve mukoza belirtileri Behçet hastalığındaki en önemli bulgulardır. Bunlar hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir dönemde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan belirtilerdir. Oral (% 92-100) ve genital ülserler (% 57-93), deri belirtileri (% 38-99), göz belirtileri (% 29-100) ve eklem bulguları (% 16-84) hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan semptomlardır. Eritema nodozum benzeri lezyonlar (% 15-78) ve papulopüstüler lezyonlar (% 28-96) ise hastalığın en sık gözlenen deri belirtileridir. Hastalığın en sık başlangıç semptomu tüm dünyada oral ülser olarak bildirilmiştir (% 47-86). Yine genital ülser (% 0-18) ve deri belirtilerinden özellikle eritema nodozum benzeri lezyonlar (% 0-19) başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir. Deri paterji reaksiyonu hastalığa özgü bir bulgudur. Ancak coğrafik olarak belirgin farklılıklar göstermekte ve pozitifliği toplumdan topluma değişmektedir (3).

Oral mukoza ülserleri: Oral ülser, tanıda en önemli kriter olarak kabul edilir. En sık saptanan bulgudur ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu' nun elde ettiği verilere göre hastaların % 97-99' unda bulunmaktadır. 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 gücüne yol açabilir. Genelde 1-4 hafta devam eder (3).

Genital ülserler: Genital ülserler olguların % 72-94' ünde bulunur, morfolojik olarak oral ülserlere benzer ama skatrisle iyileşirler (43). Genellikle papulopüstül şeklinde başlar ve hızla ülsere olurlar. Oral ülsere göre daha derindirler ve daha az sıklıkla tekrarlama özelliği gösterirler (3). Erkeklerde en fazla skrotumda oluşur, penis lezyonları nadirdir. Kadınlarda ülserler vulva, vagina, servikste oluşabilir ve disparöni

nedeni olabilir. Her iki cinste de kasıklar, perianal bölge ve perinede ülserler görülebilir (43).

Deri belirtileri: Behçet hastalığının deri belirtileri hastalığın tanısında son derece önemlidir ve büyük çeşitlilik arz eder. Bunlar arasında eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir.

Eritema nodozum benzeri lezyonlar: Kadınlarda daha sık gözlenen bu deri belirtisinin değişik çalışmalarda hastaların % 15-78' inde kabaca 1/3' ünde bulunduğu bildirilmiştir (44). Subkutan yerleşimli olan bu lezyonlar ağrılıdır. Ortalama 2-3 hafta içerisinde ülserleşmeksizin geriler. Lezyonlar daha az sıklıkla kalça, yüz ve boyun lokalizasyonu gösterebilir. Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt edilemezler (43).

Papülopüstüler lezyonlar: Eritemli zeminde yerleşmiş folikülit veya akneye benzer steril püstüllerle karakterizedir. Lezyonlar 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremitte ve yüz bölgesine yerleşirler. Bu tip lezyonların, olguların % 65-96' sında bulunduğu bildirilmiştir (45,46).

Yüzeysel tromboflebit: Behçet hastalığında vasküler tutulum oranı % 7,7-60 arasında değişir. En sık gözlenen venöz damar tutulum şekli ise yüzeysel tromboflebittir. Özellikle erkek hastalarda sık gözlenir (3). Tromboflebit sıklığına rağmen pulmoner emboliye pek rastlanmaz.

Paterji testi: Derinin nonspesifik hiperreaktivitesidir. Ön kol derisine steril bir iğne batırılarak aranır. Reaksiyonun oluşabilmesi için iğnenin dermise girmesi gereklidir. 24 saatte belirginleşip, 48 saatte maksimum olur. Önce eritmeli bir halka ile çevrili 1-2 mm' lik papül oluşur. Öyle kalabileceği gibi 1-5 mm' lik püstüllere dönüşebilir (38). Japonlar ve Türklerde % 25-75 pozitifdir. Ancak Kuzey Avrupa ve Amerika' da daha düşük oranda pozitifdir (47).

Göz bulguları: En önemli organ tutulumlarından biri olan ve körlüğe kadar gidebilen göz lezyonları hastaların yarısında mevcuttur. Erkeklerde ve genç erişkinlerde göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve daha hafiftir (32). Göz lezyonları genellikle Behçet hastalığının ilk bulgularından ortalama 2-3 yıl sonra ortaya çıkar, fakat bu süre 14 yıla kadar uzayabilmektedir (48). Hastalığın gözdeki doğal seyri, alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Alevlenmeler çoğu kez,

bazen ön, bazen de arka üveit ağırlıklı panüveit ve/veya retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkar. Göz tutulumu bulunan hastaların ancak % 10-20' sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur (32).

Eklem bulguları: Yapılan prospektif çalışmalarda eklem tutulum insidansı Behçet hastalığında % 40-70 arasında değişmektedir (49). Eklem tutulumu artralji şeklinde olabileceği gibi daha sıklıkla artrit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Artrit geliştiği zaman eklemde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı olmasına rağmen kızarıklığa pek rastlanmaz. Artritik semptomlar, sıklıkla monoartrit şeklinde olmakla birlikte, oligoartiküler tutulum da olabilir. Diz, ayak bileği, dirsek, el bileği en sık tutulan yerlerdir. Artrit krizleri, bazen ateş bazen de eritema nodozumla birlikte olabilir. Eklem bulguları çoğunlukla kendiliğinden geriler ve erozif değişikliklere neden olmazlar (32) .

Kardiyovasküler bulgular: Behçet hastalığı arter ve venleri etkileyen bir sistemik vaskülitir. Hastalığın patolojisinden sorumlu olan küçük damar vaskülitidir. Klinikte aşikar büyük damar tutulumu hastaların % 7-49' unda görülür. Venöz tutulumu daha siktir ve yüzeysel ve derin ven trombozu şeklinde sonuçlanabilir. Süperior, inferior vena kava ve dural sinüs trombozu ve Budd-Chiari sendromu da meydana gelebilir ve kötü prognozla birlikte (43). Tromboflebit sıklığına rağmen pulmoner emboliye pek rastlanmaz. Nadir de olsa, femoral ve popliteal gibi çevresel arterlerde vaskülit sonucu anevrizma oluşur. Hemoptizi ile kendini gösteren ve öldürücü olabilen bir başka arter tutulumu ise pulmoner arter anevrizmasıdır (32).

Behçet hastalığında kardiyak tutulum, Kardiyo-Behçet hastalığı olarak adlandırılmaktadır (4). Kardiyak tutulum endokardit, miyokardit, perikardit, intrakardiyak trombus, endomiyokardiyal fibrozis, koroner arterit, miyokard enfaktüsü ve kapak hastalığı şeklinde ortaya çıkabilmektedir (5). Yakın geçmişteyse endotel fonksiyon bozukluğu (9), sol ventrikül diyastolik fonksiyonu bozukluğu, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler bildirilmiştir (6). Vaka kontrollü çalışmalarda Behçet hastalarında aritmi ve sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu insidansı yüksek bulunmuştur (6). Yaklaşık % 25 hastada vasküler komplikasyonlar gelişmektedir (7).

Nörolojik bulgular: Behçet hastalığında nörolojik tutulum; baş ağrısı, meningoensefalit, epilepsi, serebral venöz tromboz, kranial sinir felçleri, serebellar ataksi, hemipleji ve benign intrakraniyal hipertansiyonu şeklinde izlenir. Bu belirtiler Behçet hastalığının başlangıcından itibaren 1-10 yıl arasında gözlenebilir. Behçet

hastalığında intrakraniyal hemoraji, serebral anevrizma tanımlanmıştır ve bunlar da mortalite nedeni olabilir. Behçet hastalarının % 50' sinde migren benzeri baş ağrıları rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada 72 Behçet hastasının % 27' sinde işitme kaybı bulunmuştur. Behçet hastaların % 86' sında teşhisten sonra aynı zamanda psikosomatik hastalık ve depresyon gözlenmektedir (42).

Gastrointestinal tutulum: Behçet hastalığı olanların yaklaşık yarısında gastrointestinal sistem yakınmaları görülür. Bunlar kusma, karın ağrısı, diyare, distansiyon, konstipasyon, disfaji gibi yakınmalardır (50). Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir ve Japonya'da Türkiye'den çok daha sıktır (43). Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum özafagusu da içeren gastrointestinal alanda ülserasyonla karakterizedir ve en sık olarak terminal ileum ve çekum tutulur. Gastrointestinal tutulumu olan hastaların % 39' unda apandisit, peptik ülser ve peritonitle karışabilecek şiddetli ağrı, diyare ve karında gerginlik şikayeti mevcuttur. Gastrointestinal sistem kanamaları Behçet hastalığındaki mortalite nedenlerinden birisidir (51).

Diğer belirtiler: Behçet hastalığında böbrek tutulumu, minimal değişiklik hastalığından proliferatif glomerülo nefrit ve hızlı ilerleyen kresentik glomerulonefritine kadar değişen bir profil sergileyebilir. Glomerülo nefrit olgularının bazılarının patogenezinde immün kompleks depolanması sorumludur (52). Behçet hastalığında seyrek olarak; epididimit, orşit, pulmoner fibrozis, amiloidoz, pankreatit, ateş, fazla terleme ve bölgesel lenfadenopati görülebilir (32).

TANI

Patolojik laboratuvar testlerinin veya histolojik bulguların yokluğu Behçet hastalığının tanısının klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirir. Bugüne kadar çeşitli grupların tanı kriterleri kullanılmıştır (42). 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri tanımlanmış ve günümüzde genişçe kabul görmüştür (43) (Tablo 1). Bu çalışmada Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri kullanılmıştır.

Tablo 1: Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri (53)

Tekrarlayan oral ülserler	Doktor veya hasta tarafından gözlenen, 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan minor, majör veya herpetiform aftlar.
Tekrarlayan genital ülserler	Doktor veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya skatris
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre veya doktorun saptadığı retinal vaskülit
Deri lezyonları	Doktor veya hasta tarafından gözlenen eritema noduzum, doktorun saptadığı psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya steroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform nodüler.
Pozitif paterji testi	24-48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması

Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı koyabilmek için; hastada tekrarlayan oral ülsere ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir.

Laboratuvar bulgular: Behçet hastalığına özgü bir laboratuvar bulgu yoktur. Hafif derecede kronik hastalık anemisi, sedimantasyon ve C-Reaktif protein (CRP) yüksekliği tespit edilmekle birlikte, bu bulgular klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermez. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir (32).

Seyir ve prognoz: Behçet hastalığı, nüküsler ve remisyonlarla seyreden bir tablodur. Ne nükslerin ne de remisyonların süresi önceden kestirilemez. Genellikle oral ve genital ülserasyon, artrit ve deri lezyonları ilk ortaya çıkan bulgulardır. Nörolojik ve oküler tutulum, hastalığın başlangıcından aylar, yıllar sonra ortaya çıkma eğilimi gösterir. Hastalık gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyreder. Özellikle körlüğe yol açabileceği

için göz tutulumlarında morbidite yüksektir. Ciddi oral ve genital ülserasyonlar hastaların hayatını güçleştirici bir faktör olmaktadır. Mortalite genelde düşüktür ve sıklıkla akciğer veya santral sinir sistemi kanaması, barsak perforasyonu, amiloidoz ile ilişkilidir (32,42,52). Göz, merkezi sinir sistemi, büyük damar, kardiyak tutulumları ve gastrointestinal sistem perforasyonları kötü prognoza işaret etmektedir (54).

Normal arter duvarı

Normal arter duvarı üç tabakadan oluşur. En iç, bir başka deyişle lümeni çevreleyen tabaka intimadır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimayı oluşturur. Diğer memelilerden farklı olarak, insan intimasında az sayıda düz kas hücresi de bulunmaktadır. Orta tabakaya medya adı verilir. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. En dış tabaka ise adventisyadır. Gevşek bir bağ dokusu yapısındaki bu tabaka, boyuna dizilmiş kollajen liflerden, vaza vazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur (55).

Normal Endotelyum

Endotel, arter duvarı ile dolaşan kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan fonksiyonel bir bariyerdir. Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir bariyer (56), trombojenik olmayan bir yüzey, pek çok vazoaaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur. İnsanlarda vasküler ve kapiller sistem 1000 m² yüzey alanı ve 10¹³ endotel hücresi içerir. Damar endoteli, 70 kg'lık bir kişide 5 normal kalbin kitlesine veya 6 tenis kortu alanına eşit bir alanı olan en büyük endokrin organımızdır. Vasküler endotelyum, insan vücudundaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan endotelin fonksiyonları şu şekilde sıralanabilir (57).

- Vazodilatatör ve vazokonstriktör mediatörler salınımı ile vasküler vazomotor tonus kontrolü.
- Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması.
- Sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı.
- Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu.

- Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması.
- Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoglikanlarının devamlılığının sağlanması.

