



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA ARTERYEL “STİFFNESS”

Dr. Hakan UÇAR

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2008



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

BEHÇET HASTALARINDA ARTERİYEL “STİFFNESS”

Dr. Hakan UÇAR

UZMANLIK TEZİ

**Danışmanlar: Prof. Dr. Ali Rıza KAZAZOĞLU
Prof. Dr. Osman Akın SERDAR**

Bursa – 2008

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Türkçe Özet	ii-iii
İngilizce Özet	iv-v
Giriş	1-29
Gereç ve Yöntem	30-34
Bulgular	35-42
Tartışma ve Sonuç	43-49
Kaynaklar	50-57
Özgeçmiş	58
Teşekkür	59

ÖZET

Behçet hastalığı (BH) bir çokluorgan vaskülitidir. Vasküler endotel fonksiyon bozukluğu patofizyolojide önemli bir rol oynamaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu aynı zamanda aterosklerozun patofizyolojisinde temel rol oynamaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu non-invaziv bir metod olan aplanasyon tonometri yöntemi ile arteriyel sertlik “stiffness” ölçümleri yapılarak ortaya konabilmektedir. Amacımız Behçet hastalarında arteriyel sertliği değerlendirmektir. Bu amaçla Behçet hastalarında nabız dalga hızı ölçümleri yaparak, kontrol grubu ile karşılaştırdıktan sonra arteriyel sertlikte değişiklik olup olmadığını değerlendireceğiz. Böylece Behçet hastalığı olan hastalarda temel patofizyolojik mekanizma olan endotel fonksiyon bozukluğunun ateroskleroz oluşumu üzerine etkisini ortaya koymaya çalışacağız.

Çalışmaya Dermatoloji polikliniğinde Behçet hastalığı tanısıyla izlenen ve Kardiyoloji polikliniğine başvuran 50 hasta dahil edildi. Ayrıca sağlam popülasyondan 25 kişilik gönüllü kontrol grubu oluşturuldu. Hastaların ve kontrol grubunun supin pozisyonda, aplanasyon tonometri yöntemiyle sağ ve sol radyal arter üzerinden arteriyel sertlik “stiffness” ölçümleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun ölçülen arteriyel sertlik parametreleri karşılaştırıldı. Ayrıca Behçet hastalarının kendi aralarında hastalık süresi ve sistem tutulumunun derecesi açısından ölçülen arteriyel sertlik parametreleri karşılaştırıldı.

Behçet hastalığı olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında arteriyel sertlik parametreleri olarak kullandığımız büyük arter elastisite indeksi (BAEI) ve küçük arter elastisite indeksi (KAEI) değerleri için anlamlı farklar saptanmadı. Hasta grubunda BAEI'nın ortalama değeri $13,398 \pm 3,1633$, kontrol grubunda BAEI'nın ortalama değeri $13,684 \pm 3,64552$ saptandı ($p=0,454$). Yine hasta grubunda KAEI'nın ortalama değeri $5,206 \pm 2,4397$, kontrol grubunda KAEI'nın ortalama değeri $6,016 \pm 2,6291$ saptandı ($p=0,214$). Ayrıca hasta grubunda hastalık süresi ile BAEI ($p=0,267$) ve KAEI ($p=0,456$) değerleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı saptandı. Ve son olarak hastalık nedeniyle tutulan sistem sayısındaki

artış ile BAEI ($p=0,447$) ve KAEI ($p=0,345$) değerleri arasında anlamlı korelasyon olmadığı saptandı.

Bu çalışmada Behçet hastalığının aterosklerozun kuvvetli bir göstergesi olarak kullanılan arteriyel sertlik parametrelerini değiştirmediği gösterildi. Ayrıca hastalık süresindeki ve hastalık nedeniyle tutulan sistem sayısındaki artışın arteriyel sertlik parametrelerini değiştirmediği saptandı.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, endotelial disfonksiyon, arteriyel sertlik “stiffness”.

SUMMARY

Arterial Stiffness in patients with Behcet's disease

Behcet's disease is a multiorgan vasculitis. Vascular endothelial dysfunction plays an important role in pathogenesis. Endothelial dysfunction also plays basic role in the pathogenesis of atherosclerosis. Endothelial dysfunction can be exhibited by measuring arterial stiffness with a non-invasive method, applanation tonometry. Our aim is to investigate arterial stiffness in patients with Behcet's disease. That's why, by measuring pulse wave velocity in Behcet's patients, we will evaluate whether or not there is change in arterial stiffness, following comparison with controls. In this way, we will demonstrate the effect of endothelial dysfunction which is the basic pathophysiologic mechanism in patients with Behcet's disease, on development of atherosclerosis.

Fifty patients with Behcet's Disease who were followed up in Dermatology out-patient clinic and admitted to Cardiology out-patient clinic, were enrolled in the study. Also control group were formed with 25 healthy individuals. Arterial stiffness measurements of both patients and controls were performed on right and left radial artery with applanation tonometry method in supine position. Arterial stiffness parameters of patients and controls were compared. Additionally, arterial stiffness parameters of Behcet's patients were compared according to disease duration and degree of systemic involvement among themselves.

Significant differences were not found for large artery elasticity index (LAEI) and small artery elasticity index (SAEI) values which were used as arterial elasticity parameters between Behcet's patients and controls. Mean LAEI values were $13,398 \pm 3,1633$ and $13,684 \pm 3,64552$ for patients and controls, respectively ($p=0,454$). Mean SAEI value of patients were $5,206 \pm 2,4397$ and of controls were $6,016 \pm 2,6291$ ($p=0,214$). Furthermore, in patients group there were no significant correlation between disease duration and LAEI and SAEI ($p=0,267$ and $p=0,456$, respectively). Eventually, no significant correlation was shown

between increase in systemic involvement and LAEI and SAEI values ($p=0,447$ and $p=0,345$, respectively).

In this study, it was shown that Behcet's disease did not change arterial stiffness parameters used as a strong indicator of atherosclerosis. Further, it was determined that disease duration and increase in systemic involvement did not alter arterial stiffness parameters.

Key Words: Behcet disease, endothelial dysfunction, arterial stiffness.

GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), mukokutanöz, göz, eklem, vasküler ve santral sinir sistemi tutulumları ile multisistemik bir hastalıktır (1). BH ilk defa 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Dr.Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitden oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (2). Hulusi Behçet 1924 yılında rekürren aftöz stomatit (RAS), genital ülser, eritema nodozum ve görme bozukluğu olan bir hasta görmüş, 1930'da ikinci, 1936'da üçüncü hastasına rastladıktan sonra bu bulguların özgün bir hastalığa bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bu 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 (3,4,5) .

Epidemiyoloji

BH Japonya, Güneydoğu Asya, Orta Doğu ve Güney Avrupa'da sık görülmesine rağmen (6,7) , Kuzey Avrupa, Amerika ve Britanya'da seyrek olarak görülür. Ülkemizde ilk epidemiyolojik çalışma 1981 yılında Demirhindi ve arkadaşları tarafından yapılmış ve BH'nın sıklığı 8/10.000 olarak bulunmuştur (8). Daha sonra Yurdakul ve arkadaşları Ordu ili ve çevresinde yaptıkları alan taramasında hastalığın sıklığını 37/10.000 olarak bulmuşlardır (9,10).Yapılan çalışmalarda Japonya'da hastalığın sıklığı 1/10.000 iken İngiltere'de 1/100.000'den daha az saptanmıştır (2).

Genellikle ikinci on yılın sonlarında başlayan hastalık en sık olarak 20-40 yaşlarında görülmektedir. Hastalığa çocukluk çağında nadir rastlanır ve 50 yaşın

üstündekilerde hastalığın başlaması nadirdir (11). Türkiye ve Japonya kaynaklı çalışmalarda hastalık erkeklerde daha sık bildirilmişse de, son yirmi yıl içindeki araştırmalar hastalığın neredeyse her iki cinste eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir. Günümüzde yalnızca Arap ülkelerinde erkek hakimiyeti göze çarpmaktadır. Bunda bilinen din kuralları ve sosyal etkenler (kadın hastaların erkek doktora muayene olmaması) rol oynuyor olabilir (2).

Hastalık genç erişkin erkeklerde yaşlılara ve kadınlara oranla daha şiddetli seyreder (12,13). BH'da ailevi vakalar da bildirilmiştir, ama genel olarak sabit bir kalıtım biçimi bulunamamıştır (14) .

Etiyopatogenez

Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte infeksiyöz ajanlar, damar endotel patolojileri (endotel fonksiyon bozukluğu), immunolojik, çevresel faktörler, hormonlar, pıhtılaşma faktörleri ve genetik gibi birçok neden suçlanmıştır (2) .

BH'da genetik yatkınlık HLA haplotipleri ile yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır (12).Türkiye, İngiltere, Kore ve Orta Doğu'da BH ile HLA-B51 arasında anlamlı birliktelik gösterilmiştir (15,16). HLA-B51 ayrıca hastalığın şiddeti ile de korelasyon göstermektedir ve pozitifliğı kötü prognoz nedenleri arasında bildirilmektedir (2).HLA-B12 mukokutanöz form, HLA-B5,-DR7 oküler form, HLA-B27 eklem tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (7). HLA-DR1 ve HLA-DQw pozitifliğinin ise BH'na karşı koruyucu olduğı düşünölmektedir (18) . HLA ilişkisine rağmen ailevi olgular sadece sporadik olarak görülür. Dünder ve arkadaşları 7 ailevi BH olgusundan sadece 3 ailede HLA-B5 ilişkisi göstermişlerdir (19). HLA ilişkisine rağmen ailevi olguların seyrek görülmesi ve kalıtım şeklinin izah edilemeyeşi yanında, HLA'nın bölgesel farklılıklar göstermesi nedeniyle etyopatogenezde genetik faktörlerin rolü tam olarak açıklanamamaktadır (12).

En makul çevresel tetikleyici etken, enfeksiyöz ajandır ve çeşitli viral ajanlarla daha önceden oluşmuş ve devam eden enfeksiyonlar araştırılmıştır (20). İlk olarak Hulusi Behçet oral ve genital lezyonlardan gerçekleştirilen yayma preparatların Giemsa ile boyanması sonucu gördüğü bazı cisimleri, inklüzyon cisimciklerine benzetmiş ve hastalığın gelişiminde virüsleri suçlamıştır (21). BH olanlarda, periferik kan lenfositlerinin nukleusunda Herpes Simpleks Virüs tip1 homolog DNA'sının saptanması bu virüsün etyolojide rol alabileceğini düşündürmektedir (18) . Behçet hastalarının genital ülserlerinde PCR ile HSV-1 DNA tespit edilmiştir (22) . Başka bir çalışmada aktif oral ülseri olan ve olmayan Behçet hastalarının tükürüklerinde PCR testinde HSV-DNA açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir (23).

Japon araştırmacılar tarafından BH ile Streptococcus spp. arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmalar göstermiştir ki Behçet hastalarında Streptococcus spp'a bağlı tonsillit ve dental taşıyıcılık insidansı yüksektir (24). Dental girişimlerden sonra, streptokokal deri testinden sonra BH'nın semptomları artar (25). Behçet hastalarının aftlarının histopatolojik olarak incelendiği bir diğer çalışmada, inflamasyon bölgesinde streptokokal antijenlerin birikimi ve nötrofil ve T lenfositleri içeren inflamatuvar infiltrasyon ortaya çıkmıştır (26). Streptococcus sanguis Behçet hastalarının oral florasında yüksek konsantrasyonda saptanmış ve rekurren afta neden olacağı düşünülmüştür (27,28) .

BH'da temel patolojinin sistemik bir vaskülit olduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerinin interlokin (IL) 1 , tümör nekrozis faktör (TNF) ve lipopolisakkaritlerle uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil adezyonu, BH'ında sağlıklı bireylere göre daha fazladır. Aynı şekilde IL-8 ve diğer sitokinlerin de nötrofil aktivasyonundan sorumlu olduğuna dikkat çekilmiştir. Dermal endotel hücrelerindeki, nitrik oksit (NO) sentetaz ekspresyonu çok büyük miktarlarda NO üretimine neden olmaktadır. BH'ında da NO düzeylerini yüksek saptayan çalışmalar vardır. Endoteli etkileyen faktörlerin en önemlileri, perivasküler yerleşimli mononükleer hücrelerden salınan sitokinler ve nötrofillerden salınan

serbest oksijen radikalleridir. BH'da nötrofillerin endotel hücre yüzeyine daha fazla tutunduğu bildirilmektedir. E-selektin endotel hasarının bir göstergesidir. BH'da E-selektinin yüksek olduğu gösterilmiştir (29). BH'ında çeşitli immunolojik bozukluklar bildirilmiştir. Bunlar, serumda dolaşan immun komplekslerin varlığı, akut faz proteinleri ve compleman (C) 9'un serum düzeylerinin yüksekliği, oral mukozaya karşı otoantikörlerin varlığı, periferik lenfositlerin alt gruplarında dengesizliğin olması, periferik doğal öldürücü hücre aktivasyon eksikliği ve B hücre stimülasyonunun fazlalığıdır. Behçet hastalığında nötrofil kemotaksisi artmıştır. Aktif BH'nda nötrofillerin kendiliğinden, artmış oranda süperoksit ürettiği görülmüştür (29). BH'nda incelenen sitokinler patogeneizde ağırlıklı olarak T helper (Th) 1 lenfositlerin rol oynadığını göstermektedir. Th2 lenfositler ve Th2 sitokin seviyeleri genelde düşük bulunur. Bir çalışmada IL-4, IL-10 ve IL-13 seviyeleri invitro yüksek bulunmuştur (1,29,30). Yine bir başka çalışmada Th2 hücre cevabının göstergesi IL-4, IL-10, IL-13 seviyeleri aktif BH'nda, inaktif Behçet, RAS ve sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunurken, IL-12 düzeyi ise azalmış olarak tesbit edilmiştir (31). Isı şok proteinleri, özellikle 60/65 kDa HSP (HSP65), BH için olası bir antijen adayıdır. HSP, infeksiyon, hipoksi, travma, ilaç toksisitesi gibi stres durumlarında denature olan diğer hücre içi proteinler için, çöpçü rolü üstlenir. Mikobakteri ve insan HSP60/65'i %50'nin üzerinde homologdur. BH'nda mukokutanöz ülserler ve eritema nodozum gibi aktif deri lezyonlarının epidermal bölgelerinde HSP65 bol miktarda eksprese edilir (1).

Sonuç olarak, genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli faktörlerin etkisiyle bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği, hücre sel ve humoral immunitede meydana gelen bozukluklar ve bunun sonucunda efektör mekanizmalarla gelişen immunolojik inflamasyon ve sonuçta gelişen endotel fonksiyon bozukluğu BH'nın patogenezinden sorumlu gözükmektedir (29).

Klinik Özellikler

Deri ve mukoza belirtileri BH'nı karakterize eden en önemli bulgulardır. Bunlar hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan belirtilerdir. 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 hemen 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 (2) .

Oral Mukoza Ülserleri

Oral ülser, tanıda en önemli kriter olarak kabul edilir. Hastalığın başlangıcında veya herhangi bir döneminde en sık saptanan bulgudur ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun birçok ülkeden 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. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Tonsil ve farenks yerleşimi nadir de olsa görülebilir. Ağrı en önemli semptomdur ve zaman zaman beslenme güçlüğüne yol açabilir. Oral ülserler, yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlar ve 48 saat içinde hızla ülsere olurlar. Böylece oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale çevrili, tabanı gri-sarı renkte ülserler gelişir. Genelde 1-4 hafta devam eder. Lokal travmalar yeni mukozal lezyonların gelişimini tetikleyebilir (Mukozal paterji reaksiyonu) (2) .