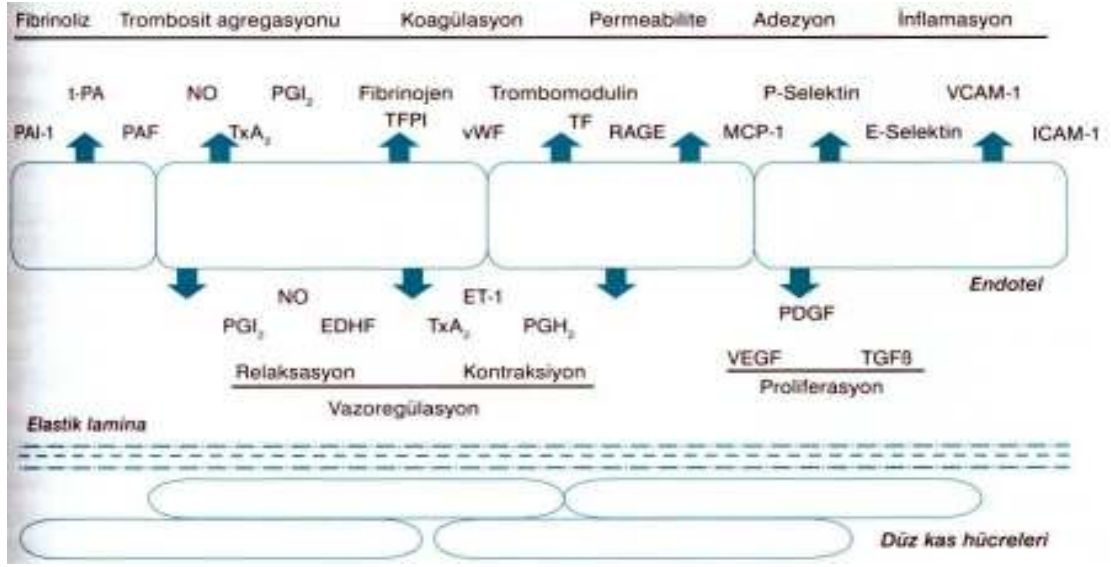
Endotelin sağlıklı insanlarda normal fizyolojinin sürdürülmesinde 3 ana rolü vardır (57).

- Vasküler vazomotor regülasyonun idamesi.
- Lökosit adhezyonu ve inflamasyonun kontrolü ve denetimi.
- Trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin idamesi.

Normal endotelin damar homeostazında bu derece önemli rol oynamasından dolayı vazospazm, trombüs oluşumu ve damar proliferasyonu ile seyreden hastalıkların patogeneğinde endotel fonksiyon bozukluğunun önemli katkıları olduğu bilinmektedir. Endotel, vücut ile kan arasındaki kritik stratejik yeri işgal eden ve birçok düzenleyici rolü üstlenen, otokrin, parakrin, endokrin ve intrakrin bir organdır.

Endotelin Vasküler Tonus Üzerine Etkileri

Vasküler yatakta vazomotor tonus kontrolü, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Endotel kaynaklı en önemli vazodilatatör madde nitrik oksittir (NO). Endotel başlıca vazodilatatör olarak NO salgılamakla birlikte daha az vazodilatör etkisi olan prostasiklin (PGI₂) ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EKHF) salgılamaktadır. Ayrıca vazokonstriktör anjiyotensin, vazokonstriktör prostaglandinler ve trombosit aktive edici faktör salgılar. Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenozin difosfat (ADP), adenozin trifosfat (ATP), vazopresin, endotelin, anjiyotensin II, substans-P ve trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO, EKHF, PGI₂ salgılattığı gösterilmiştir (58,59) (şekil 2).



Şekil 2 : Endotel hücrelerinin sentezlediği mediyatörler

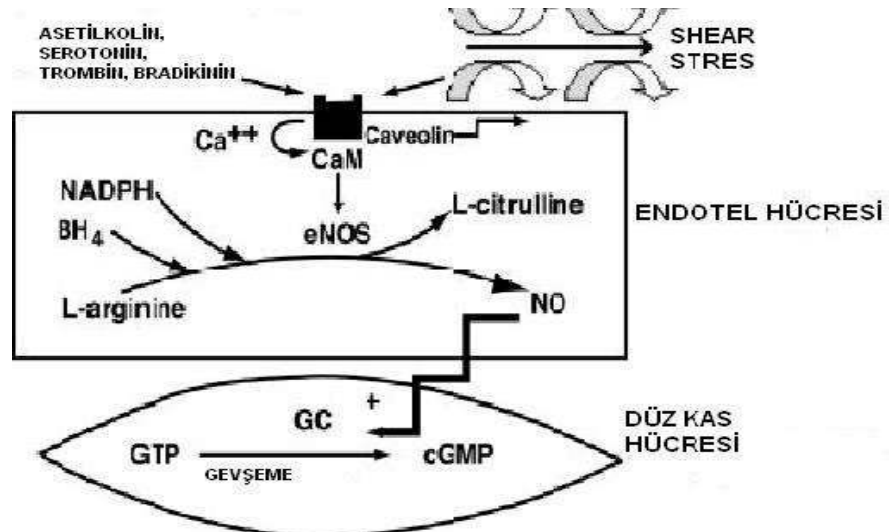
Endotelin ve anjiyotensin II düz kas hücre proliferasyonu yaparak aterosklerotik plak oluşumunda rol oynar. Makrofajların aktivasyonu sonucunda düz kas hücreleri ve aterosklerotik plağın diğer önemli katmanlarının çoğundan bol miktarda endotelin salgılanmaktadır. Bu da aterosklerotik plak oluşumundaki kısır döngüyü daha da arttırmaktadır. Aterosklerotik risk faktörleri tarafından endotelin hasar görmesi endoteldeki vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengeyi bozmakta ve ateroskleroza giden olaylar zincirini başlatmaktadır. Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece birçok vazoaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır (58). Tromboksan A2 endotelde siklooksijenaz yoluyla üretilen ve vazokonstrüktör etkisi bulunan bir mediyatördür. Etkisi NO tarafından baskılanır (60).

Kan akımı damar duvarı üzerindeki hemodinamik kuvvetleri artırır, gerilme stresine sebep olur. Gerilme stresinin artışı NO ve PGI₂ yapımının artmasına neden olur. İn vivo ve in vitro koşullarda arteriyel kan akımının artması vazodilatasyona neden olur. Bu etkinin endotel tabakasının çıkarılması ile kaybolduğu görülmüştür (61).

Nitrik Oksit

Nitrik oksit endotelyumdan salgılanan en önemli mediatördür. Endotel fonksiyon bozukluğunda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Nitrik oksit üretimi veya aktivitesindeki azalma endotel fonksiyon bozulmasının ana mekanizmasıdır ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (62). Nitrik oksit, biyolojik olaylarda önemli fonksiyonları olduğu anlaşılan, hücre içi ve hücreler arası iletici özelliği olan bir moleküldür. Endotel hücrelerinde, nöronal hücrelerde, fibroblastlarda, trombositlerde, makrofaj ve nötrofillerde L-arjinin aminoasitinden, NO sentez (NOS) tarafından “L-arjinin-NO Metabolik Yolu” ile sentezlenir ve salınır. NO’ in yarı ömrü çok kısadır ve hücre membranlarından serbest diffüze olma özelliğine sahip, sıvı yapıda kararsız bir maddedir. Hızlı bir şekilde, kendiliğinden nitritlere (NO₂-) ve nitratlara (NO₃-) dönüşerek metabolize olur.

Nitrik oksit, endotelial hücrelerde prekürsörü olan L-arjinin’ in L-siturillin’ e oksidasyonu sırasında açığa çıkar (60). Bu reaksiyonu NO sentetaz (NOS) enzimi katalizler (63). Nitrik oksit sentetaz’ ın üç türü vardır; nöronal NOS, sitokinlerin indüklediği NOS, endotel kökenli NOS (eNOS) (64). Her üç enzim de L-argininden beş basamaklı bir oksidasyon sonunda L-siturillin ve NO oluştururlar (Şekil-3). Nitrik oksit vasküler hücreleri replikasyon, transkripsiyon, translasyon sonrası protein modifikasyonu ve proteinlerin fonksiyonları aşamalarında etkiler. Bu etkilerin bir kısmı koruyucu olup vasküler homeostazın sürdürülmesine katkıda bulunurken bir kısmı ise vasküler sistem için zararlı etkilerdir.



Şekil 3: Nitrik oksit sentezi

Nitrik Oksitin Fonksiyonları

Nitrik oksit, endotel bağımlı vazodilatasyonu, anjiyotensin II ve endotelin-1 (ET-1) gibi endotel kaynaklı vazokonstriktörlerin etkisini engelleyerek sağlar. Aynı zamanda platelet agregasyonu ve adezyonu, lökosit adezyonu ve infiltrasyonu ile vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder (Tablo 2). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonu, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan major mekanizmalardandır (65). Koroner plakta, plazmanın ve makrofajların okside LDL içeriği akut koroner sendrom gelişme riskini artırır (66). Nitrik oksit, LDL kolesterolün oksidatif modifikasyonunu engeller (67). Okside LDL, eNOS' u inaktive ederek NO üretimini inhibe eden kaveolin-1 sentezini artırır. Oksidatif stres, LDL' den bağımsız mekanizma ile NO üretimi ve aktivitesiyle yarışır, örneğin serbest radikal süperoksit anyonları NO' i hızlıca inaktive eder ve NO sentezinde kofaktör olan tetrahidrobiopterini ortadan kaldırır (68).

Tablo 2. Nitrik Oksit Fonksiyonları

Vazodilatasyon.
Endotelin-1 inhibisyonu.
Adezyon molekülü inhibisyonu.
Monosit adezyonu inhibisyonu.
Vasküler düz kas çoğalmasını inhibe eder.
Rezistans damarlarda vasküler tonusu ayarlar
Trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe eder.
Lökositlerin adezyon moleküllerine yapışmasını önler.
Düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonun inhibisyonu.

Endotel fonksiyon bozukluğu

Son 20 yıl içerisinde vasküler endotelyumun parakrin, endokrin ve otokrin organ olduğu ve vasküler homeostaz için önemli olduğu anlaşılmıştır. Vasküler homeostazın, büyük oranda endotel hücrelerinin fizyolojik ve mekanik bütünlüğünün korunmasına bağlıdır. Bu nedenle endotel, kan ile damar duvarı arasında mekanik bir bariyer olmaktan çok

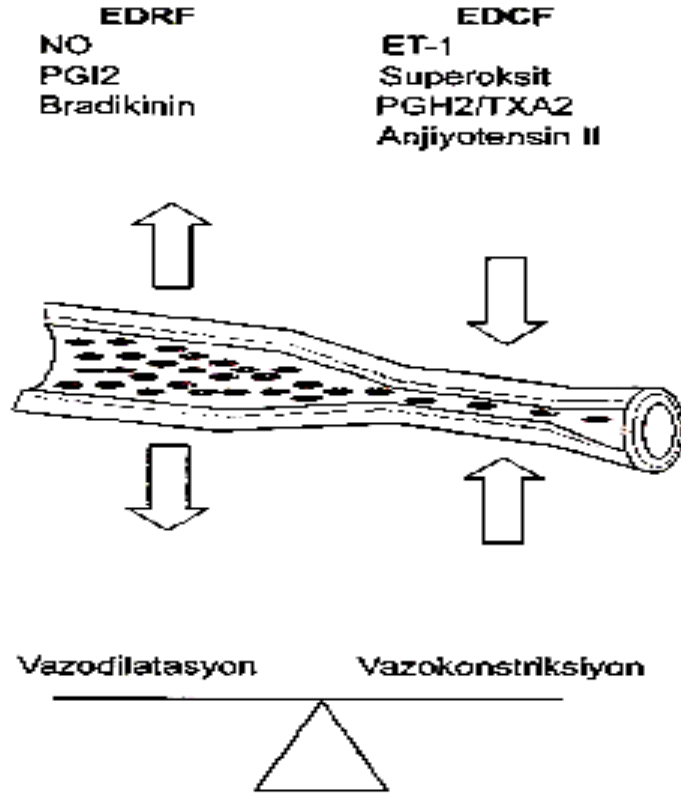
daha fazla öneme sahiptir. Endotel vasküler geçirgenlik, makromolekül transportu, vasküler tonusun idamesi, tromboz oluşumu, fibrinolizis, inflamasyon, hücre proliferasyonu ve apoptozis gibi olaylarda merkezi düzenleyici konuma sahiptir (69).



Şekil 4: Endotel erozyonu

Endotelial fonksiyon bozukluğu, vazodilatatör maddelerin biyoyararlanımındaki azalma ile karakterize olup; en belirgin olanı NO' in azalmasıdır (70). Bu dengesizlik, endotel fonksiyon bozukluğunun göstergesi olan endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmaya yol açar. Endotel fonksiyon bozukluğu “Endotelial Aktivasyon” göstergesi olup, proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratmaktadır (57). Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici (EKGf) ve endotel kaynaklı konstriktör (EKKF) maddeler arasındaki dengeye bağlıdır (Şekil 5). Bu denge bozulduğunda endotel fonksiyon bozukluğundan bahsedilir (71).

Genel olarak endotel fonksiyon bozukluğu üzerine yapılan çalışmalar ateroskleroza konu edinse de, endotel fonksiyon bozukluğunu sadece aterosklerozun bir erken belirteci olarak düşünmek doğru olmaz. Sağlıklı endotel kardiyovasküler kontrolde merkezi bir roledir. Bu yüzden aterosklerozun yanında sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomyopatiler, vaskülitler gibi birçok hastalığın patogenezinde de rol oynar.



Şekil 5. Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici ve endotel kaynaklı konstriktör maddeler arasındaki dengeye bağlıdır.

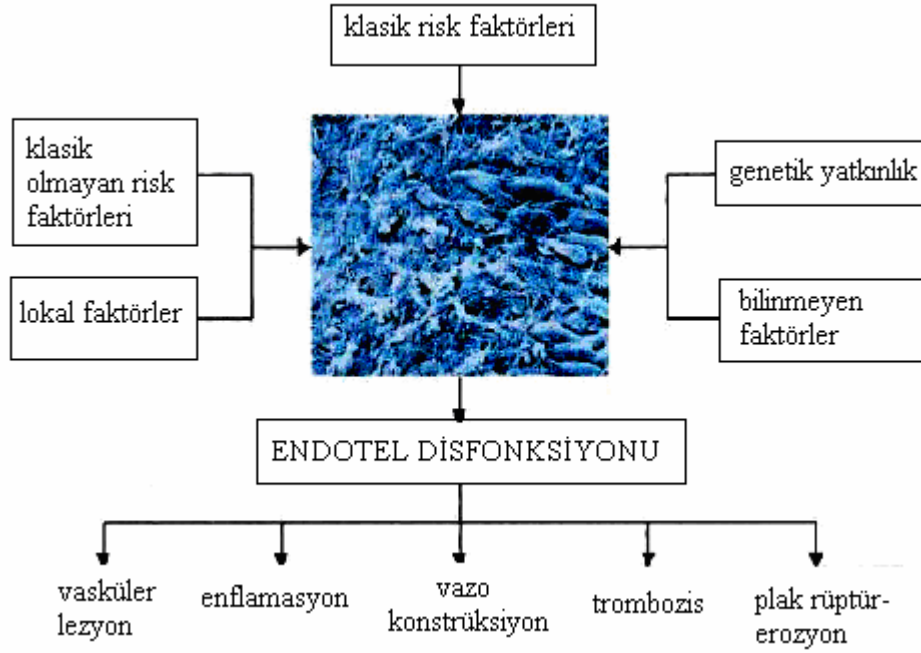
Endotel fonksiyon bozukluğu ve risk faktörleri

Aterosklerozis, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olan risk faktörlerinin çoğunun endotel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri reaktif oksijen ürünleri ve oksidatif stress artışı ile ilişkilidir (72) (Tablo 3). Reaktif oksijen ürünleri, NO ile reaksiyona girerek NO' nun vasküler biyoyararlanımını azaltırlar ve hücre hasarını tetiklerler (73). Oksidatif stress artışı endotel fonksiyon bozukluğunun patogenezindeki ana mekanizma olarak kabul edilmektedir ve risk faktörlerinin endotel üzerindeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir (72,73).

Tablo 3. Aşağıda endotel bağımlı dilatasyonda bozulmaya neden olan durumlar gösterilmiştir

<ul style="list-style-type: none">• Ateroskleroz• Hiperkolesterolemi• Düşük HDL kolesterol• Yüksek Lp(a)• Küçük yoğun LDL• Hipertansiyon• Hiperhomosisteinemi• Yaşlanma• Vaskülitler• Transplantasyon ateroskerozu• Sendrom X• Varyant angina• İnsülin rezistansı• Mental stress	<ul style="list-style-type: none">• Tip I ve Tip II diyabet• Hiperglisemi• Akut postprandiyal hiperglisemi• Aktif-pasif sigara içiciliği• Dilate kardiyomyopati• Chagas hastalığı• Koroner arter hastalığı için aile öyküsü• Post menopozal kadınlar• Kawasaki hastalığı• Gebeliğin indüklediği hipertansiyon• Preeklampsi• Pulmoner hipertansiyon• Metiyonin yüklenmesi
---	--

Tüm bunlar beraber değerlendirildiğinde, endotel fonksiyonu bütün kardiyovasküler risk faktörleri ile vasküloprotektif faktörlerle ilişkilidir. Bu noktada aterosklerozis gelişimindeki önemli rolü düşünüldüğünde endotel fonksiyon bozukluğu tüm risk faktörlerinin bulunduğu ortak nokta olarak kabul edilir (Şekil 6).



Şekil 6. Endotel fonksiyon bozukluğu: Tüm risk faktörlerinin ortak noktası

Endotel fonksiyon bozukluğu ve koagülasyon göstergeleri

Endotel tabakası trombosit fonksiyonunu, plazma koagülasyonunu ve fibrinolizisi etkiler. Endotel tabakasının fizyolojik olarak önemli bir fonksiyonu antitrombotik yüzey oluşturmak ve böylece trombositlerin adezyonunu engelleyerek pıhtılaşmayı önlemektir.

Bu negatif yüklü proteoglikan tabakada hasar gelişirse, endotel tabakası prokoagulan bir yüzeye dönüşür. Okside LDL, shear stres, inflamasyon, yaş ve hormonlar endotel üzerindeki prokoagulan faktörlere etki ederler. Koagülasyon sadece trombozis ile sonuçlanmaz aynı zamanda inflamasyon ve hücresel büyümeyi de tetikler. İnflamasyon intravasküler doku faktörünün salınımını artırarak damar endotelinde lökosit adezyon moleküllerinin salınımına neden olur. Endotel hücre yüzeyini prokoagulan hale çeviren esas olay doku faktörünün (DF) salınımıdır. Endotel hücresi faktör IX, X trombin bağlar. Trombin endotel hücresine PAR-1 reseptörü ile bağlanır ve hücreden TF, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), NO, endotelin ve prostosiklin salgılatır. Endotel hücresi üzerinde fibrin ve fibrin yıkım ürünleri için reseptörler vardır. Bu reseptörlere fibrin ve yıkım ürünlerinin bağlanması endotel hücresine lökosit adezyonunu artırır, endotel hücresine deforme etmeye ve lökosit transmigrasyonuna yol açar. Endotelin salgıladığı prokoagulan faktörlerden olan von Willebrand faktör, hasarlı

endotel hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoproteindir (74). Plazmada von Willebrand faktör seviyesinde artış endotel fonksiyon bozukluğunun önemli bir göstergesidir. Endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, endotel fonksiyon bozukluğunun varlığı istenmeyen kardiyovasküler olayların habercisi olabilir (74).

Endotel fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon

Normal endotel hücreleri lökositlerin yapışmasına dirençlidir. Ancak inflamasyon başladığında endotel hücrelerinin yüzeyinde selektin ailesinden olan moleküllerin ekspresyonu artar. Bu moleküller monositlerin endotel hücrelerine yapışmasına aracı olurlar. Endotel hücre yüzeyine yapışan monositler intimaya geçerler ve makrofajlara dönüşürler. Böylece aterosklerotik lezyonların erken formu olan lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücrelerinden oluşan yağlı çizgiler oluşur.

Ateroskleroz gelişen hastalarda interlökin-6, tümör nekroze edici faktör-alfa, fibrinojen ve CRP gibi inflamasyon belirteçleri ile klinik sonuçlar arasında ilişki bulunmaktadır. Özellikle hs-CRP kardiyovasküler olaylar için en güçlü bağımsız belirteçlerden birisidir (75,76). C-reaktif protein, nitrik oksit sentetaz enzimine etki ederek NO salınımını azaltır. Ayrıca CRP' nin ET-1 ve IL-6 salınımını uyardığı, adezyon moleküllerini artırdığı gösterilmiştir (76).

Endotel fonksiyon bozukluğu ve klinik Prognoz

Endotel fonksiyon bozukluğu tüm vasküler yatağı tutar. Brakiyal arter gibi aterosklerozun görülmediği arterlerde dahi endotel fonksiyon bozukluğunun olması genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicilerinden bir tanesidir.

Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Ultrasonografik akım aracılı dilatasyon ölçümü

Endotel, kompleks hücre membran reseptörleri, sinyal ileti mekanizmaları, vazoaktif maddeler, tromboregülatuar maddeler ve büyüme faktörleri salgılayarak iç ve dış uyaranlara cevap verir. Kendi tonusunu düzenleyerek, kan akımını ve dağılımını ortam değişikliklerine göre ayarlar. Çoğu damar, akım artışına yani gerilme stresine genişleme yanıtı verir. Bu olaya akım aracılı dilatasyon (FMD) adı verilir.

Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tespitinde brakial arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992’ de Celermajer ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve noninvaziv bir yöntem olarak kabul edilmiştir (77). Endotel hücre membranı ‘‘kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları’’ gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir. Gerilme stresi ile karşılaşınca hiperpolarize olan endoteldeki bu kanallar açılır (77-79). Akım aracılı dilatasyonunun ana mediyatörü endotel kaynaklı NO’ tir (80). Endotelin ortadan kaldırılması veya NOS inhibitörleri ile NO sentezinin engellenmesi bazı damarlarda FMD’ yi ortadan kaldırır (79). Akım aracılı dilatasyon basit anlamda uyaran sonrası çaptaki değişimin bazal çapa oranı olarak ifade edilmektedir (81).

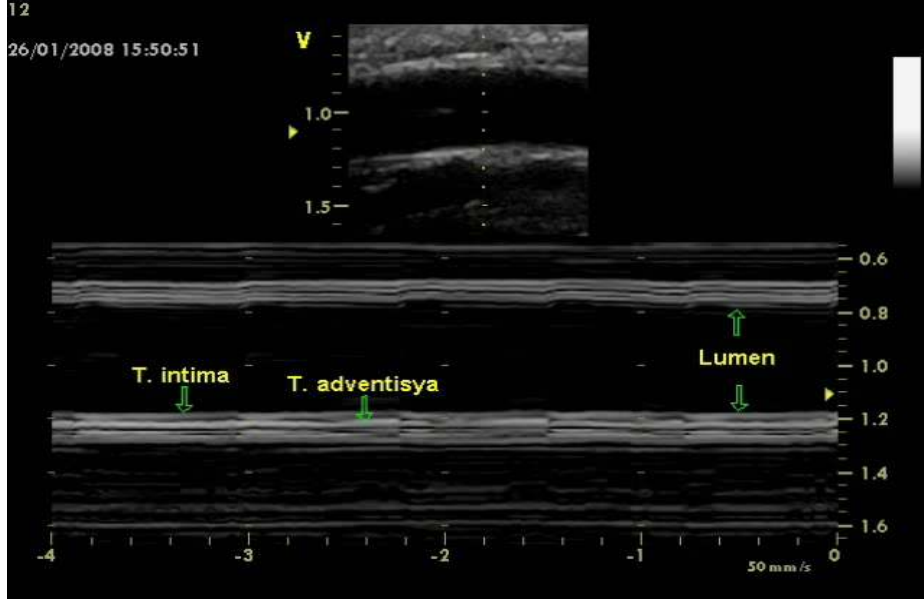
$$\text{FMD} = \% (\text{Hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{Bazal çap}) / \text{Bazal çap}$$

Kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik populasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda FMD’ nin normal değerleri % 7-10 bulunmuş olup, birçok hastalık sürecinde bu değer % 0-5’ e inmektedir (81,82). Bazal çap yüzde değişimi iki şekilde etkilemektedir. İlk olarak herhangi bir çap değişimi için, daha büyük bir bazal çap daha küçük bir yüzde değişime yol açmaktadır. İkinci olarak daha küçük arterler büyük olanlara göre daha fazla oranda genişleme olmaktadır (83). Bazal çapları birbirinden farklı bireyler ve gruplar karşılaştırılırken her iki faktörde göz önüne alınmalıdır.

Akım aracılı dilatasyonun için radyal, aksiller veya yüzeyel femoral arterler de kullanılabilir; fakat çapı 2,5 mm’ den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 6mm’ den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazodilatasyon daha az belirgin olmaktadır (82,84,85).

Ultrasonografik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) transduser ile yapılmaz. Mutlaka EKG monitörizasyonu uygulanmalıdır. Ölçüm öncesi on dakikalık istirahat sonrası hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülmelidir. Akım aracılı dilatasyonun değerlendirilmesi için öncelikle brakial arterde bir akım uyarını meydana getirilmelidir. Bunun için, tansiyon aletinin manşonu sol antekübital fossanın üst kısmına yerleştirilir. Brakial arter, antekübital fossanın hemen yukarısında linear planda görüntülenir. Damarın hem anterior hemde posterior duvarlarının net olarak görüntülenmesi gereklidir (84-86). Bazal ölçümler kaydedildikten sonra manşon basıncı, sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde çıkartılır böylece antegrad kan akım kesilir ve iskemi oluşturulmuş olur. Şişirildikten sonra beş dakika bu pozisyonda

tutulur. Azami hiperemi beş dakikada elde edilmektedir; beş dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır.



Şekil 7: Brakiyal arterin longitudinal düzlemde anatomik sınırlarının gösterildiği ultrasonografik görünümü.

Manşonun şişirilme sonucu akımın kesildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon meydana gelir. Manşon indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan rezistans damarlardan geçeceği için, brakiyal arterde reaktif hiperemi oluşur (85,87,88). Manşon indirildikten sonra, brakiyal arterin longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar 2D görüntüleri alınır ve brakiyal arter lümen çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir (77-80). Akım aracılı dilatasyonu, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki müküler arterlerin gerilme stresine maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Birçok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun manşon indirildikten sonraki 45-60. saniyeler arası olduğu gösterilmiştir. Gelişen hiperemi bir NOS inhibitörü olan NG-monomethyl-L-arginine ile önlenir. Bu da FMD' nin NO bağımlı bir mekanizma ile meydana geldiğini göstermektedir. Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-görüntü oranına sahip olması yöntemin zorluklarıdır (89-91).