Oral mukoza ülserleri çaplarına göre 3 grupta incelenir:

Minör Ülserler: Hastalığın seyrinde en sık görülen tiptir. Tek ya da çok sayıda çapları 1 cm'den küçük (sıklıkla 3-6 mm) olan ve genellikle 1-2 hafta içinde skatris bırakmadan iyileşen yüzeysel ülserlerdir. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzüne, daha seyrek olarak da diş eti, sert damak ve dil dorsal yüzüne yerleşim gösterirler. Sayıları oldukça değişkendir (2) .

Major Ülserler: Görünüm olarak minör ülserlere benzemekle birlikte çapları 1 cm'den büyük olup, 10-40 gün veya daha uzun sürede skatris bırakarak iyileşir. Oral mukozada herhangi bir lokalizasyon'da görülebilirler. Genellikle az sayıda olan major ülserler, minör ülserlere göre daha derin yerleşimlidir (2) .

Herpetiform Ülserler: Çok sayıda, 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan ülserlerdir. Daha nadir görülen herpetiform ülserler, genellikle skatris bırakmadan iyileşir (2).

Genital Ülserler: Genital ülserler olguların %72-94'ünde bulunur, morfolojik olarak oral ülserlere benzer ama skatrisle iyileşir (20). Genellikle papülopüstül şeklinde başlar ve hızla ülsere olurlar. Oral ülsere göre daha derindirler ve daha az sıklıkla tekrarlama özelliği gösterirler (2) . Erkeklerde en fazla skrotumda oluşur, penis lezyonları nadirdir. Epididimit de yaygındır, ama üretrit BH'nın özelliği değildir. Kadınlarda ülserler vulva, vagina, serviksde oluşabilir ve disparoni nedeni olabilir. Her iki cinste de kasıklar, perianal bölge ve perine'de ülserler görülebilir (20) .

Deri Belirtileri: BH'nın deri belirtileri hastalığın tanısında son derece önemlidir ve büyük çeşitlilik arzeder. Bunlar arasında eritema nodosum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir.

Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar: Kadınlarda daha sık gözlenen (32) bu deri belirtisinin değişik çalışmalarda hastaların %15-78'inde kabaca 1/3'ünde bulunduğu bildirilmiştir. Eritema nodosum benzeri lezyonlar özellikle alt

ekstremitelere lokalize olurlar. Subkutan yerleşimli olan bu lezyonlar ağrılıdır. Eritemli lezyonlar lokal ısı artışı gösterir ve ortalama 2-3 hafta içerisinde ülserleşmeksizin geriler. Özellikle koyu tenlilerde daha belirgin olmak üzere lezyonların, yerlerinde pigmentasyon bırakarak bazen de skuamlanarak kaybolduğu gözlenir. Lezyonlar daha az sıklıkla kalça, yüz, ve boyun lokalizasyonu gösterebilir. Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt edilemezler (2,20). Histopatolojik özellikleri; dermis içerisinde ve subkutan dokuda nötrofilik vasküler reaksiyon veya vaskülit, lenfositik septal ve lobuler pannikülit, granülomatöz pannikülit ve perivasküler lenfosit inflamasyonunu içerir (33).

Papülopüstüler Lezyonlar: Eritemli zeminde yerleşmiş folikülit veya akneye benzer steril püstüllerle karakterizedir. Papül halinde başlayan 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 (34,35). Papülopüstüler lezyonların akne vulgaristen ayırımı, özellikle papülopüstüler lezyon varlığında BH tanısı alacak hastalarda önem kazanmaktadır. Foliküler yerleşim göstermeyen ve özellikle gövde ve ekstremitteye lokalize olan lezyonların, hastalık için özgün olduğu ve lökositoklastik vaskülitin temel histopatolojik değişiklik olduğu, lezyon bölgesindeki vasküler yapılarda belirgin bir immunglobulin birikimi bulunduğu gösterilmiştir (2).

Yüzeyel Tromboflebit: BH'nda vasküler tutulum oranı %7,7-60 arasında değişir. Koç ve arkadaşlarının çalışmasında ana tutulumun venöz sistemde olduğu gösterilmiştir (36). En sık gözlenen venöz damar tutulum şekli ise yüzeyel tromboflebittir. Hastalar eritemli, hassas ve lineer bir dizilim gösteren subkutan nodüler lezyonlara sahiptirler. Özellikle erkek hastalarda sık gözlenir.

Paterji Testi: Minör travma sonrası derinin nonspesifik hiperreaktivitesi olarak tanımlanır (20) . Hastaların önkol fleksör yüz derilerine 20G enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. Reaksiyonun oluşabilmesi için, iğnenin dermise kadar inecek derinlikte ve 45 derecelik açı ile

uygulanması gerekmektedir (2) . 24 saatte belirginleşip 48 saatte maksimum olan reaksiyonda önce eritemli bir halka ile çevrili, 1-2 mm'lik bir papül belirir. Öyle kalabildiği gibi çoğu kez 1-5 mm'lik bir steril püstül haline döner. Türk Behçet hastalarında özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksek bir test olarak kullanılabilir. Türkiye, Japonya, ve diğer Akdeniz ülkelerinde pozitiflik oranının %50-80 olmasına karşın, İngiltere ve Amerika'da pozitifliğe pek rastlanmaz. Test erkeklerde kadınlara kıyasla daha şiddetlidir, ancak paterji pozitifliği ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Histopatolojik olarak paterji fenomeninin incelenmesinde, mononükleer hücrelerin ortaya çıkışını mast hücrelerinin artması izlemekte, polimorf nüveli lokositlerin de gelmesiyle püstüler reaksiyonun şiddeti 24 saatte maksimum olmaktadır (11) .

Diğer Deri Belirtileri: Sweet sendromu benzeri, pyoderma gangrenozum benzeri, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpaal purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve abseler diğer deri belirtileri arasında yer almaktadır (2).

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 (11). Göz lezyonları genellikle BH'nın ilk bulgularından ortalama 2-3 yıl sonra ortaya çıkar, fakat bu süre 14 yıla kadar uzayabilmektedir (37). 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 (11) .

Eklem Bulguları: Birçok sistemik hastalıkta olduğu gibi BH'nda da eklem tutulumu gözlenmektedir. Yapılan prospektif çalışmalarda eklem tutulum insidansı %40-70 arasında değişmektedir (38). Bu tutulma 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 alevlenmeler tarzında olabilir. Eklem bulguları çoğunlukla kendiliğinden geriler ve erozif değişikliklere neden olmazlar (11) .

Nörolojik Bulgular: BH'nda nörolojik belirtiler, başağrısı, meningoensefalit, nöbet, serebral venöz tromboz, kranial sinir felçleri, serebellar ataksi, hemipleji ve benign intrakranyal hipertansiyonu içerir. Bu belirtiler BH'nın başlangıcından itibaren 1-10 yıl arasında gözlenebilir. BH'nda intrakranyal hemoraji ve serebral anevrizma tanımlanmıştır ve bunlar da mortalite nedeni olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, serebral venöz trombozun teşhisinde ve serebral vaskülitin ilerlemesini gözlemek için kullanışlı, noninvaziv bir metoddur. BH'larının %50'sinde migren benzeri baş ağrıları rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, yaş ve cinsiyetine uygun şekilde kontrolleri olan 72 Behçet hastasının %27'sinde işitme kaybı bulunmuştur. Behçetli hastaların %86'sında teşhisten sonra aynı zamanda psikosomatik hastalık ve depresyon gözlenmektedir (33) .

Gastrointestinal tutulum: BH'nda gastrointestinal tutulum toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir ve Japonya'da Türkiye'den çok daha sıklıktır(20).BH'nda gastrointestinal tutulum özafagusu da içeren gastrointestinal alanda ülserasyonla karakterizedir ve en sık olarak terminal ileum ve çekum tutulur. Bu ülserler oval ve derin, aynı zamanda çift kontrast baryumla gözleendiğinde büyük olma eğilimindedir. Gastrointestinal tutulumu olan hastaların %39'unda apandisit, peptik ülser ve peritonitle karışabilecek şiddetli ağrı, diyare ve karında gerginlik şikayeti mevcuttur. Aftların perforasyonla sonuçlanması operasyon gerektirebilir, fakat diğer bölgelerde tekrarlayan ülserasyondan dolayı sınırlı yararlı etkisi vardır. BH'ndaki kolitin tanısı için, birçok araştırmacı tarafından HLA-B27 spektrumunun bir parçası olduğuna inanılan inflamatuvar barsak hastalıklarının dışlanması gerekir (33) .

Damar Tutulumu: BH, 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 tutulum daha sıktır ve yüzeysel ve derin ven trombozu şeklinde sonuçlanabilir. Süperior, inferior vena kava ve dural sinus trombozu ve Budd-Chiari sendromu da meydana gelebilir ve kötü prognozla birliktedir (20). Tromboflebit sıklığına rağmen pulmoner emboliye pek rastlanmaz. Nadir de olsa, femoral ve popliteal gibi çevresel arterlerde vaskülit sonucu anevrizma oluşur. Anevrizmalar patlayarak ölüme neden olabilirler. Hemoptizi ile kendini gösteren ve öldürücü olabilen bir başka arter tutulumu ise pulmoner arter anevrizmasıdır (11) .

Kardiyak tutulum olarak miyokard enfarktüsü, perikardit, endokardit, aort ve mitral regürjitasyonunu içeren kapak anomalileri görülebilir. Ventriküllerin endomiyokardiyal fibrozisi, BH'nın vaskülitinin diğer bir sekeli ve intraventriküler tromboz ile komplike olabilir (33).

Diğer Belirtiler: BH'da böbrek tutulumu, minimal değişiklik hastalığından proliferatif glomerulonefrit ve hızlı ilerleyen yarımay glomerulonefritine kadar değişen bir profil sergileyebilir. Glomerulonefrit olgularının bazılarının patogenezinde immun kompleks depolanması sorumludur (39). BH'nda seyrek olarak; epididimit, orşit, pulmoner fibrozis, amiloidoz, pankreatit, ateş, fazla terleme, bölgesel lenfadenopati olabilir (11).

Histopatoloji: BH'nın histopatolojisi, vaskülit ve tromboz ile karakterizedir. Vaskülit, nötrofillerin karyoreksisi, eritrosit ekstravazasyonu ve postkapiller venüllerin fibrinoid nekrozu ile lökositoklastik vaskülit şeklinde; veya nötrofilik infiltrat ile çevrili fibrinoid nekrozlu, nükleer kalıntılar ve eritrosit ekstravasasyonu olmayan düşük derecede nötrofilik vasküler reaksiyon şeklinde olabilir (33). Son yıllarda yapılan klinikopatolojik analizlerde baskın histopatolojik bulgunun nötrofilik vasküler reaksiyon olduğu doğrulanmıştır. Lenfositik örnekler eski lezyonlarda saptanmaktadır (40). Paterji lezyonlarının histopatolojik incelemesinde; lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromunda görüldüğü gibi

nötrofilik vasküler reaksiyon gözlenir. Bu histopatolojik bulgular BH'nın patogeneğinde yer alan immün kompleks aracılı vaskülit teorisini vurgular (33).

Tanı: Patognomonik testlerinin veya histolojik bulguların yokluğu BH'nın tanısının klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirir. Bugüne kadar çeşitli grupların tanı kriterleri kullanılmıştır (33). 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri tanımlandı ve günümüzde genişçe kabul gördü (20).

Tablo I: Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri (41)

Tekrarlayan oral ülserler	Doktor veya hasta tarafından gözlenen, 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan minör, major veya herpetiform aftlar.
Tekrarlayan genital ülserlar	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 nodozum, doktorun saptadığı psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar, veya steroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform nodüller.
Pozitif paterji testi	24-48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması

Tablo II: Behçet Hastalığı O'Duffy Tanı Kriterleri (33)

Aftöz stomatit

Aftöz genital ülserasyon

Üveit

Kutanöz püstüler vaskülit

Sinovit

Meningoensefalit

O'Duffy kriterlerine göre kesin BH tanısı koymak için; rekürren oral veya genital afta, listedeki 2 sistemik bulgunun, İnkomplet BH tanısı için ise tekrarlayan oral veya genital aftöz lezyona 1 sistemik bulgunun eşlik etmesi gerekmektedir. BH tanısı konmadan önce inflamatuvar barsak hastalığı, SLE, Reiter's sendromu ve herpetik enfeksiyonlar dışlanmalıdır (33).

Tablo III: Dilşen Kriterleri (1986) (42)

Spesifik kriter: Deri paterji pozitifliği

Major bulgular

1. Tekrarlayan oral ülserasyon
2. Genital ülserasyon
3. Göz
 - a) Anterior üveit
 - b) Posterior üveit
4. Deri
 - a) Eritema nodozum
 - b) Diğerleri
5. Tromboflebit
 - a) Yüzeysel
 - b) Derin

Minör bulgular

Klinik

1. Periferik artrit
2. Nöropsikiyatrik bulgular
3. Gastrointestinal bulgular
4. Plöropulmoner bulgular
5. Arteriyel bulgular
6. Orşiepididimit

Diğerleri

1. İğne batmasında hiperreaktivite öyküsü
 2. Ailede Behçet hastalığı öyküsü
 3. Şüpheli paterji testi
-

Laboratuvar Bulguları: Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu 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 (11).

Seyir ve Prognoz: BH, nöksler ve remisyonlarla seyreden bir tablodur. Ne nökslerin 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 (11,33,39).

Tedavi

Etiyoloji tam olarak bilinmediğinden, hastalığa özgü bir tedavi rejimi yoktur. Tedavide birçok etyolojik hipoteze yönelik değişik ilaçlar denenmiş, fakat bu tedavilerden oldukça farklı, birbiriyle uyumlu olmayan sonuçlar alınmıştır. Hastalığın değişken doğal seyri, çalışmalarda hasta seçiminin heterojen olması, hasta sayısının az, tedavi süresinin uzun olması, yapılan çalışmaların açık ve kontrolsüz olması gibi faktörler sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Lokal Tedaviler

Oral ülserasyonlar sıklıkla topikal kortikosteroidli kremlerle, kortikosteroidli gargaralarla (20 ml su içine 5 mg prednisolon günde 4 kez), veya kortikosteroidin inhalasyon yoluyla kullanılması ile tedavi edilir. Benzer şekilde genital ülserasyonlar da topikal kortikosteroidle cevap verir. Topikal sukralfat süspansiyonu aftöz ülserasyonlar için alternatif bir topikal tedavi seçeneğidir (20). Geniş (majör) oral ve genital ülserler, ülser tabanına komşu mukozaya intralezyoner 10 mg/ml triamsinolonasetonid enjeksiyonuyla tedavi edilebilir. Lidokain jel (%2), klorheksidin gargara, gümüş nitrat çubuğu, amleksanoks (%5), oral ülser tedavisinde kullanılan diğer topikal ajanlardır (43). 250 mg'lık tetrasiklin kapsülü 5 ml su içinde eritilip 2 dk ağızda gargara yapılarak yutma şeklinde günde 4 kez uygulanabilir (44). Üveit ve oküler inflamasyon gibi durumlarda ise kortikosteroidler topikal miyotiklerle birlikte kullanılmaktadır (43).

Sistemik Tedavi

Kortikosteroidler: BH'nın mukokutanöz, oftalmik, nörolojik tutulum ve ilerleyici tromboflebit gibi klinik bulgularında kortikosteroidler uzun süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, akut alevlenmeler üzerinde etkiliyken, hastalığın ilerlemesinin kontrolünde etkili olduğuna dair bir veri yoktur. Kortikosteroidler kullanılırken, hastalık ilerleyebildiği için, bu ilaçların hastalığın kronik ve geç sekeline etkili olmadığı düşünülmektedir (43).