Nitrogliserin ile endotel bağımsız vazodilatasyonunun değerlendirilmesi

Maksimum vazodilatatör yanıtın belirlenmesi ve vasküler düz kas fonksiyonlarının göstergesi olarak endotelden bağımsız vazodilatasyonunun değerlendirilmesi amacı ile eksojen NO kaynağı olarak tek bir yüksek doz (0.4 mg) nitrogliserin (NTG) spreyi ya da dilaltı tablet kullanılmalıdır. Nitrogliserin düz kaslar üzerinde direk vazodilatatör etkiye sahiptir. Düz kas içine geçen NTG' den NO üretilir. Nitrogliserinden NO üretimi için endotel hücrelerine ihtiyaç yoktur. Aksine endotel fonksiyon bozukluğu nedeni ile oluşan vazokonstrüksiyonu ortadan kaldırır (92). Nitrogliserin ile yapılan endotelden bağımsız vazodilatasyon için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi için reaktif hiperemi sonrası 10 dk beklenmelidir. Beş dakika sonra brakial arter lümen çapı ölçümleri yapılmalıdır (92,93). Endotelden bağımsız vazodilatasyon “(EİVD) = [(EBVY-BÇ) / BÇ] x 100” eşitliği ile hesaplanmalıdır.

Endotel fonksiyon bozukluğunun tedavisi

Endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerotik süreçte ilk adım olarak tanımlanmıştır. Günümüze kadar endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltmeye yönelik girişimlerin çoğu hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi, sedanter yaşam stili, menopoz ve diabetes mellitus gibi endotel hasara yol açabilen bir ya da daha fazla risk faktörünü hedef almıştır. Spesifik olarak endoteli hedef alan girişimler endotel fonksiyon bozukluğunun kesin mekanizması hala açıklığa kavuşmadığı için spekülatif kalmıştır. Anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve HMG CoA rdüktaz inhibitörleri gibi bazı farmakolojik ajanların birincil tedavi edici etkilerinin (hipotansif ya da hipokolestolemik) ötesinde vasküler koruma sağladıkları gösterilmiştir. Endotele yönelik yararlı değişiklikler vazorelaksasyonun desteklenmesi, vazokonstrüksiyonun inhibisyonu, serbest radikal üretiminin azaltılması ya da endoteli hasardan koruyan diğer mekanizmalardır.

Endotel fonksiyon bozukluğu tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü bir bozukluktur. Kardiyovasküler risk faktörlerinin endotel fonksiyon bozukluğu ile olan ilişkileri göz önüne alındığında, risk faktörlerinin kontrol altına alınması endotel fonksiyon bozukluğunu da düzelticidir (antihiperlipidemik tedavi, antihipertansif tedavi, sigaranın bırakılması, postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi, folik asit replasmanı, fiziksel egzersiz). Yüksek kolesterol seviyenin düşürülmesi endotel

fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkilidir. Kullanılan tedavi yönteminden bağımsız olmakla birlikte, statinler bu etki konusunda en başarılı ajanlar olarak gözükmektedir.

3-hidroki 3-metilglutaril koenzimA redüktaz inhibitörleri olan statinlerin endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltmedeki etkisinin kolesterol değerlerini düşürmedeki etkisinden bağımsız olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (94). Statinlerin bu endotel koruyucu etkisi, antioksidan, anti-enflamatuar etkileri ve NO biyoyararlanımı düzeltmeleri ile ilişkilidir (94). Statinlerin bu etkilerinden dolayı endotel fonksiyon bozukluğunun tedavisinde, kardiyovasküler primer ve sekonder korunma konusunda gelecek vaad etmektedir (95,96).

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), NO biyoyararlanımı anjiotensin II sentezini azaltarak ve bradikinin yıkılmasını engelleyerek arttırmaktadır. Ayrıca ADEİ'ler "endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün" etkisini arttırarak, kısa ve uzun vadeli ADEİ tedavisi ile koroner ve periferik arterlerde endotel fonksiyonlarında düzelme sağlamaktadır (97). Büyük klinik çalışmalarda, ADE inhibitörü ve statin tedavisinin, endotel fonksiyonlarını koruduğuna dair prognozdeki faydaları gösterilmiştir (18-19).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi “Yılmaz ve Mehmet Öztaşkın” Kalp Hastanesinde Ocak 2007 ile Aralık 2007 tarihleri arasında yapıldı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı tarafından Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Tanı Kriterlerine göre BH tanısı konulan, brakial arterde akımla uyarılmış vazodilatasyon (FMD) ölçümü ile endotel fonksiyon bozukluğu saptanan, yaş ortalaması 37 ± 10 olan toplam 92 (44E, 48K) hasta çalışmaya alındı. Hastalar sırasıyla atorvastatin grubu 31 (E17, K14), lisinopril grubu 31 (E12, K19) ve plasebo grubu 30 (E15, K15) olarak üç gruba ayrıldılar.

Hastaların detaylı öyküleri alındı, muayeneleri yapıldı ve elektrokardiyografileri (EKG) çekildi. Boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastalardan tam kan sayımı, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, açlık kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, fibrinojen, sedimentasyon ve hs-CRP için venöz 10 ml kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 30 dakika içerisinde çalışıldı. Transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları ve kapak fonksiyonları değerlendirildi. Endotel fonksiyonu için brakial arterde akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçüldü. Atorvastatin grubundaki hastalara üç ay süreyle 20mg/gün atorvastatin, lisinopril grubundaki hastalara üç ay süreyle 10mg/gün lisinopril, plasebo grubundaki hastalara üç ay süreyle plasebo verildi. Üç ay sonra ölçümler tekrarlandı. Hastalar ilaç yan etki profili açısından yakından izlendi.

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya antihipertansif ilaç kullanan, hiperlipidemi saptanan, diyabetes mellitus, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati (restriktif, hipertrofik, dilate), orta-ciddi kapak hastalığı bulunan, sigara öyküsü, pulmoner, renal, hematolojik

bozukluğu, atriyal fibrilasyonu bulunan ve sistolik kan basıncı 100mmHg' nın altında olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Biyokimyasal Parametreler

Total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterole özgü Thermo kitleriyle Konelab 60I® cihazıyla (Thermo Clinical Labssystem®) çalışıldı. Normal değerler total kolesterol için 70-220 mg/dl, HDL kolesterol için 30-70 mg/dl, LDL kolesterol için 60-170 mg/dl alındı. Böbrek fonksiyonları için BECKMAN COULTER SYNCHRON LX20 Clinical System cihazı ve kitleri kullanıldı. Normal değerler BUN için 5-25 mg/dl, kreatin için 0.6-1.2 mg/dl olarak alındı. Hemogloblin, beyaz küre, platelet değerlerini kapsayan tam kan sayımı yapıldı. Yüksek sensitif C-Reaktif protein, sedimantaston ve fibrinojen düzeyleri ölçüldü.

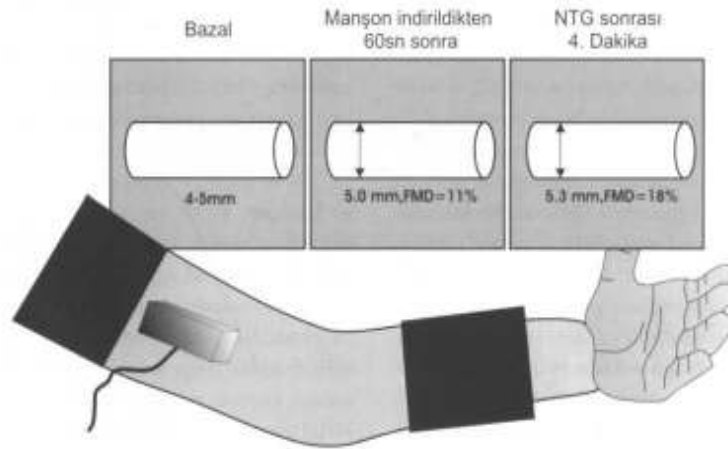
Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastalara transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı. Transtorasik ekokardiyografik incelemeler Vivid 7 Dimension® (GE Vingmed Ultrasound AS N-3190 Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 2.5 MHz' lik transdüser kullanılarak yapıldı. Hastalar 5 dakikalık istirahat sonrası sol yan dekübitis pozisyonu verilerek değerlendirildi. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerdiği şekilde standart pencerelerden; M-mode, ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) parasternal uzun aks görüntüleme ile ölçüldü. İki boyutlu ve renkli Dopler incelemeler ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları, sol ventrikül duvar hareketleri ile mitral, aort, triküspit, pulmoner kapakların yapıları ve bu kapaklara ait yetmezlikler değerlendirildi.

Brakiyal Arterde Akım Aracılı Dilatasyonun Değerlendirilmesi

Brakiyal arterde akım aracılı dilatasyon (FMD) brakiyal arterin ultrasonografik ölçüm tekniği ile ölçüldü. Hastaların FMD' yi etkileyecek test öncesi egzersiz yapmalarından kaçınıldı. Brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyonunun değerlendirilmesi için işlem 21-23 C° sıcaklığında bir ortamda 8-12 saatlik bir açlık döneminden sonra yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alınmamasına özen gösterildi. FMD ölçümü öncesi on dakikalık istirahat sonrası hastaların sistolik ve diyastolik kan

basıncı ölçüldü. Hastalar sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Vivid 7 Dimension® (GE Vingmed Ultrasound AS N-3190 Horten, Norway) ekokardiyografi cihazı ile 7,5 MHz'lık transdüser kullanıldı. Transdüser sol brakial arter trasesi üzerine konularak, brakial arter, trase boyunca tortüyozenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntüledi ve ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2D) görüntüleme için seçildi. Brakial arter çapı intimadan-intimaya üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Brakial arterden alınan bu ölçümler EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda alındı. Brakial arterde akım uyararı oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi (Şekil 8).



Şekil 8: Brakial arterin longitudinal düzlemde ultrasonik görüntülenme tekniğinin şematik görünümü

Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartıldı ve manşon beş dakika bu pozisyonda tutuldu. Antegrad kan akımı kesildi ve iskemi oluşturulmuş oldu. Manşon indirildikten sonra, brakial arterin longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar iki boyutlu (2D) görüntüleri alındı. Üç farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (Endotel Bağımlı Vazodilatator Yanıt = EBVY) olarak kaydedildi. Akım aracılı dilatasyon bazal damar çapına (BÇ) göre % (yüzde) artış

olarak ifade edildi. Endotel bağımlı dilatasyon “ $FMD = [(EBVY-BÇ) / BÇ] \times 100$ ” eşitliği ile hesaplandı.

Endotel Bağımsız Vazodilatasyonunun Değerlendirilmesi

Nitrogliserin ile yapılan endotelden bağımsız vazodilatasyon için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi amacı ile manşon indirildikten sonra 10 dakika beklenildi ve hastalara eksojen nitrik oksit kaynağı olarak bilinen dilaltı 5 mg isosorbiddinitrat verildi. Beş dakika sonra brakial arter lümen çapı üç farklı yerden ölçülerek ortalaması alındı ve endotelden bağımsız vazodilatasyon (EİVD) yüzdesi (%) hesaplandı. Endotelden bağımsız vazodilatasyon “ $(EİVD) = [(EBVY-BÇ) / BÇ] \times 100$ ” eşitliği ile hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 13.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sayılabilen verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma (Ort. \pm SS) şeklinde ifade edildi. Sayısal dağılımı normal olan değişkenlerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırmak için paired t testi, ayrıca gruplar arasında ise One-way ANOVA analiz testi kullanıldı. Sayısal dağılımı normal olmayan verilerde dağılım median (Mean-Max) olarak tanımlandı. Ayrıca gruplar arasında Kruskal-Wallis Varyans test analizi yapıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerini karşılaştırmak için ise Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sağlıklı gönüllüleri üzerinde yapılan çalışmalarda FMD' nin normal değerleri % 7-10 bulunmuş olup, birçok hastalık sürecinde bu değer % 0-5' e inmektedir (83,87). Çalışmamızda FMD (%)' nin eşik değerini % 7 olarak belirlendi. FMD değerinin < %7 olması endotel fonksiyon bozukluğu olarak kabul edildi.

Bazal klinik karakteristik zellikler

Hastalar sırasıyla atorvastatin grubu 31 (yaş ortalaması 36 ± 11 , erkek 17, kadın 14), lisinopril grubu 31 (yaş ortalaması 39 ± 11 , erkek 12, kadın 19) ve plasebo grubu 30 (yaş ortalaması 36 ± 8 , erkek 15, kadın 15) olarak üç gruba randomize edildi.

Bazal karakteristik özelliklerine göre değerlendirildiğinde, üç grup arasında ortalama kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ejeksiyon fraksiyonu, hemoglobin, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Üç grup arasında bazal hs-CRP, sedimantasyon hızı ve fibrinojen değerleri normal dağılıma uymuyordu. Bu verilerde gruplar arasında Kruskal-Wallis Varyans Test analizi yapıldı. Dağılım median (Min-Max) olarak gösterildi.