Kolşisin: Nötrofil göçünü engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterir. Behçet hastalarında yapılan kontrollü bir çalışmada, kolşisin, eritema nodozum ve artralji tedavisinde etkili bulunurken göz hastalığına, orogenital ülserasyon veya sinovite etkili bulunmamıştır. Bununla birlikte; daha yeni ve büyük bir başka çalışma kolşisinin özellikle kadınlarda plasebo ile kıyaslandığında, mukokutanöz ve eklem semptomlarında düzelme yaptığını göstermiştir (20). Günde 1-2 mg dozunda kullanıldığında genelde iyi tolere edilir. Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, oligospermi, amenore veya dismenore, halsizlik, saç dökülmesi, kolşisinin yan etkileri arasında yer alır. Granülositopeni, trombositopeni, aplastik anemi ise nadir görülen hematolojik yan etkileri arasında yer alır (20,43).

Siklosporin: Şiddetli BH'nın tedavisinde başlıca dayanaktır. Göz tutulumunda, akut üveitin şiddetinde ve sıklığında azalma yaptığı gösterilmiştir ve kontrollü bir çalışmada hastalığın başlangıcında, siklofosfamidden daha etkili bulunmuştur. Mukokutanöz bulgulara, işitme kaybına, tromboflebit ve sistemik semptomlara etkili olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem kullanımı özellikle hipertansiyon ve böbrek yetmezliği yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Siklosporin BH'nda nörolojik tutulumun gelişimini hızlandırabilir; bu yüzden santral sinir sistemi tutulumlu hastalarda siklosporin kullanımından kaçınılmalıdır (20).

Takrolimus: Siklosporine benzer immünsüpresif etki gösterir. Göz tutulumu olan BH'larında doza bağlı olarak etkinliği artarken, böbrek fonksiyon bozukluğu, nörolojik ve gastrointestinal semptomlar, hiperglisemi, hipomagnezemi ve

hiperkalemi gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (43). BH ve üveiti olan 8 hastanın 5'i takrolimus ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (33).

Siklofosfamid: BH'ında 2-3 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında eklem, cilt, genital bölge tutulumu olan hastalar ilaca karşı minimal toksisiteyle iyi cevap vermektedir. Ayda bir kez intravenöz 1000 mg uygulandığında iyi tolere edilmiş ve ağır posterior üveiti veya nörolojik tutulumu olan hastalarda anlamlı düzelme gözlenmiştir. Düşük doz siklofosfamid (500 mg/m²), göz tutulumu olan hastalarda etkili olmaktadır. Siklofosfamid oral ülser ve göz tutulumu olan hastalarda steroidle kombine kullanılabilir (43).

Azatiyoprin: Tek başına veya diğer immünsüpresiflerle birlikte hastalığı değiştirici önemli bir ajandır. Büyük randomize plasebo kontrollü bir çalışmada; azatiyoprinin 2,5 mg/kg/gün 'lük dozunun göz hastalığının oranını, sıklığını ve şiddetini azalttığı ve kortikosteroid de alan hastalarda plaseboya göre oral ve genital ülser ve artrit üzerinde olumlu etki gösterdiği görüldü (20). Plasebo ile kıyaslandığında, azatiyoprinle erken tedavinin, BH'nın uzun dönem prognozuna da olumlu etkisi vardır.

İnterferon Alfa 2a: Antiviral, immünmodülator, antiproliferatif ve antitümoral özellikleri olan interferonlar BH'nın tedavisinde de kullanılmıştır. Subkutan INF alfa 2 ile (haftada 3 kez 3-12 milyon ünite) aft, püstüler vaskülit ve artritte belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Yan etkileri grip benzeri semptomlar, psikoz, psoriasis ve hipertiroidizmdir (33,45).

Talidomid: Çeşitli çalışmalar, eğer hastalar dikkatli gözlemlenirse oral talidomidin şiddetli kompleks aftlar ve BH'nda nispeten güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir. BH'ndaki etki mekanizmasının dolaşan immun kompleksler ve nötrofil kaynaklı sitotoksisiteyi düzenlemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Teratojeniteye ve periferik nöropatiye sebep olması kullanımını sınırlandırmaktadır (33) .

Çinko Sülfat: BH'nda çinko sülfat 200-300 mg/gün şeklinde kullanılmaktadır. Oral çinko alımını takiben T8 hücrelerinde anlamlı artış, T4/T8 oranında da

anlamli azalma olmaktadır. Ayrıca doğal öldürücü hücreler üzerinde de baskılayıcı etki göstermektedir (43).

Pentoksifilin: Anti-TNF aktivitesi ile BH'da orogenital ülser tedavisi için kullanılır (20).

Dapson: Belirgin antiinflamatuvar özelliği olan anti-infektif bir ajandır. BH'nın özellikle mukokutanöz semptomlarının tedavisinde yararlıdır. Çift kör plasebo kontrollu bir çalışmada günlük 100 mg dapson ile oral ve genital ülserde belirgin iyileşme olmuştur. Hemoliz, methemoglobinemi ve agranulositoza sebep olabilir (20).

Levamisol: Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle T hücrelerini etkileyerek hücrel immünite üzerinde rol oynadığı düşünölmektedir (43).

Diğer tedaviler: Trombotik hastalık warfarinle tedavi edilir; antikoagölan tedaviye rağmen, altta yatan vasköler inflamasyonla ilişkili olarak yeni tromboz gelişebilir. Yüzeyel tromboflebit oral aspirine cevap verebilir. Penisilin ve minosiklin BH'nın tedavisinde kullanılmıştır. Kontrollu bir çalışmada, penisilin ve kolşisinin beraber kullanımının, tek başına kolşine göre mukokutanöz hastalığın kontrolünde ve eklem semptomlarını önlemede daha etkili olduğu bulunmuştur. Düşük doz haftalık metotreksat nöro Behçet tedavisinde etkili olabilmektedir. Sulfasalazin, gastrointestinal hastalıkta kullanılmıştır. NSAID'ların BH'nın artritindeki faydasının az olduğu düşünölmektedir (20).

Cerrahi tedavi: Gastrointestinal perforasyon, enterokutanöz fistöl oluşumu, spontan arteriyel anevrizma oluşumu, büyük damarlarda trombotik tıkanma ve kardiyak tutulum gibi ağır vakalarda, tek tedavi seçeneği cerrahi müdahale olabilir. Cerrahi tedavi için en uygun zamana karar vermek önemlidir. Paterji reaksiyonuyla ilişkili olarak operasyon bölgesinde gecikmiş yara iyileşmesi veya inflamasyon gelişebilir. Bu nedenle bu hastalarda cerrahi sonrası bakım iyi olmalıdır (43).

Endotel: Fonksiyonel anatomi açısından kan damarları, endotel ve damar düz kası olmak üzere iki tip hücreden oluşmaktadır. Kan damarlarının iç yüzünü döşeyen endotel hücrelerinin bu oluşumun en önemli parçası olduğu son yıllarda yapılan çalışmalardan anlaşılmıştır. İlk kez 1860'lı yıllarda His tarafından kullanılan endotel kelimesi Latince meme başı anlamına gelmektedir. Endotel adı altında toplanan vasküler ve lenf yatağının lüminal yüzeyini kaplayan yassı epitel hücreleri, mezenkimden gelişir. Bazı özellikleri bakımından endotel bağ dokusu içinde düşünülse de, morfolojik açıdan tipik epitel karakteri taşır (44). Endotel hücreleri 10-15 mikrometre genişliğinde, 20-25 mikrometre uzunluğunda olup uzamış nükleuslara sahip hücrelerdir. Vasküler endotelyum, damarın uzun eksenini boyunca bir bazal lamina üzerinde yan yana dizilip tekli bir tabaka oluşturan, poligonal hücrelerden oluşmuştur. Endotel hücrelerinin yüzeylerinde bazen mikrovillus, bazen de kıvrımlar şeklinde uzantıların bulunması işlevsel yüzey alanını artırmaktadır. Yetişkin bir insanda endotelin kapladığı ortalama alan 6000 m² ve ağırlığı 2,5 kg civarındadır. Bu endotel hücreleri birbiriyle iki tipte bağlantı yapar (45,46):

- a) Sıkı bağlantı birimleri "tight junction"
- b) Aralıklı bağlantı birimleri "gap junction"

Sıkı bağlantı birimleri intrasellüler aralık boyunca permeabilite kontrolünü sağlarken, aralıklı bağlantı birimleri ise hücreler arası etkileşmeyi gerçekleştirir. Bu bağlantılar her damarın işlevine göre farklı oranlarda bulunurlar. Örneğin; arteriyollerde kuvvetli, venüllerde ise daha gevşek bağlantılar bulunmaktadır (44).

Büyük arterleri, venleri, kapillerleri ve lenf yüzeyini döşeyen endotel hücrelerinde önemli yapısal ve işlevsel farklılıklar olmasına karşın temel fonksiyonlar benzerlik göstermektedir. Bu hücrelerin vasküler lümene ve düz kas dokusuna bakan yüzeyleri de birbirinden farklıdır. Lümene bakan yüzeyleri ince bir proteoglikan (dermatan sülfat, heparan sülfat, heparin) tabaka oluşturur. Endotel hücreleri tarafından sentez edilen bu proteoglikanlar antitrombotik yüzeyi oluşturmaktadır (45).

Endotelyumun altında, iyi gelişmiş endoplazmik retikuluma sahip düz kas hücrelerinden oluşan bir neointimanın varlığı saptanmıştır. Neointimanın hücreler arası boşluklarının, proteoglikan ve bazal-lamina benzeri maddeler içerdiği gözlemlenmiştir (46).

Ultrastrüktürel incelemeler endotel hücre iskeletinin üç farklı tipte sitoplazmik liflerden oluştuğunu göstermiştir. Bunlar:

Gerilim lifleri “stress fibre”

Mikroborucuklar “microtubules”

Ara filamentler “intermediate filaments” ‘dir.

Bütün bu lifler hücreye biçim veren dinamik bir çatıyı oluşturmakla beraber hücrenin üç boyutlu yapısında hızlı değişmelere de imkan vermektedir. Endotelyumu oluşturan hücrelerin iskelet yapısı ve dış etkilere karşı tekrar organize olabilme yeteneği, endotel bütünlüğünün devam ettirilmesinde kritik öneme sahiptir (47,48).

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalar, endotel’in dokular ile kan arasında seçici bir bariyer oluşturmaktan başka hemostaziste de çok önemli işlevleri olan bir doku niteliği taşıdığını göstermiştir. Sağlam endotel aşağıda başlıklar halinde özetlenen son derece kompleks metabolik işlevleri yerine getirir:

- 1) Vazomotor tonusu regüle eder.
- 2) Vasküler hücre büyümesini düzenler.
- 3) Seçici geçirgen bir bariyer oluşturur.
- 4) Lipid oksidasyonunu düzenler.
- 5) Nontrombojenik yüzey ve tromboz/fibrinoliz düzenlenmesini sağlar.
- 6) Lökosit ve trombosit adhezyonunu ve trombojenik cevabı düzenler (49,50).

Endotel birçok iç ve dış uyararı karmaşık hücre zarı reseptörleri ile algılar ve cevap olarak vazoaaktif, tromboregülatuar maddelerin ve büyüme faktörlerinin sentez ve salınımını sağlar. Endotel hücresinden salgılandığını bildiğimiz 26 biyoaktif madde mevcuttur. Yüzeyini kaplayan heparan sülfat ve salgıladığı prostasiklin I₂ gibi maddeler sayesinde antitrombojenik kaygan bir yüzey

oluşturur. Endotelin damar tonusunu ayarlamak için salgıladığı vazodilatatör ajanlardan başlıcaları nitrik oksit (NO), prostasiklin, “substance P”, bradikinin ve hiperpolarize edici faktördür. Vazokonstriktör ajanlar ise endotelin, prostanoidler, tromboksan ve anjiyotensin II'dir. Endotelden kimyasal ve fiziksel iç ve dış uyarılara karşı vasküler tonusu ayarlamaya yönelik salgılanan vazokonstriktör ajanlardan en önemlisi endotelin, vazodilatatör ajanlardan en önemlisi ise nitrik oksittir. Nitrik oksit vasküler düz kasta siklik guanozin monofosfat yolu ile vazodilatasyona yol açar (50,51).

Vasküler hasar hipotezine göre endotel hasarı, makrofajların migrasyonu ve akümülyasyonu, düz kas hücrelerinin proliferasyonu, büyüme faktörleri ve adhezyon moleküllerinin bölgesel üretimine yol açarak ateroskleroz patogenezinde temel rolü oynar. Yine bu hipoteze göre endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişiminin ilk basamağını oluşturmaktadır. Ayrıca deneysel ve klinik çalışmalar endotel disfonksiyonunun ateroskleroz gelişiminde ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir (52).

Endotel Fonksiyon Bozukluğunu Saptama Yöntemleri:

Endotel fonksiyonundaki bozulma koroner arter hastalığının erken evrelerinden itibaren görülebilmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu her biri aterosklerozun ilerlemesine ek katkıda bulunan vazokonstriksiyon, plazma lipoproteinlerine geçirgenliğin artması, lökositlere adhezyon kapasitesinin artması, trombosit agregasyonu, tromboz ve inflamasyon gibi birçok birbiri ile ilişkili olaylara zemin hazırlar. Endotel fonksiyon bozukluğu ile birlikte artmış plazminojen aktivatör 1 ve azalmış doku plazminojen aktivatör seviyelerinin oluşturduğu koagülabilité artışı ve plak rüptürüne hassasiyetin artışı ise akut koroner sendromların oluşumunda önemli rol oynamaktadır (53).

Koroner endotel fonksiyonu intrakoroner asetilkolin veya benzeri agonistlerin infüzyonunun uygulandığı kantitatif anjiyografik bir yöntemle değerlendirilebilir. Endotel fonksiyonun normal olduğu durumda asetilkolin NO salgılanmasını artırarak vazodilatasyona yol açar. Ateroskleroz varlığında NO salgılanması bozulur, asetilkolin paradoksal olarak muskarinik damar düz kas hücrelerini aktive ederek vazokonstriksiyona yol açar. Bu yöntemin avantajları, ilgili vasküler yatakta endotel fonksiyon bozukluğunun direkt değerlendirilebilmesine ve bazal endotel fonksiyon bozukluğunun incelenmesine olanak tanınmasıdır. Dezavantajları ise invaziv olması, koroner arter kateterizasyonunun bilinen risklerini taşıması ve nispeten pahalı bir yöntem olmasıdır (54- 56).

Pozitron Emisyon Tomografisi ile miyokardiyal kan akımı ve metabolik aktivitesi değerlendirilerek dolaylı olarak endotel fonksiyonu değerlendirilebilir. Ama bu da son derece pahalı bir yöntemdir (57).

Aterosklerotik yükün değerlendirilmesinde altın standart olan IVUS (intravasküler ultrason) ise pahalı ve invaziv bir yöntem olmasının yanında sonuçlarının değerlendirilmesi için çok fazla klinik tecrübe gerektiğinden her hastaya her hekim tarafından uygulanabilecek bir yöntem değildir.

Erken ateroskleroz tüm damar yatağındaki endoteli etkilediğinden periferik arterlerin noninvaziv görüntülenmesinin ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinin koroner ateroskleroz konusunda da bilgi vereceği düşünülerek, 1990'lı yıllarda brakial arterin yüksek frekanslı ultrasonik dalgalarla görüntülenmesi ile endotele bağımlı akıma bağlı vazodilatasyon değerlendirilmeye başlanmıştır. İşlemden önce 8-12 saatlik açlık gerektirmesi, çeşitli ilaçların alınması, test öncesi egzersiz yapılması, kafeinli, aşırı yağlı yiyecekler ve C vitamini alınmasından etkilenmesi ve brakial arter ultrasonu uygulamasının operatör deneyimine bağımlı olması bu işlemin dezavantajlarındandır. Bu yöntemin avantajı noninvaziv ve tekrarlanabilir olmasıdır (58, 59).