Tablo 4: Hastaların bazal karakteristik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırılması

	Toplam N:92 X ± SD	Atorvastatin grubu n: 31 X ± SD	Lisinopril grubu n: 31 X ± SD	Plasebo grubu n: 30 X ± SD	<i>p</i> değeri
Yaş (yıl)	37 ± 10	36 ± 11	39 ± 11	36 ± 8	AD
Cins (K/E) %	48 / 44 (52 / 48)	14 / 17 (45 / 55)	19 / 12 (61 / 39)	15 / 15 (50 / 50)	AD
VKİ (kg/m ²)	26,1 ± 3,9	25,8 ± 3,8	26,9 ± 4,0	25,5 ± 4,1	AD
SKB (mmHg)	124,3 ± 9,8	125,3 ± 9,2	122,1 ± 11,7	125,7 ± 8,1	AD
DKB (mmHg)	75,0 ± 8,2	76,5 ± 8,6	73,1 ± 9,1	75,5 ± 6,4	AD
KH (vuru /dk)	78,0 ± 10,0	78,1 ± 8,5	79,8 ± 10,9	76,2 ± 10,5	AD
EF (%)	64,0 ± 5,9	63,4 ± 5,6	65,1 ± 6,6	63,5 ± 5,5	AD
Hb (gr/dl)	14,2 ± 1,5	14,8 ± 2,0	13,9 ± 1,1	14,1 ± 1,1	AD
Total kol(mg/dl)	162,8 ± 30,2	158,4 ± 40,7	165,0 ± 24,9	165,0 ± 21,7	AD
LDL (mg/dl)	96,2 ± 27,6	99,2 ± 33,6	94,4 ± 26,0	95,0 ± 22,6	AD
HDL (mg/dl)	40,4 ± 9,6	41,3 ± 15,0	41,0 ± 6,2	38,8 ± 3,5	AD
Trigliserid (mg/dl)	144,5 ± 39,9	131,1 ± 52,4	147,4 ± 37,7	155,5 ± 18,6	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil; VKİ: Vücut Kitle İndeksi; SKB: Sistolik Kan Basıncı; DKB: Diyastolik Kan Basıncı; KH: Kalp Hızı; EF: Ejeksiyon Fraksiyonu; Hb: Hemoglobin; Kol: Kolesterol

Tablo 5. Normal dağılıma uymayan verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılması

GRUPLAR		hs-CRP (0.ay-3.ay) (mg/dl)	Sedimantasyon (0.ay-3.ay) (mm/h)	Fibrinojen (0.ay-3.ay) (mg/dl)
Atorvastatin	Min	3,2 - 3,2	1,0 - 1,0	225,0 - 222,0
	Max	33,0 - 32,0	72,0 - 24,0	568,0 - 440,0
	Median	3,3 - 4,1	12,0 - 7,0	361,0 - 371,0
Lisinopril	Min	3,2 - 3,2	2,0 - 2,0	248,0 - 217,0
	Max	25,0 - 14,0	78,0 - 22,0	481,0 - 422,0
	Median	7,0 - 5,0	8,0 - 6,0	356,0 - 361,0
Plasebo	Min	3,2 - 3,2	2,0 - 2,0	298,0 - 281,0
	Max	21,0 - 13,2	24,0 - 18,0	432,0 - 411,0
	Median	12,0 - 7,1	15,0 - 11,5	387,5 - 386,0

Normal dağılıma uymayan verilerin gruplar arasındaki p değerleri karşılaştırıldığında, sadece atorvastatin grubunun bazal CRP değerinde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,05$).

Atorvastatin tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerine etkisi

Atorvastatin grubundaki 31 hastaya üç ay 20 mg/gün atorvastatin verildi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama kalp hızı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ejeksiyon fraksiyonu ve hemoglobin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Atorvastatin tedavi öncesi ortalama total kolesterol düzeyi $158,4 \pm 40,7$ mg/dl iken tedavisi sonrası $156,3 \pm 27,5$ mg/dl olarak bulundu. Tedavi öncesi düzeyle karşılaştırıldığında tedavi sonrası total kolesterol düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Atorvastatin tedavi öncesi ortalama HDL-kolesterol $41,3 \pm 15,0$ mg/dl iken, tedavi sonrası $44,5 \pm 12,3$ mg/dl olarak bulundu. Atorvastatin tedavi sonrası ortalama HDL-kolesterol düzeyindeki artma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 6).

Atorvastatin tedavi öncesi ortalama LDL-kolesterol düzeyi $99,3 \pm 33,7$ mg/dl iken, tedavi sonrası $87,7 \pm 22,1$ mg/dl olarak bulundu. Tedavi sonrası ortalama LDL-kolesterol düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 6).

Atorvastatin tedavi öncesi ortalama trigliserid düzeyi $131,1 \pm 52,5$ mg/dl iken, tedavi sonrası $129,9 \pm 52,4$ mg/dl olarak bulundu. Tedavi sonrası ortalama trigliserid düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Atorvastatin tedavi öncesi ortalama hs-CRP düzeyi $7,86 \pm 7,76$ mg/dl iken, tedavi sonrası $6,73 \pm 6,24$ mg/dl olarak bulundu. Ortalama hs-CRP düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 6).

Atorvastatin tedavi öncesi ortalama sedimantasyon düzeyi $15,8 \pm 16,3$ mm/h iken, tedavi sonrası $9,5 \pm 6,5$ mm/hl olarak bulundu. Tedavi sonrası ortalama sedimantasyon düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 6).

Atorvastatin tedavi öncesi ortalama fibrinojen düzeyi $368,2 \pm 84,0$ mg/dl iken, tedavi sonrası $353,0 \pm 58,4$ mg/dl olarak bulundu. Ortalama fibrinojen düzeyindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Atorvastatin tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (X \pm SD)	Tedavi sonrası (X \pm SD)	İstatistiksel anlamlılık
Total kolesterol (mg/dl)	158,4 \pm 40,7	156,3 \pm 27,5	AD
HDL-kolesterol (mg/dl)	41,3 \pm 15,0	44,5 \pm 12,3	A
LDL-kolesterol (mg/dl)	99,3 \pm 33,7	87,7 \pm 22,1	A
Trigliserid (mg/dl)	131,1 \pm 52,5	129,9 \pm 52,4	AD
hs-CRP (mg/dl)	7,86 \pm 7,76	6,73 \pm 6,24	AD
Sedimantasyon (mm/h)	15,8 \pm 16,3	9,5 \pm 6,5	A
Fibrinojen (mg/dl)	368,2 \pm 84,0	353,0 \pm 58,4	A

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

A: İstatistiksel olarak anlamlı

Atorvastatin tedavisinin akım aracılı dilatasyon ve endotel bağımsız vazodilatasyon üzerine etkileri

Atorvastatin tedavi öncesi hastaların FMD yüzdesi ortalama % $5,0 \pm 1,4$ bulunurken tedavi sonrası FMD yüzdesi ortalama % $12,8 \pm 3,6$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrasındaki FMD yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 7).

Atorvastatin tedavi öncesi, EİVD (%) ortalama % $5,8 \pm 1,1$ bulunurken tedavi sonrası ortalama % $13,8 \pm 3,1$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası EİVD yüzdesindeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Atorvastatin tedavisinin akım aracılı dilatasyon ve endotel bağımsız vazodilatasyon üzerine etkisinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (X ± SD)	Tedavi sonrası (X ± SD)	p değeri
FMD (%)	5,0 ± 1,4	12,8 ± 3,6	0.000
EİVD (%)	5,8 ± 1,1	13,8 ± 3,1	0.000

Lisinopril tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerine etkileri

Lisinopril grubundaki 31 hastaya üç ay 10mg/gün lisinopril verildi. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama kalp hızı, sistolik, diyastolik kan basıncı, ejeksiyon fraksiyonu ve hemoglobin açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Lisinopril tedavi öncesi ortalama hs-CRP düzeyi $8,1 \pm 5,0$ mg/dl iken, üç aylık tedavi sonrası $5,4 \pm 2,6$ mg/dl olarak bulundu. Lisinopril tedavi sonrası ortalama hs-CRP düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 8).

Lisinopril tedavi öncesi ortalama sedimantasyon düzeyi $14,1 \pm 14,7$ mm/h iken, üç aylık tedavi sonrası $7,9 \pm 5,6$ mm/hl olarak bulundu. Lisinopril tedavi sonrası ortalama sedimantasyon düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 8).

Lisinopril tedavi öncesi ortalama fibrinojen düzeyi $355,4 \pm 57,8$ mg/dl iken, üç aylık tedavi sonrası $343,3 \pm 53,5$ mg/dl olarak bulundu. Lisinopril tedavi sonrası ortalama fibrinojen düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Lisinoprilin tedavisinin biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (X \pm SD)	Tedavi sonrası (X \pm SD)	<i>p</i> değeri
hs-CRP (mg/dl)	8,1 \pm 5,0	5,4 \pm 2,6	0,01
Sedimantasyon (mm/h)	14,1 \pm 14,7	7,9 \pm 5,6	0,01
Fibrinojen (mg/dl)	355,4 \pm 57,8	343,3 \pm 53,5	0,000

Lisinopril tedavisinin akım aracılı dilatasyon ve endotel bağımsız vazodilatasyon üzerine etkileri

Lisinopril tedavi öncesi FMD (%) ortalama % $5,0 \pm 1,2$ bulunurken tedavi sonrası FMD (%) ortalama % $11,4 \pm 5,0$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası FMD yüzdesindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Tablo 9).

Lisinopril tedavi öncesi, EİVD (%) ortalama % $5,7 \pm 1,3$ bulunurken tedavi sonrası ortalama % $12,0 \pm 4,9$ olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası EİVD yüzdesindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9. Lisinopril tedavisinin akım aracılı dilatsyon ve endotel bağımsız vazodilatasyon üzerine etkisinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (X \pm SD)	Tedavi sonrası (X \pm SD)	<i>p</i> değeri
FMD (%)	5,0 \pm 1,2	11,4 \pm 5,0	0.000
EİVD (%)	5,7 \pm 1,3	12,0 \pm 4,9	0.000

Plasebonun biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisi

Plasebo grubundaki 30 hastaya üç ay plasebo verildi. Plasebo öncesi ve sonrası ortalama kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, ejeksiyon fraksiyonu, hemoglobin açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Yine total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, hs-CRP, sedimantasyon ve fibrinojen değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Plasebonun biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (X ± SD)	Tedavi sonrası (X ± SD)	İstatistiksel anlamlılık
Total kolesterol (mg/dl)	165,0 ± 21,7	162,3 ± 15,7	AD
HDL-kolesterol (mg/dl)	38,8 ± 3,5	38,9 ± 2,9	AD
LDL-kolesterol (mg/dl)	95,0 ± 22,6	93,2 ± 16,3	AD
Trigliserid (mg/dl)	155,5 ± 18,6	155,8 ± 14,5	AD
hs-CRP (mg/dl)	9,9 ± 4,9	9,2 ± 2,8	AD
Sedimantasyon (mm/h)	14,0 ± 6,5	13,3 ± 5,5	AD
Fibrinojen (mg/dl)	379,0 ± 43,5	374,0 ± 38,8	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Plasebonun akım aracılı dilatasyon ve endotel bağımsız vazodilatasyon üzerine etkileri

Plasebo öncesi ortalama FMD yüzdesi % 4,9 ± 1,1 bulunurken tedavi sonrası ortalama % 5,7 ± 1,1 olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrasındaki FMD değişim yüzdeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 11).

Plasebo öncesi ortalama EİVD yüzdesi % 5,9 ± 1,2 bulunurken tedavi sonrası ortalama % 6,6 ± 1,4 olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası EİVD yüzdesindeki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (Tablo 11). Akım aracılı dilatasyon ve endotel

bağımsız vazodilatasyonda plasebo sonrası artış olmasına rağmen ortalama değer endotel fonksiyon bozukluğunun uyum sınırları içerisindeydi.

Tablo 11. Plasebo öncesi ve sonrası akım aracılı dilatasyon ve endotel bağımsız vazodilatasyon oranlarının karşılaştırılması

	Tedavi öncesi (X ± SD)	Tedavi sonrası (X ± SD)	<i>p</i> değeri
FMD (%)	4,9 ± 1,1	5,7 ± 1,1	0,002
EİVD (%)	5,9 ± 1,2	6,6 ± 1,4	0,010

Atorvastatin ve Lisinopril grubu akım aracılı dilatasyon oranlarının Plasebo grubuyla karşılaştırılması

Tedavi öncesi gruplar arası FMD (%) oranlarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası atorvastatin- plasebo ve lisinopril-plasebo grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Ancak atorvastatin ile lisinopril grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplar arası akım aracılı dilatasyon oranlarının karşılaştırılması

	Atorvastatin n: 31 (X ± SD)	Lisinopril n: 31 (X ± SD)	Plasebo n: 30 (X ± SD)	<i>p</i> değeri
Tedavi öncesi	5,0 ± 1,4	5,0 ± 1,2	4,9 ± 1,1	$p> 0,05$
Tedavi sonrası	12,8 ± 3,6	11,4 ± 5,0	5,7 ± 1,1*	$p< 0,05$

* : Atorvastatin, lisinopril grubuna göre farklı olan grubu gösterir.