Önemli sorunlardan birisi de koroner arter hastalığı klinik belirti vermeden önce erken aterosklerozu saptayabilmektir. Aterosklerozun koroner, periferik ve karotis arteri etkileyen diffüz bir süreç olduğu gerçeğinden yola çıkarak,

kardiyovasküler olaylar oluşmadan ateromatöz plak yükünün varlığının periferik arterlerden de belirlenebileceği düşünülmektedir. Karotis ve koroner arter aterosklerozu ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Karotis intima-medya kalınlığı erken aterosklerozu saptamada güvenlidir, noninvazivdir ve kolaylıkla uygulanabilir. Ancak bu yöntem de hekim tecrübesi ve subjektivitesine bağlı bir yöntemdir (60, 61).

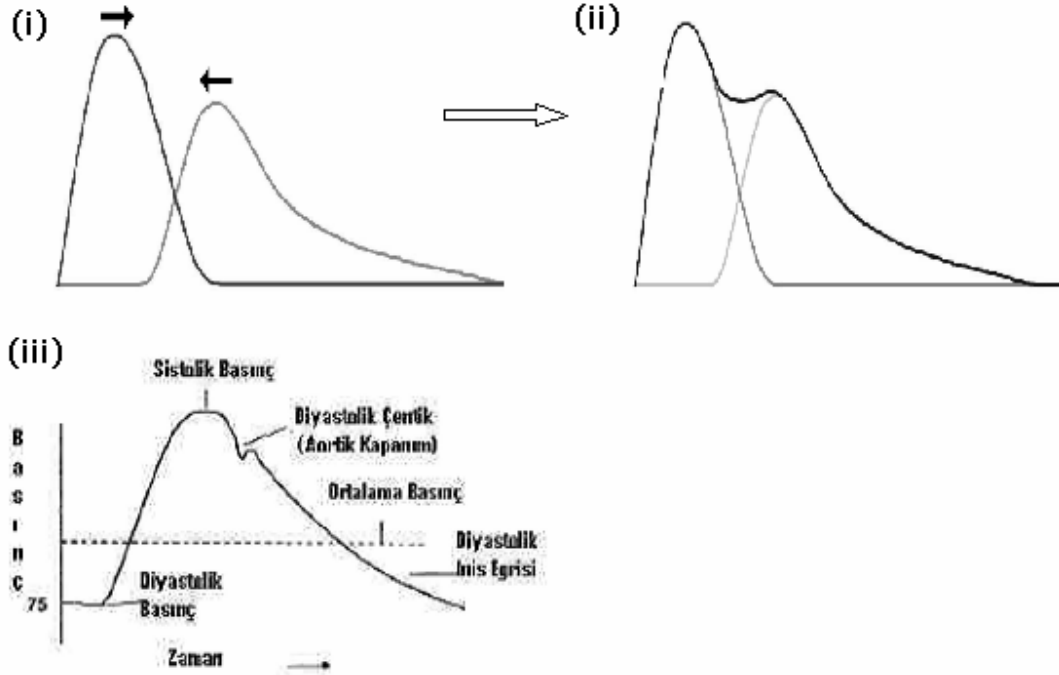
Çalışmamızda kullanacağımız vasküler tonometri ve arteryel sertlik “stiffness” ölçümü, endotel fonksiyon bozukluğunun tespitinde invaziv olmayan, diğer invaziv ve noninvaziv yöntemlere daha güvenli ve hızlı sonuç veren, brakriyel arter ultrasonuna göre operatör deneyimine daha az bağımlı olan ve bazal endotel fonksiyonlarını yansıtabilen bir yöntemdir. Arteryel sertlik “stiffness”, endotel fonksiyon bozukluğu erken dönemde belirlenmesinde kullanılabilecek güvenilir bir yöntemdir (62).

Arteryel sertlik “stiffness” ve nabız dalga hızı “pulse wave velocity”:

Arteryel vuru kalp kontraksiyonları ile atılan kanın periferik arterler boyunca yarattığı dalgalanmadır. Sol ventriküldeki kan aort kapağı aracılığı ile periferik boşalırken, arteryel ağacın çap, basınç ve akım özellikleri ile etkileşir. Sol ventrikül miyokardiyumunun kontraksiyonları ile kanın çıkan aortaya ejeksiyonu tüm vücuttaki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası arterlerin yapısına ve kalbe olan uzaklıklarına bağlı olarak vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, amplitüd ve formlarda ulaşır. Bu basınç dalgası invaziv kateterler veya eksternal basınç transdüserleri ile kaydedilebilir. Noninvaziv basınç transdüserlerinin en önemli avantajları arteryel ağacın birçok yerinden kayıt alabilmeleridir (63,64).

Periferik basınç dalgası (Şekil-1) gerçekte üç ayrı dalganın süperpozisyonuyla oluşmaktadır: (i) sistolde kalpten periferik gelen ilk dalga, (ii) diyastolde özellikle vasküler dallanma bölgelerinden köken alan periferden kalbe yansıyan dalga ve (iii) kalpte aort kapak bölgesinde oluşan diyastolik yansımalar. Son iki dalga tek

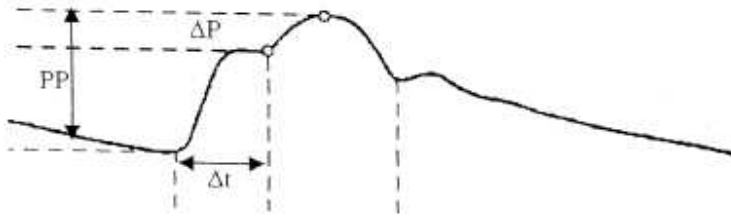
bir yansıyan dalga gibi ele alınabilir. İlk dalganın karakteri (sistolik bileşen) sol ventrikül ejeksiyonuna ve arteryel sertliğe, ikinci dalganın karakteri (diyastolik bileşen) ise dalga yansımasının gerçekleştiği yere ve arteryel sertliğe bağlıdır (64).



Şekil-1: Radyal arterden yapılan basınç dalgası kaydı ve bileşenleri (i, ii ve iii metinde anlatılmıştır (63).

Sol ventrikül miyokardının kontraksiyonu ve kanın çıkan aortaya ejeksiyonu aortu dilate eder ve arteryel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşturur. Bu dalganın yayılım hızı arteryel sertliğin bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır (NDH) "PWV: pulse wave velocity". Hız ne kadar yüksekse arteryel sertlik o kadar fazla ve arteryel genişleyebilme kabiliyeti "distensibilite" o kadar zayıftır. Distensibilite belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim, kompliyans ise mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanabilir. Elastisite distensibilitenin kantitatif ölçümüdür. Sertlik ise

kompliyans ve distensibilite kavramlarına anlamca zıt nonspesifik bir kavramdır (65).



Şekil-2: Karotis ve radyal arterden eş zamanlı basınç dalgası kaydı (66)

Nabız basıncı (NB) “pulse pressure” sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşup, arter duvarının elastik ve geometrik özelliklerine ve kanın yoğunluğuna bağlı bir hız ile arteryel sisteme dağılır. Nabzın belli uzunluktaki arteryel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanan NDH (PWV), nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir (Şekil-2). NDH'nın (PWV) majör belirleyicileri arter duvarının ve arter lümeninin özellikleridir. Çeşitli arteryel sistem modellerinin analizleri sonucu NDH (PWV)'i değerlerini veren iki ayrı formül elde edilmiştir (65).

$$\text{Moens-Korteweg denklemini: } PWV^2 = \Delta d / \Delta t = E \cdot h / 2r \cdot \rho$$

$$\text{Bramwell-Hill denklemini: } PWV^2 = \Delta d / \Delta t = \Delta P \cdot V / \Delta V \cdot \rho$$

$$\text{Distensibilite: } D = \Delta V / \Delta P \cdot V = \Delta D / \Delta P \cdot D = 1 / \rho \cdot PWV^2$$

$$\text{Kompliyans: } C = \Delta V / \Delta P = \Delta D / \Delta P = \pi \cdot R^2 / \rho \cdot PWV^2 \text{ (cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1}\text{)}$$

{ h:arter duvar kalınlığı, r:arter iç çapı, R: arter dış çapı, ρ: kanın yoğunluğu, ΔP: basınçtaki değişim, ΔV: hacimdeki değişim, ΔD: çaptaki değişim, E: Young'ın “elastik modülüs”u (çapın iki katına çıkması için gerekli cm² başına basınç değişimi) }

Arteriyel sertliğin bir diğer ölçütü basınç ve akım dalgalarının eş zamanlı kaydı ile belirlenen empedanstır. Basınç dalgası ile akım dalgasının arasındaki ilişki empedansı oluşturur. Empedansın rezistanstan farkı; rezistansta sabit bir akım ve basınç ilişkisinden, empedansta ise pulzatil bir akım ve basınç ilişkisinden bahsediliyor olmasıdır. Empedans üzerinden tanımlandığında NDH (PWV) ile ilgili farklı bir formül elde edilebilir (65).

Water-Hammer denklemi: $NDH (PWV) = Z_c \cdot \rho$

{ Z_c : karakteristik empedans, ρ : kanın yoğunluğu }

Arteriyel sertliğin ölçümü ve değerlendirilmesi için değişik cihazlarda NDH (PWV), nabız basıncı, empedans, distensibilite ve kompliyans dışında çok sayıda indeksler ve parametreler kullanılmaktadır. Bunların her biri farklı hemodinamik- matematik modellemelerden elde edilmiştir. Proksimal çap değişimleri ve distal basınç değişimlerine bağımlı olmaları, kardiyak hız ve kontraktilite değişimlerinden direkt olarak etkilenmeleri ve arter duvarının homojen olmayan yapısından dolayı lineer olmayan bir basınç çap ilişkisi göstermeleri nedeni ile hiçbir parametre klinik kullanımda bir diğerine üstünlük sağlayamamıştır. Bu parametreler; (65)

(1) Nabız dalga hızı (NDH) (PWV): Nabzın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanır.

$$NDH (PWV) = \Delta d / \Delta t \text{ (m/sn)}$$

(2) Distensibilite (D): Çapta basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim değişikliğidir.

$$D = \Delta V / \Delta P \cdot V = \Delta D / \Delta P \cdot D$$

(3) Kompliyans (C): Mutlak çap/hacim değişikliği olarak tanımlanır. Sistol sırasında kanı depolayan dolaşımdaki büyük arterlerin kapasitif fonksiyonlarını gösterir.

$$C = \Delta V / \Delta P = \Delta D / \Delta P$$

(4) Nabız basıncı (NB) (pulse pressure) (PP): Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki farktır.

$$PP = P_s - P_d$$

(5) Elastik modülüs (Peterson) (EP): Distensibilitenin tersine, çaptaki teorik olarak %100 artış için gereken basınç değişimidir.

$$EP = \Delta P \cdot D / \Delta D (\text{mmHg})$$

(6) Elastik modülüs (Young) (E): Teorik olarak çaptaki %100 artış için gerekli cm^2 ye düşen basınç değişimidir.

$$E = \Delta P \cdot D / h \cdot \Delta D (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg})$$

(7) Sertlik (stiffness) indeksi (β): sistolik ve diyastolik basınç oranlarının çaptaki rölatif değişimle ilişkisini yansıtır.

$$\beta = \ln(P_s/P_d) / [(D_s - D_d)/D_d]$$

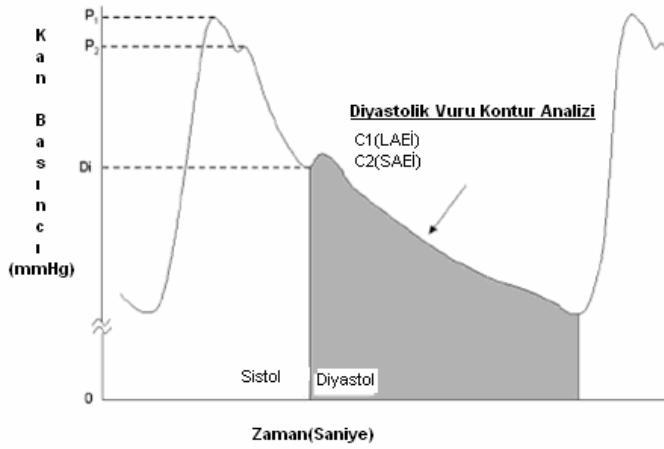
(8) "Strain" (gerinim): Uygulanan bir streste damar boyu değişiminin bazal damar boyuna oranı

$$\text{Strain} = \Delta L / L$$

$$(9) \text{ "Stress" } = P \cdot R / h (\text{mmHg})$$

$$(10) \text{ "Augmentation" indeksi (AIx) } = \Delta P / PP$$

(11) Kapasitif kompiyans (büyük arter elastisite indeksi) (BAEI) (LAEI) (C1) ve salınımsal (oscillatory) kompiyans (küçük arter elastisite indeksi) (KAEI) (SAEI) (C2): Kullanılan bu parametreler basınç zaman eğrisinin diyastolik parçasının kontür analizlerinden elde edilmektedir ve arteryel basınç dalgasının diyastolik özelliklerini yansıtır (Şekil-3).



Şekil-3: Radyal nabız basıncı eğrisinde kontür analizi ile Büyük arter elastisite indeksi (BAEI) ve Küçük arter elastisite indeksi (KAEI)' nin hesaplanması (67).

Büyük dolaşım arterlerinin kapasitif fonksiyonlarını gösteren bu kompliyans parametreleri şu şekilde açıklanabilir:

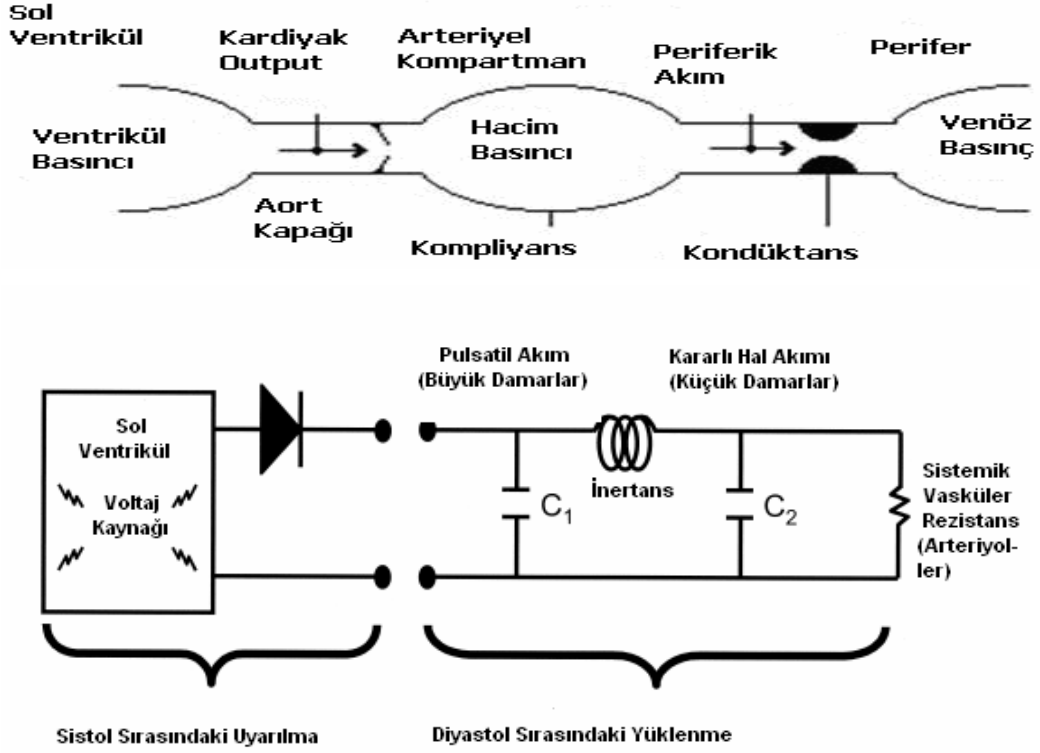
(a) BAEI (C1): Dolaşımın total bir göstergesi olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha büyük ve proksimal arteriyel sistemdeki basınç ve hacim değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

$$C1 \text{ (BAEI)} = \Delta V / \Delta P (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1})$$

(b) KAEI (C2): Dolaşımın bölgesel bir belirteci olarak diyastolik basınç düşüşü esnasında, daha küçük ve distal arteriyollerdeki salınımsal basınç ve hacim değişikliğinin ilişkisini (kompliyansı) gösterir.

$$C2 \text{ (KAEI)} = \Delta V / \Delta P (\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1}) (66).$$

Her iki parametre de damar yatağının modifiye Windkessel elektrik devre modelinden matematiksel olarak formülize edilirler.