Atorvastatin ve Lisinopril grubu endotel bağımsız vazodilatasyon oranlarının plasebo grubuyla karşılaştırılması

Tedavi öncesi gruplar arası EİVD (%) oranlarında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Tedavi sonrası atorvastatin- plasebo ve lisinopril-plasebo grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Ancak atorvastatin ile lisinopril grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplar arası endotel bağımsız vazodilatasyon oranlarının karşılaştırılması

	Atorvastatin n: 31 ($X\pm sd$)	Lisinopril n: 31 ($X\pm sd$)	Plasebo n: 30 ($X\pm sd$)	p değeri
Tedavi öncesi	$5,8 \pm 1,1$	$5,7 \pm 1,3$	$5,9 \pm 1,2$	$p > 0,05$
Tedavi sonrası	$13,8 \pm 3,1$	$12,0 \pm 4,9$	$6,6 \pm 1,4^*$	$p < 0,05$

* : Atorvastatin, lisinopril grubuna göre farklı olan grubu gösterir.

TARTIŞMA

Behçet hastalığı nedeni bilinmeyen ve birçok sistemi tutan, kronik inflamasyon ile seyreden, sistemik bir hastalıktır (2). Türkiye’ de epidemiyolojik çalışmalarda Behçet hastalığının sıklığı 8-37/10.000 olarak bulunmuştur (29-31).

Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, infeksiyöz ajanlar, damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar, pıhtılaşma faktörleri ve genetik gibi etkenlerle ilişkilendirilmiştir (3). Patogeneizde 3 majör patofizyolojik değişiklik sıralanmaktadır, bunlar: nötrofil aşırı fonksiyonu, vaskülit ve otoimmün cevaptır (98).

Behçet hastalığı arter ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Ancak Behçet hastalığındaki vasküler tutulumun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın patolojisinden küçük damar vaskülit ön plandadır. Büyük damar tutulumu hastaların %7-49’ unda görülür. Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu ve aritmi insidansının yüksek olduğu saptanmıştır (6). Yavuz ve ark. Behçet hastalığında sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulma olduğunu göstermişlerdir (99).

Histopatolojik olarak Behçet hastalarındaki vaskülit, perivasküler dokuları ve damar duvarlarını içermektedir (8). Çalışmalarda aktive edilen lökositlerin serbest oksijen radikalleri oluşturarak endotel harabiyetine neden olduğu gösterilmiştir (9). Endotel fonksiyon bozukluğu; inflamasyon ve trombogenezisi artırır, matriks metalloproteinazın lokal salınımını uyarır bunun sonucunda aterosklerotik plak rüptürü ve trombüs oluşumuna yol açarak kardiyovasküler bozukluklara neden olur (10-12).

İmmün aracılı vasküler hasarla beraber proinflamatuvar yanıt ve T-helper tip1 (Th 1) sitokin, adezyon molekülleri ve serbest oksijen radikallerindeki artışın endotel fonksiyon bozukluğundaki önemli patoloji olduğu öne sürülmektedir (100). Evereklioglu ve ark. yaptığı çalışmada, Behçet hastalarında TNF- α , sIL-2R, IL-6 ve IL-8 plazma düzeylerinde artış olduğunu ve bu artışın lipid peroksidasyonunu arttırdığını göstermişlerdir (101). Oksidatif stressin artışı endotel fonksiyon bozukluğu patogenezindeki ana mekanizma olduğu kabul edilmekte ve risk faktörlerinin endotel üzerindeki etkilerinin ortak son yolu olduğu düşünülmektedir. Nitrik oksit endotelyumdan salgılanan en önemli mediatördür. Endotel fonksiyon bozukluğunda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. Nitrik oksit üretimi veya aktivitesindeki azalma endotel fonksiyon bozulmasına neden olarak ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (62). Yapişlar ve ark. Behçet hastalarında, NO seviyesinde azalma ve trombosit agregasyonunda artma olduğunu saptamışlardır (102).

Koroner arter hastalıklarının temelinde vasküler endotel fonksiyon bozukluğunun yatmakta olduğu bugün artık tartışmasız kabul edilen bir gerçektir. Kan akımının korunması ve trombus oluşumunu önlenmesi için endotelin fonksiyonel bütünlüğü kritik önem taşımaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu endotelden salınan relaksasyon ve kontraksiyona neden olan faktörler arasındaki dengesizlikle karakterizedir. Hipertansiyon, hiperkolesterolem, diabetes mellitus, sigara, vasküler yaşlanma ve östrojen eksikliği gibi kardiyovasküler risk faktörleri aterogenez için ilk adım olan endotel fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunmaktadır.

Kawano ve ark. sağlıklı bireylerde oluşturulan akut hipergliseminin ve yüksek-yağlı diyetin FMD' yi bozduğunu göstermişlerdir (103). Gopaul ve ark. yaptığı bir başka çalışmada Tip 2 diabetes mellitusta endotel fonksiyon bozukluğunu göstermişlerdir (104). Pierdominico ve ark. yaptığı çalışmada hipertansif bireylerde NO düzeyi düşük, vonWillebrand faktörü ve endotelin-1 gibi maddelerin düzeyleri yüksek bulunmuş ve buna bağlı endotel fonksiyon bozukluğu geliştiği düşünülmüştür (105).

Endotel fonksiyon bozukluğunun gerilemesi ile kardiyovasküler riskin azaltılabileceği hipotezinden yola çıkılarak yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik girişimleri içeren birçok çalışma yapılmış olsa da bu girişimlerin çoğunluğunun zaten kardiyovasküler riski azalttığı bilinmektedir.

Harrison ve ark. diyetle kolesterolün düşürülmesi sonucu endotel fonksiyonlarında düzelme olduğunu göstermişlerdir (106). Duffy, Stein, Agewall ve ark. çay, greyfurt suyu ve dealkolize kırmızı şarap gibi flavonoid içeren içeceklerin endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttiğini göstermişlerdir (107-109). Homosistein düzeyi yüksek olanlarda endotel fonksiyonları bozulmakta ve folat alımı ile düzelebileceği düşünülmektedir.

Kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için en önemli yaşam tarzı değişikliği egzersizdir. Higashi ve Hambrecht egzersizin sağlıklı bireylerde ve hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı gibi hastalıklarda endotelin vazomotor fonksiyonlarında hızlı düzelmeye neden olduğunu göstermişlerdir (110-111). Bu etki koroner dolaşım dahil tüm vasküler yatakta egzersizle tekrarlayan kan akımı ve NO biyoyararlanımdaki artışa atfedilmektedir (112). Sigarayı bırakan erkeklerde bırakmayanlara göre endotel fonksiyonlarında belirgin düzelme olduğu saptanmıştır (113). Levine ve ark. koroner arter hastalarında C vitamini ile endotel fonksiyonlarında düzelme olduğunu göstermişlerdir (114). Muiesan ve ark. hipertansif hastalarda nifedipin ile FMD' de olumlu etki elde etmişlerdir (115). Kalsiyum kanal blokerlerinin endotel fonksiyonu üzerindeki bu olumlu etkisinin mekanizması deneysel verilere göre antioksidan etki ile endotel hücrelerini serbest oksijen radikallerinden korumasıdır (116). Cockcroft ve ark. sağlıklı gönüller ve hipertansiflerde nebivololün FMD' yi arttırdığını göstermişlerdir (117). Benzer olarak Tzemos ve ark. nebivolol/benfluazid tedavisinin endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttiğini göstermişlerdir (118). Watanabe ve ark. selektif beta-1 ve alfa-1 blokör olan karvedilolun hipertansif hastalarda FMD' yi arttırdığını göstermişler ve bu etkide antioksidan özelliğinin rol oynadığı tartışılmıştır (119).

Chambers ve ark. ilk kez brakial arter FMD ölçüm tekniğiyle 19 Behçet hastasında endotel fonksiyon bozukluğunu saptamışlardır (120). Benzer olarak Protogerou ve ark. Behçet hastalığında endotel fonksiyon bozukluğunu göstermişlerdir (121). Yine Özdemir ve ark. Behçet hastalığında brakial arter FMD' de sağlıklı gruba göre bozulma olduğunu göstermişlerdir (122).

Oflaz ve ark. FMD' nin Behçet hastalığında bozulduğunu özellikle vasküler tutulumu olanlarda bu bozulmanın daha belirgin olduğunu bulmuşlardır (123). Erdem ve ark. Behçet hastalığında %50 oranında insülin rezistansı olduğunu tespit ettiler ve Behçet

hastalığının periferik insülin rezistansı oluşumunda önemli katkısı olduğunu göstermişlerdir (124). Chambers ve ark. Behçet hastalığı ve sağlıklı grup arasında yaptığı çalışmada Behçet hastalığında tespit edilen endotel fonksiyon bozukluğunun antioksidan özelliği olan vitamin C tedavisi ile düzeldiğini göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada Behçet hastalığında endotel NO aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir. Majör endotel bağımlı vasodilatatör olan NO aktivitesindeki azalmanın vasokonstriksiyon, platelet agregasyonu ve monosit adhezyonuna yol açarak birbirinden bağımsız olarak Behçet hastalarında vasküler tutulumda katkıda bulunduğu gösterilmiştir (125). Nitrik oksit endotelyumdan salgılanan en önemli mediatördür. Endotel fonksiyon bozukluğunda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir.

Statin tedavisi kardiyovasküler riski azaltmakla birlikte endotel fonksiyonlarını düzeltmektedir (126). Bu etkinin asıl mekanizması LDL-kolesterolün düşürülmesi olsa da statinlerin pleiotropik etkileri de önemli rol oynamaktadır. HMG CoA redüktaz inhibisyonu ile endotel fenotipini etkileyen bazı biyolojik aktif mediyatörlerin hücre içi konsantrasyonu azalmaktadır. Statinlerin bu mekanizma ile fosforilasyonu ve NO sentetazın endotel izoformunun aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (127). Aynı zamanda NO sentetazı inhibe eden CRP' nin azalması ile statin tedavisi endoteli inflamasyona karşı özgül olarak koruduğunu göstermektedir (128). Statinlerin endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltmedeki etkisinin kolesterol değerlerini düşürmedeki etkisinden bağımsız olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Burada daha ilginç olan, endotel fonksiyon bozukluğunun iyileşmeye hiperkolesteroleminin düzelmesinden önce başlamış olmasıdır. Statinlerin bu endotel koruyucu etkisi: antioksidan özelliği, anti-inflamatuar etkileri ve NO biyoyararlanımını düzeltmeleri ile ilişkilidir. Statinlerin bu etkilerinden dolayı endotel fonksiyon bozukluğunun tedavisinde ve kardiyovasküler primer, sekonder korunma konusunda gelecek vaad etmektedir. Damar endotelinde angiotensin-1 reseptör aktivasyonu ile sitotoksikite, apoptozis, hücre büyümesi ve endotel fonksiyon bozukluğu gibi birçok olumsuz etkiye sahip serbest oksijen radikalleri salgılanmaktadır (129). Atorvastatinin normokolesterolemik hipertansif hastalarda bile serbest oksijen radikal üretimini azaltarak FMD' yi düzelttiği gösterilmiştir (130). Economides ve ark. atorvastatin ile diyabetik hastalarda CRP, TNF- α ve ET-1 düzeyinde azalma olduğunu göstermişlerdir (131). Kayıkçıoğlu ve ark. pravastatin ile Sendrom X' li hastalarda FMD' de anlamlı düzelme olduğunu

göstermişlerdir (132). Dupuis ve ark. yaptığı çalışmada 6 hafta gibi kısa bir sürede pravastatin tedavisi ile endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir (133). Marchesi ve ark. menopoz sonrası 10 mg/gün atorvastatin ile tedavi edilen kadın hastalarda 4-8. haftalarda endotel fonksiyonlarda belirgin iyileşme olduğunu göstermişlerdir (134). Laufs ve ark. normal kolesterol değerleri olan sağlıklı olgularda, yüksek doz 80 mg/gün atorvastatin tedavisinden sonra FMD' de birinci günden itibaren, LDL kolesterol ve CRP değerlerinde değişiklik saptanmadan arttığını göstermişlerdir (135).

Renin-anjiyotensin sisteminin, endotelden kaynaklanan ve potent bir vazokonstriktör ajan olan Anjiyotensin II nedeni ile endotel işlev bozukluğunun patogenezinde merkezi bir rolü vardır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, NO biyoyararlanımını anjiyotensin II sentezini azaltarak, bradikinin yıkımını engelleyerek arttırmaktadır. Ayrıca ADE inhibitörleri “endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün” etkisini artırarak, kısa ve uzun vadeli ADE inhibitör tedavisi ile koroner ve periferik arterlerde endotel fonksiyonlarında düzelme sağlamaktadır. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction (TREND) çalışmasında, koroner arter hastalarında kinaprilin plaseboya göre endotel fonksiyonlarında anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (136). Tiefenbacher ve ark. koroner arter hastalığı ayrıca kalp yetmezliği olan hastalarda yaptığı çalışmada, lisinopril ve fluvastatin tedavisi endotel fonksiyonlarında anlamlı düzelme sağlamış, kandesarten ise endotel fonksiyonlarında anlamlı düzelme sağlayamamıştır (137). Prasad ve ark. yaptığı bir başka çalışmada, koroner arter hastalarında losartan tedavisi ile geniş arterlerde endotel fonksiyon bozukluğunun düzeldiği gösterilmiştir (138). BANFF (Brachial Artery ultrasound Normalization of the Forearm Function) çalışmasında, koroner arter hastalarında kinapril tedavisi ile endotel fonksiyonlarında iyileşme sağlandığı gösterilmiş, ancak losartan, amlodipin ve enalapril tedavisi ile endotel fonksiyonlarında anlamlı iyileşme gösterilememiştir (139). Hornig ve ark. kalp yetmezliği olan hastalarda kinapril tedavisi ile endotel fonksiyonlarında belirgin iyileşmenin olduğunu saptamışlardır (140). Renin anjiyotensin sistemi blokajı ile sağlanan faydalar kısmen doku düzeyinde anjiyotensin II-endotel fonksiyon bozukluğu-oksidatif stres-inflamasyon kısır döngüsünün kırılmasından kaynaklanmaktadır. Deneysel çalışmalar, sağlanan faydaların esas olarak anjiyotensin II aktivitesinin azaltılmasına bağlı olduğunu düşündürse de klinik çalışmalar bradikinin aracılıklı etkilerinin düşünülenden daha önemli olabileceğini göstermektedir. Hem klinik hem de

deneysel çalışmalar da ADE inhibitörleri ile sağlanan faydaların antihipertansif etkilerinden bağımsız olması veya tek başına kan basıncını düşürücü etkileriyle açıklanamayışı, bu faydaların doku düzeyindeki ADE inhibisyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir. Büyük klinik çalışmalarda, ADE inhibitörü ve statin tedavisinin, endotel fonksiyonlarını koruduğuna dair prognozdeki faydaları gösterilmiştir (18-19).