Şekil-4: Damar yatağının modifiye Windkessel modeli ve modelin elektrik devresi şematiği (68).

Büyük arter elastisite indeksindeki azalmanın (BAEI) (LAEI), veya başka bir deyişle büyük arterlerdeki sertliğin artmasının çeşitli popülasyonlardaki artmış kardiyovasküler riski göstermede bağımsız bir belirteç olduğu, yapılan pek çok çalışma ile gösterilmiştir (69-73). Ayrıca büyük arterlerde gelişen sertliğin, arteriyel duvarda meydana gelen mekanik stres değişiklikleri ile ateroskleroza zemin oluşturduğu gösterilmiştir (74).

Küçük arter elastisite indeksindeki azalma (KAEI) (SAEI) ile ateroskleroz arasındaki pozitif ilişki yapılan değişik çalışmalarla gösterilmiştir (74-78). Daha önce yapılan çalışmalar sağlıklı gönüllülerde küçük arter elastisite indeksinin, nitrik oksit sentetaz inhibisyonu sonrasında selektif olarak azaldığını göstermiştir (79).

Framingham çalışması ve birçok temel epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre sistolik kan basıncı ve nabız basıncı kardiyovasküler olaylar, endotel fonksiyon bozukluğu ve ateroskleroz ile doğrudan ilişki göstermektedir. Arteriyel sertliğin klasik bir ölçütü olan nabız basıncındaki (NB) “pulse pressure” artış aterosklerozun ve endotel disfonksiyonunun daha geç dönemlerinde belirginleştiği için elastisite ölçümlerinden daha az sensitiftir. Elastisitenin en önemli göstergelerinden biri de arteriyel sertlik ölçümüdür. Arteriyel sertlikteki artış nabız basıncında ve kalbin iş yükündeki artışa ve miyokardiyal perfüzyonda azalmaya eşlik eder. Arteriyel sertlik ve elastisite ölçümleri farklı periferik arterlere uygulanan noninvaziv yarı-otomatik aplanasyon tonometri yöntemleri ile daha duyarlı olarak yapılabilmektedir. Noninvaziv metotlar ile elde edilen parametreler prematür koroner arter hastalığının varlığının ve yaygınlığının bağımsız göstergeleri olarak kullanılabilir (80).

Bu bilgiler ışığında amacımız Behçet hastalığı olan hastalarda arteriyel “kompliyansı” veya “stiffnessi” değerlendirmektir. Bu amaçla Behçet hastalığı bulunan hastalarda arteriyel sertlik ölçümleri yaparak ateroskleroz gelişiminde bir artış olup olmadığını ortaya koymaya çalışacağız. Ayrıca hastalığın süresi ve değişik klinik manifestasyonları ile arteriyel sertlik arasında ilişki olup olmadığını araştıracağız ve ayrıca hasta grubundaki elde edilen değerleri kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçlıyoruz. Sonuç olarak bu hasta grubunda patofizyolojiden sorumlu olan endotel fonksiyon bozukluğunun ateroskleroz ile ilişkisi saptanmış olan arteriyel “stiffness” ve “kompliyansı” etkileyip etkilemediğini ortaya koymaya çalışacağız.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 13.09.2006 ve 01.05.2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve daha önceden Behçet hastalığı tanısı alan 50 hasta alındı.Çalışma protokolü Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul komisyonu tarafından 12.09.2006 tarihinde onaylandı ve bu protokole göre hastaların onamı alındı. Elde edilen değerlerin karşılaştırılması içinde sağlam popülasyondan 25 kişilik kontrol grubu oluşturuldu.

Behçet hastalığı tanısı olması çalışmaya dahil edilme kriteri olarak yeterli bulundu. Hasta ve kontrol grubunda dışlama kriterleri;

- 1) Diabetes Mellitus tanısı olan hastalar
- 2) Hipertansiyon tanısı olan hastalar
- 3) Çalışma süresince akut koroner sendrom gelişen hastalar
- 4) Çalışma süresince inme gelişen veya bilinen inme öyküsü olan hastalar
- 5) 70 yaş üzeri hastalar
- 6) İskemik/dilate kardiyomiyopatili hastalar
- 7) Konjestif kalp yetersizliği olan hastalar
- 8) Renal yetmezliği olan hastalar
- 9) Üst/alt solunum yolu infeksiyonları, idrar yolu infeksiyonları ve benzeri diğer infeksiyon kliniği olan hastalar
- 10) Serum LDL düzeyi 160 mg/dl. , Trigliserid düzeyi 150 mg/dl.'nin üstünde olan hastalar
- 11) Kollojen doku hastalığı olan hastalar olarak belirlendi.

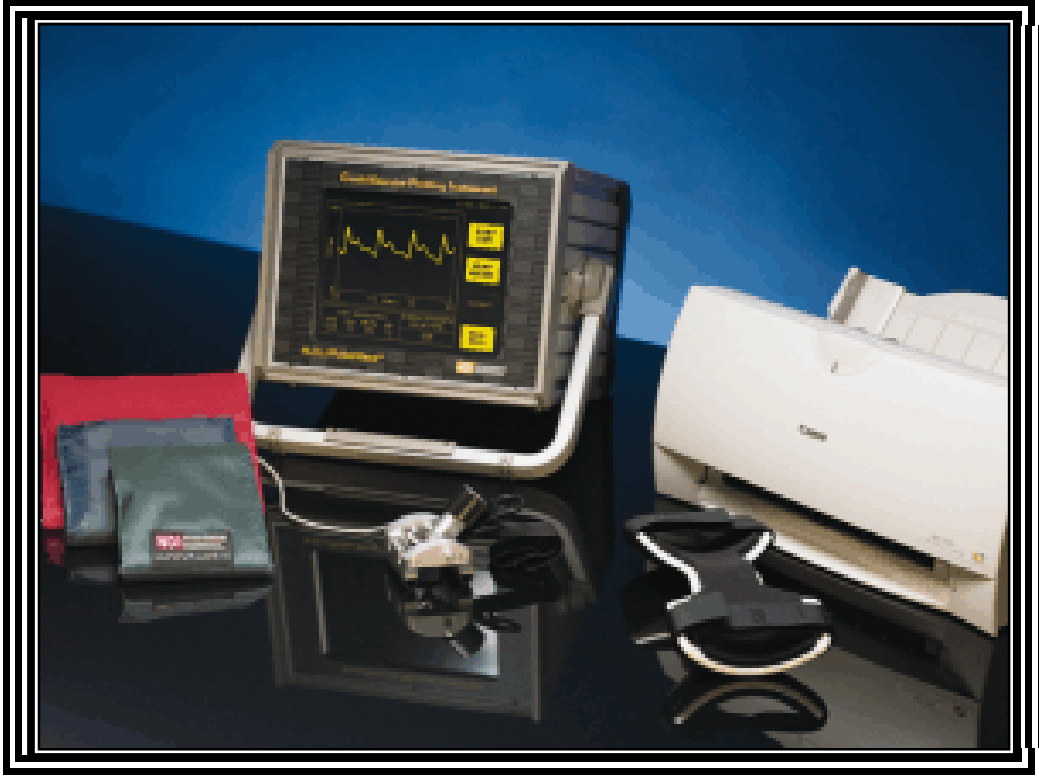
Hastaların ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Dermatoloji polikliniğinin yardımı ile hastalık süresi, hastalık nedeni ile tutulan sistemler, paterji test sonuçları ve hastalık nedeniyle alınan tedaviler belirlenerek not edildi. Eşlik eden hastalıkları ve varsa kullandığı ilaçlar belirtildi. Tüm hastaların çalışma başlangıcında, kan biyokimyası, hemogramı ve 25 mm/sn hızda ve 1 mV kalibrasyon ile çekilen oniki kanallı elektrokardiyogram kaydı alındı.

Hastalar kardiyovasküler risk faktörleri ve arteryel sertliği değiştirdiği bilinen hastalıklar açısından değerlendirildi ve dışlama kriterlerine tabi tutuldular. Biyokimyasal tetkikler oniki saatlik açlık sonrası yapıldı; venöz kan örneklerinde serum total kolesterol (T.Kol), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), LDL kolesterol (LDL-K), üre, kreatinin, açlık kan şekeri, serum ürik asit düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein düzeyi (CRP) ölçüldü.

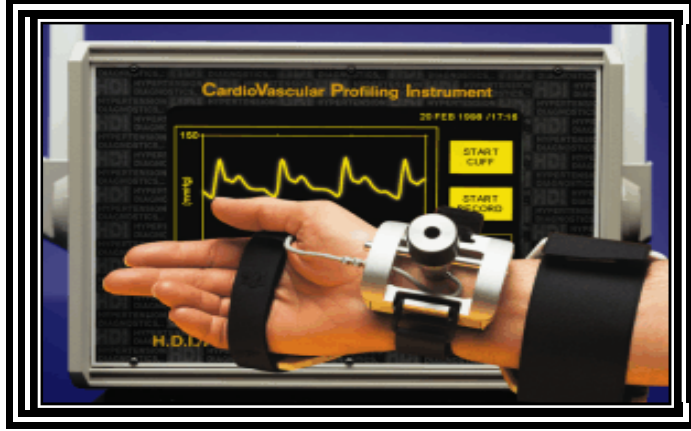
Hiperlipidemi LDL kolesterolün >160 mg/dl olması veya kolesterol düşürücü ilaç kullanımı olarak kabul edildi. Sigara içiciliği ise son 12 ay içinde düzenli sigara kullanımının varlığı olarak tanımlandı. Obezite vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m² olarak tanımlandı (81). Hastaların kan basıncı değerleri 10 dakika istirahat sonrası, oturur pozisyonda, sağ koldan, uygun manşon boyutu kullanılarak ölçüldü. İki dakika ara ile üç ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı. SKB ≥ 140 mmHg ve/ veya DKB ≥ 90 mmHg'dan yüksek olan hastalar ile antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi (82). Oral antidiyabetik veya insülin kullanan ya da iki kez ölçülen açlık kan şekeri değerinden en az biri ≥ 126 mg/dl olan hastalar diyabetik olarak kabul edildi (83). Böylece yukarıda belirttiğimiz dışlama kriterleri uygulanarak hasta grubu oluşturuldu. Yine aynı dışlama kriterlerine tabi tutularak tamamen sağlam olan kontrol grubuda oluşturuldu ve her iki gruptan arteryel sertlik ölçümleri yapıldı.

Arteriyel Sertlik “Stiffness” Ölçümleri:

Çalışma kriterlerini karşılayan hastalara ve kontrol grubuna, “HDI Pulsewave Profiling Instrument”, CR000344 (U.S) seri numaralı cihaz ile supin pozisyonda sağ radyal arter üzerinden aplanasyon tonometri yöntemi ile ardışık olarak ikişer kez arteriyel sertlik (stiffness) ölçümleri yapıldı.



Şekil-1: Arteriyel sertlik ölçümlerinde kullanılan cihaz



Şekil-2: Arteriyel sertlik ölçüm cihazının sağ radyal arter üzerine yerleştirilmesi

Bu ölçümlerden elde edilen parametreler şunlardır: (i) Sistolik kan basıncı (SKB) (mmHg), (ii) Diyastolik kan basıncı (DKB) (mmHg), (iii) Ortalama kan basıncı (OKB) (mmHg), (iv) Nabız basıncı (NB) (mmHg), (v) Kalp hızı (KH) (vuru/dk), (vi) Hesaplanan kardiyak ejeksiyon zamanı (KEZ) (msn), (vii) Hesaplanan vuru hacmi (AH) (SV) (stroke volume) (ml/vuru), (viii) Hesaplanan vuru hacim indeksi (AHI) (ml/vuru/m²), (ix) Hesaplanan kardiyak debi "output" (KD) (L/dk), (x) Hesaplanan kardiyak indeks (KI) (L/dk/m²), (xi) Büyük arter elastisite indeksi (Kapasitif arteriyel kompliyans) (BAEI) (C1) (LAEI) (ml/mmHg x 10), (xii) Küçük arter elastisite indeksi (Osilatuar arteriyel kompliyans) (KAEI) (C2) (SAEI) (ml/mmHg x 100), (xiii) Sistemik vasküler rezistans (SVR) (dyne-sn-cm-5), (xiv) Total vasküler empedans (TVI) (dyne-sn-cm-5). Çalışmamızda bu verilerden BAEI (LAEI, C1) ile KAEI (SAEI, C2) kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunda elde edilen BAEI, KAEI değerleri karşılaştırıldı. Ve ayrıca hasta grubunda tutulan sistemler ve hastalık süresi açısından BAEI, KAEI değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel değerlendirme Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda SPSS 13.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk. testi ile incelenmiştir. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada verilerin dağılım yapısına göre bağımsız örnekleme t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ ($p<0.05$) olarak kabul edildi (84).

BULGULAR

Çalışmamıza Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinde takipte olan 50 hasta dahil edildi. Kontrol grubu bilinen hiçbir hastalığı olmayan 25 sağlam kişiden oluşturuldu. Hastalık süresi 2 ay ile 240 ay arasında değişmekteydi (ortalama 60,34 SD:51,89).

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri açısından sedimantasyon hızı ve CRP oranları dışında anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol grubundaki olguların sırasıyla yaş ortalamaları (37 ± 8.323 ve 37 ± 7.984 yıl), ortalama VKI değerleri ($24,51\pm 4,2$ ve $25,8\pm 3,2$ kg/m^2), ortalama sistolik kan basıncı değerleri ($125,8\pm 3$ ve $124,3\pm 11.4$ mmHg), ortalama diyastolik kan basıncı değerleri ($68,5\pm 7,7$ ve $68,5\pm 7,7$ mmHg), ortalama açlık kan şekeri değerleri ($85,2\pm 9,5$ ve $80,9\pm 12,4$ mg/dl), ortalama üre değerleri ($26,2\pm 9,06$ ve $26,2\pm 9,06$ mg/dl), ortalama kreatinin değerleri ($0,76\pm 0,23$ ve $0,79\pm 0,21$ mg/dl), ortalama ürik asit değerleri ($4,02\pm 0,78$ ve $3,7\pm 1,2$ mg/dl), ortalama total kolesterol değerleri ($166,8\pm 26,5$ ve $176,8\pm 33,1$ mg/dl), ortalama LDL-K değerleri ($96,9\pm 23,4$ ve $102,3\pm 25,5$ mg/dl), ortalama HDL-K değerleri ($48,6\pm 5,2$ ve $51,9\pm 10,6$ mg/dl), ortalama trigliserid değerleri ($110,04\pm 27,6$ ve $107,2\pm 35,8$ mg/dl), ortalama CRP değerleri ($0,67\pm 0,78$ ve $0,38\pm 0,4$ birim, $p<0,05$) ve ortalama sedimantasyon hızları ($17,64\pm 7,8$ ve $12,1\pm 5,8$ birim, $p<0,05$) bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Behçet Hastalarının ve kontrol grubunun klinik özelliklerinin dağılımı

	Hasta grubu n:50	Kontrol N:25	p değerleri
Yaş (yıl)	37 ± 8,323	37±7,984	AD
Cinsiyet (erkek/kadın)	25/25	11/14	AD
Boy(cm)	1,65±0,08	1,64±0,08	AD
Kilo(kg)	67,48±12,6	70,40±13,1	AD
VKI (kg/m ²)	24,51±4,2	25,8±3,2	AD
SKB (mmHg)	120.5± 9,7	124,3±11.4	AD
DKB (mmHg)	68,5 ± 7,7	72,3±8,1	AD
T. Kolesterol (mg/dl)	166,8 ± 26,5	176,8±33,1	AD
HDL-K (mg/dl)	48,6 ± 5,2	51,9±10,6	AD
LDL-K (mg/dl)	96,9 ± 23,4	102,3±25,5	AD
Trigliserid (mg/dl)	110,04 ± 27,6	107,2±35,8	AD
AKŞ (mg/dl)	85,2 ± 9,5	80,9±12,4	AD
Üre(mg/dl)	26,2±,9,06	27,3±9,03	AD
Kreatinin(mg/dl)	0,76±0,23	0,79±0,21	AD
Ürik asit(mg/dl)	4,02±0,78	3,7±1,2	AD
CRP (ng/dl)	0,67±,78	0,38±0,4	P<0,05
Sedimentasyon (mm/s)	17,64±7,8	12,1±5,8	P<0,05

VKI: Vücut Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı , AKŞ: Açlık Kan Şekeri, CRP:C-reaktif protein AD: Anlamlı değil, p≥0.05. Değerler ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir.

Çalışmaya aldığımız dönemde hastaların şikayet ve bulguları şöyledi; 29 hastada oral aft (%58), 5 hastada genital ülser (%10), 2 hastada ekstragenital ülser (%4), 7 hastada eritema nodozum (%14), 3 hastada papulopüstüler lezyon (%6), 5 hastada üveit atağı (%10), 2 hastada yüzeysel tromboflebit (%4), 17 hastada artralji (%34) ve 2 hastada norojik tutulumla uyumlu şikayet ve bulgular vardı (Tablo 5).

Tablo 5. Behçet Hastalarının çalışma anındaki şikayet ve bulguları

	N	%
Oral aft		
Yok	21	58
Var	29	42
Genital ülser		
Yok	45	90
Var	5	10
Ekstra genital ülserler		
Yok	48	96
Var	2	4
Eritema noduzum		
Yok	43	86
Var	7	14
Papülopüstüler lezyonlar		
Yok	47	94
Var	3	6
Üveit(göz tutulumu)		
Yok	41	84
Var	9	18
Tromboflebit(vasküler tutulum)		
Yok	48	96
Var	2	4
Artralji(eklem tutulumu)		
Yok	33	66
Var	17	34
Norolojik semptom ve bulgular		
Yok	48	96
Var	2	4

Behçet hastalığı olan hastaların 32'si(%64) kolşisin, 18'i(%36) kortikosteroid, 2'si warfarin(%4), 5'i(%10) diğer immunsupresif ilaçları kullanmaktaydı (Tablo 6).

Tablo 6: Behçet Hastalarının kullandığı ilaçların dağılımı

Kullanılan ilaç	Sayı (oran)
Kolşisin	32 (%64)
Kortikosteroid	18 (%36)
Warfarin	2 (%4)

Yapılan ölçümler sonucunda BAEI değeri için hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bağımsız örnekleme t testi ile analiz edilmiştir (p=0,454). Yine KAEI değeri içinde her iki grup arasında anlamlı fark çıkmamıştır. Bu değerlendirme Mann-Whitney testi ile yapılmıştır (p=0,214) (Tablo 7).

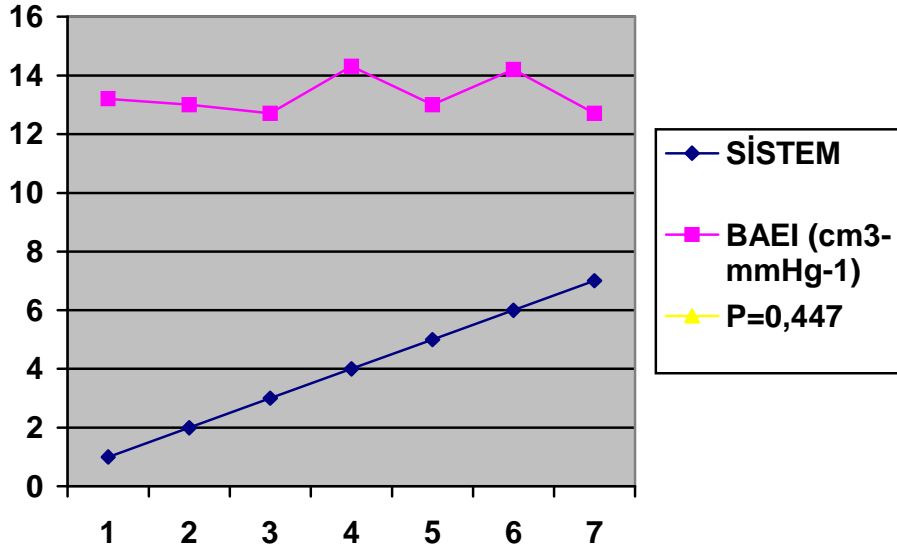
Tablo 7. Behçet hasta grubu ile kontrol grubunun arteriyel sertlik göstergeleri ve ortalama p değerleri

	Grup 1	Grup 2	P değerleri
BAEI (cm ³ -mmHg ⁻¹)	13,398±3,1633	13,684±3,64552	0,454
KAEI (cm ³ -mmHg ⁻¹)	5,206±2,4397	6,016±2,6291	0,214

BAEI: büyük arter elastisite indeksi, KAEI: Küçük arter elastisite indeksi

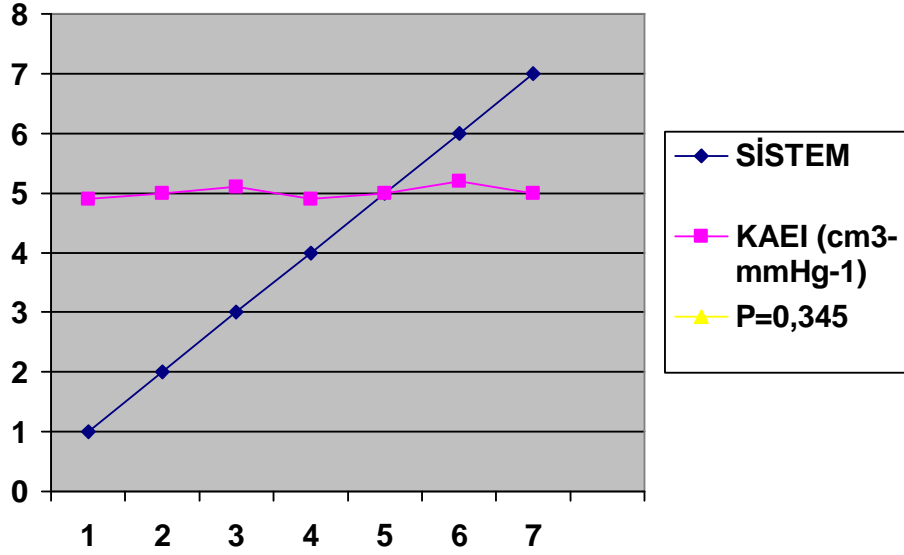
Behçet hastalığı nedeniyle tutulan sistemlerin sayısı artıka arteriyel sertlik derecesinde değişiklik olup olmadığı karşılaştırıldığında BAEI ve KAEI değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı(sırasıyla p=0,447 ve p=0,345).Bunun analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı (Şekil-1 ve Şekil-2).

Şekil-1: Behçet hastalığı nedeniyle tutulan sistem sayısı ile BAEI'nın karşılaştırılması



BAEI: büyük arter elastisite indeksi

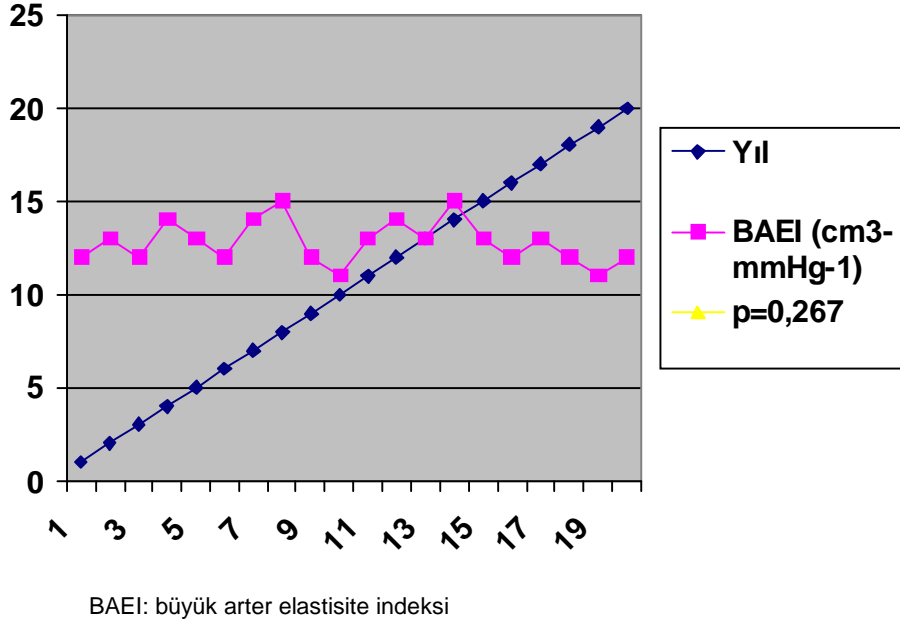
Şekil-2: Behçet hastalığı nedeniyle tutulan sistem sayısı ile KAEI'nın karşılaştırılması



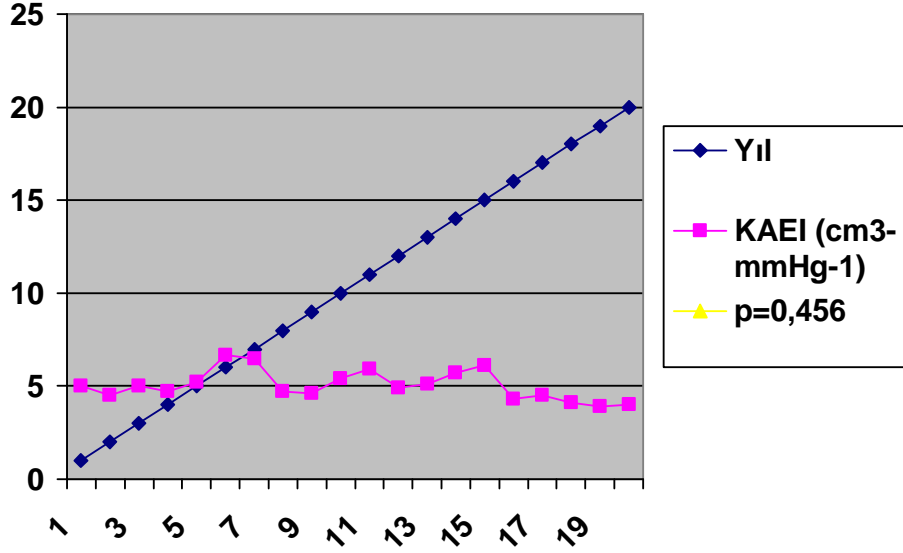
KAEI: Küçük arter elastisite indeksi,

Yine Behçet hastalarının tanı konulduktan sonraki hastalık süreleri ile arteriyel sertlik parametreleri karşılaştırılınca BAEI ve KAEI değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,267$ ve $p=0,456$). Bunun analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı (Şekil-3 ve Şekil-4).

Şekil-3: Behçet hastalığının süresi ile BAEI'nın karşılaştırılması



Şekil-4: Behçet hastalığının süresi ile KAEI'nın karşılaştırılması



KAEI: Küçük arter elastisite indeksi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Behçet hastalığı bir çokluorgan vaskülitidir. Venöz tutulum daha sık, arteryel tutulum daha nadirdir. Vasküler komplikasyonlar örneğın akut koroner sendromlar, venöz trombozlar ve arteryel trombüs ve anevrizmalar hastaların yaklaşık 1/3'ünde görölmektedir. Vasküler endotel fonksiyon bozukluğu patofizyolojide önemli bir rol oynamaktadır. Vaskülit'de damar duvarı ve perivasküler alanlar lenfosit, monosit, plazma hücreleri ve nötrofillerle infiltre edilmektedir. Son çalışmalar özellikle aktive lökositlerin Behçet hastalığındaki damar hasarında önemli rol üstlendiğini göstermektedir (85). Invivo olarak Behçet hastalığında oluşan nötrofillerin oksijen kaynaklı serbest radikallerin miktarını ciddi oranda arttırdığı ve bununla endotel hücre lizisine sebep olduğu gösterilmiştir (85). Ayrıca aterosklerozda önemli bir yer tutan lipid peroksidasyon konsantrasyonunda ciddi oranda artış olduğu tesbit edilmiştir (86). Orem ve ark.(87) hastalığın aktivitesiyle plazma lipoprotein seviyelerindeki fluktasyonların gelişen trombojenik komplikasyonlar için ciddi bir risk faktörü oluşturduğunu yayınlamışlardır.

Orem ve ark.(88) başka bir çalışmada ise oxide LDL'ye karşı oluşan otoantikörlerin seviyelerinin kontrol grubuna göre çok daha yüksek olduğunu göstermişlerdir ve bu otoantikörlerin Behçet hastalığındaki endotel fonksiyon bozukluğu ve vasküler patolojilerin oluşumunda temel bir rol oynayabileceği öne sürölmektedirler. (88). Behçet hastalığında temel rol oynayan endotel fonksiyon bozukluğunun anormal koagülasyon veya fibrinolitik aktivite ve bozulmuş akıma bağılı dilatasyonda artışa sebep olduğu gösterilmiştir (89). Akıma bağılı dilatasyon endotel bağımlı ve büyük oranda endotel nitrik oksit salınımı ile kontrol edilmektedir. Behçet hastalarında endotel nitrik oksit salınımının azaldığı öne sürölmektedir (89). Invivo olarak endotel nitrik oksitin arteryel sertliği düzenlediği gösterilmiştir (90,91). Endotel fonksiyon bozukluğu aynı zamanda aterosklerozun patofizyolojisinde temel rol oynamaktadır. Elde edilen

kanıtlara göre vasküler endotel fonksiyon bozukluğu ateroskleroz gelişiminde ilk basamaktır (92).

Endotel fonksiyon bozukluğu sonucu kan damarlarının tonusunun düzenlenmesi bozulur ve ateroskleroza karşı çeşitli mekanizmalarda yetersizlik gelişir. Anjiyografide asetilkolin uygulanması sonucu gelişen dilatasyonun derecesinin ölçülmesi endotel fonksiyonlarının değerlendirilebildiği önemli bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Periferik arterlerde de uyaran olarak akımın kullanıldığı çalışmalarda endotel fonksiyonlarının değerlendirebileceği bildirilmiştir. Yayınlarda koroner arter endotel fonksiyonlarıyla periferik arterlerdeki endotel fonksiyonları arasında yakın ilişki olduğu saptanmıştır (93).

Bu iki yöntemin kullanıldığı çalışmalarda birbiriyle benzer sonuçlar alınması üzerine non invaziv yöntem olan akıma bağlı dilatasyonun incelenmesi daha fazla kullanılmaktadır. Akıma bağlı vazodilatasyon periyodunda artmış kan akımı, arteriyel endotel hücrelerinden nitrik oksit ve prostosiklin gibi maddelerin salınımını arttırarak vazodilatasyona neden olur. Oluşan vazodilatasyon endotel bağımlı olduğu için akıma bağlı vazodilatasyon endotel fonksiyonlarının doğrudan bir göstergesidir. Bu bilgilerin ışığında aterosklerozu değerlendirmek için akıma bağlı vazodilatasyon parametreleri veya diğer bir tanımla arteriyel sertlik ölçümleri dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu sonuçtan yola çıkarak çalışmamızda, arterde akıma bağlı vazodilatasyonun veya arteriyel sertliğin önemli 2 parametresi olarak kullanılan BAEi ve KAEİ değerleri kullanılarak Behçet hastalığı olan hastalarda endotel fonksiyon bozukluğuna bağlı aterosklerozun tetiklenip, tetiklenmediği değerlendirildi.

Değişik çalışmalarda ateroskleroz ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışılmıştır. Fakat bazı çalışmalarda farklı ve bazen de çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bu duruma neden olan birçok faktör vardır:

- I. Bu çalışmaların çoğu, olgu sunumlarına konu olacak kadar az sayıda vaka içermektedir.
- II. Çalışılan arter segmenti ve arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan parametreler ve teknikler değişkenlik göstermektedir

III. Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde kullanılan değişik parametreler için standardize edilmiş normal değerler mevcut değildir.

Ateroskleroz hastalığı için tanımlanmış birçok klasik risk faktörü ile arteriyel sertlik arasındaki direkt ve anlamlı ilişkinin varlığı birçok çalışmada gösterilmektedir. (94). Sonesson ve ark. (95), Avolio ve ark. (96), Pearson ve ark. (97), Reneman ve ark. (98) ve Gamble ve ark. (99) yaş ile; London ve ark. (100), Rajkumar ve ark. (101), Teede ve ark. (102) ve Dockery ve ark. cinsiyet ile (103); Failla ve ark. (104), Giannattasio ve ark. (105), Levenson ve ark. (106), Kool ve ark. (107) ve McVeigh ve ark. (108) sigara kullanımı ile; Christen ve ark. (109), Resnick ve ark. (110), Dart ve ark. (111), Bouthier ve ark. (112) ve Asmar ve ark. (113) kan basıncı yüksekliği ile; Oxlund ve ark. (114), Sims ve ark. (115), Salomaa ve ark. (116), Berry ve ark. (117) ve Clarkson ve ark. (118) diyabet mellitus varlığı ile ve Lehman ve ark. (119), Muramatsu ve ark. (120), Yamashita ve ark. (121) ve Leung ve ark. (122) hiperkolesterolemi varlığı ile olan ilişkiyi gösteren çalışmalar yaptılar. Yine sistemik bir tutulum gösteren aterosklerozun koroner tutulum dışındaki manifestasyonları ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu edilmektedir. (94). Tai ve ark. (123), Abbot ve ark. (124) ve Walden ve ark. (125) periferik arter hastalığı olanlarda; Lehmann ve ark. (126), Kistler ve ark. (127), Amarenco ve ark. (128) ve Studinger ve ark. (129) inme geçiren hastalarda ve Blacher ve ark. (130), Pannier ve ark. (131), London ve ark. (132) ve Barenbrock ve ark. (133) renal hastalığı olanlarda arteriyel sertliğin endotel fonksiyon bozukluğu ile paralel bir ilişki gösterdiğini ortaya koydular. İşte bu nedenlerle çalışmamızda arteriyel sertliği etkileyebileyecek bu tür hastalığı veya nedenlere sahip olan vakalar çalışmaya alınmadı.

Bizim çalışmamızda kullandığımız parametreler olan büyük arter elastisite indeksi (BAEI) (C1) ve küçük arter elastisite indeksi (KAEI) (C2) arteriyel sertliğin göstergesi olarak kullanılan parametrelerden yalnızca ikisidir. BAEI ve KAEI endotel fonksiyon bozukluğunun indirekt bir hemodinamik göstergesidir. Bu parametrelerin endotel fonksiyon bozukluğunu göstermedeki değeri daha önce

yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Andrew ve ark. (134) akıma bağlı dilatasyon ile KAEI arasındaki doğru orantılı ilişkiyi gosterdiler. Duprez ve ark. (135) da endotel fonksiyon bozukluğunun indirekt bir gostergesi olan karotis intima- media kalınlığı ile KAEI arasındaki ters orantılı ilişkiyi gosterdiler. McEinery ve Wilkinson (136) ise endotel disfonksiyonunun gostergesi olan biyokimyasal bir marker olan CRP duzeyleri ile BAEI arasındaki negatif korelasyonu ortaya koydular.

Çalışmamızda kullandığımız şekli ile BAEI ve KAEI değerlerinin takip suresindeki değişimleri ile, endotel fonksiyon değişimi ilişkisini sorgulayan çalışmalar mevcuttur. McVeigh ve ark. (108) yaş ve diyabetin varlığı ile ve Glasser ve ark. (137) sigara kullanımı ile BAEI ve ozellikle KAEI arasında anlamlı ters orantılı ilişki tespit ettiler. Resnick ve ark.'nın (138) yaptığı diğer bir çalışmada ise yine bu parametreler kullanılarak antihipertansif tedavi sonucu elde edilen kan basıncı duşuşu ile orantılı olarak arteriyel kompliyansda belirgin duzelme sağlandığı gosterildi.

Duprez ve ark. (67) koroner arter hastalığı risk belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan Framingham risk skorlamasındaki risk artışına paralel olarak BAEI ve KAEI de azalma ve "augmentation" indeksinde artış tespit ettiler.

Grey ve ark.'nın (139) yaptığı bir çalışmada 7 yıllık takiplerde kardiyovaskuiler olay gelişim riski ile KAEI arasında negatif korelasyonun varlığı gosterildi.

Bizim çalışmamız 50 kişilik Behçet hastalığı olan hasta grubu ile 25 kişiden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Her iki grupta arteriyel sertliği etkileyecek faktuirlere sahip olanlar çalışma dışında bırakıldı. Ve karakteristik ozellikler açısından 2 grupta gayet iyi randomize edildi. Olumlerimiz sağ radyal arter uzerinen aplanasyon tonometri yuente mi ile "HDI Pulsewave Profiling Instrument" cihazı ile yapıldı. Çalışmamızda ehet hastalığı olanlarla kontrol grubunun BAEI ve KAEI değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı. Behçet hastaları kendi içinde hastalık suresi açısından karşılaştırıldı. BAEI ve KAEI değerlerinin hastalık suresi ile ilişkisinin olmadığı saptandı ve Behçet

hastalığı nedeniyle tutulan sistem sayısı ile BAEİ ve KAEİ değerleri karşılaştırıldı. Yine aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı.

Chang ve ark. (140) tarafından Güney Kore'de yapılan çalışmada Behçet hastalığı olanlarda daha farklı arteriyel sertlik değerleri saptanmasına rağmen bu farkların istatistiksel açıdan fark oluşturmadığı yayınlandı. Çalışma 53 kişiden oluşan hasta grubu ile 65 kişiden oluşan kontrol grubu ile yapılmıştı. Her iki grup arteriyel sertliği etkileyebilecek faktörler açısından iyi randomize edilmişti. Arteriyel sertlik ölçümleri otomatize edilmiş bir cihaz ile (VP-2000, Colin Co Ltd., Japan) karotis, femoral, brakial ve dorsalis pedis arterlerinden olmak üzere 4 ayrı segmentten yapılmıştı. Bu çalışmada özellikle erkek hastalarda, ciddi yaygın hastalığı olanlarda, vasküler lezyonu olanlarda ve immunsupresif ilaç kullananlarda daha farklı arteriyel sertlik değerleri olmasına rağmen yine bu değerlerin istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmadığı belirtildi. Hastalık süresi açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştı. Sadece yaşı daha ileri olan ve ortalama arteriyel kan basıncı değerleri daha yüksek olanlarda arteriyel sertlik değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştı.. Bu çalışma bizim yaptığımız çalışmayı destekleyen bir çalışmadır. Fakat bu çalışmada arteriyel sertlik için hangi parametrelerin bakıldığı belirtilmemişti.

Yine Kürüm ve ark.'nın (141) Türkiye'de yaptığı bir araştırma bizim çalışmamızın sonucunu desteklemektedir. Bu çalışmada Behçet hastalığı olanlar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında arteriyel sertlik açısından anlamlı farklar bulunmadığı yayınlandı. Çalışma 14 kişilik hasta grubu ile 28 kişilik sağlıklı kontrol grubundan oluşturulmuştu. Ölçümler otomatik karotis-femoral PWV "pulse wave velocity" ölçümleri yapan Complior Colson (France) cihazı ile yapılmıştır. PWV ölçümü "pulse transit time" ve "distance" parametreleri ile yapılmıştı. Çalışmada bizim çalışmanın aksine hastalık süreleri ve sistem tutulum sayısı açısından herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştı. Bu çalışmadaki en önemli kısıtlayıcı faktör hasta sayısının az olması olarak belirtilmelidir.

Ama Moo-Yong Rhee ve ark.'nın (142) yine Güney Kore'de yaptığı bir çalışmada ise Behçet hastalığı olan hastalarda arteryel sertlik değerlerinde anlamlı farklar olduğu yayınlandı. Bu çalışmada ayrıca C-IMT'de (karotis intima media kalınlığı) bakılmıştı. Arteryel sertliğin aksine her iki grup açısından C-IMT (karotis intima media kalınlığı) değerlerinin anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmişti. Çalışma 41 kişiden oluşan hasta grubu ile 53 kişiden oluşan kontrol grubu ile yapılmıştı. Her iki grup arasında arteryel sertliği bozacak sebepler açısından anlamlı fark saptanmamıştı. Ölçümler common karotis arterden 8 MHz lineer transuder içeren (Sequoia 512, Acuson, Mountain View, CA, USA) ultrasonografi cihazı ile yapılmıştı. Arteryel sertlik parametreleri olarak "distensibility coefficient" (DC), "stiffness index" (β) ve "elastic modulus" (Einc) parametreleri kullanılmıştı. Çalışmada özellikle periferal artriti olanlarda bu parametrelerin çok daha anlamlı düzeyde değiştiği belirtildi.

Çalışmalar karşılaştırıldığında çalışmalar arasındaki en önemli fark arteryel sertlik açısından her birinde farklı parametrelerin ve farklı cihazların kullanılmasıdır.

Bizim çalışmamız dahil olmak üzere yapılan 4 çalışma incelendiğinde Türkiye'deki hasta popülasyonunda Güney Kore'de yapılan diğer 2 çalışmadaki hasta popülasyonunun tersine aktif hastalık ve ciddi sistemik tutulumu daha az sıklıkta görülmektedir. Bundanda aktif hastalığı ve ciddi sistemik tutulumu olanlarda arteryel tutulum sıklığının daha yüksek oranda olduğu sonucuna varılabilir. Buda Güney Kore'de yapılan çalışmalarda ortaya çıkan farklı sonuçları açıklayabilir. Güney Kore'de yapılan 2 çalışmada da arteryel sertlik parametreleri daha farklı bulunmuştu, fakat birinde istatistiksel açıdan fark verken diğerinde yoktu. Fakat bizim yaptığımız çalışma ve Türkiye'de yapılan diğer çalışmada ise arteryel sertlik parametreleri açısından fark yoktu. Bu sonuçla farklı coğrafyalarda hastalığın farklı klinik manifestasyonlarından dolayı arteryel sertlik parametrelerinin değiştiği söylenebilir. Bunun nedeninde hastaların maruz kaldığı çevresel faktörlerin, yemek alışkanlıklarının ve dahada önemlisi genetik özelliklerin farklılık göstermesi olabilir.

Sonuç olarak biz çalışmamızda Behçet hastalarında arteryel sertlik parametrelerinin değişmediğini ortaya koyduk. Bu sonuçla Behçet hastalarındaki endotel fonksiyon bozukluğunun arteryel sistemdeki ateroskleroz üzerine belirgin etkisi olmadığı söylenebilir. Veya sanıldığı gibi aksine Behçet hastalarında endotel fonksiyon bozukluğu anlamlı düzeyde gelişmiyor olabilir.

Bu konunun daha büyük, çok merkezli, randomize çalışmalarla ve aynı cihaz ve parametrelerle araştırılması daha fazla yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002
2. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37:92-99
3. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J* 1997; 38:327-33
4. Tat AL. Hocam Hulusi Behçet. *Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı* 1985;5:393-395
5. İncedayı CK. Behçet hastalığı. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 1968; 5:783-805
6. Schirmer M et al: Ninth International Conference on Behçet's disease, Seoul, Korea, May 27-29, 200. *J Rheumatol* 2001; 28:636
7. Sakane T et al: Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341:1284
8. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P. Silivri Fener Köy'ü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1981; 12: 509-514
9. Yurdakul S. Behçet sendromu'nun epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1997; 2 : 66-67
10. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B, Yazıcı H. Epidemiology of Behçet's Syndrome in Turkey. *Int J Dermatol*, 1996; 35 :618-620
11. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. *Dermatoloji*. Ed. Kotoğyan A, Aydemir E.H, Baransü O. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 393-399
12. Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Rheumatology*. Klipper J.H, Dieppe A.P, 1994; Chapter 20(1-6)
13. Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, Özyazgan Y, Pazarlı H, Özdoğan H, Ülkü D. Behçet sendromunda prognoz ve seks faktörü. II. Behçet Günü. Saylan T, Övül C, Azizlerli G, Özarmağan G. İstanbul 1984. S.66-72 55
14. Dundar SV, Gencalp U, Simsek H. Familial cases of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985; 113:319-21
15. Yazıcı H, Chamberlain MA, et al. HLA antigens in Behçet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis* 1980; 39:344-348
16. Kangüleç B, Turanlı AY, Savran F, Özkuyumcu C, Cantürk T. Orta ve Doğu Karadeniz bölgesindeki Behçet hastalarında HLA antijenleri. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1992; 26:17-20
17. Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. second edition. Berlin, Springer-Verlag, 2000;1187-1189
18. Jorizzo JL. Behçet's Disease: an update based on the 1985 International Conference in London. *Arch Dermatol* 1986; 122:556-558
19. Dündar SV, Familial Behçet sendromu olguları. II. Behçet Günü. Saylan T, Övül C, Azizlerli G, Özarmağan B. İstanbul 1984.54-59
20. Marshal S.E. Behçet's disease. *Best Practice and Resarch in Clinical Rheumatology*. 2004 Jun;18:291-311
21. Behçet H. Ağız ve tenasül uzuvlarda husule gelen aftöz tegayyürlerle aynı zamanda görülen virütik olması muhtemel teşevvüş üzerine

- mülâhazarlar ve intan hakkında şüpheler. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*,1937; 4:1369-1378
22. Hegap S, Al-Mutava S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clin Immunol* 2000; 96:174-186
 23. Lee S, Bang D, Cho YH. Polymerase chain reaction reveals herpes simpleks virus DNA in saliva of patients with Behçet's Disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288:179-283
 24. Aoki K, Ohno S. Studies on the constitution and past history of patients with Behçet's disease. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1972; 76:1608-12
 25. Mizushima Y, Matsuda T, Hoski K, et al. Induction of Behçet's disease symptoms following dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988; 15:1029-30
 26. Koneko F, Takahashi Y, Muramatsu R, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985; 113:303-12-56
 27. Graykowski EA, Barile MF, Lee WB, Stanley HR. Recurrent aphthous stomatitis. *JAMA* 1966; 196:637-644
 28. Hoover CI, Greenspan JS. Immunochemical comparison of cell wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A 2+3 HOT from recurrent oral aphthous ulceration in man. *Arch Oral Biol* 1983; 28:917-922
 29. Arca E, Gür A.R. Behçet hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23:261-268
 30. Razuiddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, Siraj AK, al-Sedairy S. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatology* 1998; 25:329-333
 31. Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S. Serum levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, and IFN gama in Behçet's Disease. *J Dermatol* 2003; 30:602-607
 32. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's Disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-351
 33. Ghate J.V, Jorizzo J.L. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:1-18
 34. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. Randomized controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998;37:839-843
 35. Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, Mat C, Yazıcı H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998;37 :194-196
 36. Koc Y, Gullu I, Akpek G et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19:402-410
 37. Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:390-394
 38. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1997;26:125-129.
 39. 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, 1836-1840-57
 40. Jorizzo JL Abernethy JL, White WL, Manglesdorf HC, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis

- of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:968-976
41. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1708-1080
 42. Geyik N. Behçet hastalığı tanı kriterler kümülerinin perfonmas karşılaştırılmaları, Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Haseki Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul, 1996
 43. Bang D. Treatment of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38:401-410.
 44. Mustafa Emre. Endotel Hücresinin Genel Yapısı ve Özellikleri. Mustafa Şan, editör. Yaşamın Gizli Gücü Endotel ve Sistemlerimiz. İstanbul: Printaş Basımevi; 2005. p. 1-32.
 45. Gottlieb AI, Langille BL, Wong MKK, Kim DW. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest*, 1991;65: 123-137.
 46. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contractions by the endothelium. *Annu rev Physiol*. 1986; 48: 307-320.
 47. Shasby DM, Shasby SS, Sullivan JM, Peach MJ. Role of endothelial cell cytoskeleton in control of endothelial permeability. *Circ. Res*, 1982;51: 657-61.
 48. Anderson JM, Balda MS, Fanning AS. The structure and regulation of tight junctions. *Curr Opin Cell Biol*. 1993;5: 772-8,.
 49. Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart*. 1999; 82: 269-272.
 50. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med*. 1996; 47: 315-331.
 51. Schafer AI. Vascular endothelium: In defence of blood fluidity. *J Clin Invest*. 1997; 99: 1143-1144.
 52. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for 1990s. *Nature*. 1993; 362: 801-809.
 53. Falk E, Fernandez-Ortiz A. Role of the thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol*. 1995; 75: 5B-11B.
 54. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New Engl. J. Med*. 1986; 315, 1046- 1051.
 55. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. *Circulation*. 1991; 83: 391-401.
 56. Lerman A, Holmes DR, Bell MR, Garratt KN. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation*. 1995; 92: 2426-2431.
 57. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W. Relation between myocardial blood flow and severity of coronary artery stenoses. *New Engl. J. Med*. 1994; 330: 1782-1788.
 58. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111-1115.
 59. Sorenson KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non- invasive measurement of human endotheilum dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995; 74: 247-253

60. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74: 1399–1406.
61. Wikstrand J, Wendelhag I. Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. *J Intern Med*. 1994; 236: 555-559.
62. Olivier JJ, Webb DJ. Noninvasive assesment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2003; 23:554-556.
63. Syeda B, Wolf MG, Denk S, Pichler P. Arterial compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *AJH*. 2003; 16: 356-362.
64. Asmar R. Arterial Pulse Wave. In: Asmar R, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications*. Paris: Elsevier; 1999. p. 17-19.
65. Asmar R. Pulse Wave velocity. Principles and measurment. In: Asmar R, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications*. Paris: Elsevier; 1999. p. 25-53.
66. O'Rourke MF, Staessen JA, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial Stiffness; definitions and reference values. *AJH*. 2002; 15: 426-444.
67. Duprez DA, Kaiser DR, Whitwam W, Finkelstein S. Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals. *AJH*. 2004; 17: 647-652.
68. Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making. *AJH*. 2001; 14: 258S-263S.
69. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999 May 11;99:2434-9.
70. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001 May;37:1236-41.
71. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Dec;21:2046-50.
72. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002 Oct 15;106:2085-90.
73. London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001 Sep;38:434-8.
74. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ, Morgan DJ, Cohn JN. Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker? *Am J Hypertens*. 1997 Oct;10:1175-1189.
75. McVeigh GE, Burns DE, Finkelstein SM, McDonald KM, Mock JE, Feske W, Carlyle PF, Flack J, Grimm R, Cohn JN. Reduced vascular compliance as a marker for essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1991 Mar;4:245-51.

76. McVeigh G, Brennan G, Hayes R, Cohn J, Finkelstein S, Johnston D. Vascular abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus identified by arterial waveform analysis. *Am J Med.* 1993 Oct;95:424-30.
77. McVeigh GE, Morgan DJ, Finkelstein SM, Lemay LA, Cohn JN. Vascular abnormalities associated with long-term cigarette smoking identified by arterial waveform analysis. *Am J Med.* 1997 Mar;10:227-31.
78. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis: aging and arterial compliance. *Hypertension.* 1999 Jun;33:1392-8.
79. McVeigh GE, Allen PB, Morgan DR, Hanratty CG, Silke B. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis. *Clin Sci (Lond).* 2001 Apr;100:387-93.
80. London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. *AJH* 2002; 15: 754-758.
81. McElduff P, Dobson A, Beaglehole R, Jackson R. Rapid reduction in coronary risk for those who quit cigarette smoking. *Agust N Z J Public Health* 1998;22:787-91.
82. Guidelines Committee, 2003 European Society of Hypertension. Guidelines for the Management of Arterial hypertension. *Journal of Hypertension.* 2003; 21: 1011-1053.
83. Frie 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.
84. Özdemir O. *Medikal İstatistik.* 1. baskı. İstanbul: Taş yayıncılık; 2005
85. 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 : 49:247-255.
86. Freitas JP, Filipe P, Yousefi A, Emerit I, Guerra Rodrigo F. Oxidative stress in Adamantiades-Behçet's disease. *Dermatology* 1998: 197:343-348.
87. Orem A, Cimsit G, Deger O, Vanizor B, Karahan SC. Plasma lipoprotein(a) and its relationship with disease activity in patients with Behçet's disease. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995 33:473-478.
88. Orem A, Cimsit G, Deger O, Vanizor B, Karahan SC. Autoantibodies against modified low-density lipoprotein in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999: 198:243-246.
89. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Luscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-9.
90. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002; 105: 213-7.
91. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP, Ganz P. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension* 2001; 38: 1049-53.
92. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for 1990s. *Nature*, 1993;362: 801-809.

93. Anderson T, Uehata A, Gerhard M, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
94. Cheng KS, Baker CR, Hamilton G, Hoeks APG, Seifalian AM. Arterial elastic properties and cardiovascular risk/ event. *Eur J Vasc Endovasc Surgery*. 2002; 24: 383-397.
95. Sonesson B, Hansen F, Stale H. Compliance and diameter in the human abdominal aorta - the influence of age and sex. *Eur J Vasc Surg*. 1993; 7: 690-697.
96. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985; 71: 202-210.
97. Pearson AC, Guo R, Orsinelli DA. Transesophageal echocardiographic assessment of the effects of age, gender, and hypertension on thoracic aortic wall size, thickness, and stiffness. *Am Heart J*. 1994; 128: 344-351.
98. Reneman RS, van Merode T, Hick P. Age-related changes in carotid artery wall properties in men. *Ultrasound Med Biol*. 1986; 12: 465-471.
99. Gamble G, Zorn J, Sanders G. Estimation of arterial stiffness, compliance, and distensibility from M-mode ultrasound measurements of the common carotid artery. *Stroke*. 1994; 25: 11-16.
100. London GM, Guerin AP, Pannier B. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension*. 1995; 26: 514-519.
101. Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 350-356.
102. Teede HJ, Liang YL, Shiel LM. Hormone replacement therapy in postmenopausal women protects against smoking-induced changes in vascular structure and function. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 131-137.
103. Dockery F, Rajkumar C, Agarwal S. Androgen deprivation in males is associated with decreased central arterial compliance and reduced central systolic blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 395-397.
104. Failla M, Grappiolo A, Carugo S. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility. *J Hypertens* 1997; 15: 1659-1664.
105. Giannattasio C, Mangoni AA, Stella ML. Acute effects of smoking on radial artery compliance in humans. *J Hypertens*. 1994; 12: 691-696.
106. Levenson J, Simon AC, Cambien FA. Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 572-577
107. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1881-1886
108. McVeigh GE, Lemay L, Morgan D. Effects of longterm cigarette smoking on endothelium-dependent responses in humans. *Am J Cardiol*. 1996; 78: 668-672.
109. Christen AI, Sanchez RA, Baglivo HP. Non-invasive assessment of systemic elastic behaviour in hypertensive patients: analysis of possible determinants. *Med Prog Technol*. 1997; 21(Suppl): 5-11.
110. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ. Direct magnetic resonance determination of aortic distensibility in essential hypertension: relation to

- age, abdominal visceral fat, and in situ intracellular free magnesium. *Hypertension*. 1997; 30: 654-659.
111. Dart A, Silagy C, Dewar E. Aortic distensibility and left ventricular structure and function in isolated systolic hypertension. *Eur Heart J*. 1993; 14: 1465-1470.
 112. Bouthier JD, De Luca N, Safar ME. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J*. 1985; 109: 1345-1352.
 113. Asmar R, Topouchian J, Pannier B. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens*. 2001; 19: 813-818.
 114. Oxlund H, Rasmussen LM, Andreassen TT. Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1989; 32: 748-752.
 115. Sims TJ, Rasmussen LM, Oxlund H. The role of glycation cross-links in diabetic vascular stiffening. *Diabetologia*. 1996; 39: 946-951.
 116. Salomaa V, Riley W, Kark JD. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Circulation*. 1995; 91: 1432-1443.
 117. Berry KL, Skyrme-Jones RA, Cameron JD. Systemic arterial compliance is reduced in young patients with IDDM. *Am J Physiol*. 1999; 276: H1839-H1845
 118. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 573-579.
 119. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Colch)*. 1992; 83: 717-721.
 120. Muramatsu J, Kobayashi A, Hasegawa N. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin. *Atherosclerosis* 1997; 130: 179-182.
 121. Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy SE. Arterial compliance, blood pressure, plasma leptin, and plasma lipids in women are improved with weight reduction equally with a meat-based diet and a plant-based diet. *Metabolism*. 1998; 47: 1308-1314.
 122. Leung WH, Lau CP, Wong CK. Beneficial effect of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet*. 1993; 341: 1496-1500
 123. Tai NR, Giudiceandrea A, Salacinski HJ, Seifalian AM. In vivo femoropopliteal arterial wall compliance in subjects with and without lower limb vascular disease. *J Vasc Surg*. 1999; 30: 936-945
 124. Abbott WM, Megerman J, Hasson JE. Effect of compliance mismatch on vascular graft patency. *J Vasc Surg*. 1987; 5: 376-382
 125. Walden R, L'Italien GJ, Megerman J. Matched elastic properties and successful arterial grafting. *Arch Surg*. 1980; 115: 1166-1169
 126. Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci (Colch)*. 1995; 89: 247-253.

127. Kistler JP. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1517-1519.
128. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1474-1479.
129. Studinger P, Lenard Z, Reneman R. Measurement of aortic arch distension wave with the echo-track technique. *Ultrasound Med Biol.* 2000; 26: 1285-1291.
130. Blacher J, Pannier B, Guerin AP. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* 1998; 32: 570-574.
131. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ. Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000; 57: 1091-1099.
132. London GM, Marchais SJ, Safar ME. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 137-142.
133. Barenbrock M, Spieker C, Laske V. Effect of long-term hemodialysis on arterial compliance in end-stage renal failure. *Nephron.* 1993; 65: 249-253.
134. Andrew MW, O'neal D, Neison CL, Prior DL, Best JD, Jenkins AJ. Comparison of Arterial Assessments in Low and High Vascular Disease Risk Groups. *AJH.* 2004; 17: 285-291.
135. Duprez DA, De Buyzere ML, De Backer TL, Clement DL, Cohn JN. Relationship Between Arterial Elasticity Indices and Carotid Arterial Elasticity Intima-Media Thickness. *AJH.* 2000; 13: 1226-1232.
136. McEniery CM, Wilkinson IB. Large Artery Stiffness and Inflammation. *Journal of Human Hypertension.* 2005; 1-3.
137. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J.* 1996 Feb;131(2):379-84.
138. Resnick LM, Lester MH. Differential Effects of Antihypertensive Drug Therapy on Arterial Compliance. *AJH.* 2002; 15: 1096-1100.
139. Grey E, Brattel C, Glasser SP, Alinder C, Finkelstein SM, Lindgren BR, Cohn JN. Reduced Small Artery But Not Large Artery Elasticity is an Independent Risk Marker for Cardiovascular Events. *AJH.* 2003; 16: 265-269.
140. H K Chang, S K Kim, S S Lee, M Y Rhee. Arterial stiffness in Behçet' disease: Increased regional pulse wave velocity values. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 415-415.
141. Turhan Kürüm, Mustafa Yıldız, Mehmet Soy, Gültaç Özbay. Arterial distensibility as determined by carotid- femoral pulse wave velocity in patients with Behçet's disease. *Clinical Rheumatology* 2005;24:134-138.
142. Moo Yong Rhee, Hyun Kyu Chang, Seong Kyu Kim. Intima-media thickness and arterial stiffness of carotid artery in Korean patients with Behçet's disease. *J Korean Medical Sciences* 2007;22:387-392.

ÖZGEÇMİŞ

14.02.1977'de Van'da doğdum. İlköğrenimimi Van'da Hacı Ömer Sabancı İlköğretim okulu'nda (1984- 1989) tamamladım. Ortaokul ve lise öğrenimimi Van'da Atatürk Lisesi'nde aldım (1989-1994). 1995 senesinde üniversite sınavında başarılı olarak Gaziantep Üniversitesi Elektrik ve Elektronik Mühendisliği bölümünü kazandım. 2 yıl bu bölümde eğitim aldıktan sonra tekrar girdiğim üniversite sınavı ile 1997 senesinde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp öğrenimi görmeye hak kazandım. 2001 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp fakültesi'ne yatay geçiş yaptım ve 2003 senesinde Çukurova Tıp fakültesi'nde tıp lisans öğrenimimi tamamladım. Eylül 2003 TUS sınavı sonucunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.' da uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 02.12.2002 tarihinden beri bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. 10.10.2004 tarihinde evlendim. 2,5 yaşında bir kız babasıyım.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde katkıları olan değerli hocalarım; başta ilk tez danışmanım Prof. Dr. A. R. Kazazoğlu ve sonraki tez danışmanım Prof. Dr. O. A. Serdar olmak üzere, bölüm eski başkanımız Prof. Dr. J. Cordan, bölüm başkanımız Prof. Dr. A. Aydınlar, Prof. Dr. E. Kumbay, Prof. Dr. S. Güllülü, Prof. Dr. D. Yeşilbursa, Doç. Dr. İ. Baran'a ve Yrd. Doç. Dr. B. Özdemir, değerli şeflerim Uzm. Dr. A. A. Kaderli ve Uzm. Dr. T. Şentürk'e, İç Hastalıkları eğitimime katkıda bulunan değerli İç Hastalıkları A.D. Öğretim üyelerine, tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlık eğitimim boyunca birçok paylaşımda bulunduğum Kardiyoloji A.D. hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu çalışmamı, eğitim hayatım boyunca yanımda olan babam Süleyman Uçar, annem Adalet Uçar ve desteğini hep hissettiğim değerli eşim Ayşe Kalyoncu Uçar ve dünyalar güzeli kızım Zeynep Sinem Uçar'a ithaf ederim.