Behçet hastalarında endotel bağımlı vazodilatasyon üzerine statin ve angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörünün özgül etkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda endotel fonksiyon bozukluğu saptanan Behçet hastalarında atorvastatin ve lisinoprilin endotel fonksiyonları üzerine etkisi plasebo alan grupla karşılaştırıldı.

Endotel fonksiyon bozukluğunun tespitinde ve NO aracılı vazodilatasyonun değerlendirilmesinde, yaygın olarak brakial arterde akım aracılı dilatasyon ölçüm tekniği kullanılmaktadır. Akım aracılı dilatasyonun ölçümü non-invaziv, tekrarlanabilir ve güvenli bir yöntemdir. Çalışmamızda da endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde brakial arter FMD ölçümü kullanıldı.

Atorvastatin grubunun biyokimyasal parametreler ve akım aracılı dilatasyon üzerine olan etkisinin karşılaştırılması

Atorvastatin grubunda tedavi sonrası tedavi öncesine göre FMD ve EİVD' de istatistiksel olarak anlamlı artış elde edildi. Dupuis ve ark. yaptığı çalışmada, akut koroner sendromlu hastalarda pravastatin tedavisi ile brakial arter FMD' de anlamlı artış sağlanmıştır (133). Chambers ve ark. yaptığı çalışmada, endotel fonksiyon bozukluğu saptanan Behçet hastalarına, endotel fonksiyon bozukluğunun oksidatif stres artışı nedeniyle olduğu görüşüyle hastalara antioksidan olan Vitamin C tedavisi verilmiş ve hastaların endotel fonksiyonlarında düzelme olduğu gösterilmiştir(125). Şu ana kadar endotel fonksiyon bozukluğu olan Behçet hastalarında endotel fonksiyonlarını düzeltmek için statin grubundan veya ADE inhibitör grubundan herhangi bir ilaçla yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda atorvastatin grubunda tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol ve trigliserid düzeyinde azalma görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. HDL-kolesterol düzeyinde anlamlı olarak artma, LDL-kolesterol düzeyinde anlamlı olarak azalma görüldü. Oflaz ve ark. BH' da yaptığı çalışmada serum trigliserid ve kolesterol seviyeleri vasküler tutulumu olan BH' ında vasküler tutulumu olmayan ve sağlıklı gruba göre yüksekti, ancak aralarındaki fark anlamlı değildi. Bizim çalışmamızda ise yüksek

kolesterol ve trigliserid seviyesi olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Oflaz ve ark. yaptığı çalışmada BH' ında FMD' de bozulma olduğunu gösterdiler ancak FMD' yi düzeltme konusunda ilaç tedavisi ile ilgili bir çalışma yapmamışlardır. Biz farklı olarak çalışmamızda FMD' de bozulma olan BH' ına atorvastatin tedavisi verdik ve plasebo ile karşılaştırdık. Neticede üç aylık atorvastatin tedavi sonrası FMD' de anlamlı derecede düzelme izledik ve bu sonucu atorvastatinin pleotropik etkisine bağladık.

Atorvastatin grubunda tedavi sonrası öncesine göre ortalama hs-CRP düzeyinde azalma görüldü, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışkan ve ark. yaptığı çalışmada aktif hastalık dönemindeki BH' da ortalama hs-CRP düzeyi aktif olmayan hastalık dönemine göre daha yüksek bulunmuştur (141). Çalışmamızda hs-CRP düzeyindeki değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni çalışmaya dahil edilen hastaların aktif hastalık döneminde olan ve olmayan gruplara ayırt edilmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Sedimentasyon ve fibrinojen düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Statinlerin in-vitro olarak, doku faktörünü inhibe ettikleri gösterilmiştir. Plazma viskozitesinin artışı, mikrosirkülatuar akımı bozar, “gerilme stres” e bağlı hasarlanmayı artırır, tromboz eğilimine yol açar. Atorvastatinin fibrinojen düzeyine etkisi tartışmalıdır. Macin ve ark. akut koroner sendromlu hastalarda atorvastatin tedavisi ile CRP ve sedimentasyon düzeyinde anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (142). Bolaman ve ark. hiperlipidemisi bulunan hastalarda yaptığı çalışmada, atorvastatin tedavisi sonrası fibrinojen düzeyinde anlamlı artma olduğu izlenmişlerdir (143). Biz çalışmamızda atorvastatin tedavisinin akut faz reaktanı olan hs-CRP, fibrinojen ve sedimentasyon düzeyini azalttığını saptadık. Bu sonucun statinlerin pleotropik etkilerinden vasküler inflamasyonu azaltıcı etkisinden kaynaklanmış olabileceğini düşündük.

Sonuçta endotel fonksiyon bozukluğu saptanan 31 Behçet hastasına üç aylık atorvastatin tedavisi verildikten sonra endotel fonksiyonlarında belirgin düzelme saptandı.

Lisinopril grubunun biyokimyasal parametreler ve akım aracılı dilatasyon üzerine olan etkisinin karşılaştırılması

Lisinopril grubunda tedavi sonrası tedavi öncesine göre FMD ve EİVD' de istatistiksel olarak anlamlı artış elde edildi.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, NO biyoyararlanımını anjiotensin II sentezini azaltarak ve bradikinin yıkımını engelleyerek arttırmaktadır. Ayrıca ADE inhibitörleri “endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörün” etkisini arttırarak, kısa ve uzun vadeli ADE inhibitör tedavisi ile koroner ve periferik arterlerde endotel fonksiyonlarında düzelme sağlamaktadır. Trial on Reversing Endothelial Dysfunction (TREND) ve BANFF çalışmalarında, koroner arter hastalarında kinapril tedavisi ile endotel fonksiyonlarında anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Higashi ve ark. yaptığı çalışmada antihipertansif ajanlar içinde sadece ADE inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (144). Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmalar Behçet hastalığı olmayan hipertansif hastalar ve koroner arter hastaları arasında yapılmıştır.

Lisinopril grubunda tedavi öncesi ve sonrası ortalama hs-CRP düzeyindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Başak ve ark. yaptığı çalışmada BH' da akut faz reaktan düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (145). Kovacs ve ark. yaptığı çalışmada miyokard enfarktüsü sonrası kinapril tedavisinin inflamasyon markerleri olan hs-CRP düzeyini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (146). Onlara uyumlu olarak bizde çalışmamızda akut faz reaktanı olan hs-CRP düzeyinde lisinopril tedavi sonrası anlamlı azalma olduğunu saptadık. Dolayısıyla lisinoprilin antiinflamatuvar olduğu ve vasküler fonksiyonları düzelttiği söylenebilir.

Sedimantasyon hızındaki ve fibrinojen düzeyindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Undas ve ark. yaptığı çalışmada 28 günlük kinapril tedavi sonrası fibrinojen düzeyinde anlamlı azalma görülmüştür (147). Bu çalışmalar ADE inhibitörlerinin inflamasyon markerleri olan akut faz reaktanlarını düzelttiğini göstermişlerdir, Ancak bu çalışmalar Behçet hastalarında yapılan çalışmalar değildir, dolayısıyla BH' ında ADEİ ile yapılan placebo kontrollü daha çok hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuçta endotel fonksiyon bozukluğu saptanan 31 Behçet hastası üç aylık lisinopril tedavisi aldıktan sonra endotel fonksiyonlarında belirgin düzelme olduğu izlendi.

Plasebo grubunun biyokimyasal parametreler ve akım aracılı dilatasyon üzerine olan etkisinin karşılaştırılması

Çalışmamızda plasebo grubunda tedavi öncesi ve sonrası lipid profili, hs-CRP, sedimantasyon hızı ve fibrinojen düzeyindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Akım aracılı dilatasyon ve EİVD' de istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Ancak atorvastatin ve lisinopril grubuna kıyaslandığında FMD' deki artış belirgin değildi. Çalışmamızda endotel fonksiyonlarının non-invaziv göstergesi olan FMD eşik değeri: % 7 olarak belirlenmiş olup FMD < % 7 olması endotel fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Atorvastatin grubunda tedavi öncesi ortalama FMD % 5,05 iken tedavi sonrası % 12,7' a yükseldi. Lisinopril grubunda tedavi öncesi ortalama FMD % 4,96 iken tedavi sonrası % 11,40' e yükseldi. Plasebo grubunda ise tedavi öncesi FMD % 4,86 iken tedavi sonrası FMD % 5,73' e yükseldi. Plasebo grubunda ortalama FMD değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı, ancak eşik değeri ile karşılaştırıldığında <% 7 olup endotel fonksiyon bozukluğunun devam ettiğine işaret etmektedir. Sonuçta plasebo endotel fonksiyon bozukluğu saptanan Behçet hastalarında endotel fonksiyonlarını düzeltmemiştir. Sonuçlarımızın üç ay sonra yüksek bulunması rastlantısal sebebe bağlanmıştır.

Sonuçta atorvastatin ve lisinopril Behçet hastalarında endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltmiştir. Plasebo grubunda fark yoktur.

Bu çalışma atorvastatin ve lisinoprilin endotel fonksiyon bozukluğu saptanan BH' ında endotel fonksiyonları üzerine etkilerini plasebo ile karşılaştıran ilk çalışmadır. Yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalarla atorvastatin ve lisinoprilin endotel fonksiyon bozukluğu saptanan BH' ında endotel fonksiyonları üzerine etkisinin detaylı olarak araştırılması uygun olacaktır.

Çalışmanın sınırlamaları

Çalışmaya alınan hastaların hastalığın aktif veya aktif olmayan hastalık döneminde oluşunun ayrımının yapılmaması, FMD ölçüm tekniğinin bireysel olarak yapan kişinin deneyimine bağlı olması ve henüz bir standardizasyonunun olmaması, FMD ölçümü için brakial arter çapı 2.5 mm' nin altındayken bu ölçümlerin zorlaşması yine bu çapın 5 mm' nin üzerindeyken vazodilatasyonun tam olarak değerlendirilememesi, biyolojik sirkadiyan ritmin farklı günler içinde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre

kötü sinyal-görüntü oranına sahip olması çalışmanın başlıca sınırlamaları olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

- Endotel fonksiyon bozukluğu saptanan BH' da üç aylık atorvastatin tedavisi sonrası plazma HDL-kolesterol seviyesinde anlamlı artma, LDL-kolesterol seviyesinde anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$).
- Endotel fonksiyon bozukluğu saptanan BH' da üç aylık atorvastatin tedavisi sonrası sedimantasyon hızında, fibrinojen düzeyinde anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$).
- Endotel fonksiyon bozukluğu saptanan BH' da üç aylık atorvastatin tedavisi sonrası akım aracılı dilatasyon (FMD) ve endotel bağımsız vazodilatasyon (EİVD)' da anlamlı artış saptandı ($p<0,05$).
- Endotel fonksiyon bozukluğu saptanan BH' da üç aylık lisinopril tedavisi sonrası hs-CRP, sedimantasyon hızında ve fibrinojen düzeyinde anlamlı azalma saptandı ($p<0,05$).
- Endotel fonksiyon bozukluğu saptanan BH' da üç aylık lisinopril tedavisi sonrası akım aracılı dilatasyon (FMD) ve endotel bağımsız vazodilatasyon (EİVD)' da anlamlı artış saptandı ($p<0,05$).
- Endotel fonksiyon bozukluğu saptanan BH' da üç aylık plasebo sonrası lipid profili, hs-CRP, sedimantasyon hızı ve fibrinojen düzeyinde anlamlı değişiklik saptanmadı ($p>0,05$).
- Endotel fonksiyon bozukluğu saptanan BH' da üç aylık plasebo sonrası akım aracılı dilatasyon (FMD) ve endotel bağımsız vazodilatasyon (EİVD)' da fark bulunmadı.

KAYNAKLAR

1. Behçet H: Uber rezidivierende Aphthose durch ein Virus-veursachte Geschwur am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Monatsschr* 1937; 105: 1152-7.
2. Lee S, Bang D, Lee ES, Sohn S. Behçet's Disease: A guide to its Clinical Understanding: Textbook and Atlas. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag 2001: 11-3.
3. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37: 92-9.
4. Schimuzu T, Erlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet's disease (Behçet's syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 223-60.
5. Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization; an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 746 -52.
6. Çalgüneri M, Erbag B, Kes S, Karaaslan Y. Alterations in left ventricular function in-patients with Behçet's disease using radionuclide ventriculography and Doppler echocardiography. *Cardiology* 1993; 82:309-16.
7. Koc Y, Gulu I, Alpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 402-10.
8. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-91.
9. Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Auto-oxidative damage in Behçet's disease – endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 247-55.
10. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-71.
11. Jern S, Wall U, Bergbrant A, Selin-Sjögren L, Jern C. Endothelium-dependent vasodilation and tissue-type plasminogen activator release in borderline hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3376-83.

12. Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, et al. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 11924-9.
13. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
14. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl Med* 1995; 332: 481-7.
15. Liao JK. Statins: potent vascular anti-inflammatory agents. *Int J Pract Suppl* 2004; 143: 41-8.
16. Yildirim A, Muderrisoglu H. Non-lipid effects of statins: emerging new indications. *Curr Vasc Pharmacol* 2004; 2: 309-18.
17. Dupuis J, Tardif JC, Cernaek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischaemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-33.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHP Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
19. HOPE study investigators. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril), and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events The HOPE study investigators. *Can J Cardiol* 1996; 12: 127-37.
20. Hecker M, Bara AT, Buse R. Relaxation of isolated coronary arteries by angiotensin-converting enzyme inhibitors: role of endothelium-derived kinins. *J Vasc Res* 1993; 30: 257-62.
21. Hornig B, Kohler C, Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115-8.

22. Hemsén A, Larsson O, Lundberg JM. Characteristics of endothelin A and B binding sites and their vascular effects in pig peripheral tissues. *Eur J Pharmacol* 1991; 208: 313-22.
23. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J* 1997; 38: 327-32.
24. Tat AL. Hocam Hulusi Behçet. *Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı* 1985; 5: 393-5.
25. İncedayı CK. Behçet hastalığı. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1968; 5: 783-805.
26. Tulunay Ö, Gürler A : Behçet hastalığında patoloji, patogenez, tanı kriterleri ve klinik. *Türkiye Klinikleri* 1980; 5: 396-409.
27. Schirmer M, Calamia KT, Direskeneli H: Ninth International Conference on Behçet's disease, Seoul, Korea. *J Rheumatol* 2001; 28: 636-9.
28. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G: Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 118-31.
29. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P ve ark. Silivri Fener Köy'ü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1981; 12: 509-14.
30. Yurdakul S. Behçet sendromu'nun epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 66-7.
31. Tüzün Y, Yurdakul S, Cem Mat M, et al. Epidemiology of Behçet's Syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996; 35: 618-20.
32. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC ve ark. Behçet sendromu. *Dermatoloji Ed. Kotoğyan A, Aydemir E.H, Baransü O. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri,* 393-9.
33. Yazıcı H. Behçet's syndrome (The Vasculotides). In: Klippel JH, Dieppe PA edd. *Rheumatology.London: Mosby Year Book Europe* 1994; 20: 1-6.
34. Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S. Behçet's disease. *Journal Rheumatology* 2002; 12: 134-6.

35. Dundar SV, Gencalp U, Simsek H. Familial cases of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985; 113: 319-21.
36. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Sixth edition, NewYork, 2003; 1836-9.
37. Odom RB, James WD, Berger TG: Andrew's Disease of the skin clinical dermatology. Ninth edition 2000; 1008-10.
38. Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH : Dermatoloji. 1. Baskı. İstanbul, 1985; 393-8.
39. Jorizzo JL: Behçet's disease. *Arch Dermatology* 1986; 12: 556-9.
40. Arca E, Gür A.R. Behçet hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23: 261-8.
41. Buskila D, Gladman DD, Gilmore J: Behçet's disease in a patient with immunodeficiency virus infection. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 115-6.
42. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.
43. Marshal SE. Behçet's disease. *Best Practice and Research in Clinical Rheumatology* 2004; 18: 291-311.
44. 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: 346-51.
45. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. Randomized controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998; 37: 839-43.
46. Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998; 37: 194-6.
47. Fellner MJ, Kantor: Behçet's syndrome: Skin puncture test as guide to therapy. *NY State J Med* 1964; 64: 1960-1.
48. Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 390-4.

49. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 125-9.
50. Synderman R: Behçet's disease-provocative clues. *West J Med* 1998; 148: 438-9.
51. Jorizzo JL: *Dermatology*. Third edition, Philadelphia, W.B. Saunders Company 1992; 577-93.
52. Garton R.G, Jorizzo J.L. Behçet's disease. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg I.M, Eisen A.Z, Wolf K, Austen K.F, Goldsmith L.A, Katz S.I. Sixth edition. New York. McGraw-Hill 1836-1840.
53. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.
54. Champion RH, Burton IL, Ebling FJG: Scully C. The oral cavity, In: *Textbook of Dermatology*. Oxford Blackwell Scientific Publications, London 1992; 4: 2712-3.
55. Vallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. *Oxford Text Book of Medicine*, 3rd ed. Oxford Medical Publications, Oxford, UK 1996; 2:2295-2300.
56. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *NEJM* 1999; 340: 115 -26.
57. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J am Coll Cardiol* 1999; 34; 631- 8.
58. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
59. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am. J Cardiol* 1995; 75: 71-4.
60. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109 -34.
61. Needleman P, Marshall GR, Sobel BE. Hormone interactions in the isolated rabbit heart: Synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandins, angiotensin and bradykinin. *Circ Res* 1954; 37: 802 -08.
62. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 27 -32

63. Ignarro L. J. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *FASEB J.* 1989; 3: 31 -6.
64. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 707 -34.
65. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation* 2002; 105: 2107 -11.
66. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103: 1955 -60.
67. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, Batthyany C. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem* 2002; 383: 547 -52.
68. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82: 3S -4S.
69. Rubanyi GM. The role of endothelium on cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 2:1-14.
70. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation* 1992; 86: III 12 -9.
71. Khrbanda RK, Deanfield J. Functions of the healthy endothelium. *Coron Arter Disease* 2001; 12: 485 -91
72. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stres. *Circ Res* 2000; 87: 840 -4.
73. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 426 -35.
74. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527 -61.
75. .Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen homocysteine , lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481 -5.

76. Ridker PM. High-sensitivity C- reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 285: 2481 -5.
77. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111 -5.
78. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314 -9.
79. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 85: 288 -93.
80. Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257 -65.
81. Hashimoto M, Akishita M, Eto M. Modulation of endothelium-dependent flow mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92: 3431-3435.
82. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br. Heart J* 1995; 74: 247 -53.
83. Widlansky EM, Gokce N, Keaney JF. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149 -60.
84. Stadler RW, Karl WC, Lees RS. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound Med. Biol* 1996; 22: 25 -34.
85. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol* 1995; 268: 1397 -404.

86. Stadler RW, Taylor JA, Lees RS. Comparison of B-mode, M-mode and echo-tracking methods for measurement of the arterial distention wave form. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 879 -87.
87. Mannion TC, Vita JA, Keaney JF, et al. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the affect of cutt position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med* 1998; 3: 263 -7.
88. Lesson P, Thome S, Donald A, et al. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997; 78: 22-27.
89. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2054 -9.
90. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-1160.
91. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function. Nitric oxide, a Multipotent Molecule. *Circulation* 2003; 108: 2049 -53.
92. Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, et al. Non-invasive assessment of endothelium dependent flow-mediated dilation of the brachial aretry. *Vasc Med* 1997; 2: 87-92.
93. Ducharme A, Dupuis J, McNicoll S, Harel F, Tardif JC. Comparison of NTG lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilatation in normal subjects. *Am J Cardiol* 1999; 84: 952-954.
94. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering: are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003; 24: 225-48.
95. James S, Stuart M, Ian F. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *Engl J Med* 1995; 333: 1301 -8.
96. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383 -9.

97. Kansui Y, Fuji K, Goto K, Abe I, Iida M. Angiotensin II receptor antagonist improves age-related endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2002; 20: 439 -46.
98. Aridoğan BC, Yildirim M, Baysal V. Serum levels of IL- 4, IL -10, IL -12, and IFN gama in Behçet' s Disease. *J Dermatol* 2003; 30: 602- 7.
99. Yavuz B, Sahiner L, Akdogan A, et al. Left and Right Ventricular Function Is Impaired in Behçet's Disease. *Echocardiography* 2006; 23: 723 -8.
100. Kiraz S, Ertenli I, Ozturk MA, et al. Pathological haemostasis and 'prothrombotic state' in Bahçet's disease. *Thomb Res* 2002; 105: 125 -33.
101. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y. Serum levels of TNF-alfa, S11-2R, IL-6, IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2002; 11: 87-93.
102. Yapişlar H, Aydoğan S, Borlu M, Ascioğlu O. Decreased nitric oxide and increased platelet aggregation levels in patients with Behçet's disease. *Thromb Res* 2007; 119: 461-5.
103. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 146 -54.
104. Gopaul NK, Manraj MD, Hebe A, et al. Oxidative stres could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001; 44: 706 -12.
105. Pierdominico SD, Cipollone S, Lapenna D, et al. Endothelial function in sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 946 -52.
106. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1808 -11.
107. Duffy SJ, Keaney JF Jr, Holbrook M, et al. Short-and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 151- 6.

108. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 1050-5.
109. Agewall S, Wright S, Doughty RN, et al. Does a glass of red wine improve endothelial function? *Eur Heart J* 2000; 21: 74 -8.
110. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999; 100: 1194 -202.
111. Hambrecht R, Feihl E, Weigl C, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2709 -15.
112. Gokce N, Vita JA, Bader DS, et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 124 -7.
113. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149 -55.
114. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, et al. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1107 -13.
115. Muiesan ML, Savletti M, Monteduro C, et al. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 575- 80.
116. Lupo E, Locher R, Weisser B, Vetter W. In vitro antioxidant activity of calcium antagonists against LDL oxidation compared with alpha-tocopherol. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 1803 -8.

117. Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Brett SE, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-dependent mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1067 -71.
118. Tzemos N, Lim O P, MacDonald T M. Nebivolol reserves endothelial dysfunction in essential hypertension. A randomized, Double-Blind, Crossover Study. *Circulation* 2001; 104: 511 -4.
119. Watanabe H, Nakagawa K. Carvedilol improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension (abstract). *Circulation* 1999; 100: 101 -4.
120. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 517- 20.
121. Protogerou A, Lekakis J, Stamatelopoulos K, et al. Arterial wall characteristics in patients with Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 399 -404.
122. Ozdemir R, Barutcu I, Alpay TS, et al. Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behçet's disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 522 -5
123. Oflaz H, Mercanoglu F, Karaman O, et al. Impaired endothelium-dependent flow-mediated dilatation in Behçet's disease: more prominent endothelial dysfunction in patients with vascular involvement. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 777 -81.
124. Erdem H, Dinc A, Pay S, Simsek I, Turan M. Peripheral insulin resistance in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 391 -5.
125. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 517-20.
126. Masumoto A, Hirooka Y, Hironaga K, et al. Effect of pravastatin on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 152: 511-8.
127. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-35.

128. Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-full-filling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-9.
129. Darley-Usmar VM, McAndrew J, Patel R. Nitric oxide, free radicals and cell signalling in cardiovascular disease. *Biochem Soc Trans* 1997; 25: 925 -9.
130. Wassmans S, Laufs U, Baumer AT, et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450-7.
131. Economides PA, Caselli A, Tiani E, et al. The effects of atorvastatin on endothelial function in diabetic patients and subjects at risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 740 -7.
132. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, et al. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J* 2003; 24: 1999 -2005.
133. Dupuis J, Tardif JC, Cemacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes-The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99: 3227- 33.
134. Marchesi S, Lupatelli G, Siepi D, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36: 617 -21.
135. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1306 -7
136. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258 -65.
137. Tiefenbacher CP, Friedrich S, Bleeke T, et al. ACE inhibitors and statins acutely improve endothelial dysfunction of human coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 1425 -32.

138. Prasad A, Tupas-Habib T, Schenke WH, et al. Acute and chronic angiotensin -1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2000; 101: 2349- 54.
139. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 60 -6.
140. Hornig B, Arakawa N, Haussmann D, Drexler H. Differential effects of quinaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2842 -8.
141. Caliskan M, Yilmaz S. Endothelial functions are more severely impaired during active disease period in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1074 -8.
142. Macin SM, Perna ER, Farias EF, et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005; 149: 377 -80.
143. Bolaman Z, Kadikoylu G, Ozgel N, Yenisey C. Effects of atorvastatin on coagulation parameters and homocysteine in patients with primary hypercholesterolemia 2006; 98: 1273 -7.
144. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 284- 91.
145. Başak C, Yunus S, Ahmet G. Behçet Hastalarında Trombotik ve Aterosklerotik Risk Faktörü Açısından Plazma Lipoprotein (a) Seviyeleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2004; 9: 120 -2.
146. Kovacs I, Toth J, Tarjan J, Koller A. Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 451- 9.

147. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Potaczek DP, et al. A torvastatin and quinapril inhibit blood coagulation in patients with coronary artery disease following 28 days of therapy. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2397- 404.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Turgun HAMİT'e ait "Endotel Fonksiyon Bozukluğu Saptanan Behçet Hastalarında Atorvastatin ve Lisinoprilin Endotelfonksiyonları Üzerine Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkanİmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza