

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA SERUM ASİT METRİK
DİMETİLARGİNİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Selma BAKAR DERTLİ OĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. İbrahim KÖKÇAM

ELAZI
2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Ba kanı

Tez tarafımdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

.....

Danı man

Doç. Dr. brahim KÖKÇAM

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TE EKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında eme i geçen de erli hocam Doç. Dr. brahim Kökçam, uzmanlık e itimim boyunca desteklerini esirgemeyen de erli hocalarım Doç. Dr. Ba ak Kandi'ye ve Yrd. Doç. Dr. Demet Çiçek'e, tez çalı mamda katkısı olan de erli hocam Biyokimya Anabilim Dalı ö retim üyesi Prof. Dr. Bilal Üstünda 'a, tüm asistan arkadaş larıma, bölümde görevli tüm personele te ekkür ederim.

Tez çalı malarımnda özellikle hasta toplamamda bana verdi i destek için hastanemiz Romatoloji Anabilim Dalı servisi ö retim üyesi Doç. Dr. Süleyman Serdar Koca'ya te ekkürlerimi sunarım.

Varlıklarıyla her zaman yanımda hissetti im, bugüne kadar her konuda beni destekleyen annem, babam ve e ime ayrıca hayatımda oldukları için kızlarım Berra ve Erva'ya te ekkürü bir borç bilirim.

Bu çalı ma Fırat Üniversitesi Bilimsel Ara tırma Projeleri Koordinasyon Birimi (FÜBAP, Proje No: 1705) tarafından desteklenmi tir.

ÖZET

Behçet hastalığı (BH) etyopatogenizi henüz tam olarak bilinmeyen, ancak immunolojik mekanizmalar tarafından tetiklenen sistemik bir vaskülit olduğu kabul edilir. Vaskülitik patolojilerin çoğunda olduğu gibi BH etyopatogenezinde de endotel hasarı ve fonksiyon bozukluğu suçlanmaktadır. Bu çalışmada vaskülit patogenezinde rolü olduğu bilinen nitrik oksit (NO), simetrik dimetilarginin (SDMA), asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve L-Arjinin ile Behçet hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya 60 Behçet hastası (42'si aktif 18'i inaktif) ile 24 aylık kontrol grubu alındı. Hastalar mukokutanöz aktif, inaktif (ve damar tutulumu açısından aktif, inaktif ve damar tutulumu olmayan olarak gruplandırıldı.

Behçet hastalarında ortalama plazma NO, SDMA, ADMA değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). Mukokutanöz aktif grup hastalarda plazma NO, SDMA, ADMA seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunurken, inaktif hastalarda plazma SDMA ve ADMA seviyeleri kontrollere göre yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$). Mukokutanöz aktif-inaktif grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Vasküler tutulum açısından aktif ile inaktif Behçet hastaları arasında plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Aktif damar tutulumu olan hastalarda sadece plazma SMDA ve ADMA seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.001$) inaktif damar tutulumu olanlarda plazma NO, SMDA, ADMA seviyeleri anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$).

Literatür incelendiğinde bu konuda yapılan önceki çalışmaların az sayıda olduğu görülmüş olup vasküler tutulumda ki rollerini açıklamada yetersiz kaldığını düşünmekteyiz. Günümüzde BH'nin aktivitesini ve özellikle de damar tutulumunu gösteren pratik bir laboratuvar parametre bulunmamaktadır. Sonuç olarak bu parametrelerin BH'nin erken tanısında ve takibinde faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, ADMA, SDMA, NO.

ABSTRACT
THE LEVELS OF SERUM ADMA AND NO IN PATIENTS WITH
BEHÇET'S DISEASE

Behçet's disease is a systemic vasculitis with non-identified etiology of which immunologic mechanisms are culprit. Like most of the vasculitic pathologies, the endothelial damage and dysfunction are responsible from etiopathogenesis of Behçet's disease.

In this study, we aimed to search whether a relation was present between Behçet's disease and serum levels of nitric oxide (NO), symmetric dimethylarginine (SDMA), asymmetric dimethylarginine (ADMA) and L-arginine that are known to play roles at pathogenesis of the disease.

A total of 60 Behçet disease's patients that of 42 patients were active and 18 healthy controls were taken to the study. The mean serum levels of NO, SDMA, ADMA were statistically higher than controls ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$ respectively). The mean serum level of L-Arginine was not different statistically ($p>0.05$). Whilst the patients divided as active and inactive, the levels of NO, SDMA, ADMA ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$ respectively) were found to be higher at the active patients group while the levels of SDMA and ADMA ($p=0.001$, $p=0.001$ respectively) were found to be higher at the active patients group. Whilst the patients have vascular involvement divided as active and inactive the mean serum level of NO, SDMA, ADMA ve L-arginin of were not different statistically ($p>0.05$). In active patients group plasma SDMA and ADMA levels were higher than control groups and in inactive patients groups plasma NO, SDMA, ADMA levels were significant high than control groups. ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$ respectively)

At the last years there is no practical parameter which shows the illness activity and vascular involvement. Therefore we think these parameters will be useful while determination the vascular involvement and early diagnose.

Key words: Behçet's Disease, ADMA, SDMA, NO.

Ç NDEK LER

TE EKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
Ç NDEK LER	vi
TABLolar L STES	ix
EK LLER L STES	x
KISALTMALAR L STES	xi
1. G R	1
1.1. TANIM	1
1.2. TAR HÇE	1
1.3. EP DEM YOLOJ	2
1.4. ETYOPATOGENEZ	3
1.4.1. Behçet Hastalı ı ve Genetik	3
1.4.2. Mikrobiyolojik Ajanlar ve Behçet Hastalı ı	5
1.4.3. Isı ı oku Proteinleri (Heat Shock Protein)	6
1.4.4. Behçet Hastalı ının İmmünolojisi	7
1.4.4.1. Hücresel İmmünite	7
1.4.4.2. Hümorale İmmünite	8
1.4.4.3. Nötrofil Fonksiyonları	9
1.4.4.4. Monosit Fonksiyonları	9
1.4.4.5. Sitokinler ve Diğer Mediatörler	10
1.4.5. Endotel Fonksiyon Bozukluğu	10
1.4.5.1. Nitrik Oksit	12
1.4.5.1.1. Nitrik Oksit Nasıl ve Nereden Üretilmektedir	13
1.4.5.1.2. Nitrik Oksit Sentaz Enzimleri	14
1.4.5.1.3. eNOS: Yapı, Fonksiyon ve Aktivasyon	18
1.4.5.1.4. Nitrik Oksit Sentaz İnhibitorleri	18
1.4.5.1.5. Nitrik Oksit Ölçümü	19
1.4.5.1.6. Biyolojik Etkileri	20
1.4.5.1.7. Sistemlere Özgül Etkiler	20
1.4.5.1.7.1. Kardiyovasküler Sistem ve Trombositler	20

1.4.5.1.7.2. Nörolojik Sistem	21
1.4.5.1.7.3. İmmün Sistem	22
1.4.5.1.7.4. İnflamasyon	22
1.4.5.1.7.5. Diğer Sistemler ve Hücreler	23
1.4.5.2. Asimetrik Dimetilarginin (ADMA)	23
1.4.5.2.1. Biyosentez ve Metabolizma	24
1.4.5.2.2. Biyolojik Etkiler	25
1.4.5.2.3. Klinik Önemi	26
1.4.5.2.4. Yaşlılar ve ADMA	26
1.4.5.2.5. Diabetes Mellitus ve ADMA	26
1.4.5.2.6. Periferel Arteriyel Hastalık ve ADMA	26
1.4.5.2.7. Böbrek Yetmezliği ve ADMA	27
1.4.6. Koagülasyon Bozukluğu	27
1.4.7. Hormonal Faktörler	27
1.4.8. Otoimmünite	28
1.5. KLİNİK	28
1.5.1. Oral Aftlar	28
1.5.2. Genital Ülserler	29
1.5.3. Göz Tutulumu	30
1.5.4. Deri Bulguları	31
1.5.4.1. Papülopüstüler Lezyonlar	32
1.5.4.2. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar	33
1.5.4.3. Diğer Deri Bulguları	33
1.5.4.4. Paterji Fenomeni	34
1.5.5. Behçet Hastalarında Eklem Tutulumu	35
1.5.6. Nörolojik Tutulum	36
1.5.7. Kardiyovasküler Tutulum	37
1.5.8. Pulmoner Tutulum	37
1.5.9. Gastro- intestinal Sistem Tutulumu	38
1.5.10. Böbrek Tutulumu	39
1.5.11. Genitoüriner Sistem Tutulumu	39
1.5.12. Amiloidoz	39

1.6. H STOPATOLOJ	39
1.7. TANI VE AYRICI TANI	40
2. GEREÇ VE YÖNTEM	43
2.1. Olguların Seçilmesi ve Özellikleri	43
2.2. Serum Örneklerinin Hazırlanması	43
2.3. istatistiksel Analiz	44
3. BULGULAR	45
4. TARTI MA	51
5. KAYNAKLAR	61
6. ÖZGEÇM	79

TABLolar L STES

Tablo 1. NO sentazın üç izoformunun özellikleri	19
Tablo 2. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri	41
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	45
Tablo 4. Vasküler tutulum açısından aktif, inaktif, mukokutanöz grubun demografik özellikleri	46
Tablo 5. Damar tutulumu olan olguların klinik özellikleri	46
Tablo 6. Behçet hastalarının klinik verileri	47
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin de erleri	48
Tablo 8. Vasküler tutulum açısından olguların plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin de erleri	50

EK LER L STES

ekil 1. Arjininin NOS aracılı ıyla parçalanması	12
ekil 2. NO sentezi ve etki mekanizması	14
ekil 3. NOS'un kofaktörleri ve katalizledi i reaksiyonlar	15
ekil 4. ADMA'nın sentez ve metabolizması	24

KISALTMALAR LİSTESİ

AECA	: Anti endotel hücre antikoru
ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
ARG	: Arginin
BDT	: Büyük damar tutulumu
BH	: Behçet Hastalığı
BH4	: Tetrahidrobiopterin
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
cGMP	: Siklik guanozin monofosfat
DDAH	: Dimetilarjinin Dimetilaminohidrolaz
DVT	: Derin ven trombozu
E/K	: Erkek/Kadın
ENBL	: Eritema nodozum benzeri lezyon
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
fMLP	: N-formil metionil lösil fenilalenin
FMN	: Flavin mononükleotid
GIS	: Gastrointestinal sistem
HLA	: Human leukocyte antigen
HSP	: Heat shock protein, şok protein
HSV	: Herpes simplex virus
ICAM	: İntersellüler adhezyon molekülü
IFN-γ	: İnterferon γ
IP3	: İnositoltrifosfat
L-NMMA	: NG-monometil-L-arginin
Lp a	: Lipoprotein a
LPS	: Lipopolisakkarit
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MICA	: Major histokompatibilite kompleksi sınıfı I zinciri ile ilişkili A geni
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotid (oksid form)
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid (redükte form)

NF- B	: Nükleer Faktör Kappa B
NK	: Naturel killer, doğal öldürücü
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
PAP	: Plazmin anti plazmin
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PF	: Protrombin fragmanı
PIP2	: Fosfatidilinozitolbifosfatı
PMA	: Formol miristat asetat
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PRMT	: Protein Arginin Metil Transferaz
SAH	: S-adenozil-L-homosistein
SAM	: S-adenozil Metiyonin
SDMA	: Simetrik dimetilarginin
sIL	: Solubl interlökin
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SSS	: Santral sinir sistemi
STNFR	: Solubl Tümör Nekroz faktör
TAT	: Trombin-antitrombin Kompleksi
TCR	: T hücre reseptörü
TGF	: Transforming büyüme faktörü
TM	: Trombomodulin
TNF	: Tümör nekroz faktör
VCAM	: Vasküler hücre adhezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
YGTF	: Yüzeysel gezici tromboflebit

1. G R

1.1. TANIM

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında, İstanbul Üniversitesi Dermatoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital aftöz ülserasyon ve iridosiklit gibi göz lezyonlarından oluşan üçlü semptom kompleksi gösteren bir hastalık şeklinde tanımlanmıştır. ilerleyen zamanda, BH'nin bu üçlü kompleksten ibaret olmadığı; vasküler, nörolojik, lökomotor, intestinal, ürogenital, kardio-pulmoner semptomlarla seyreden, daha yaygın sistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (1). BH'nin hem arterleri hem venleri tutabilen, nötrofilik bir vaskülit olduğu kabul edilmektedir (2).

1.2. TARİHÇE

Yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat yaygın oral aftları (Canker Sores) "aphtai" olarak adlandırmış ve muhtemelen BH olan ilk hastayı tariflemiştir (3). 1895 yılında ise Neumann orogenital aft birlikteliğini göstermiştir (4).

Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan en gerçekçi örnekler 1908'de Blüthe, 1923'de Planner ve Remenovsky, 1924'de Shigeta tarafından bildirilmiştir. Adamantiades 1931'de bu üçlü semptom kompleksine ek olarak flebit ve hidrartrozun hastalığa eşlik edebileceğini belirtmiş, fakat diğer araştırmacılar bu bulguları tesadüfi bir birliktelik yada tüberküloz, sifiliz, sepsis, stafilokok enfeksiyonları veya allerjiye bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (4).

İstanbul'da 1937 yılında Dermatoloji Profesörü Hulusi Behçet oral ve genital ülserasyon ve hipopiyanlı üveit semptom ve belirti üçlüsüne sahip olan 3 hastayı ayrıntılı olarak tanımlamış ve bunun ayrı bir antite olduğunu ileri sürmüştür (5).

Cenevre'de 1947 yılında yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresinde bu üçlü semptom kompleksinin ayrı bir hastalık olduğu kabul edilmiş ve bu tarihten itibaren "Behçet Sendromu", "Morbus Behçet" yada çoğunlukla "Behçet Hastalığı" olarak tıp literatürüne geçmiştir (4).

Behçet Hastalığı ile ilgili ilk uluslararası multidisipliner konferans 1964 yılında Roma'da Dr. Monacelli ve Dr. Nazarro tarafından organize edilmiştir (3, 6).

Onüç yıllık uzun bir aradan sonra ikinci toplantı İstanbul'da yapılmış ve bu toplantıda uluslararası konferansların 4 yılda bir yapılması ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu oluşturulması gibi iki önemli karar alınmıştır (4).

1.3. EP DEM YOLOJ

Behçet Hastalığının ortalama başlangıç yaşı 20-40 arasındadır. Hastalık çocukluk çaığında ve 50 yaş üzerinde nadir görülür. Genel olarak başlangıç yaşı ortalaması 30 olarak kabul edilmektedir. Kadın-erkek yaş dağılımı yaklaşık olarak eşittir (5) Ankara Üniversitesi'nce yapılan 2175 hastayı kapsayan bir seride E/K oranı 1.03 olarak saptanmıştır. Aynı şekilde Japonya'da 2520 olguyu kapsayan geniş bir seride bu oran 1.19 olarak bildirilmiştir (7). Daha küçük serilerde erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğünü bildiren sonuçlar yayınlanmıştır (7). Örneğin 41 olguluk bir seride E/K oranı 2.3, 29 olguluk bir seride ise 3.1 olarak saptanmıştır. E/K oranını belirlemek için yapılan çalışmalarda, incelenen grubun büyüklüğü ile çalışmanın yapıldığı kliniğe bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmektedir (7).

Behçet Hastalığı erkeklerde ve özellikle 15- 25 yaş arası gençlerde, kadınlara ve yaşlılara göre daha az ve komplikasyonlarla seyretmektedir (8). Örneğin genital aft ve eritema nodosum kadınlarda daha sık olmasına rağmen erkeklerde gelişen oküler inflamasyon, papülopüstüller erüpsiyonlar, anevrizmalar, nörolojik hastalıklar, tromboflebit, pulmoner ve vasküler tutulumlar daha şiddetli seyretmektedir. Çünkü BH sistemik bir hastalıktır ve sistem tutulumlarında cinsiyete göre farklılık söz konusudur. Bu nedenle ilgili kliniklerden bildirilen sonuçlarda erkeklerdeki sıklık daha yüksek çıkmaktadır (7, 9, 10).

Behçet Hastalığının görülme sıklığı ülkeden ülkeye göre değişmektedir. BH'nin ülkemizdeki prevalansı net olmamakla birlikte 80-300/100.000 arasındadır (11). Hastalık prevalansı Akdeniz ülkeleri, İran ve Japonya'da diğer ülkelere oranla daha yüksek olup bu ülkelerde prevalansın yüksek olması coğrafik bir dağılımı çağırılmaktadır. Hastalığın bu çarpıcı coğrafik dağılımı tarihi ipek yolu üzerindeki ülke dağılımını anımsatmaktadır (ipek yolu hastalığı) (12, 11). Kuzey Avrupa'da 1/300.000, Japonya'da 1/10.000, ABD ve Batı Avrupa'da ise daha seyrek görülmektedir (5). Türkiye'de tüm ülkeyi temsil eden net bir prevalans bilinmemesine karşın, yapılan çeşitli bölgesel çalışmalarda BH prevalansı İstanbul ili Silivri ilçesi Fener salk ocağı ve 7 köyünde erişkin toplumda 8/10.000, Ordu ili Fatsa ilçesi Çama nahiyesi ve 13 köyünde ise 37/10.000 olarak bulunmuştur (13). Ankara Üniversitesi'nce Park Salk Ocağı bölgesinde 10 yaş üzeri nüfusta yapılan çalışmada BH prevalansı 11/10.000 olarak bulunmuştur (14). Çukurova bölgesinde

yapılan bir di er bölge çalı masında ise prevalans 4.09/10.000 olarak bulunmu tur (15).

1.4. ETYOPATOGENEZ

Hastalı ın etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, pestisitler gibi bazı kimyasalları içeren çevresel faktörler, genetik faktörler, Herpes Simplex Virus tip I ve Streptokoklar gibi infeksiyöz ajanlar, damar endotel patolojileri, hormonlar, pıhtıla ma faktörleri ve immun disregülasyon veya bu faktörler arasındaki ili ki üzerinde durulmaktadır. Fakat üzerinde en çok durulan hipotez, BH'nin viral, bakteriyel veya di er bir antijen ile tetiklenen ve genetik olarak predispozisyon gösteren ki ilerde ortaya çıkan multisistemik bir hastalık oldu udur (16- 18).

1.4.1. Behçet Hastalı ı ve Genetik

Behçet Hastalı ında belirgin bir genetik geçi yoktur. Bazı ailelerde birden fazla bireyde BH görüldü ü halde, belirgin bir ailesel özellik söz konusu de ildir.

Japonya'da yapılan bir çalı mada ailevi vakaların oranı %5 bulunmu tur. srail'de yapılan bir çalı mada ise hastaların %12'sinin birinci derece akrabalarında da BH oldu u gözlenmi tir (19). Türkiye'de ise BH olan ve klinik seyri birbirine benzeyen monozigotik bir ikiz çift bildirilmi tir (19). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Merkezinde izlenen 2147 Behçet hastası arasında %7. 3 oranında aile anamnezi saptanmı tır (17).

Bununla birlikte BH'de üphelenilen genetik predispozisyona kar ın hiçbir klasik Mendelyan tipi tutarlı kalıtım paterni bulunamamı tır. Karde lerde görülme oranı Türk hastalarda %4,2 olarak bulunmu tur. Kone-Paut ve arkadaş ları ise daha yüksek bir oran (%10) bulmu lardır (12).

Majör histokompatibilite (MHC) genlerinden bazılarının BH'ye yakalanma riskini arttırdı ı yönünde veriler elde edilmeye ba lanmı tır (19). MHC, human leukocyte antigen (HLA) olarak da adlandırılan ve 6. kromozomun kısa kolunda bulunan bir bölgedir. Bu bölgede bulunan ve birbiriyle yakın ili ki gösteren genler, antijenlerin immunolojik olarak tanınması ve di er immunolojik i levlerde görev alan moleküllerin kodlanmasını sa lar. Kısaca T hücrelerine antijen sunumundan sorumludur (20). BH'nin özel HLA-B alellerinden HLA-B51 ile ili kili oldu u ilk kez 1982'de Ohno ve arkadaş ları, 1992'de Mizuki tarafından bildirilmi tir (17). HLA-B51 fenotipi ile nötrofil fonksiyonlarında bozulmanın ili kili oldu u

bildirilmi tir. HLA-B51 transgenik farelerde nötrofiller a ırı reaktiftir ve süperoksit üretimleri artmış tir. Benzer bulgular, Behçet hastalarının nötrofillerinde de gösterilmi tir (2). Ara tırmaların sonuçlarında HLA-B51 pozitif olan grupta özellikle HLA-B5101 aleli ile yüksek oranda birliktelik görülmü tür. Japon HLA-B51 pozitif Behçet Hastalarında HLA-B5101 ve HLA-B5102 sıklı ı sırasıyla %98.1-%1.9 olarak bulunmu tur. Sa lıklı kontrollerde ise HLA-B5101 aleli %98, HLA-B5102 aleli ise %2 oranında bulunmu olup Behçet Hastaları ile anlamlı bir farklılık göstermemi tir (17).

Hastalı ı daha a ır seyredenler ve üveiti olanlarda HLA-B51'in daha sık görüldü ü iddia edilmektedir. Yunanistan'da yapılan bir çalı mada B-5101 alelinin genç ya ta hastalık ba langıcına yatkınlı a sebep oldu u ve erkeklerde daha sık görüldü ü bildirilmi tir (17). Aynı çalı mada B-5101 alelinin eritema nodozum ile üveite predispozisyon yarattı ı tespit edilmi tir (19). Almanya'da yapılan bir çalı mada HLA-B5 antijeni ta ıyan Behçet hastalarında tromboz ve yüzeysel tromboflebitin daha sık görüldü ü, körlükle sonuçlanan sık üveit atakları oldu u bildirilmi tir. Lehner ve arkadaş ları göz ve nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarının ço unda HLA-B51'in pozitif oldu unu göstermi lerdir. Bununla birlikte özellikle ngiliz ve Kuzey Amerika'lı Behçet hastalarında HLA-B51 ile ba langıç ya ı, cinsiyet, göz tutulumu, artrit ve tromboflebit arasında önemli ili ki saptanamamı tir (19).

Son yıllarda BH'den sorumlu genin yalnız HLA-B51 olmayıp, HLA-B lokusuna yakın ba ka genlerin de sorumlu olabilece i ve bu genlerin TNF, HLA-B ve HLA-C genleri arasında bulundu u dü ünülmektedir (11). Özellikle yapılan yeni çalı malarda major histocompatibility complex class I chain-related gene A (MICA) geninin antijen sunumu ve T hücrelerini tanıma gibi önemli immunolojik fonksiyonlarıyla direkt BH geli iminden sorumlu olabilece i bildirilmi tir (17, 21).

HLA-B51'in BH'nin görüldü ü toplumlardaki prevalansı %10-20 arasındadır. Buna kar ın BH'nin bu toplumlardaki prevalansı 1:10.000 düzeyindedir. Bu fark genetik faktörlerin ya da en azından HLA-B51'in tek ba ına BH patogenezi ni açıklayamayacı ını, etyopatogenezi de çevresel faktörlerin ya da ba ka genlerinde rolü olabilece ini dü ündürmektedir (17).

Faktör V Leiden mutasyonunun bulunması ile MHC dı ında birtakım genetik faktörlerin de BH'nin morbiditesinden sorumlu olabilece i anla ılmı tır. Bu mutasyon; 1994 yılında Hollanda'nın Leiden ehrinde 1.kromozomda yer alan faktör V geninde bir nokta mutasyon olarak saptanmı tır. Daha sonra pıhtıla ma sisteminin en yaygın herediter bozuklu u olarak tanınmı tır. Bu durum sistemik venöz tromboz için bir risk faktörü olup BH ile ili kilidir. Bilindi i gibi Behçet hastalarının %40 kadarında venöz tromboz geli mektedir (22).

1.4.2. Mikrobiyolojik Ajanlar ve Behçet Hastalı ı

Behçet Hastalı ında mikrobial patojenler hastalı ı tetikleyici veya ba latıcı olabilirler. Prof. Dr. Hulusi Behçet de hastalı ın etyolojisinin viral oldu unu dile getirmi tir (12). Yapılan çalı malar sonucunda elde edilen bulgular da bunu desteklemektedir. öyleki; BH'nin a ız ve genital bulgularının Herpes grubu virüslerin lezyonlarına benzemesi, bazı Behçet hastalarının de i ik biyopsi örneklerinde elektron mikroskopik olarak virüs benzeri partiküller ve tübüloretiküler yapılar görülmesi, Behçetli hasta serumlarında HSV Tip I'e kar ı artmı antikor titresini ve periferik kan lenfositlerinde HSV Tip I genomunun varlı ı viral DNA hibridizasyon yöntemi ile ve PCR (polymerase chain reaction) yöntemi ile tespit edilmesidir (2, 12, 23). Behçetli hastaların salyalarında genital ve G S ülserlerinde PCR yöntemiyle HSV Tip I'in 289-bp genomu gösterilmi tir fakat oral ülserlerde bu gösterilmemi tir (12, 23).

Behçet Hastalı ının etyopatogenezinde streptokok antijenleriyle de ili ki kurulmu tur (23). Behçet hastalarının daha sık streptokoksik tonsillit geçirdi i, di tedavileri esnasında hastalı ın aktive oldu u ve oral aftlardan streptokokların izole edildi i bilinmektedir. Streptokokus sangius gibi bazı türlere kar ı daha belirgin olmak üzere, Behçetli hasta serumlarında streptokoklara kar ı antikor olu umu kontrollerden daha yüksek bulunmu tur. Streptokok antijenleri ile yapılan deri testlerine normal kontrollerden daha abartılı yanıt geli ti i ve bazı Behçet olgularında bu test sonrası klinik bulgularda alevlenme gözlenmi tir (2). Behçetli hastaların lenfositlerinin streptokokal antijenlerle inkübe edilmesi sonucu bu lenfositlerden nötrofil fonksiyonlarını uyaran lenfokinler salındı ı gösterilmi tir (23). Haznedaro lu ve ark. (24) yapmı oldu u bir çalı mada 3 haftada bir yapılan 1.2

milyon ünite Benzatin Penisilin G'nin özellikle mukokütanöz ve artritli hastaların epizotlarını azalttı ve remisyon sürelerini uzattı bildirilmiştir.

Ayrıca Parvo virus B19, Helicobakter pylori, Borrelia burgdorferi, human HSV 6, hepatit A,B,C ve E'de hastalığın nedenleri arasında olduğu düşünülmektedir (16). Genetik yatkınlığı olan bireylerde, immünoregülatuar bir defektin olduğu ve bu defektin enfeksiyöz ajanlar tarafından tetiklendiği bildirilmektedir (3).

Behçet hastalarında yapılan PPD testinin normal popülasyona göre daha yüksek oranda pozitif olduğu saptanmıştır. Behçet hastalarının serumlarında ELISA yöntemiyle anti-ppd antikorunun normal popülasyona göre (%48.9'a karşı %13.9) yüksek oranda pozitif olduğu bildirilmiştir (2).

1.4.3. Isı Şoku Proteinleri (Heat Shock Protein)

Isı şoku proteinleri (HSP) başta ısı olmak üzere hipoksi, viral enfeksiyonlar, alkol ve toksik metaller, UV-B gibi çeşitli çevresel stresler karşısında tüm canlı hücreler tarafından sentezlenen bir grup proteinin ortak adıdır (25). Isı şoku proteinleri, stres esnasında hücrelerde meydana gelen protein denaturasyonuna karşı koruyucu işlev görürler ve farklı türler arasında benzerlik gösterirler (2, 25).

T hücre antijen reseptörleri (TCR) lenfositler, birinci basamak savunmada önemlidir. Bunlar Th-1 ve Th-2 cevabın regülasyonunda T hücrelerinin tanınmasına izin verir. HSP, T lenfosit ve CD4 olarak bilinen hücreleri MHC I veya II ile kili stimülasyona ihtiyaç duymadan kendi kendine aktive eder (16). Behçet Hastalığı etiopatogenezinde insan ve mikrobiyolojik ajanların HSP'leri arasındaki benzerliğin otoimmün yanıtı yol açtığı düşünülmektedir. Bu yanıt hem antikor yapımı ile hem de proteinleri tanıyan sitotoksik T lenfositler aracılığıyla olmaktadır (26). BH etiopatogenezinde bakteri ve virüs kaynaklı 60 ve 65 kDa'lık HSP'ler önemli rol oynar (2, 27).

Lehner ve arkadaşları HSP 65 ile immünize tav an serumunda farklı streptokok suşları ile immünblot analizlerde çapraz reaksiyon veren bantlar göstermişlerdir. Bu çalışmada BH olan olguların serumlarında, hem insan HSP 65 hem de streptokok suşlarına karşı 65-70 kDa dolaylarında bantlar saptanmıştır. Aynı çalışmada, BH olan olgularda, HSP 65'in 111-25, 154-172 ve 311-26 aminoasitleri arasındaki peptidlere karşı IgG ve IgA antikor yanıtı olduğu gösterilmiştir (26).

Ergun ve ark. (25) tarafından yapılan bir çalışmada Behçet hastalarının mukokutanöz ülserler ve eritema nodosum gibi aktif deri lezyonlarının epidermal bölgelerinde bol miktarda HSP 60/65 salınımının olduğu gösterilmiştir.

Ülkemizde Taç ve ark. (28) nörobeçetli hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) HSP 65'e karşı lokal hümmoral yanıt olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, Behçetli olgularda T hücre yanıtının da 111–125, 154–172 ve 311–26 arasındaki peptidlerde yoğunlaştığı saptanmıştır.

$\alpha\beta$ -Crystallin, vertebralaların göz lensinde, iskelet kasında ve böbrek epitel hücrelerinde mevcut olup HSP' inine benzeyen stres bağımlı immunodominant bir antijendir. Santral sinir sisteminde (SSS) bulunan glial hücrelerden stres ile uyarılan $\alpha\beta$ crystallin salınımı gösterilmiştir. Nörobeçet hastalarının serumlarında $\alpha\beta$ crystalline karşı oluşan IgG ve M cevabının noninflamatuvar santral sinir sistemi hastalığı bulunan hastalardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. $\alpha\beta$ - Crystallin'in Ig G antikör cevabının, BOS'da vasküler hastalık olmaktan ziyade parankim tutulumunda daha belirgin olduğu gösterilmiştir (2, 29).

1.4.4. Behçet Hastalığının İmmünolojisi

Behçet Hastalığının patogeneğinde immünolojik mekanizmaların oldukça önemli bir yeri vardır. Başlangıçta düşünüldüğü gibi BH bir otoimmün hastalık değildir, fakat hastalık belirtileri ve bulgularından, immün mekanizmalarla tetiklenen inflamasyon sorumludur (30).

Behçet Hastalığında bugüne kadar hücrenel ve hümmoral ümmünitede çeşitli fenotipik ve fonksiyonel bozukluklar tanımlanmıştır (30). Bunların özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde Herpes virusları ve bazı streptokok suşları bağıta olmak üzere çeşitli çevresel faktörlere bağılı olarak gelişen immünolojik fonksiyon bozuklukları ekinde olduğu düşünülmektedir (25).

1.4.4.1. Hücrenel İmmünite

Behçet hastalarında hem polimorflar hem de mononükleerler yapısal ve sayısal olarak incelenmiş ve normallere göre bazı değişiklikler tespit edilmiştir. Hastaların aktif döneminde periferik kan T hücrelerinin sayısal kontrollerden anlamlı derecede azalmış olduğu bulunmuştur. T hücre alt gruplarını inceleyen çalışmalarda ise CD4+ T hücrelerinde hafif bir azalma ile birlikte CD8+ hücrelerde artış saptanmıştır (30, 31). Behçet hastalarında fonksiyonel T hücre değişiklikleri de

olabilir. T hücre grubu içinde CD4+/CD45RA+ hücrelerin sayıca azaldı (Supresör-inducer hücre), CD4+/CD29+ hücrelerin ise (Helper-inducer hücre) sayıca arttı (2). Bunların sonucu olarak CD4/CD8 oranında normale göre hafif bir azalma söz konusudur (31). Hastaların kortizon veya talidomid tedavileri süresince klinik remisyon evresinde CD4/CD8 oranının arttı (2) bildirilmiştir (32).

Behçet Hastalığında $\gamma\delta$ TCR-1 taşıyan T lenfositlerin artması ve bunların artması oranda Th-1 sitokinlerden TNF, TNF, γ L-2, IL-8 ürettikleri gösterilmiştir (2, 33, 34).

Behçet hastalarında CD16 veya CD56 pozitif naturel killer (NK) hücrelerin artması oldu fakat K562 sitotoksitesi ile de erlendirilen fonksiyonel NK aktivitenin azaldığı bulunmuştur (12). Bu durum CD16 ve CD56 taşıyan NK hücreler dışında pek çok hücrede de pozitif olmasından kaynaklanmaktadır (2). CD16 ve CD56'yı birlikte taşıyan hücre sayısı (doğru olarak NK hücresi) de erlendirildiğinde, BH'de sayısal artma bulunmamaktadır (2).

1.4.4.2.Hümmoral mmünite

Behçet Hastalığında B hücrelerinde sayısal de i iklik olmamakla birlikte aktif vakalarda spontan olarak immünglobülin salgılayan hücre sayısında artı oldu (2) bildirilmiştir (30). Genel olarak otoimmün hastalarda arttı bilinen CD5+/CD19+ hücre sayısı ise Behçet hastalarında artmamıştır (30). Ancak bu hücre grubu içinde bulunan CD45RO+ hücreler de erlendirildiğinde, B hücrelerinin toplam sayısı de i memekle birlikte CD45RO+ hücrelerin arttı bulunmuştur (31). Behçet hastalarında ağız mukozası hücrelerine karşı antikorların yanı sıra antinökleer antikor, düz kas hücresi antikor, antikardiyolipin antikorları, antinötrofil stoplazması antikorları, anti-endotel hücresi antikorlarının sıklıkla kontrollere oranla artması oldu (2) bildirilmiştir (30). Özellikle antikardiyolipin antikorları, antinötrofil sitoplazması antikorları antiendotel hücresi antikorlarının BH'de görülen trombotik oklüzyonlarla ve vaskülit patogenezi ile ilişkili tartışılmı sa da genellikle bu antikorların hastalık aktivitesini yansıttığı ve doku hasarına sekonder olarak geli tti i dü ünülmektedir (30). Hastalığın en sık görülen bulgularının mukozalarda olması sebebiyle IgA sistemi özellikle incelenmiştir. Serumda IgA konsantrasyonu artmakla beraber, tükürükte IgA azalmıştır (30).

1.4.4.3. Nötrofil Fonksiyonları

Nötrofiller immün cevabın başlangıcında çok önemli role sahip ve invitro yarı ömürleri çok kısa olan matür immün hücrelerdir (25, 35). Kemotaktik uyarılara karşı nötrofil cevabı hızlıdır ve yabancı cisimleri fagosite ettikten sonra oksidatif ve nonoksidatif yolları kullanarak bunları elimine ederler. Bu basamakların herhangi birinde ortaya çıkan defekt immün sistemde bozulmuş bir cevaba yol açar (36).

Behçet Hastalığında artmış kemotaksis ve adhezyon ile süperoksit dismutaz seviyelerinde yükselme ve süperoksit temizleyici aktivitesinde azalma eklinde nötrofil fonksiyon defektleri olur (35). Behçet hastalığında nötrofillerdeki bu fonksiyon defektlerinin sebebi tam olarak bilinmemektedir (36). Püstüller, folikülit, Paterji reaksiyonu ve hipopiyon gibi BH'nin tipik lezyonlarında belirgin bir nötrofil infiltrasyonu vardır (25).

Nötrofillerin formil 12-miristat 13-asetat (PMA) ile uyarılması Behçet hastaları ve kontrollerde eşit oranda süperoksit oluşumuna yol açarken, N-formil-metionil-lösil-fenilalanin (FMLP) uyarısı Behçet hastalarında kontrollerden daha fazla süperoksit üretimine neden olmaktadır (30).

Behçet hastalarının deri lezyonlarında nötrofil kemotaksisi artmıştır. Lenfositler nötrofil hiperfonksiyonuna yol açan major faktördür. Lökosit adezyon molekülleri (L-selectin, mac-1 and CD44) periferik lökositlerden salınır ve birbirini izleyen lökosit kemotaksisi ve adezyon kaskadını presipite edebilir (27). Lökositler kemotaksisi genel olarak hızlandırır ve T lenfositler bir parça rol oynayabilir (27).

1.4.4.4. Monosit Fonksiyonları

Behçet Hastalığında inflamasyonda rol oynayan diğer önemli bir hücre grubu da monositlerdir. Yapılan bir çalışmada monositlerde de adhezyon moleküllerinden CD11a, CD11b ve CD18 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (2). Yine monosit yüzeyinde CD14 molekülü ile bunun suda çözünür formu sCD14'ün hasta serumlarında önemli derecede arttığı tespit edilmiştir (2).

Behçetli hastalardaki monosit aktivasyonu ile ilgili en önemli bulgu ise bu monositlerin kültür sıvısının nötrofil endotel yapışmasını artırmasıdır (2).

Behçetli hastalardan elde edilen monositler uyarılmadan veya PMA ve lipopolisakkarit (LPS) ile uyarıldıktan sonra elde edilen kültür süpernatantı nötrofil

endotel üzerine eklendi inde normal nötrofillerin endotel üzerine yapması artmaktadır (37).

1.4.4.5. Sitokinler ve Diğer Mediatörler

Behçet hastalarının serumlarında TNF , IFN- γ , IL-1, IL1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 gibi sitokinlerin ve sCD23, sCD8, sCD14, sIL2R, sTNF -R gibi soluble reseptör düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu sitokinlerin çoğu Th1 tipi sitokinlerdir ve BH’de genel olarak Th1 ili kili sitokinlerin arttığı bilinmektedir (2, 30).

Aktif dönemdeki BH’ nın seyrinde IL2R taşıyan T hücre sayısı ve yüksek afiniteli IL-2R ekspresyonu dü mekte, inaktif dönemde de hücre yüzeyinde IL2R ekspresyonundaki azalma sürmektedir. Buna kar ılıklı sIL2R düzeyi ise hem remisyondaki hem de aktif dönemdeki Behçet hastalarında, normal kontrollere göre daha yüksektir (30).

Progresif SSS tutulumu olan hastaların BOS’ unda IL- 6 konsantrasyonunun belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir (30).

Turan ve ark. (38) tarafından yapılan bir çalı mada plazma IL- 12 seviyesi yaklaşık %14 hastada yüksek bulunmu ve IL- 12 artımının klinik alevlenme ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Soluble Tümör Nekroz Faktörü Reseptörü-75 (STNFR-75) düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında da kuvvetli ili ki bulunmu tur.

1.4.5. Endotel Fonksiyon Bozuklu u

Behçet hastalığı nda temel patoloji vaskülit olduğu için endotel disfonksiyonu ve/veya hasarının hastalığın fizyopatolojisinde önemli rolü olduğu düşünölmektedir. Hastalığın çok çe itli klinik bulgularının mevcudiyeti de, temel olayın vaskülit olması ile ilgilidir. Vaskülit esasta endotel harabiyeti ve endotel fonksiyon bozukluklarına sekonder olarak geli maktadır. BH, tüm tip ve boyutlardaki kan damarlarını tutabilmekle beraber olguların yaklaşık %35-45’inde venöz ve/veya arterial trombozlar, varisler, yüzeysel tromboflebit ve anevrizma gelişimi ekinde vasküler lezyonlar mevcuttur (12, 39).

Behçet hastalarından özellikle tromboz hikâyesi olanlarda endotel hücrelerine kar ılıklı an anti-endotel hücre antikor (AECA) miktarı yüksek bulunmu tur (26, 40, 41). Endotel hasarına sekonder olarak geli tii düşünölen bu antikorlar endotelial hücrelerin sitokin üretimini aktive ederek etki gösterirler (42). Direkt olarak

hasarlanmı vasküler endotelden salgılanan serum endotelin seviyesi aktif Behçet hastalarında artmı olup hastalı ın aktivitesi ile koroledir (27).

Ba ka bir çalı mada ise dü ük dansiteli lipoproteine kar ı olu an antikorların patogeneizde önemli oldu u ve endotelial disfonksiyon yaptı ı bildirilmi tir (23). Ba ka bir çalı mada ise Tromboksan B2'nin arttı ı 6-ketoprostaglandin F1 'nın azaldı ı bildirilmi olup bu durum endotel hasarının kanıtı olarak gösterilmi tir (39).

Büyük damar tutulumu olan hastalarda tromboza e ilimin nedenini ara tırmaya yönelik çalı malarda faktör-VIII ili kili antijen düzeylerinin yüksek bulunması ve damar duvarında prostasiklin düzeyinin dü ük bulunması da, endotel hücre disfonksiyonunun di er kanıtlarıdır (12, 26). Endotelin önemli fonksiyonlarından biri olan fibrinolizisin de Behçet hastalarında kısmen bozuk oldu u bildirilmi tir. Endotel disfonksiyonu konusundaki genel görü ; primer olmadı ı ve endotelin nötrofillerce zedelenmesi sonucunda ortaya çıktı ı eklindedir (11).

Trombomodulin(TM) endotelden salınan bir trombin reseptörü olup endotel hücrelerindeki zedelenmeyi gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir. Behçet hastalarında plazma konsantrasyonunun arttı ı, hastalı ın aktif dönemlerinde bu artı ın daha belirgin oldu u gösterilmi tir ki bu durum daha ziyade endotel hasarı ile ili kilidir (43).

Behçet hastalı ında tromboz olu umuna yatkınlık sa ladı ı öne sürülen bir di er faktör aktif dönemde serum düzeyi yükselen, aterojenik ve trombojenik bir faktör olan Lipoprotein a' dır (23).

Endotel hasarını takiben aktive olan koagülasyon kaskadı, klinikte henüz okluziv süreç olu madan bazı molekül belirleyicilerinin (trombin-AT III kompleksi: TAT, protrombin fragmanı 1 ve 2: PF1,2 ve plazmin antiplazmin kompleksi: PAP) olu umuna yol açar. Endotel trombosit etkile iminde doku tipi plazminojen aktivatörü (TPA), ürokinaza benzer plazminojen aktivatörü (U-PA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü(PAI) gibi fibrinolitik parametrelerde etkilenir. Behçet Hastalarında plazma TM, TAT, PAP ve PF1, 2 konsantrasyonları normal kontrollere göre yüksek bulunmu tur (44).

Nitrik oksit (NO) endotel hücrelerinde olu an damar düz kaslarına etki ederek vazodilatasyona neden olan uyarıcı bir moleküldür. Özellikle vaskülitlerde serum

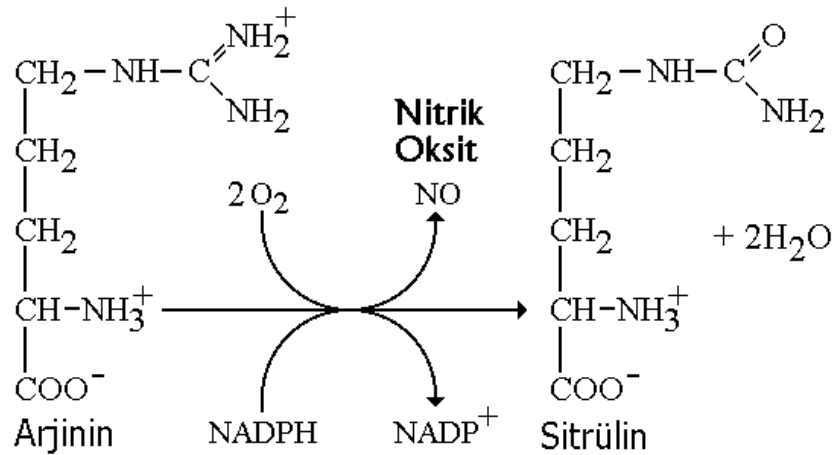
Nitrikoksit düzeyleri artmaktadır. Aktif Behçet hastalarında NO seviyesinin yüksek bulunması nedeniyle BH'deki vaskülit patogenezinde rol oynadı ı öne sürülmü tür (45).

1.4.5.1. Nitrik Oksit

Nitrik oksit, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üzerinden etki gösteren potent bir periferik vasküler düz kas gev etici olarak 1979'da tanımlanmıştır (46, 47). NO, hem hücre içi hem de hücre dışı nda düzenleyici i lev gören küçük, reaktif bir serbest radikal moleküldür.

Nitrik oksit, molekül a ırlı ı 30 gram olup gaz tabiyatındadır. Yarı ömrü, 2–5 saniye olup parakrin ve otokoid olarak fonksiyon görmek üzere hücre zarından serbestçe geçen bir nörotransmitterdir. Birçok hücresel i lem; endotel, trombosit, vasküler düz kas hücreleri, nöronlar ve di er NO üreten hücrelerden salınan NO tarafından düzenlenmektedir. Ba ı ıklık sisteminin düzenlenmesine katkı sa lar ve bu etki birçok önemli sistemik ve lokal olaydaki gibi patojen ve tümöral hücrelere kar ı sitotoksitate ile olur. NO'nun bu direkt etkilerinin yanında, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve kollajen sentezini engelledi i de gösterilmiştir (48, 49). Özellikle dola ım sistemi açısından NO'nun vazodilatatör etki gösterdi i, bölgesel kan akımını ve sistemik kan basıncını düzenledi i, endotele yönelik olarak da ateroskleroza önleyici etki yaptı ı bilinmektedir (50, 51).

Vücutta birçok dokuda NO sentezlenmektedir. NO, endojen L-arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) enzim sistemi tarafından sentezlenir. Arjininin NOS aracılı ıyla parçalanması sonucunda NO ve sitrülün olu umu ekil 1'de gösterilmiştir.



ekil 1. Arjininin NOS aracılı ıyla parçalanması (52).

lev sonrasında NO hızlı ve kararlı bir şekilde okside edilerek inaktif bileşikler olan nitrit ve nitrat gibi son ürünlere dönüşür.

1.4.5.1.1. Nitrik Oksit Nasıl ve Nereden Üretilmektedir

NO çeşitli mekanizmalarla üretilmektedir (52).

1. NO sentezi damarlarda başlıca “shear stress” ile tetiklenir. Bu fenomen, kalbin her sistolde kanı damarlara göndermesi sonucu damar endotel yüzeyinde oluşan mekanik etki (sürtünme) olarak ifade edilebilir. Endotel hücreleri bu mekanik etki ile birlikte dışarıya zorlanırken hücre iskeleti aracılığıyla hücre içine sinyaller gönderir. Bunun sonucunda protein kinaz B aktive edilerek endotelial nitrik oksit sentazı (eNOS) fosforile eder. Fosforilasyon, bu enzimin aktivasyonuna neden olur. Sonuçta, endotel hücresinden mütemadiyen NO üretilip salıverilir. Damar endotelinden NO üretimine neden olan en önemli fizyolojik stimulus bu fenomendir (“shear stress”). İlginciler olarak bu şekilde NO üretimi için Ca^{+2} 'a gerek yoktur, eNOS'un fosforile edilerek aktive edilmesi yeterlidir.

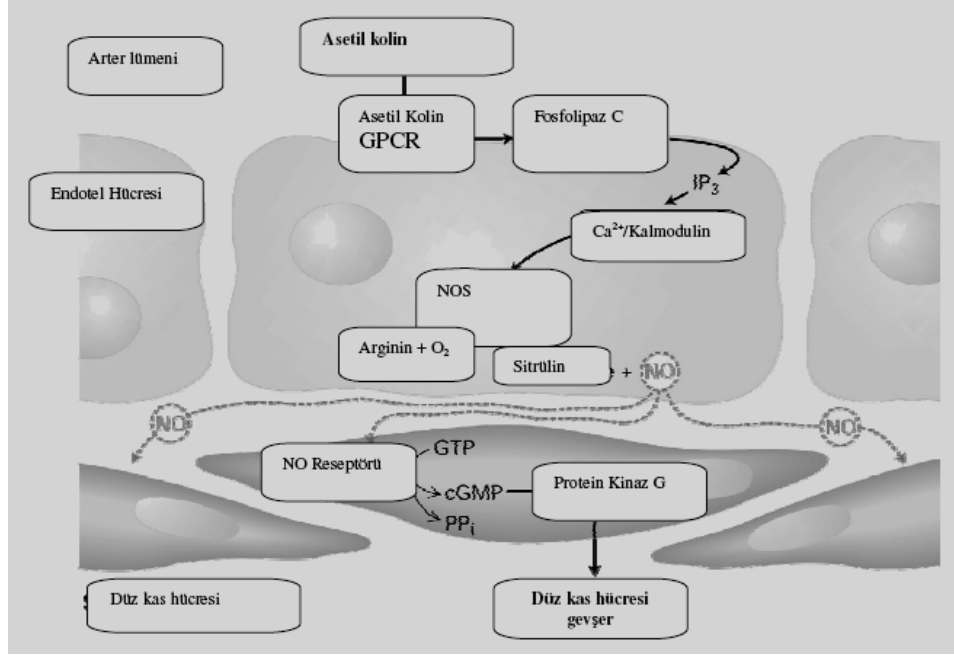
2. Diğer taraftan hücre içi Ca^{+2} düzeylerini artıran bileşikler (asetilkolin, histamin, bradikinin, trombin, glutamat, P maddesi, serotonin, noradrenalin, tromboksan A2, endotelin-1, ATP, anjiyotensin-II, vd.) de vasküler endotelyumda kalsiyuma bağımlı bir enzim olan eNOS enzimini aktive eder.

Asetilkolin, endotel hücre yüzeyinde bulunan G-reseptörüne bağımlı olarak G-reseptöründe yapısal değişiklik meydana gelir ve fosfolipaz C aktiflenir. Aktiflenen fosfolipaz-C, fosfatidilinozitolbifosfatı (PIP2) inositoltrifosfatı (IP3) dönüştürür. Sitoplazmada IP3 seviyesinin artışı endoplazmik retikulumda depolanan Ca^{+2} 'un sitoplazmaya geçişini tetikler. Sitozolda oluşan Ca^{+2} /kalkmodulin kompleksinin NOS'u aktiflemesi sonucu L-arjinin ve O_2 'den, sitrülün ve NO sentezlenir (ekil 2) (47, 53, 54).

Endotel hücresinden salınan NO, düz kas hücrelerine difüzyon ile geçer. Kas hücresi içerisinde artan NO konsantrasyonu, cGMP artışını tetikleyerek protein kinaz G'yi aktive eder, hücre içi Ca^{+2} seviyesi azalır ve kas hücresi gevşer (47, 53, 54).

3. NO, nitrejik nöronlarda, epitel hücrelerinde ve çizgili kaslarda kalsiyuma bağımlı bir şekilde nöronal NOS'tan üretilip salıverilir.

4. NO, ayrıca immünolojik olaylar sonucu Ca^{+2} 'dan bağımsız olarak immün sistem hücreleri tarafından da üretilir ve bu hücrelerin selektif olmayan sitotoksik etkilerine aracılık eder.



ekil 2. NO sentezi ve etki mekanizması (47, 53, 54).

5. Ağızdaki bakteriyel flora tükrükte bulunan nitratı nitrite ve daha sonra nitrik okside dönüştürebilir. Diğer taraftan tükrükteki nitritin yutulması mideye geçmesi sonucu midenin asid ortamının etkisiyle NO açığa çıkar. Ayrıca iskemik ve hipoksik arterlerde hücre içi pH'nın aside düşmesi yine nitriti NO'ye çevirebilir.

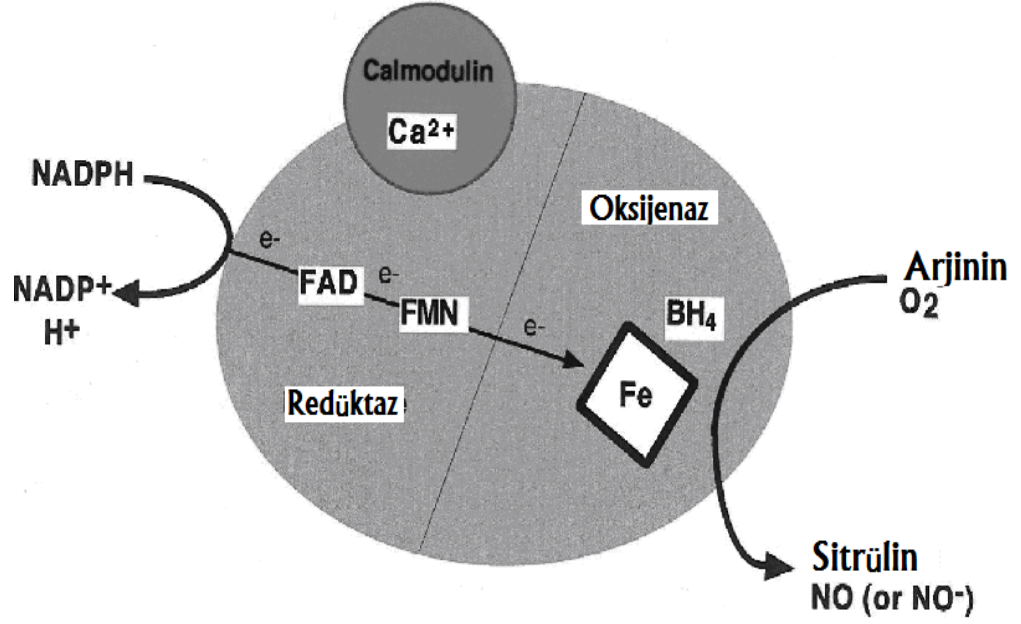
6. Nitrik oksid, non-enzimatik olarak ultraviyole ışığı etkisiyle hücre içi depolarından da salıverilebilir. Bunun fizyolojik önemi henüz bilinmemektedir.

1.4.5.1.2. Nitrik Oksit Sentaz Enzimleri

İlk olarak 1989 yılında tanımlanmalarını takiben, 1991–1994 yıllarında major izoformları ve 1998–1999 yıllarında ise NOS kristal yapıları belirlenmiştir (55).

NOS enzimi L-arginin amino asidinden guanido grubunun hidroksilasyonu ile NO ve L-sitrülin sentezini katalizlemektedir. Reaksiyonda 5,6,7,8-tetrahidrobiopterin (BH4), flavin adenid dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN) ve demir protoporfirin IX (hem) kofaktör olarak kullanılmakta ve sonuçta NO, L-sitrülin ve nikotin amid adenin dinükleotid okside form (NADP) oluşmaktadır (55). Nikotin

amid adenin dinükleotid redükte formu (NADPH) tarafından ortama verilen elektronlar redoks taşıyıcıları FAD ve FMN tarafından oksijenaz bölgesine taşınmakta ve burada Fe ve BH₄ ile etkileşime girerek L-arjinin ve oksijenden NO ve sitrülün oluşumunu katalizlemektedir (ekil 3) (55, 56).



ekil 3. NOS'un kofaktörleri ve katalizlediği reaksiyonlar (55, 56).

Nitrik oksit sentaz enzimleri aktif haldeyken 134 kDa'lık iki monomerden oluşan dimerik yapıdadır. N-terminal oksijenaz bölgesinde hem, BH₄ ve L-arjinin bağlanma bölgeleri bulunmakta, C terminal redüktaz bölgesinde ise FAD, FMN ve NADPH için bağlanma bölgeleri bulunmaktadır. Bu iki bölge Ca²⁺/kalmmodulin tanıma sahası ile birbirine bağlanmıştır (55). Redüktaz bölgesi, flavinlerden oksijenaz bölgesine bağlı 'hem' grubuna elektron transfer eder. Enzimin dimerik hale gelmesi hem molekülünün bağlanması ile yapılır; 'hem'in yokluğunda enzim monomer halde kalır. Dimerik halde enzime BH₄ bağlanabilir ve dimeri kararlı hale getirir, kararlı hale geçiş aynı zamanda çinko iyonları ile de sağlanır. eNOS dimerinin fonksiyonel aktivitesi BH₄ moleküllerinin bağlanma sayısına bağlıdır. BH₄ bağlanmaması bir eNOS dimeri süperoksit anyonu (O₂⁻) üretmeye elverişlidir, BH₄ molekülünün birinin bağlanması, eNOS dimerinin NO ve O₂⁻'nin her ikisini üretme elverişliliği ile sonuçlanır. Yüksek seviyede BH₄ varlığı ise doymuş bir dimer oluşturarak yalnızca NO sentezleyen bir enzim oluşmasını sağlar (57). Hücre içi artan Ca seviyeleri kalsiyum/kalmmodulin kompleksinin oluşumuna yol açar ve bu

kompleks kaveolinle yer de i tirerek, NOS enzimidaki kalmodulin bölgesine ba lanır ve enzimi aktifle tirir (57).

Vücutta yaygın olarak bulunan ve çe itli fonksiyonlarda görev alan NOS enzimlerinin, üç farklı izoformu bulunmaktadır. Bu izoformlar farklı genler tarafından kodlanmakta ve her bir izoformun lokalizasyonları, düzenlenmeleri, katalitik özellikleri ve inhibitör duyarlılıkları farklıdır. nsandaki NOS enzimleri arasında %51-57'lik bir benzerlik vardır. 3 farklı NOS formu vardır;

a. Nöronal (nNOS veya NOS-1): İlk bulunan formdur. 160 kDa'lık bir polipeptiddir ve sitokrom P450 ile %36 benzerlik göstermektedir. NADPH, FAD, FMN ve kalmodulin için ba lanma bölgesi içermektedir (56, 58).

Nöronal NOS ba ta beyin, spinal kord, sempatik gangliyon gibi sinir sisteminde bulunmakla beraber, adrenal bez, uterusun epitelyal hücreleri, akci er ve mide gibi ba ka dokularda da tesbit edilmi tir (59).

Merkezi sinir sisteminde nöromodülatör olarak görev alır, ayrıca koku alma, görme, a rıyı algılama ve hafıza olu ması gibi i levlerde de rolü vardır.

Periferik sinir sisteminde ise nonadrenerjik nonkolinerjik sistemde nörotransmitter olarak görev alır. Solunum fonksiyonlarında, gastrointestinal sistem motilitesinde, tüm dokuların kan basınçlarının ve akı hızının düzenlenmesinde rol alır (60).

b. ndüklenebilir (iNOS veya NOS-2): 130 kDa'lık sitozolik bir enzimdir (61). Makrofaj, endotel hücresi, nötrofil ve düz kas hücresi gibi pek çok hücre tipinde sitokinler, endotoksin ve lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel ürünlere maruziyet sonrası indüklenir (62, 63). eNOS ve nNOS gibi aktivasyon için eksojen kalsiyum ve kalmoduline ba ımlı olmadığı için aktivitesi uzun sürer ve fazla miktarlarda NO üretimine yol açar (61, 62). Enzim indüklendi inde NO üretimi saatlerce hatta günlerce sürer (59). iNOS'un kalsiyumdan ba ımsız olması kalmoduline sıkıca ba lanması sebebiyledir (62). iNOS aracılı ıyla üretilen NO, bakteri, parazit ve tümör hücreleri üzerine sitotoksik etki yapar ve bazı DNA ve RNA virüslerinin yayılmasını önler. Bu etkilerini de, bazı enzimlerde bulunan demir gruplarını ba layarak, ço almayı sa layan ana metabolik yolları baskılayarak ve oksijenle birle ip hidrojen radikali ve antioksidanları ortaya çıkararak sa lar (60).

Makrofajlardan salınan NO, yabancı mikroorganizmalara karşı nonspesifik bir savunma yapar. Bunun yanı sıra artmış NO'nun doku tahribatı yaparak damar geçirgenliğini artırır ve septik şoktaki vazodilatasyona katkıda bulunduğundan bilinmektedir. NO sentezinin tamamen bozulması da inflamasyonu hızlandırmaktadır (58, 64).

c. Endotelial (eNOS veya NOS-3) : İlk olarak vasküler endotelial hücrelerde tanımlanmıştır. eNOS kardiyovasküler sistemde vasküler düz kas gevşemesi, damar tonusu, trombosit agregasyonunun inhibe edilmesi gibi fizyolojik olaylarda görev almaktadır (55).

eNOS ve nNOS; asetilkolin ve bradikinin gibi hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu artıran ajanlarca aktiflenir. Makrofajlar ve diğer bazı hücrelerinde bulunan iNOS ise sitokinlerce uyarılır, kalsiyum ve kalmoduline bağımlıdır ve yeni protein sentezine ihtiyaç duyar. NOS'un üzerinde NADPH, FAD, FMN ve BH4 gibi kofaktörleri ve prostetik grupları bulmak için birçok düzenleyici bölümü vardır. Hücrede eNOS esas olarak hücre membranına bağlı bulunurken nNOS sitozolde bulunur. NOS; N-metil-L-arjinin, N-nitro-L-arjinin ve N-amino-L-arjinin gibi L-arjinin analoglarınınca inhibe edilebilir (65, 66).

Vücutta NO konsantrasyonu düzenli olarak düşük seviyelerde dalgalanmalar gösterir ve eNOS ve nNOS tarafından kontrol edilir. Bu iki enzimin sentezi posttranskripsiyonel seviyede kontrol edilirken, iNOS uygun uyarı veya nükleer faktör Kappa B (NF- κ B) gibi transkripsiyonel faktörlere cevap olarak sentezlenir (67). Bu sentezi temelde tetikleyen, NF- κ B'ye cevap veren elemanların iNOS promotor gen bölgesini aktive etmesidir. iNOS, kalsiyum ve uyarıcı ajanlardan bağımsız çalışması için, aktivitesi daha uzundur. Bunlara bağlı olarak, iNOS'un ürettiği NO seviyesi, fizyolojik sınırların oldukça üstündedir. Bu durum, hücrede O₂ varlığında ileri derecede toksik olan peroksinitrit molekülünün oluşmasına neden olur. Bunun sonucunda da lipid peroksidasyonu, DNA fragmentasyonu, plazma antioksidanlarının azalması, protein hasarı ve endotelial düz kas gevşemesinin engellenmesi gibi nedenlerle hücrede hasar oluşabilir. Peroksinitrit oluşumu; O₂ ile süperoksit dismutaz (SOD) üretimi ve NO üretimi/harcanması arasındaki dengeye bağlıdır. Sonuç olarak, düşük konsantrasyondaki NO, hücrede

fonksiyonları pozitif olarak düzenlerken, yüksek konsantrasyonlarda hücre üzerinde toksik etkiler yaratabilir (67).

1.4.5.1.3. eNOS: Yapı, Fonksiyon ve Aktivasyon

Endotelial NOS; 134 kDa'lık iki benzer monomerden oluşmuş bir dimerdir ve fonksiyonel olabilmesi için dimerik formda olması gerekir (66).

Monomerlerin fonksiyonel olarak farklı olan iki kısmı vardır; katalitik bölümü ihtiva eden N-terminal oksijenaz ve NADPH, FAD ve FMN bağlama bölümlerinin bulunduğu redüktazdır. Enzimin hücre içindeki yeri net olarak belirsizdir. Golgi cisimciği, plazma membranı ve en çok da plazmalemma kaveolada bulunduğu tespit edilmiştir. Kaveolada kaveolin adlı kaplayıcı proteinle sarımsı olan eNOS inaktif haldedir. Hücre içi serbest kalsiyumun artması ile enzim bu proteinden sıyrılır ve aktif hale gelir ve serbest kalsiyum düzeyi düşene kadar aktif kalır. Aktif olan enzim ortamdaki L-arjinin, oksijen ve NADPH'dan oldukça fazla NO üretimi yapar. Her ne kadar eNOS enzimi bazal bir düzeyde üretilse de hipoksi, östrojen gibi hormonlar, yükseltgenmiş düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve mekanik güç gibi faktörler ekspresyonu artırabilir (57, 68, 69). NO sentazların üç izoformunun özellikleri tablo 1'de verilmiştir (70).

1.4.5.1.4. Nitrik Oksit Sentaz inhibitörleri

Nitrik oksit sentetaz inhibitörleri biyolojik sistemlerde NO'nin rollerini araştırmada çok faydalı olan maddelerdir. NO sentezinde L-arjinin özgül bir şekilde NO'ye dönüşmektedir. Buna karşılık çeşitli L-arjinin analogları ise L-arjinin yerine geçerek NO sentezini kompetitif bir yolla önleyebilmektedir (71-73).

N-monometil arjinin (L-NMMA) NOS inhibitörlerinin prototipidir. Her üç NOS izoformu için L-NMMA inhibitör konsantrasyonu 2-5 μ mol/l arasındadır. ADMA L-NMMA ile yaklaşık olarak aynı etkinliğe sahiptir (74-78).

Glukokortikoidler in vitro olarak iNOS'ın indüklenmesini önlerler. Ancak indüklenmiş iNOS aktivitesi üzerine etkileri yoktur (79). Bu etki spesifik ve glukokortikoidlerin bazı fizyolojik ve farmakolojik etkilerini açıklayabilir. NO'nin indüklenmesinin yol açtığı vasküler relaksasyon, vazokonstriksiyon ajanlara yanıtızlık ve cGMP'deki yükselme deksametazon ile önlenmektedir (73, 79).

Tablo 1. NO sentazın üç izoformunun özellikleri.

NO sentazın üç izoformunun özellikleri			
Özellik	Endotelial (Enos)	Nöronal (nNOS)	indüklenebilir (iNOS)
Moleküler a ırlık	135	155	130
NO'in fonksiyonu	Anti-agregan, EDRF	Nörotransmitter, nöromodülatör	Non-spesifik, konakçı defansı
Kofaktör	ba ımlı	ba ımlı	ba ımlı
Ca ²⁺ /kalmodulin			
Di er kofaktörler	ba ımlı	ba ımlı	ba ımlı
NADPH,FAD,FMN, BH ₄			
Stimülanlar	Asetilkolin, bradikinin, serotonin, ATP	Nöroeksitatuvar aminoasidler	Proinflamatuvar sitokinler
Düzenleme mekanizması	(+)Ca ²⁺ /kalmodulin protein etkile imi, (+)HSP90, (+)dimerizasyon (-) fosforilasyon	(+)Ca ²⁺ /kalmodulin protein etkile imi (+)dimerizasyon (±) fosforilasyon	(+) dimerizasyon (+) fosforilasyon
Gen ekspresyonunun Düzenlenmesi	(+) shear stress (+) proliferasyon (-) TNF (±) östrojenler	(+) östrojenler	(+) L-1 , (+) NF (+) TNF , (-) TGF (+) cAMP, (+) cGMP (+) NF B, (-) NO, (-) glukokortikoidler
Regülasyon mekanizması	Transkripsiyonel, mRNA stabilitesi	Transkripsiyonel	Transkripsiyonel, mRNA stabilitesi
Kromozom (insan)	7	12	17
Subsellüler bölge	Membran>sitozol	Sitozol	Sitozol>membran
NO salınımı	Dü ük (pM)	Dü ük (pM)	Yüksek (µM)

1.4.5.1.5. Nitrik Oksit Ölçümü

Nitrik oksit ölçümünde de i ik yöntemler kullanılmaktadır. Kemilüminesans, hemoglobin trapping yöntemi, nitrit ve nitrat tayini NO düzeylerini saptamada kullanılmaktadır. Ayrıca NOS aktivitesinin ölçümü ile de dolaylı olarak NO düzeyleri ölçülebilmektedir. Birçok ara tırmada NO'in metabolitleri olan nitrit ve nitrat miktarlarının ölçümü NO düzeyinin direkt ve objektif olarak tayininde

kullanılmaktadır. Nitrit ve nitrat, NO'in in vivo olarak son ürünleridir. Nitrit ve nitrat oranı de i kendir ve kesin olarak öngörülemez. Böylece total NO üretiminin en iyi göstergesi nitrit ve nitrat üretiminin toplamıdır (80).

1.4.5.1.6. Biyolojik Etkileri

Nitrik oksit tüm vücutta farklı etkilere sahiptir. Dü ük miktarda yapılan NO hedef hücrede ba lıca guanilat siklazın aktivesini arttırarak hedef hücreye göre fizyolojik etkiler ortaya çıkarır. NO'in vazodilatasyon, beyinde cGMP olumu, otonom sinir sistemin, non-adrenerjik ve non-kolinerjik sinirlerde sinyal üretimi üzerindeki rolleri en çok ara tırılmı olanlardır (81).

1.4.5.1.7. Sistemlere Özgül Etkiler

1.4.5.1.7.1. Kardiyovasküler Sistem ve Trombositler

n vitro olarak bir NOS inhibitörü olan L-NMMA ile yapılan çalı malarda arteriyel sistemde belirli bir damar tonusu sa layan devamlı bir NO sentezi oldu u ve ayrıca kan akımı ve basıncının düzenlenmesinde NO'nun önemli rolü oldu u gösterilmiştir (79, 82-84). Buna kar ılıklı periferik venlerdeki tonüsün kontrolünde NO'nun rolünün oldukça az olmasına ra men büyük venlerde etkili oldu u dü ünülmektedir (79). Damar tonüsüne etkili ajanlara cevapta NO'nun önemli rolü vardır (79, 82). Venöz yata ın bazal tonüsünde etkisi olmayan NO, venlerde konstrüksiyona neden olan ajanlara verilen yanıtları antagonize etmektedir (79). Vagal stümülasyonu takiben geli en vazodilatasyonda ve miyokardiyal kontraktilitede NO'nun rolü oldu u dü ünülmektedir (79). Temelde, endojen ve ekzojen NO, kom u düz kasa difüze olarak guanilat siklazın aktivasyonu yoluyla kasın relaksasyonuna ve damar tonüsünün azalmasına yol açmaktadır. NO'nun sistemik kan basıncı yanında özel vasküler yatakta da kan akımını ayarlayabildi i kabul edilmektedir. Bedarida ve ark. (82) Raynoud fenomenli olgularda NO yapımının azaldı ını bildirmi lerdir.

Kardiyovasküler sistemde NO yapımını sa layan fizyolojik uyarılar henüz tam olarak anla ılamamı tır. Ancak pulsatil kan akımı ve makaslama gerilimi en önemli iki faktör gibi görünmektedir (71, 82). Endojen NO yapımı büyük arteriollerde en fazla ve venöz yatakta en az olması bunu do rulamaktadır. NO eksikli i hipertansiyon ve ateroskleroz gibi patolojilerin geli mesinde rol oynamaktadır (71, 85).

Ara tırmalar esansiyel hipertansiyon ve vazospastik fenomenlerde NO yolu ile gerçekte en vazodilatatör tonusun kaybının en azından bu gibi patolojilerde daha önce tanımlanan vazokonstrüktör faktörler kadar önemli oldu unu dü ündürmektedir. Endojen NO'nun azalması ile rol aldı ı fizyolojik etkiler ortadan kalkmakta, hipertansiyon ve ateroskleroza yatkınlık olu maktadır. Olumsuz yönde etkilenen bu aktiviteler; renin salımının azalması, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu, prostosiklin ile birlikte trombosit agregasyonunu ve adezyonunu düzenleyici etkiler olarak sayılabilir (79, 86).

Nitrik oksit trombosit aktivasyonunun da inhibitörü oldu undan, NO olu umunun bozulması sadece vazokonstrüksiyona yatkınlık sa lamakla kalmayıp, aynı zamanda trombosit adezyonu, agregasyonu ve bunları takiben trombositlerden vazokonstrüktör maddelerin salınımı ile vazospazm daha da artmaktadır (87). NO trombosit agregasyonunu cGMP'ye ba lı mekanizmalarla inhibe etmektedir. Prostosiklin ve NO'nun trombosit agregasyonunu inhibe etme özellikleri sinerjiktir (79, 88). NO ayrıca trombositlerin kollogen fibrillerine, subendotelial matrikse ve endotel hücrelerine adezyonunu cGMP üzerinden inhibe etmektedir. Trombositlerde yapısal formda NOS enzimi bulundu u ve NO sentez edebildikleri gösterilmi tir (79). Bulgular; L-arjinin NO sentez yolunun sadece uyarılmı trombositlerde aktive oldu unu ve trombositlerde NO sentezinin trombosit agregasyonunu düzenleyen otokrin bir negatif feed-back mekanizması olarak gerçekte tirdi ini dü ündürmektedir. n vivo olarak trombosit agregasyonunun vasküler endotelden salınan NO ve trombosit kökenli NO'in ortak etkileri ile düzenleniyor olması olasıdır (72, 79).

Kardiyovasküler sistemde NO yapımı vasküler endotelin içinde bulundu u ortamdaki de i ikliklere yanıt veren bir uyum mekanizması olarak i lemektedir. Endotel NO aracılı ı ile kan akımı ve kan basıncını vasküler düz kasa etki ederek düzenlemektedir. Ayrıca NO endotel ve trombositler ve olasılıkla da di er kan hücreleri arasındaki ili kiyi düzenler ve vasküler düz kasın proliferasyonunu kontrol eder (61).

1.4.5.1.7.2. Nörolojik Sistem

Beyinde NO sentezi yaygındır fakat homojen de ildir. Serebellum ile hipotalamus ba ta olmak üzere bazı bölgelerde yo unla mı tır. Elde edilen verilere

göre NO'nun beyin gelişimi, öğrenme ve bellekte rol oynamaktadır (58). NO'nun bu fizyolojik rolleri dışında fazla yapımı durumunda serebral iskemi ve epilepsi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Sürekli olarak üretilen NO, nörodegeneratif formda NOS ekspresyon eden mikroglial hücrelerin multiple skleroz, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve A DS demansının patogeneğinde rol aldıklarına dair deliller vardır (58).

Nitrik oksit nonadrenajik-nonkolinerjik sinirlerde transmitter veya modülatör olarak etkileri vardır ve bu sinirler trakea düz kaslarında relaksasyon yaparak bronkodilatasyona yol açmaktadır (71, 73, 80, 82, 88, 89).

1.4.5.1.7.3. İmmün Sistem

Monosit makrofaj grubu hücrelerde, lenfosit ve nötrofillerde iNOS enzimi bulunması NO'nun immun yanıt ve inflamasyonda rol aldığını düşündürmektedir. NO bazı patojenlere karşı nonspesifik savunma mekanizmalarında gerekli bir komponenttir (73, 79, 90, 91). Makrofajlar tarafından fazla miktarda üretilen NO, hedef hücrelerde DNA replikasyonunun ve mitokondrial elektron transport sistemlerinin inhibisyonuna yol açar. Bu etki hücre tipine göre sitostatik veya sitolitik olabilir (85).

Nitrik oksit in vitro olarak nötrofil agregasyonunu azaltır. Ayrıca lizozomal enzim salınımını ve CD11/18'i inhibe eder. Böylece lökositlerin damar duvarına adezyonunu önler. Buna karşı NO nötrofillerin hedef hücreleri ortadan kaldırmada toksik oksijen ürünleri ile birlikte kullanıldıkları bir silahtır (79, 88, 90).

Nitrik oksit; T lenfositlerde DNA sentezini inhibe etmektedir (92). NO yapımı allograft organların rejeksiyonunda ve graft versus host hastalığında artmaktadır (71, 88).

Nitrik oksit otoimmünitede de rol oynadığını düşüren çalışmalar mevcuttur (93).

1.4.5.1.7.4. İnflamasyon

Nitrik oksit inflamasyonda önemli rolü vardır. Vazodilatasyon yaparak kan akımını artırıp ödem oluşumuna katkıda bulunur. Bazı durumlarda ise vasküler geçirgenliği azaltarak CD11/18'e engel olmak kaydıyla nötrofillerin endotele adezyonunu inhibe eder. Buna ilaveten NO, PGE2, IL-6 ve tromboksan sentezini inhibe eder ve duyuşal sinir uçlarını uyararak analjezik etki gösterebilir (71, 73).

Osteoklast i levlerini baskılayarak kemik rezorbsiyonunun endojen inhibitörü olarak hareket eder (73).

1.4.5.1.7.5. Diğer Sistemler ve Hücreler

Bazı pulmoner hastalıklarda inhalasyon yoluyla verilen NO pulmoner hipertansiyonu düzeltebilmektedir. Düşük konsantrasyonlarda verilen NO, adult respiratuar distress sendromu (ARDS) gelişimine karşı koruyucu etki gösterebilmekte ve ARDS gelişen olgularda klinik düzelme sağlayabilmektedir (71, 82, 88).

Gastrointestinal sistemde NO'nun i levleri; mukozal kan akımının düzenlenmesi, karaciğer hastalıklarında hemodinamik yanıtların, karaciğer hücre i levlerinin ve barsakta müköler tabakalarının relaksasyonunun düzenlenmesi olarak özetlenebilir (88).

Fizyolojik düzeylerdeki NO pankreasta insülin salınımını düzenleyici etki yaparken, aşırı miktarda yapılan NO adacık hücreleri üzerine toksik etki yapmaktadır (84, 93).

1.4.5.2. Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)

Asimetrik dimetilarjinin; plazmada dolaşan, idrarla atılan, hücre ve dokularda bulunan ve doğal olarak oluşan bir aminoasittir. ADMA, NOS'un endojen bir inhibitörüdür ve bu yönüyle ilgiyi üzerine çekmektedir. Çünkü NOS'ları inhibe ederek özellikle kardiyovasküler sistemde dikkate alınması gereken biyolojik etkiler oluşturma potansiyeline sahiptir. Yapılan birçok çalışmada ADMA'nın endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek hastalıkları için risk belirteci olduğunu göstermiştir (94).

Üç tip metillenmiş arjinin bulunmaktadır. Bunlar ADMA, NG-monometil-l-arjinin (l-NMMA) ve simetrik dimetil arjinin (SDMA= ADMA'nın izomeri)'dir (95).

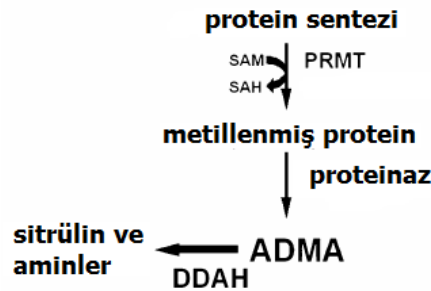
Metillenmiş arjininlerin biyolojik aktivitesi ilk olarak Hibbs ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Yayınlarında l-NMMA'nın in vitro makrofaj aktivasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir (96). Daha sonra 1992 yılında Vallance ve arkadaşları ADMA ve l-NMMA'nın insan plazmasında ve idrarında bulunduğunu ve NOS'un endojen kompetitif inhibitörü olarak etki ettiklerini göstermişlerdir (97). SDMA'nın NOS aktivitesi üzerine hiçbir etkisi olmadığı için ve l-NMMA insan plazmasında çok

az miktarda bulundu undan dolayı, günümüzde ADMA'nın NOS aktivitesini inhibe eden endojen olarak olu an metilarjininlerin majör tipi oldu u dü ünülmektedir (95).

ADMA, NOS'un her üç izoformunu da inhibe eder ve L-NMMA ile yakla ık olarak aynı güçtedir. Metil arjinin metabolizması direk olarak NO tarafından düzenlenebilir. NOS; L-Arjinin ve moleküler oksijenin sitrülün ve NO'ya dönü ümünü sa lar. NOS enzimleri katalitik olarak aktif homodimerlerdir ve optimal aktivite için kofaktörlere (FAD, FMN, HAEM, BH4) ve kalmoduline ihtiyaç duyarlar (94).

1.4.5.2.1. Biyosentez ve Metabolizma

nsan vücudunda günde yakla ık olarak 300 mmol ADMA üretilmektedir (95). Proteinlerdeki arjinin kalıntılarının, Protein Arjinin Metiltransferaz (PRMT)'ların etkisi ile metillenmeleri sırasında ADMA sentez edilmektedir. Proteinlerdeki arjininlerin metilasyonu bir posttranslasyonel modifikasyon olup proteinlerin içinde yer alan arjinin aminoasitinin guanidin azotlarına 1–2 metil grubu eklenmesi eklindedir. PRMT'lerin genel olarak iki tipi vardır: Tip-1, ADMA olu umunu katalizlerken, Tip-2 ise her iki guanidino nitrojenini de metilleyerek SDMA olu umunu sa lar. Birçok izoformlarıyla birlikte her iki tip PRMT ayrıca tek (mono) metilasyon yapabilir ve böylece L-NMMA olu masına öncülük ederler. Proteinler indirgendikten sonra sitozolde serbest metilarjininler ortaya çıkar; bugüne kadar serbest arjininden ADMA'nın sentez edildi i direkt bir yol tanımlanamamı tır. Hücre içinde meydana gelen ADMA miktarı, proteinlerdeki arjinin metilasyonunun ölçüsüne ve proteinlerin yıkım hızına ba lı kalmaktadır (ekil 4) (94).



ekil 4. ADMA'nın sentez ve metabolizması (83) .

DDAH, dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz;

PRMT, protein metiltransferaz;

SAM, S-adenozilmetiyonin;

SAH, S-adenozilhomosistein.

Metilarginin birimi içeren proteinler genellikle hücre nükleusunda bulunmakta ve RNA olu um süreci ve transkripsiyonda görev almaktadırlar (83). Metilargininler böbrekler aracılı ıyla vücuttan atılmaktadır. SDMA'nın (NOS'u inhibe etmeyen metilargini) tamamına yakını de i meksizin böbreklerden idrarla atılmaktayken ADMA ve L-NMMA büyük oranda metabolize edilmektedir. Ba lıca metabolik yol ise DDAH enzimlerinin katalizledi i bir reaksiyonla sitrülün ve dimetilamin olu umu eklindedir (94). Hem ADMA hem de SDMA böbrekler tarafından temizlenir ve böbrek yetmezli inde her ikisi de artar. ADMA aynı zamanda DDAH tarafından metabolize olarak da uzakla tılmaktadır. DDAH aktivitesindeki bozukluk selektif olarak dola ımdaki ADMA miktarının artmasına yol açarken, SDMA ise de i memi olarak kalır (94). İnsanları da içeren yüksek organizmalarda DDAH'ın 2 izoformu tanımlanmı tır: DDAH-1 birinci kromozomda ve DDAH-2 altıncı kromozomda lokalize genler tarafından kodlanmaktadır. Bu iki izoform farklı dokularda gösterilmi olmakla beraber benzer aktivitelere sahiptir. DDAH-1 ile nNOS ve DDAH-2 ile eNOS ekspresyonları arasında bir örtü me vardır. DDAH'ın inhibisyonu ADMA birikmesi ve NOS'ın inhibisyonuyla sonuçlanır (98).

1.4.5.2.2. Biyolojik Etkiler

Endotel disfonksiyonu terimi sıklıkla hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diabet ve hiperhomosistinemi gibi patolojik durumların varlı ında ortaya çıkan endotel aracılı vazodilatasyonun bozuldu u durumlarda kullanılmaktadır. Plazma ADMA seviyeleri vasküler hastalı ı olanlar ve bu hastalık için risk ta ıyanlarda yükselmektedir (99). Hiperkolesterolemide ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun LDL düzeylerinden ziyade ADMA seviyeleri ile korelasyon gösterdi i saptanmı tır (99).

DeneySEL hiperhomosistinemi ile ilgili çalı malarda en sık gözlenen bulgulardan biri endotel kaynaklı NO aracılı vazodilatasyonun bozulmasıdır (100).

Endotelyal ADMA konsantrasyonlarındaki artı ın ve NOS inhibisyonu aracılı ı ile süperoksit üretiminin oksidatif strese yol açtı ı söylenebilir. Bu bilgiler ADMA'nın vasküler dokuda oksidatif stres için bir mediatör oldu unu göstermektedir (101).

1.4.5.2.3. Klinik İlişki

Yüksek ADMA konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda klinik araştırma yapılmıştır. Genel olarak kardiyovasküler risk faktörü diabetes mellitus, periferik damar hastalıkları gibi konularda bulunmak üzere alkolik siroz, pulmoner hipertansiyon, çeşitli tedavilerde (simvastatin, ACE-inhibitörleri, hormon replasman tedavisi, vitamin E), erektil disfonksiyon, preeklamsi ve multiple organ yetmezliklerinde ADMA seviyeleri yükselebilir (102).

1.4.5.2.4. Yaşlılar ve ADMA

Yaşlılarla ilgili, aterosklerotik hastalıkların ciddiyeti ile ADMA arasında bir ilişki gösterilemese de, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişki gösterilmiştir (103). Yaşlanmanın renal hemodinamiklerin değişimine etkisi post glomerüler damarların zayıflaması ile renovasküler tonusunun artması sonucu, yaşlılarda NO'nun azalması kan basıncı artması ve renovasküler direnç neden olmaktadır. Kielstein ve ark. (104) yaptıkları bir çalışmada; yaşlılarda renal perfüzyon, kan basıncı ve ADMA arasındaki ilişkiyi incelemiştir ve yaş-plazma ADMA düzeyi arasında pozitif korelasyon göstermiştir.

1.4.5.2.5. Diabetes Mellitus ve ADMA

İnsulin bağımlı, insülin bağımsız ve gestasyonel diabette ADMA'nın artması bilinmektedir. Lin ve ark.(105) yaptıkları bir çalışmada, Diabetes Mellitus (DM)'da bozulan NO sentez yolu incelenmiştir. Tarnow ve ark. (106) ise, Tip 1 DM'de erken diabetik nefropatide kardiyovasküler morbiditenin bir belirteci olarak plazma ADMA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulmuşlardır.

1.4.5.2.6. Periferik Arteriyel Hastalık ve ADMA

Periferik arteriyel hastalık ve kronik hiperhomosisteinemi hastalarında endotel disfonksiyonunda ADMA'nın potansiyel rolünün araştırıldı. Bir çalışmada; 76 hasta üzerinde plazma total homosistein, ADMA, total kolesterol, DM, sigara, sistolik kan basıncı arasındaki ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca ACE inhibitörleri ve Anjiyotensin I reseptör blokörlerinin ADMA ve Arjinin/ADMA oranını azalttığı gösterilmiştir (107).

1.4.5.2.7. Böbrek Yetmezliği ve ADMA

Kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilen 221 kişilik hasta grubunda plazma ADMA ve SDMA düzeylerinin yükseldiği, ancak bu artışın kardiovasküler olay gelişimi ile pozitif korele olmadığı düşünülmüştür (108).

1.4.6. Koagülasyon Bozukluğu

Behçet Hastalığında tromboza artan eğilim vardır. Yapılan çalışmalarda fibrinojen ve faktör VIII düzeyinde artış bulunmuştur, kanama-pıhtılaşma testlerinin, protein-C, protein-S, antitrombin III ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin ise normal sınırlarda olduğu gösterilmiştir. Fibrinojen ve faktör VIII aynı zamanda akut faz reaktanı olduklarından BH'deki tromboz gelişimindeki gerçek rolleri ortaya konamamıştır (109).

1.4.7. Hormonal Faktörler

Behçet Hastalığındaki tüm ciddi komplikasyonlar (vasküler, SSS, pulmoner tutulum) ve mortalite erkeklerde daha sık görülür (12).

Paterji reaksiyonu da erkeklerde daha güçlü pozitifdir (5). Behçet hastalığı puberteden önce ve yaşılarında nadiren başlamaktadır (110). Bu nedenlerden dolayı BH'de seks hormonlarının etiopatogenezde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Behçet hastalarında majör seks hormonlarının serum düzeyleri normal olmakla birlikte hormonal etkinin metabolik ürünler aracılığıyla veya son organ cevabındaki değişiklikler yoluyla olabileceği düşünülmektedir (5, 110).

Gül ve ark. (30) tarafından yapılan bir çalışmada Behçet hastalarının tiroid, hipofiz adrenal korteks ve gonad hormonları ile açlık kan örneklerine bakılmıyarak direkt sella spot grafi çekilmiştür, tiroid ve abdominopelvik ultrasonografi incelemeleri yapılmıyarak ve Behçet hastalarında belirgin bir endokrin sistem patolojisine rastlanılmamıştır.

Östrojenin vasküler endotelde E-selektin ve IL-6 düzeyini azalttığı, ayrıca fMLP'nin stimüle ettiği nötrofil aracılığıyla süper oksitleri ise arttırdığı tespit edilmiştir (29). Östrojen vasküler endoteldeki ve nötrofillerdeki proinflamatuvar fonksiyonları baskılayarak BH'nin kadınlardaki iddetini azalttığı düşünülmektedir (29).

Tüm bu nedenler BH'de seks hormonlarının etiopatogenezde önemli rol oynayabileceğini gündeme getirmiştir (12, 29, 110).

1.4.8. Otoimmünite

Behçet hastalığında antinükleer antikorlar (ANA) ve antinötrofilik stoplazmik antikorlar (ANCA) negatiftir. Sjögren Sendromu gibi ba dokusu hastalıklarıyla birlikte bulunmaz. Hastalarda ve akrabalarında di er otoimmün hastalıklar ile birliktelik yoktur. Steroid tedavisine cevap kötü olup, hastalık erkeklerde daha ciddi seyreder. Tüm bu nedenler BH'yi di er otoimmün hastalıklardan ayırır (5, 11, 110).

1.5. KL N K

Behçet Hastalığı oral mukozada tekrarlayan aftöz ülserasyonlar, genital ülserler, deri lezyonları, artrit, göz lezyonları, tromboflebit, nörolojik tutulum gibi çe itli klinik bulgular ile seyreden etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen sistemik bir hastalıktır (111).

1.5.1. Oral Aftlar

Behçet Hastalığının tanısında oral mukozada nökslerle seyreden aftöz ülserler en önemli kriter kabul edilir. Hastalığın ba langıcında veya herhangi bir döneminde en sık rastlanan bulgudur. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun birçok ülkeden elde ettiği verilere göre hastaların %97-99'unda bulunmaktadır (18). Oral aftlar genellikle hastalığın ilk belirtisidir (5, 23, 111). Bununla birlikte %1-3 hastada bu belirti bulunmaksızın hastalığın di er klinik bulguları ortaya çıkabilmektedir (5). Hastalar Behçet tanısı almadan yıllarca önce oral mukozadaki aftlardan ikayetçi olurlar. Aftların spontan iyileşmesinden dolayı olgular, hekime başvurma ihtiyacı hissetmezler (111). Genellikle dudak ve yanak mukozası, yumu ak damak ve dilin ventral yüzü gibi a ız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine yerleşir. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Tonsil ve farinks yerleşimi nadir de olsa görülür. Ağız en önemli semptomdur ve zaman zaman beslenme güçlüğüne yol açabilir. Oral ülserler yuvarlak veya oval eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlar ve 48 saat içinde hızla ülşere olurlar. Böylece etrafı eritemli bir hale ile çevrili, tabanı sarı-gri renkte ülşerler gelişir. Genellikle 1-4 hafta devam eder. Lokal travmalar yeni lezyon gelişimini tetikleyebilir (Mukozal Paterji Reaksiyonu) (18).

Behçetteki oral aftlar, rekküren aftöz stomatitte görülen aftlardan ayırt edilemez. Bununla birlikte sayıları ve sıklığı daha fazladır (5, 11, 34, 110, 112, 113).

Behçet hastalığında oral mukozadaki aftöz ülserler; minör aftöz ülserler, major aftöz ülserler, herpetiform aftöz ülserler olmak üzere üç de i ik ekilde geli mektedir (5, 34, 45, 111, 112).

Minör aftöz ülserler hastalığın seyrinde en sık görülen aft tipidir. Çapları 0,5 cm' den küçük olup, yuvarlak veya oval, üzeri gri-sarı renkli psödomembran ile örtülü, etrafı hafif eritemli ödemli halo ile çevrili yüzeysel ülserlerdir. Sayıları 3-5 arasında de i mektedir. Oral mukozada daha çok non-keratinize mukoza yapısı gösteren, bukkal, labial mukoza, dil kenarları, dil ucu, lingual sulkuslar ve yumu ak damakta lokalize olurlar. A rılı olan minör aftöz ülserler bazen bölgesel adenopati ile seyredebilirler. Minör aftlar, aftöz ülserlerin %80'ini olu tururlar ve 1- 2 hafta içinde skatris bırakmadan iyile irler. Nüksler hastalığın seyri ile ili kili olarak de i ir (4, 18).

Majör aftöz ülserler tüm aftların %10'unu olu tururlar. Daha nadir görülür ve daha derin yerle imlidir. En çok dudak, yumu ak damak ve farinksde yerle irler (5, 111). Çapları 0,5 cm' den daha büyüktür ve 15 günden daha geç sürede iyile irler. Etrafı eritemli ve ödemlidir, ortasında gri ye ilimsi nekroz bulunur. Majör aftöz ülserler iyile irken skatris bırakırlar ve bu skatrisler orofarinks tıkararak hastalara büyük sıkıntılar verebilirler (5, 11, 34, 110–112). Majör aftlar son derece a rılıdırlar. Hastalar yemede, konu mada zorluk çekerler. Bölgesel a rılı adenopati vardır (5, 111).

Herpetiform aftöz ülserler en nadir görülen aft tipidir. İlk olarak 1960 yılında Cooke tarafından tanımlanmıştır. Sitolojik, histopatolojik ve kültür yöntemleri ile viral bir etken tespit edilememesine rağmen klinik görünüşleri nedeniyle herpetiform olarak tanımlanmıştır. Sayıları 100'e ulaşan çapları genellikle 2-3 mm olan herpetiform lezyonlar birle erek büyük, irregüler yüzeysel ülserler olu tururlar. En çok bukkal ve labial mukozada geli irler (111). Genellikle skatris bırakmadan iyile irler (18).

1.5.2. Genital Ülserler

Behçet hastalarında %72–94 oranında genital ülserler görülür (51, 52, 113, 114). Morfolojik olarak oral ülserlere benzer fakat onlara kıyasla, sayıca daha az olup 1- 3 arasında de i ir ve daha uzun sürede, skatris bırakarak iyile irler (5, 111, 114).

Erkeklerde genital ülserler hemen daima skrotum üzerinde ortaya çıkarlar. Korpus peniste seyrek, glans peniste ise çok nadir olarak gözlenirler (5, 111). Epididimit yaygındır, ama üretrit BH'nin özelliği de ildir (114). Kadınlarda ise labium majör, labium minör en sık tutulan bölgelerdir. Servix ve vajina nadiren tutulur (5, 111). Her iki cinste de kasıklar, perianal bölge ve perinede ülserler görülebilir (114).

Kadın genital mukozasında yerle en ülserler; erkeklerinkinden daha derin, daha geni olup tamirleri daha güçtür. Bazı vakalarda rekto-vajinal fistüller geli ebilir. Özellikle labium minörlerde spontan amputasyonların geli ti i olgular gözlenmi tir (111).

Genital ülserler önce papül veya papülopüstüler lezyonlar ekinde ba lar, kısa zamanda kenarları keskin, normal deriden kabarık, ortası sarı renkli membran ile örtülü, zımba ile delinmi gibi görünüm veren, zamanla geni leyip derinle en, sulanan, yer yer kurutların olu tu u, son derece a rılı ülserlerdir. Bazı olgularda a rılı bölgesel LAP da e lik eder. Geni ve derin olan ülserlerde yer yer nekrotik odaklar izlenir. BH'de iyile en genital ülserlerin yerinde skatrisler geli ir. Skatrisler; ortası çökük, kenarı hafif kalkık ve keskin lezyonlardır (111).

1.5.3. Göz Tutulumu

En önemli organ tutulumlarından biri olan ve körlü e kadar ilerleyebilen göz bulguları hastaların yarısında mevcuttur (5). Erkeklerde ve genç ki ilerde göz tutulumu daha sık ve seyri daha a ırken kadınlarda ve ya lılarda ise daha seyrek görülür ve klinik seyir hafiftir (5). Göz lezyonları genellikle BH'nin ilk bulgularından ortalama 2-3 yıl sonra ortaya çıkar, fakat bu süre 14 yıla kadar uzayabilmektedir (115). Bununla beraber olguların yakla ık 1/5'inde hastalı ın ba langıç bulgusu olabilmektedir (16).

Hastalı ın gözdeki do al seyri iyile me ve alevlenme ekindeedir (5). Sıklı ı ve iddeti de i kenlik gösterse de, tipik olarak akut ba langıçlı ön ve/veya arka segmenti tutan tekrarlayıcı üveit atakları ve retinal vaskülit hastalı ın karakteristik klini ini olu turur (116). Behçet hastalı ı göz tutulumu bulunan olgularda (özellikle erkeklerde %70-90'ın üzerinde) unilateral (%20) veya bilateral (%80) iridosiklit, hipopiyon ve panüveit ekinde kronik veya tekrarlayan seyir gösterirler. Göz tutulumu Japon'larda ve Türk'lerde daha sık ve iddetli seyretmektedir (16).

Hastaların yaklaşık yarısında körlüğe kadar ilerleyebilen göz bulguları tespit edilmektedir (5). Atakların sebep olduğu kümülatif harabiyet optik sinir ve retina damarlarının vaskülitik tutulumu kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir (116). Oküler tutulum genellikle bilateraldir, ancak bir gözde bulgular diğerinden seneler sonra ortaya çıkabilir. Hastalının seyri sırasında her iki gözde aynı anda atak görülebildiği gibi bir gözdeki iddetli ataklara rağmen diğer göz tamamen sakin olabilir (116). Atakların sıklığı ve iddeti hastadan hastaya değişmekte ve göz tutulumunun ayrıntılarını belirlemektedir (117).

Özyazgan ve ark. (118) hastaların %23,9'unun sık atak geçirdiğini ve bu olgularda görme kaybı ve kalıcı defektlerin daha fazla olduğunu bildirmiştir. Cinsiyetin prognozu önemli derecede etkilediğini, sık aktivasyonla seyreden kadınlarda bile görmenin erkek hasta grubundaki kadar etkilenmediğini belirtmişlerdir. Ayrıca alevlenmeler sırasında ön kamara ve vitreus içinde iltihabi hücre ve protein artışı, retinada eksuda ve hemoraji, perivaskülit, papilla ödemi, kistoid maküler ödem ve ven trombozu gibi bulguların gözlenebildiğini belirtmişlerdir. Bunların bir kısmının remisyon sırasında kaybolduğu ve bir kısım bulguların ise vitreus içerisinde opasite, optik atrofi, kistoid maküler ödem sekeli ve makülada delik gibi bazı şekillere neden olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte hastalığa bağlı sekonder glokom ve katarakt gibi komplikasyonlarında gelişebileceğini bildirmişlerdir (5, 11, 13, 110, 118).

Sakamoto ve ark. (119) göz tutulumu olan hastaları kötü prognozlu ve iyi prognozlu olarak iki gruba ayırarak risk faktörlerini araştırmışlardır. Deri lezyonları, artrit, gastrointestinal, nörolojik ve vasküler tutulum ile arka segment tutulumunun kötü prognozla ilişkili olduğunu, kadınlarda ve ön segment tutulumu olanlarda ise prognozun iyi olduğunu bildirmişlerdir.

Hipopiyonlu üveit; ön kamarada yoğun iltihabi infiltrasyonun çökmesi sonucu göz hastalarının %20'sinde görülen bir tablo olup, genellikle kötü prognoza işaret eder. Ön kamaradaki iltihap lenste yapıklılara ve yoğunluk artışına neden olarak görmeyi azaltmaktadır (11, 13).

1.5.4. Deri Bulguları

Behçet Hastalığında görülen deri bulgularının tipi ve sıklığı farklı coğrafik bölgelerde değişkenlik göstermekle beraber bu oran %41-%97 arasında

bildirilmektedir. BH'de deri bulguları hastalığın başlangıcında ve/veya seyri sırasında sık görülen lezyonlar olup büyük çeşitlilik arz etmektedir (42). Cilt lezyonları uluslararası çalışmaları grubunun tanı kriterleri arasında olduğundan bunların iyi tanımlanması ve tarif edilmesi gereklidir (42).

Uluslararası çalışmaları grubuna göre tanı kriterleri arasında bulunan deri bulguları; Eritema nodosum benzeri lezyonlar, psödofollikülit veya papülopüstüller lezyonlar veya kortikosteroid almayan hastalarda akneiform nodüller ve paterji pozitifli idir. Ayrıca hastalığın seyri sırasında deride Sweet hastalığı benzeri lezyonlar, pyoderma gangrenozum, afta benzer ekstras genital ülserasyonlar, gezici yüzeysel tromboflebitler ve eritema multiforme görülebilir (42).

ABD'de yapılan bir çalışmada 169 Behçet hastasının 108 inde (%64) cilt tutulumu görülmüştür. 48 hastada papülopüstüller lezyonlar, 40 hastada eritema nodosum, 8 hastada psödofollikülit, 8 hastada akneiform nodüller, 3 hastada pyoderma gangrenozum gözlenilmiştir (32).

1.5.4.1. Papülopüstüller Lezyonlar

Uluslararası Behçet grubu BH'de papülopüstüller lezyonların ve akneiform döküntüleri tanı kriteri olarak kabul etmiştir. Bazı araştırmacılar akneiform döküntülerde vaskülitik değişiklikler bulamadıkları için tanı kriteri olarak sadece papülopüstüller lezyonları kabul etmiş ve bu lezyonların histopatolojik olarak nötrofilik vaskülit olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle folikül bazlı olmayan papülopüstüller bütün lezyonların tanı kriteri olarak kullanılması gerektiğini söylemişlerdir (120).

Foliküler yerleşim göstermeyen ve özellikle gövde ve ekstremitelere lokalize olan lezyonların, hastalık için özgün olduğunu, lökositoklastik vaskülitin temel histopatolojik değişikliği olduğunu ve lezyon bölgesindeki vasküler yapılarda belirgin bir immünglobulin birikimi olduğunu gösterilmiştir (18).

Papülopüstüller lezyonları BH'de sık rastlanılan lezyonlardır. Olguların %65-96'sında bulunduğunu bildirilmiştir (121, 122). Her türlü papüler lezyon görülmektedir. Birinci tip papül yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapuler bölgelerde yani seboreik bölgelerde görülür. Akne vulgarise benzer, az sayıda, 0,5-1 cm çaplarında, üzerinde püstül olmayan papül veya papülonodüllerdir. Genellikle 1 haftada kendiliğinden hafif pigmentasyonla iyileşirler. İkinci tip papüler lezyonlar genellikle ekstremitelere

yerle irler. Papüller olu tuktan 2-4 gün sonra üzerinde küçük steril püstüller olu ur. Papülün geni li i bazen 1-2 cm ye ula abilir. Papülo püstüler lezyonların çevresinde eritematöz halo görülebilir. Bu halo çabuk söner, hafif yuvarlak kabuklanma olur. Papül iyile irken bazı hastalarda hipotrofik iz bırakabilirler. Lezyonlar genellikle yaz aylarında görülmektedir (42).

1.5.4.2. Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar

Behçet Hastalı ı'nda görülen eritema nodozum benzeri lezyonlar (ENBL), klinik olarak klasik eritema nodozum lezyonlardan ayırt edilemezler (5, 42). Kadınlarda daha sık görülen bu deri belirtisinin de i ik çalı malarda kabaca hastaların 1/3'ünde görüldü ü bildirilmi tir (10). Genellikle akut geli en, yuvarlak veya oval, fındık ile ceviz arasında de i en büyüklükte, parlak kırmızı, duyarlı, a rılı lezyonlardır. Özellikle alt ekstremitelerde lokalize olurlarsa da, seyrek olarak yüz, boyun ve kalçalarda da görülebilir. 10-15 gün içinde ülserle meden, özellikle koyu tenlilerde daha belirgin olmak üzere yerlerinde hafif bir pigmentasyon bırakarak iyile irler. Yüzeysel gezici tromboflebite benzer belirtiler erkeklerde, eritema nodozuma benzer belirtiler ise kadınlarda daha çok görülür. Özellikle bir ven üzerine yerle tiklerinde, yüzeysel tromboflebitten klinik olarak ayırmak oldukça zordur (5, 42).

Histopatolojik olarak; dermis içinde ve subkutan dokuda nötrofilik vasküler reaksiyon veya vaskülit, lenfohistiyositik septal ve lobüler pannikülit, granülamatöz pannikülit ve perivasküler lenfosit inflamasyonu içerir (123).

1.5.4.3. Di er Deri Bulguları

Behçet Hastalı ı'nda vasküler tutulum oranı %7.7-60 arasında de i mektedir. Koç ve ark. (124) çalı malarında, ana tutulumun venöz sistemde oldu unu göstermi lerdir. En sık gözlenen venöz tutulum ekli ise yüzeysel tromboflebittir (18). Yüzeysel gezici tromboflebitler, daha çok erkeklerde görülür. Lezyonlar vena sefana magna ve ön kollarda lateral ve bilateral yerle irler. Gezici karakterde olan bu lezyonlar kordonlar ekinde veya oval, hassas nodüller tipindedirler (12, 42). Derin venlerde tromboz hastaların %5'inde görülmektedir. Derin ven trombozuna pulmoner arter anevrizması e lik edebilir ve hemoptizi ile kendini gösterebilir (11).

Behçet hastalı mda venöz giri imler sonrasında da tromboz olu umuna e ilim vardır. Büyük damar trombüsleri BH'de daha az görülen, ancak daha ciddi

bulgulardır. Vena cava superior sendromu, Vena cava inferior ve suprahepatik venlerde tromboza ba lı Budd-Chiari sendromu ve kafa içi basınç artı ı ile sonuçlanan dural ven trombozu geli ebilir (11).

Sweet benzeri lezyonların BH'de %2.1-%4 arasında görüldü ü bildirilmektedir. Bu lezyonlar Sweet sendromunun deri bulgularına benzer özelliktedir (12, 42).

Ekstragenital ülserasyonlar vücudun de i ik yerlerinde görülmekle beraber bacaklarda ve kıvrım yerlerinde daha çok görülür. Afta benzer, ortası kirli sarı etrafı hiperemi ancak afttan farklı olarak skatrisle sonlanan lezyonlardır. %3.1 oranında görüldü ü bildirilmi tir (42).

Behçet Hastalı nda daha az oranda pyoderma gangrensum, eritema multiforme, eritema annulare, tuberkulosis, papulonekrotika, Weber Christian'a benzer lezyonlar da görüldü ü bildirilmi tir (42).

1.5.4.4. Paterji Fenomeni

Deri paterji reaksiyonu spesifik olmayan, derinin a ırı duyarlılı ına ba lı olarak geli en lezyonlardır. Nadiren pyoderma gangrenosum, Sweet hastalı ı'nda da pozitif olabilir (42). Hastaların önkol fleksör yüz derilerine 20 G enjektör i nesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. Reaksiyonun olu abilmesi için i nenin dermise kadar inecek derinlikte ve 45 derecelik aç ı ile uygulanması gerekmektedir (18). Deriye steril bir i ne batırılmasını takiben 24 saatte belirginle ip 48 saatte maksimum olan reaksiyonda önce eritemli bir halka ile çevrili, 1-2 mm'lik bir papül belirir. Öyle kalabildi i gibi ço u kez 1-5 mm'lik bir steril püstül haline dönebilir (5).

Türk Behçet hastalarında özgülü ü ve duyarlılı ı oldukça yüksek olan bir test olarak kullanılabilir. Türkiye, Japonya ve di er Akdeniz ülkelerinde pozitiflik oranı %50-80 olmasına ra men kar ın, ngiltere'de Amerika'da pozitifli e pek rastlanmaz. Test erkeklerde kadınlarda kıyasla iddetlidir, ancak paterji pozitifli i ile hastalı ın arasında bir ili ki yoktur (5).

Paterji fenomeninin histolojik olarak zamanlı incelemesinde mononükleer hücrelerin ortaya çıkı ını mast hücrelerinin artması izlemekte, polimorf nüveli lökositlerin de gelmesiyle püstüler reaksiyonun iddeti 24 saatte maksimum olmaktadır (5).

Paterji fenomeni sadece deriye sınırlı değildir. Göz cerrahisini izleyerek üveit ata mının gelişmesi, artrosentez sonrası sinovit görülmesi, arter içine yapılan cerrahi işlemler veya travma sonrası anevrizma oluşumu paterji fenomeninin diğer sunumlarıdır (125, 126).

Ayrıca interferon γ (IFN- γ) ile tedavi edilen kronik myelositik lösemide de görülebilir. Bu da paterji fenomeninin nötrofil disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini gösterir (112).

Son yapılan çalışmalarda oral paterji testi, cilt paterji testine alternatif olarak sunulmaktadır. Oral mukozaya uygulanan prick test sonrası oluşan püstül veya aftın BH'nin oral aftını temsil etmesi ve bu testin değerlendirilmesinde ölçüme gerek duyulmamasından dolayı daha avantajlı olduğu iddia edilmektedir (119).

1.5.5. Behçet Hastalarında Eklem Tutulumu

Behçet hastalığının ilk tarifini 1937 yılında yapan Hulusi Behçet 1940 yılında hastalarında eklem tutulmasının oldukça sık görüldüğünü bildirmiştir. Eklem tutulma oranı, literatürdeki serilerde %40 ile %70 arasında değişmektedir (5, 126). Tüm serilerin ortalamaları alındığında romatolojik tutulmanın vakaların yarısında mevcut olduğu görülür (5, 110, 123, 126).

Eklem tutulumu kural olarak asimetric olmakla birlikte simetric tutulumda görülebilir (5, 110, 123, 126). Genellikle mono veya oligoartiküler tiptedir. Tutulan eklemler en sık dizler olup onu sırasıyla ayak bileği, el bileği ve dirsek takip eder (5, 110, 123, 126). Artrit geliştiği zaman eklemde ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı olmasına rağmen kızamıklı alevlenme pek rastlanmaz (5, 110, 123, 126). Artrit krizleri, bazen ateş bazen de eritema nodosumla birlikte alevlenmeler tarzında olabilir (5).

Artritin iyileşme süresi birkaç günden birkaç haftaya kadar değişir. Uzun süreli aylar-yıllar süren artrit seyrek de olsa görülebilmektedir. Genellikle artrit eklem bozukluğuna neden olmaz fakat uzun süren olgularda eklem bozukluğu gelişebilir (5, 110, 123, 126).

Sinovyal sıvı genelde inflamatuvar özelliktedir. Sinovyal sıvıdaki lökosit sayısı artmış (5.000–50.000) ve çok çeşitli polimorf nüveli lökositler teşkil etmektedir. Sinovyal sıvı iltihaplı olmasına karşın müküs pıhtısı mevcuttur (5).

Sinovyal biyopsi tanıya pek yardımcı değildir. Sinovyumun üst tabakalarında iltihap, ülserasyon ve granülasyon dokusu görülürken derin tabakalarda pek tutulma yoktur (5).

Tutulan eklemlerin direkt grafilerinde genel olarak yumu ak doku i li i di nda radyolojik bulgu yoktur. Bununla beraber, seyrekte olsa özellikle kronik vakalarda erozif de i iklikler ve eklem aralı nda daralma saptanabilir (5, 126).

Dil en ve ark. (127) 331 Türk Behçet hastasının %10'unda ankilozan spondilit ve %34'ünde sacroileit olduğunu bildirmişlerdir. BH'nin de bir seronegatif spondiloartrit olup olmadığını tartışmalıdır. Bu birlikteliği tesadüf olarak niteleyenler olduğu gibi, hastalığın bir manifestasyonu olduğunu ileri sürenler de vardır (110, 123, 126). Behçet hastalarında artralji ve myalji yakınmaları da hastalığa eşlik edebilir (5).

Kas iskelet sistemi bulgularından biri de steroid kullanımına bağımlı olmaksızın gelişen aseptik kemik nekrozudur. Bu muhtemelen vaskülit ile ilişkilidir (11, 110).

1.5.6. Nörolojik Tutulum

Behçet hastaları'nda, nörolojik tutulum prevalansı düşük olmasına rağmen nörolojik tutulumun morbidite ve mortalitesi yüksektir (5, 128). Serdarolu ve ark. (129) yaptıkları bir çalışmada Behçet hastalarının %5'inde nörolojik tutulum saptamışlardır. BH' de sinir sistemi tutulumu hemen daima santral sinir sistemi ile sınırlıdır. Periferik sinirler nadiren tutulur (129). Bu belirtiler hastalığın başlangıcından itibaren 1-10 yıl içinde gözlenir (123). En sık piramidal bulgular gözlenir. Bunları serebellar ve sensoryal yakınma ve bulgular takip eder. Ayrıca meningeal irritasyon ve kafa içi basınç artışı bulgularında görülebilir. Papilla ödemi, dural sinüs tıkanmasına bağımlı olabilir (5, 128, 129).

Behçet hastaları'nda yapılan bir çalışmada yaş ve cinsiyetine uygun şekilde kontrolleri olan 72 Behçet hastasının %27'sinde iktidam kaybı tespit edilmiştir (123). Hastaların %86'sında çeşitli psikosomatik bozukluklar ve depresyon gözlenmiştir. Bu problemler kronik hastalığa bazen de steroid kullanımına bağımlı olabilmektedir (5, 123, 129).

BOS bulguları nonspesifiktir. Açılma basıncı ve protein içeriği genellikle artmıştır (44). Manyetik rezonans inceleme bilgisayarlı tomografiden daha spesifik

ve sensitiftir. Tutulumun en sık oldu u yer beyin sapıdır. Hemisferik meningial ve spinal kord lezyonları da görülebilir (110, 129).

Santral sinir sistemi lezyonlarının histopatolojik görünümü nonspesifiktir. Histopatolojisinde inflamatuvar ve dejeneratif de i iklikler vardır. Perivasküler infiltrasyon bazen de bu infiltrasyonla beraber perivasküler lameller fibrozis ekinde olup, mikroapselerde gözlenebilir (110).

1.5.7. Kardiyovasküler Tutulum

Kardiyovasküler sistemin tutulması, olguların %7-29'unda görülmektedir (130). Özellikle büyük damarlar tutulumu sıktır. Ancak kalbin kendisinin tutulması oldukça nadir olup endokardit, myokardit, perikardit, atrial ve mitral yetmezlik olguları bildirilmemi tir (123, 130). Ventriküllerin endomyokardiyal fibrozisi, BH vaskülitinin bir sekeli ve intraventriküler tromboz ile komplike olabilir (123). Ancak literatürde Behçet hastalığı ile kardiyak hastalık prevalansı arasında herhangi bir ili ki saptanamayan çalı malar da mevcuttur (110).

Behçet Hastalığı nda arter tutulumunun sıklığı hakkında yeterli veri yoktur. Hepsi geriye dönük dosya taraması ekinde olan geni serilerde sıklık %1-%3.5 arasında bildirilmektedir. Kabaca tüm vasküler tutulumunun %12'si olarak kabul edilir (125). Hastalık koroner arterlerden aortaya kadar çap farkı gözetmeksizin tüm arterleri tutabilmektedir (110, 125). Arter tutulumu, venöz tutulumu göre daha az görülmekle beraber, sonuçları daha ciddidir (125). En sık aorta, sonra sırasıyla pulmoner arterler, femoral, popliteal, subklaviyan ve karotis arterleri tutulur (125). Arter tutulumu arter tıkanıklığı veya anevrizma gelişimi ekinindedir. Anevrizma olumu daha sık görülür ve gerek rüptür tehlikesi ve gerekse de cerrahi girişim sonrası nüksün sık olması nedeni ile daha tehlikelidir (125).

Arter tıkanmalarının klini i tıkanma distalinde gelişen iskemiye ba lıdır. En sık görülen semptom kol ve bacaklarda hareket ile artan, istirahat ile azalan ağrıdır. Arter tıkanmalarının prognozları daha iyidir. Kadınlarda arter tutulumu genellikle tıkanma ekinde görülür (125).

1.5.8. Pulmoner Tutulum

Pulmoner tutulum BH'de çok nadirdir. Trakeobronşiyal ülserasyonlar, plörezi, embolizm, pulmoner arter anevrizması, parankimal de i iklikler, pnömoni ve fibrozis görülebilecek tutulum ekilleridir (123).

Behçet Hastalığı pulmoner arter anevrizmasına neden olan tek vaskülitir. Cerrahpa a Tıp Fakültesi Behçet Merkezi'nde geriye dönük bir ara tırmada 2179 hastadan 24'ünde (%1.1) pulmoner arter anevrizması bulunmu tur. Hemen sadece erkeklerde görülmü tür (125).

Hemoptizi ilk ve tanıya götüren ba lıca belirtidir. Ço u hastada hemoptiziye ate , terleme, halsizlik gibi sistemik belirtiler e lik eder. Hemoptizi, geni leyen damarın kom u bron u erode etmesi sonucunda olu ur (125). Pulmoner arter anevrizmaları ile tromboflebit arasında sıkı bir ili ki vardır. Pulmoner arter anevrizmalı hastalarda tromboflebit sıklı ı %88 olarak bildirilmi tir (125). Tanı anjiografi ile konur. Ponksiyon yerinde anevrizma geli mesi riski nedeni ile venöz yoldan yapılması tercih edilir. Tıkanmı damarlarda anjiografi ile beraber manyetik rezonans görüntüleme de önerilmektedir (125).

1.5.9. Gastro- ntestinal Sistem Tutulumu

Behçet Hastalığı nda gastrointestinal sistem (G S) tutulumu dudaklardan anüse kadar tüm bölgelerde görülebilir. En sık tutulan bölümler ise oral mukozayı takiben sırasıyla terminal ileum, çekum ve çıkan kolondur (110, 123, 131). Japonya'da BH'ye ba lı G S tutulumu %50–60 oranında, Türkiye'de ise seyrek (%0-5) olarak görülmektedir (131).

Behçet Hastalığı nda G S tutulumuna i aret eden belirti ve bulgular, tekrarlayan bo az a rısı, a ız kokusu, kula a yansıyan a rı, odinofaji, orofarinkste a rı, i tahsızlık, bulantı, kusma, dispepsi, regürjitasyon, sternum arkasında a rı, karın a rısı, mukuslu ve kanlı diare, kabızlık, tenezm, a rılı defekasyon, anüste a rı ve rektal kanama eklinde olabilmektedir (131).

Gastrointestinal tutulumu olan hastaların %39'unda apandist, peptik ülser ve peritonitle karı abilecek iddetle a rı, diyare, karında gerginlik ikayetleri mevcuttur. Aftların perforasyonla sonuçlanması operasyon gerektirebilir (131).

Behçet Hastalığı nın G S tutulumunda temel patoloji mukozal ülserasyondur. Oral ülserasyonlara ba lı odinofaji, ösofagus ülserasyonuna ba lı disfaji geli ebilir (131). nce ve kalın barsak tutulumu gastrit, peptik ulkus, inflamatuvar barsak hastalığı ve apandisiti taklit edebilir. Komplikasyon olarak stenoz, fistül, perforasyon ve peritonite neden olabilir (131).

Budd-Chiari sendromu dı ında karaci er tutulumu pek görülmez Erkek hastaların %20'sinde hafif splenomegali görülebilir (110). Behçet hastalı ı bulunan 493 hastada yapılan bir çalı mada hapatik ven trombozu ile karakterize 14 vakada Budd-Chiari sendromu bulunmu tur (123).

1.5.10. Böbrek Tutulum

Di er sistemik vaskülitlere göre böbrek tutulumu azdır (110). Böbrek tutulumu, minimal de i iklik hastalı ından proliferatif glomerülonefrit ve hızlı ilerleyen yarımay glomerülonefritine kadar de i en bir profil sergileyebilmektedir (5). Hastalarda proteinüri ve mikroskobik hematüri görülmesine ra men böbrek fonksiyonu normal olarak rapor edilmi tir (123).

Patolojik olarak incelendi inde, böbrek tutulumunun renal arter tıkanması, renal arter anevrizmaları, renal arter stenozu, renal ven trombozu, glomerülonefrit veya amiloidoza ba lı olarak geli ti i görülür (131).

1.5.11. Genitoüriner Sistem Tutulumu

Behçet Hastalı ında epididimit, or it, üretrit ve sistit görülebilir (131). Epididimit görülme sıklı ı %5 olarak bildirilmi tir (110). Epididimit a rılı veya a rısız spontan i likle ortaya çıkar ve 1-2 hafta içinde düzelir. Or it a rılıdır, her iki testisi tutabilir ve ço unlukla tabloya ate e lik eder. Mesanedeki ülserasyonlara ba lı olarak hematüri ve idrar retansiyonu geli ebilir (131).

1.5.12. Amiloidoz

Kronik inflamatuvar birçok hastalı ın komplikasyonu olarak geli en sekonder amiloidoz BH'de de görülür. En çok böbrek amiloidozu dikkati çekmekle birlikte dalak, barsak, meme, kalp, böbrek üstü bezleri, tiroid ve damar duvarlarında da amiloid depolandı ı bildirilmi tir (123, 131).

1.6. H STOPATOLOJ

Behçet hastalı ının histopatolojik bulguları vasküler, ekstravasküler (vasküler patoloji olsun veya olmasın) ve akneiform olmak üzere üç ana gruba ayrılır (38).

Mukokutanöz vasküler lezyonlar evre ve aktivite ile ili kili olarak nötrofilik, lenfositik ve granülamatöz vasküler reaksiyon ekinde görülebilir (38).

Kutanöz vaskülopatinin patolojik spektrumu mononükleer hücre vaskülit ile de i ken mural ve lüminal fibrin depozitleri, pausisellüler trombojenik vaskülopati ile birlikte her çaptan ven ve kapillerleri tutan nötrofilik vasküler reaksiyon

eklindedir. Mononükleer hücre reaksiyonu, belirgin olarak granülamatöz olabilir ya da lenfositin ön planda olduğu lenfositik vaskülit ekinde olabilir (38).

Merkezi sinir sisteminde gösterilen en erken lezyonlar, lenfosit ve histiositlerin olduğu perivasküler infiltrasyon ve ardından da perivasküler fibrozis ve sinir lifi dejenerasyonudur. Bazen gerçek fibrinoid nekroz ve mikrotrombüslerde olabilir (11).

Akneiform lezyonlar, vaskülitik lezyonlar olsun veya olmasın süpüratif veya mikssüpüratif ve granülamatöz follikülit ile karakterizedir. Akral purpurik papülonodüler lezyonlar lenfositik dermatit ile birlikte, lenfosit ekzozitozu, diskeratoz ve perivasküler lenfositik infiltrasyon gösterir (38).

Oral aftöz ülserler epitelyumda santral nötrofilik infiltrasyon ile nekroz, dermiste periferik bir sınır gösteren yoğun lenfositik infiltrasyon, lenfositik ekzozitoz ile birlikte dejeneratif değişiklikler gösterir. Yapılan çalışmalarda genital aftların da benzer histolojik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (38).

Büyük damar arteriopatieleri hiperkoagülasyon zemininde oluşan venöz trombozla mononükleer hücre vaskülit ve sonucunda vasavasorumda iskemi ile sonuçlanır (38).

Renal tutulumun histopatolojisi ise IgA nefropati, fokal veya diffüz proliferatif glomerulonefrit ve amiloidoz ekinindedir (38).

Behçet hastalığının tüm klinik formlarında mural veya intraluminal fibrin depozitleri olsun veya olmasın lenfositik vasküler reaksiyon iskemi ile sonuçlanan histopatolojik ortak bir bulgudur (38).

Son yıllarda yapılan klinikopatolojik analizlerde baskın histopatolojik bulgunun nötrofilik vasküler reaksiyon olduğu düşünülmektedir. Lenfositik örnekler eski lezyonlarda saptanmaktadır (120).

1.7. TANI VE AYRICI TANI

Behçet hastalığının tanısında laboratuvar testlerinin ve histolojik bulguların yokluğu hastalığın tanısının klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirir (123). Bu doğrultuda yıllar içerisinde Hewitt ve arkadaşları, Mason ve Barnes, Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi, O'Duffy ve Goldstein, Uluslararası Çalışma Grubu, Behçet hastalığı tanı kriterleri bildirmişlerdir (16, 123). 1990 yılında uluslararası çalışma grubunun tanı kriterleri tanımlanmış ve günümüzde genişçe

kabul görmü tür. Bu kriterler 914 hastanın klinik bulgularının bilgisayar analizi ile de erlendirilmesi sonucu ortaya çıkmı tır (5). BH Uluslararası Çalı ma Grubunun kriterlerine göre hastalı ın tanısını koymak için tekrarlayan oral aftöz ülserasyonlara ek olarak di er kriterlerden en az ikisinin olması gereklidir (5, 11, 123, 129). Behçet hastalı ı Uluslararası Çalı ma Grubunun tanı kriterleri Tablo-2’de verilmi tir.

Tablo 2. Behçet Hastalı ı Uluslararası Çalı ma Grubu Tanı Kriterleri

Tekrarlayan a ız ülserleri: Minör, majör, herpetiform, hasta veya doktorun tanımladı ı senede en az 3 kez tekrarlayan.
Tekrarlayan genital ülser: Hasta veya doktorun tanımladı ı aftöz ülser veya skatris.
Göz lezyonları: Anterior üveit, posterior üveit, veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre; veya doktorun tespit etti i retinal vaskülit.
Deri lezyonları: Hasta veya doktorun tanımladı ı eritema nodozum, doktorun tespit etti i psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar; veya steroid tedavisinde olmayan eri kin hastalarda akneiform nodüller.
Pozitif paterji testi: 24-48 saatte doktorun gözledi i.
Bulgular, di er klinik hastalıklarla açıklanamadı ında uygulanır.

Tam oturmu klinik formlarda tanı kolaydır. Ancak inkomplet formlar bazen tanıda güçlülere yol açabilir (127). Behçet hastalı ındaki oral aftlar, oral mukozada yerle en pek çok hastalık ile karı ır. Ba ta ilaçların yaptı ı allerjik ve toksik reaksiyonlar sonucu oral mukozada aftlara çok benzeyen lezyonlar olu ur. Oral aftların ayırıcı tanısında bazı ilaçların a ızda uzun süre tutulmasıyla geli en ülserler, a ız antiseptiklerinin kullanılması sonucu geli en oral ülserler yer almaktadır. Ayrıca enfeksiyon hastalıklarından HSV’nin neden oldu u herpetik aftöz stomatitler, sifiliz, gonore gibi venereal hastalıkların seyrinde geli en oral mukoza ülserleri, derin mantarların olu turdu u oral mukoza ülserleri ve tüberküloz ülserleri de klinik olarak oral aftlarala karı abilir. Sistemik hastalıklardan lösemi gibi kan hastalıklarında görülen oral ülserler ve vezikülobüllöz hastalıkların seyrinde görülen oral mukoza lezyonları (pemfigus grubu hastalıklar) da ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır (111).

Behçet hastalığındaki genital lezyonlar özellikle bakteri ve virüslerin genital bölgede yaptığı hastalıklar ile karışır. Bunların başında sifiliz, ulkus molle, tüberküloz ve HSV'nin yaptığı genital ülserasyonlar gelir (111).

Tanımda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık ise oral ülserler, oküler inflamasyon ve genital lezyonlarla seyreden Reiter sendromudur. Fakat Reiter sendromunda gözlenen oral ve genital lezyonlar BH'de görülenlerden daha azdır. BH'de genital ülserasyonlar genellikle skrotaldır. Reiter sendromunda gözlenen ürogenital enfeksiyon (üretit) ve tırnak deşiklikleri BH'de görülmez. Göz tutulumunun seyri ve doğası da tamamen farklıdır (128).

Behçet hastalığında HLA-B51'in pozitif olması, ailesel yatkınlık ve yaygın bir vaskülit olması spondüloartropatilerin ayırıcı tanısında yardımcı olur (5, 110). Ayrıca BH'nin klinik bulguları bu hastalardan farklıdır. Genital ülserasyon genellikle skrotaldır, ürogenital enfeksiyon yoktur ve tırnak deşiklikleri görülmez. Göz tutulumunun seyri ve doğası da tamamen farklıdır (5, 110)

Takayasu arteriti, BH'nin aksine venlerden ziyade büyük arterleri tutar. Takayasu arteritinde tekrarlayan polikondritler mevcuttur ve BH'nin aksine kadınlarda daha sık görülür (128).

Stevens-Johnson sendromunda BH'yi taklit eden mukokutanöz lezyonlar olabilir fakat oküler tutulum, kronik tekrarlayıcı üveit olmaksızın konjonktival veya kornealdır. Tromboflebit veya arteriyal anevrizma oluşumu gözlenmez (128).

Inflamatuvar barsak hastalığı olan bazı hastalıklarda oral ülserler, deri lezyonları ve episklerit olabilir ve BH'den ayrımında güçlük yaşanabilir (128).

Inflamatuvar barsak hastalarında transvers ve inen kolon tutulumu sık görülmesine rağmen BH'de terminal ileum ve çekum tutulumu daha sık görülür (128).

Multiple skleroz ile beraber aftöz ülserin görülmesi BH'nin nörolojik tutulumu ile karışabilir (129).

Ayırıcı tanıya giren diğer hastalıklar ise Vogt-Koyanagi Harada sendromu, Hughes Stevein sendromu ve Crohn hastalığıdır (11, 112, 132). Oküler ve nörolojik tutulumu olan hastaların ayırıcı tanısında Vogt-Koyanagi Harada Sendromu da düşünülmalıdır. Japondarda çok sık gözlenen sendromunda ayrıca vitiligo, alopesi ve poliozis de gözlenir (128).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Olguların Seçilmesi ve Özellikleri

Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine takip edilen Behçet hastaları ile bu hastalarla yaş ve cinsiyet özellikleri benzer sağlıklı bireylerde yapıldı.

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine (110) göre BH tanısı konulan 32'si erkek, 28'i kadın toplam 60 olgu, çalışmaya alındı. Hastalarla birebir görüşme yapılarak; yaş, cinsiyet ve hastalık süreleri, kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Hastaların oral aft, genital ülser, göz tutulumu, artralji, artrit, akneiform deri döküntüleri, eritema nodosum, tromboflebit, gastrointestinal tutulum, nörolojik tutulum ve paterji test sonuçları kaydedildi.

Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerinden (oral aft, genital ülser, göz tutulumu, akneiform deri döküntüleri, eritema nodosum ve paterji testi) en az bir lezyonu mevcut olan hastalar aktif hasta olarak, olmayanlar ise inaktif hasta olarak değerlendirildi. Ayrıca hastalar damar tutulumu açısından da değerlendirildi. Çalışma esnasında DVT, YGTF veya büyük damar tutulumundan en az biri mevcut olan hastalar damar tutulumu aktif hasta, daha önceden geçirme öyküsü bulunanlar ise damar tutulumu inaktif hasta olarak kabul edildi. Aktif veya inaktif tutulumu olmayanlar ise mukokutanöz grup olarak değerlendirildi.

Karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, akut ve kronik enfeksiyonları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu benzer yaş ve cinsiyette, herhangi bir hastalığı bulunmayan ve hastanemize genel sağlık kontrolü nedeniyle başvuran, kronik bir hastalığı ve ilaç kullanım öyküsü bulunmayan, yapılan muayeneleri ve rutin tetkikleri normal olarak değerlendirilen sağlıklı kişilerden oluşturuldu.

Çalışma ile ilgili olarak yerel etik komiteden gerekli izin alındı. Tüm olgulara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden onam formu alındı.

2.2. Serum Örneklerinin Hazırlanması

Hasta ve kontrol gruplarından 12 saatlik açlıktan sonra sabah oturur halde venöz kan örnekleri alındı. Ayrı ayrı olmak üzere K3EDTA içeren tüplere 2'er ml kan alındı. Elde edilen plazma NO ölçümünde kullanıldı. ADMA ölçümlerinde

kullanılmak üzere jelli düz biyokimya tüpüne 5 ml kan alındı. Plazma ve serum elde etmek için tüpler 3500 rpm hızda 10 dakika santrifüj edildi (Heraeus Biofuge Stratos; Kendo Laboratory Products, Osterode-Germany). Elde edilen serumlar ve plazmalar küçük porsiyonlar halinde polipropilen tüplere konuldu ve bekletilmeden -20°C’de donduruldu ve çalı ma gününe kadar bu sıcaklıkta saklandı.

Nitrik oksit, biyolojik sistemlerde üretildikten sonra, 2–30 sn gibi çok kısa sürelerde nitrit (NO₂) ve ardından nitrat’a (NO₃) oksitlenir. Bu nedenle NO₂ ve NO₃ seviyeleri ölçülerek, NO düzeyleri hakkında yakla ımda bulunulmu tur.

Nitrit ve nitrat ölçümleri, Cortas ve ark.’nın (133) modifiye metoduna göre spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

L-Arjinin, SDMA ve ADMA ölçümleri HPLC (high performance liquid chromatography) cihazında EUREKA (Head Quarter: Via E. Fermi 25 60033 Chiaravalle (AN) ITALY) kiti kullanılarak floresans detektörüyle kromotogramlar analiz edilmi tir.

2.3. statistiksel Analiz

Elde edilen verilerin de erlendirilmesinde SPSS v12.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tüm de erler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arası cinsiyetlerin da ılımı için chi-square testi, hasta grubu ile kontrol grubuna ait verilerin kar ıla tırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Ayrıca aktif, inaktif hastalar ve kontrol olgularına ait verilerin üçlü kar ıla tırılmasında önce Kruskal-Wallis testi uygulandı. statistiksel olarak anlamlı bulunan de erlerde grupların ikili kar ıla tırılması Mann Whitney-U testi ile yapıldı. $p < 0.05$ de erleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Grafikler yine SPSS v12.0 programı kullanılarak çizdirildi.

3. BULGULAR

Çalı maya alınan 60 hastanın 32'si erkek 28'i kadındı. Hastaların ya ortalaması 37.28 ± 9.4 yıl, 24 olgudan olu an kontrol grubunun ya ortalaması ise 35.70 ± 9.9 yıl idi. Aralarında ya ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Atmı hastadan 42'si aktif (%70) , 18'i (%30) ise inaktifdi. Erkek/kadın (E/K) oranı 32/28 idi. Damar tutulumu olan hastaların 17'si aktif, 25'i inaktifdi. Damar tutulumu olan hastalarda E/K oranı 35/7 iken kontrol grubunda 12/12 idi. Aktif hasta grubunun ortalama hastalık süresi 5.68 ± 0.78 yıl iken inaktif hasta grubunun ortalama hastalık süresi 6.25 ± 1.05 yıld. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 3'de verilmi tir.

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Aktif Hasta	inaktif Hasta	Kontrol
N	42	18	24
Cinsiyet (E/K)	21/21	11/7	12/12
Ya (yıl)	36.11 ± 1.55	40.00 ± 1.83	35.70 ± 2.03
Hastalık Süresi	5.68 ± 0.78	6.25 ± 1.05	

Hastalarının 28'sinde (%46,7) oral aft, 16'sında (%26,7) akneiform lezyonlar, 11'inde (%18,3) genital ülser, 9'unda (%15,0) göz tutulumu, 5'inde (% 8,3) artralji, 5'inde (%8,3) artrit, 5'inde (%8,3) ENBL, 2'sinde (%3,3) paterji pozitifli i, 2'sinde (%3,3) nörolojik tutulum, 1'inde (%1,7) epididimior it mevcuttu. Damar tutulumu açısından de erlendirildi inde olguların 42'sinde (%67,7) damar tutulumu vardı. Bunlardan 17'si (%28,4) aktif, 25'i (%39,3) inaktif idi. Olguların 26'sında (%41) DVT, 7'sinde (%11,7) YGTF, 9'unda (%15) BDT mevcuttu. Gastrointestinal tutulum 2 (%3,3) hastada mevcut olup birinde incebarsak perforasyonu geli mi ti. 47 ya nda bir bayan hastada ise nörolojik tutulumu ba lı hemiparezi geli irken bir olguda geçirilmi Budd-Chiari sendromu mevcuttu. Sadece bir hastada Behçet hastalığı na gebelik e lik etmekteydi. Hastaların 31'i (%51,7) immunsupresif tedavi almaktaydı.

Vasküler tutulum açısından aktif, inaktif, mukokutanöz grubun demografik özellikleri Tablo 4'de, damar tutulumu olan olguların klinik özellikleri Tablo 5'de, Behçet hastalarının klinik verileri ise Tablo 6'da verilmi tir.

Tablo 4. Vasküler tutulum açısından aktif, inaktif, mukokutanöz grubun demografik özellikleri

	Damar Tutulumu Aktif	Damar Tutulumu naktif	Mukokutanöz grup
N	17	25	18
Cinsiyet (E/K)	13/4	22/3	10/8
Ya (yıl)	36.30±2.03	37.92±2.28	37.39±1.87
Hastalık Süresi (yıl)	7.01±4.55	6.42±4.27	5.15±5.23

Tablo 5. Damar tutulumu olan olguların klinik özellikleri

	Aktif Hasta	naktif Hasta	Toplam
DVT	7 (%11,7)	19 (%29,3)	26 (%41,0)
YGTF	3 (%5,0)	4 (%6,7)	7 (%11,7)
BDT	7 (%11,7)	2 (%3,3)	9 (%15,0)
TOPLAM	17 (%28,4)	25 (%39,3)	42 (%67,7)

Tablo 6. Behçet hastalarının klinik verileri

No	Ya	Cins	OÜ	GÜ	Göz	Akne	Pate	Arji	Art	Nör	Or	G S	DV T	YG T	DM RT	ENBL
1	38	K	1	1	1	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
2	52	E	1	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	54	K	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	39	K	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	45	K	2	1	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0
6	24	E	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	2	0	0
7	43	E	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	24	K	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
9	38	K	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
10	35	E	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	33	K	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	52	K	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	25	K	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
14	24	K	2	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
15	56	K	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
16	22	K	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
17	35	E	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
18	34	K	1	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	35	E	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	43	K	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
21	32	K	2	1	2	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0
22	41	E	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
23	24	K	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	42	E	1	1	2	2	0	1	1	0	0	1	2	0	2	0
25	41	E	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	23	E	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
27	65	E	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
28	38	K	2	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
29	39	K	2	2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
30	22	K	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	32	K	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2	2	0	0
32	36	E	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
33	28	E	1	1	2	1	0	0	0	0	2	0	2	0	0	1
34	42	E	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
35	35	K	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
36	33	E	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	21	K	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	28	K	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
39	32	E	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	2
40	28	E	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
41	34	K	2	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0
42	47	K	1	1	0	0	1	0	0	2	0	0	1	0	2	1
43	47	K	2	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
44	34	E	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	45	E	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	2
46	47	E	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0
47	51	E	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
48	35	E	1	1	0	2	1	0	0	0	0	0	2	0	2	0
49	32	E	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
50	40	E	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
51	50	E	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	1
52	40	E	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
53	50	E	1	0	0	2	0	1	1	0	0	0	1	0	2	2
54	30	E	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	1
55	40	E	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0
56	28	E	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
57	39	K	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
58	40	K	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
59	37	E	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
60	38	E	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1

Klinik olarak aktif kabul edilen Behçet hastaları. 0 - Hiç olmama . 1- Geçirilmiş . 2- Aktif.

OÜ: Oral ülser. GÜ: Genital ülser. PATE: Paterji. ARJ : Artralji. ART: Artrit. NÖR: Nörolojik tutulum. OR : Or iepididimit. G S:Gastrointestinal tutulum DVT: Derin ven trombozu YGT: Yüzeysel gezici tromboflebit. DMRT: Damar tutulumu. ENBL: Eritema nodozum benzeri lezyon.

Hasta ve kontrol grubunun plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin de erleri Tablo 7’de verilmi tir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin de erleri

Parametre	Hasta Grubu			p		
	Aktif Hasta (n=42)	naktif Hasta (n=18)	Kontrol (n=24)	Aktif/ naktif	Aktif/ Kontrol	naktif/ Kontrol
NO ($\mu\text{mol/l}$)	570.77 \pm 12.76	528.88 \pm 22.10	482.86 \pm 14.75	AD	0.001	AD
SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	7.81 \pm 0.50	6.71 \pm 0.52	4.00 \pm 0.15	AD	0,001	0,001
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	55.02 \pm 2.62	48.36 \pm 2.79	5.02 \pm 0.16	AD	0,001	0.001
ARJ N N ($\mu\text{mol/l}$)	109.86 \pm 13.90	86.69 \pm 17.93	71.16 \pm 1.71	AD	0,040	AD

AD: Anlamlı de il

Hasta grubu ile kontrol grubunun ortalama plazma NO, SDMA, ADMA de erleri kar ıla tırıldı nda sonuçların hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oldu u görüldü (sırasıyla p=0.001, p=0.001 ve p=0.001). Ortalama plazma L-arjinin düzeyinde ise anlamlı fark olmadı ı gözlemlendi (p>0.05).

Aktif hasta ve kontrol grubu plazma NO, SDMA, ADMA ve arjinin seviyeleri kar ıla tırıldı nda aktif hasta grubunda plazma NO, SDMA, ADMA ve arjinin de erleri sa lıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek oldu u görüldü (sırasıyla p=0.001 p=0.001, p=0.001 ve p=0.001).

naktif hasta ve kontrol grubu plazma NO, SDMA, ADMA ve arjinin seviyeleri kar ıla tırıldı nda inaktif hastalarda plazma SDMA, ADMA seviyelerinin sa lıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek oldu u görüldü (p=0.001 ve p=0.001). Aktif ve inaktif hasta grupları kar ıla tırıldı nda ise plazma NO, SDMA, ADMA ve arjinin seviyelerinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadı ı gözlemlendi (p>0,05).

Behçet hastalığının patogeneğinde endotel hasarlanması ve endotel fonksiyon bozukluğu suçlanmakta olup, plazma NO düzeyleri ve NOS'un endojen inhibitörü olan ADMA düzeyleri endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (48). Bu nedenle özellikle vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin düzeylerini de erlendirdik.

Damar tutulumu açısından aktif ile inaktif gruplar arasında plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Aktif damar tutulumu olan hastalarda plazma SMDA ve ADMA seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.001$ ve $p=0.001$). Plazma NO ve L-arjinin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

inaktif damar tutulumu olan hastalarda plazma NO, SDMA, ADMA ve arjinin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.001$).

Aktif damar tutulumu olan hastalar ile mukokutanöz hastalar arasında plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

inaktif damar tutulumu olan hastalar ile mukokutanöz hastalar arasında plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Mukokutanöz hastalarda ortalama plazma NO, SDMA, ADMA de erlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$ ve $p=0.001$). Plazma L-arjinin seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Vasküler tutulum açısından olguların plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin de erleri Tablo 8'da verilmiştir.

Tablo 8. Vasküler tutulum açısından olguların plazma NO, SDMA, ADMA ve L-arjinin de erleri.

Parametre	Hasta Grubu			Kontrol
	Damar	Damar	Mukokutanöz	
	Tutulumu	Tutulumu		
Aktif	naktif			
NO ($\mu\text{mol/l}$)	535.32 \pm 32.42	536.28 \pm 17.75 a	576.49 \pm 14.52 b	482.86 \pm 14.7a, b
SDMA ($\mu\text{mol/l}$)	7.58 \pm 0.60 c	7.12 \pm 0.66 d	7.60 \pm 0.61 e	4.00 \pm 0.15 c,d,e
ADMA ($\mu\text{mol/l}$)	44.60 \pm 4.71 f	56.73 \pm 4.39 g	54.40 \pm 2.50 h	5.02 \pm 0.16 f,g,h
ARJ N N ($\mu\text{mol/l}$)	81.77 \pm 18.61	111.42 \pm 24.31 i	106.73 \pm 15.73	71.16 \pm 1.71 i

a= naktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.001).

b= Mukokutanöz hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.001).

c= Aktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.001).

d= naktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.001).

e= Mukokutanöz hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.001).

f= Aktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.001).

g= naktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.001).

h= Mukokutanöz hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.001).

i= naktif hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0.001).

4. TARTI MA

Behçet hastalı 1, etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, vaskülit ile seyreden kronik enflamatuvar bir hastalıktır (3, 25). Bugüne kadar BH'nin etyopatogenezini aydınlatmaya yönelik pek çok çalı ma yapılmı tır (34, 35).

Sınıflandırılmamı bir vaskülit olan BH, tüm tip ve boyutlardaki kan damarlarını tutabilmektedir (12). Hastalıktaki damar tutulumu oranları %35- 45 arasında bildirilmekte olup, venöz ve/veya arterial trombozlar, varisler, yüzeysel tromboflebit ve anevrizma olu umunu ekinde vasküler lezyonlarla karakterizedir. Hastalıkta çok çe itli klinik ve multisistemik bulguların varlı ı da hastalıktaki temel olayın vaskülit olması ile ilgilidir. Vaskülit, endotel harabiyeti ve endotel fonksiyon bozukluklarına sekonder olarak geli mektedir (39). Endotel disfonksiyonu; fibrinolizis, düz kas hücre proliferasyonu, damarlarda vazodilatasyonun kaybı, endotelin düzenli fonksiyonlarının bozulmasında ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli bir role sahiptir (134, 135).

Asimetrik dimetilarjinin, NOS' un endojen bir inhibitörüdür ve bu yönüyle ilgiyi üzerine çekmi tir. Çünkü NOS'ları inhibe ederek özellikle kardiyovasküler sistemde dikkate alınması gereken biyolojik etkiler olu turma potansiyeline sahiptir. Yapılan birçok çalı ma ADMA'nın endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalıklar ve böbrek hastalıkları için risk belirteci oldu unu göstermi tir (94). NO sentezini inhibe ederek endotel disfonksiyonunun önemli rol oynadı ı ateroskleroz, hipertansiyon, diabetes mellitus benzeri patolojik süreçlerde rol almaktadır (136-138). Bu hastalıklarda ADMA düzeylerindeki yükselmenin mekanizması açıklanamasa da ADMA'nın bu hastalıklarda endotel disfonksiyon nedenlerinden biri oldu una ili kin veriler giderek artmaktadır. Bu etkisini NO sentezini inhibe ederek ve NO düzeylerini azaltarak olu turmaktadır (136).

Metile proteinlerin hidrolizindeki artı veya ADMA'nın metabolizasyonunu sa layan enzim olan DDAH aktivitesindeki azalma asimetrik dimetilarjinin seviyelerinin plazma veya vasküler dokuda yükselmesine neden olabilir. ADMA'nın plazma konsantrasyonunun regülasyonunda DDAH ile sitrülün ve dimetilamine yıkımı dı ında renal atılım önemli rol almaktadır (102).

Behçet hastalarında saptanan ADMA düzeylerindeki artı nın molekül sentezindeki artı veya yıkımındaki azalmaya ba lı oldu u dü ünülmektedir.

Oksidatif stres, L-arjinin metilasyonunu arttırarak ve ADMA'yı yıkan enzimleri inhibe ederek ADMA seviyelerinde artmaya neden olabileceği ileri sürülmüştür. (101). Behçet hastalığında da oksidatif stres parametrelerinin arttığı gösterilmiştir (2, 44). Dolayısıyla BH'de oksidatif stres ADMA düzeylerinin artımından sorumlu tutulabilmektedir. Her ne kadar ADMA'nın hem endotelial hem de induklenebilir NOS'ı inhibe ettiği gösterilmiştir de inflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin artmış seviyelerinin iNOS ekspresyonunu arttırdığı bilinmektedir (44). Plazmada NOS aktivitesi ADMA ve arjinin aminoasidi arasındaki ilişkiye bağlıdır (139, 140).

Aterogeneizde inflamasyonun rolü önemlidir ve CRP gibi inflamasyon belirteçleri koroner arter hastalıkları için göstergeler olabilir. Ayrıca ADMA tek başına intimal lezyon progresyonunun belirleyicisi olabilir. Sistemik inflamatuvar göstergelerin arttığı BH'de gösterilmiştir (2, 30). inflamatuvar süreç ile birlikte ADMA düzeylerinde de artış olabilir.

Plazma ADMA seviyeleri vasküler hastalığı olanlar ve bu hastalık için risk taşıyanlarda yükselmektedir (99). Artmış ADMA seviyeleri hemen hemen tüm geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile birliktelik göstermektedir ve ADMA plazma seviyesinde 1µmol/l'lik artış tüm nedenlere bağlı ölüm riskini %26 oranında arttırdığı saptanmıştır (141).

Literatürde BH'de ADMA, SDMA, L-arjinin ile ilgili çok fazla veri bulunamadığından ADMA ile ilgili sonuçlarımızı, endotel disfonksiyonun sorumlu olduğu ve ADMA seviyelerinde artışın gösterildiği patofizyolojik mekanizmalarla tartışmaya çalışacağız.

Wang ve ark. (142) tarafından yapılan bir çalışmada vasküler endotelin primer olarak hasarlandığı bir hastalık olan ve fizyopatolojisi kısmen BH'ye benzeyen trombotik mikroanjiopatide (TMA), NO ve ADMA seviyeleri araştırılmıştır. TMA'da patolojik olarak arteriol ve kapillerde endotel hasarı ve artmış platelet birikimi tespit edilmiştir. Hastalarda özellikle aktif dönemlerde plazma L-arjinin düzeylerini düşük, ADMA ve nitrat seviyelerini yüksek olarak bulmuşlardır. L-arjinin seviyelerinin düşmesi etyolojide suçlanan endotoksinlere bağlı olarak induklenen NOS aktivasyonu ve substrat olarak L-arjinin kullanımı ile açıklanabilirlerdir. L-arjinin/NO döngüsünün aktivasyonu artmış NO ve artmış plazma

nitrat seviyeleri ile sonuçlanmaktadır. Her ne kadar BH'nin etyolojisinde endotoksinler suçlanmasa da, BH'nin etyolojisinde suçlanan mikrobiyal ajanların serbest radikal üretimini arttırarak NOS üzerinden NO üretimini arttırıp L-arjinin düzeylerinin azalmasına sebep olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Kim ve ark. (143) yaptıkları çalışmada, preeklampsinin patogeneğinde ADMA seviyelerindeki yükseklikten ziyade, L-arjinin seviyelerindeki düşük seviye bağı NO sentezinin üretiminin azalmasının sorumlu olabileceği sonucuna varmışlardır. Böger ve ark. (136) 65 yaş üzerinde inme geçiren hastalarda ADMA seviyelerinin kontrol grubuna oranla yaklaşık iki kat arttığını göstermişlerdir. Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; ADMA'nın klinik patolojik durumlardaki bu seviyeleri, NOS'u inhibe ederek vasküler NO üretimini belirgin olarak azaltmaktadır. ADMA seviyelerindeki artışın yaşlı insanlarda inme riskini arttırdığı sonucuna varmışlardır.

Kielstein ve ark. (104) ADMA infüzyonu ile kardiyak outputta azalma, sistemik damar direncinde, renavasküler dirençte, sodyum tutulumunda ve ortalama arter basıncında artışa ek olarak renal plazma akımında azalma saptamışlardır. Bu akut kardiyovasküler etkilerin yanında kronik dönemde yüksek ADMA seviyelerinin endotel hücre yüzeyinde ve vasküler dokuda hasar oluşturabileceği, hastalığın oluşumunda ve ilerlemesinde etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu durum bir vaskülit olan BH içinde geçerli olabilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre vasküler tutulumu olan hastalarda ki plazma ADMA seviyelerinin artışının, uzun dönemde hastalığa ait vasküler değişikliklere neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Koroner dolaşımda artan oksidatif stresin ADMA seviyelerini arttırabileceği; artmış ADMA seviyelerinde bir kısır döngü oluşturacak şekilde serbest oksijen radikali üretimine neden olabileceği düşünülmektedir. Temel patolojinin vaskülit olduğu BH'de yüksek düzeyde vaskülarizasyona sahip olan kalbin etkilenme olasılığı da büyük oranda beklenir. Nitekim BH'de sessiz miyokard iskemisi prevalansının genel popülasyona oranla belirgin derecede artmış olduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun, hastalığın veya vasküler komplikasyonlarının zemininde endotel disfonksiyonunun yattığının bir göstergesi olabileceği belirtilmiştir (144). Behçet hastalığında sıklığının arttığı belirtilen sessiz miyokard iskemisinin patogeneğinde ADMA seviyelerindeki artış rol alabilir. Yapılan bir başka çalışmada ADMA

seviyelerindeki de i ikliklerin, NOS'u inhibe ederek doku NO üretimini azalttı ı ve iskemiye kar ı olu an anjiogenetik cevabı etkiledi i sonucuna varılmı tır (145).

Akut koroner sendrom (AKS) tanısı alan 48 hastada, ilk tanı sırasında ve 2 haftalık tedavi süresi sonrasında ölçülen plazma ADMA seviyeleri kar ıla tırılmı tır. Tedavi süresince hızlıca dü tü ü tespit edilen ADMA seviyelerindeki yüksekli in AKS riskini arttırdı ı sonucuna varılmı tır (146).

Bultink ve ark. (147) sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı ile takip edilen 107 hastada plazma ADMA seviyeleri ve kardiovasküler olaylar arasındaki ili kiyi incelemi lerdir. Elde edilen verilere göre kardiovasküler etkilenimi olan SLE'li hastalarda plazma ADMA seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmu tur. Sonuç olarak; sistemik bir vaskülit olan SLE'li hastalarda artan ADMA seviyelerinin kardiovasküler komplikasyonlarla yakın olarak ili kili oldu u, organ hasarı ve hastalık aktivite kriteri olabilece i sonucuna varmı lardır.

Dooley ve ark. (148) temel patolojik hadisenin endotel disfonksiyonu oldu u dü ünülen diffüz sistemik sklerozlu hastalarda plazma ADMA seviyelerini yüksek olarak tespit ederken primer Raynoud fenomeni (RF) ve lokalize sklerodermalı kontrol grubu ile farklılık tespit edilememi tir. Bu çalı mada elde edilen veriler; RF, lokalize ve diffüz sklerodermada zemindeki endotel hasarı ve vaskülopatiyi yansıtan anormal NO metabolizmasını yansıtmaktadır. Ayrıca a ır ı NO üretimi ortaya çıktı ında, ADMA'yı katalizleyerek metabolize eden enzim olan DDAH'nın yapısı bozularak ADMA birikimine neden oldu u ileri sürülmü tür.

Rajagopalan ve ark. (149) ise primer RF olan hastaların aksine sekonder RF olanlarda ADMA seviyelerini yüksek olarak bulmu lardır. ahin ve ark.'nın (150) BH'de ADMA'nın rolü ve NO ile ili kisini ara tırmak amacıyla yaptıkları çalı ma; damar tutulumu ve mukokutanöz tutulumu ekinde sınıflandırılan 60 hasta içermektedir. Vasküler tutulumu olan hastalarda plazma ADMA seviyeleri yüksek olarak bulunurken, aktif hastalardaki artı inaktif hastalardaki kadar yüksek bulunmamı tır. Bunun ise; inflamasyonun yo un oldu u aktif dönemde artan sitokinlerin, NO sentezini arttırarak ADMA-NO etkile imini kısmen bloke etmesiyle olu tu u sonucuna varmı lardır.

Görüldü ü gibi yapılan çalı malarda, damar tutulumu olan hastalıklardaki plazma ADMA düzeyleri yüksek bulunmu tur. Çalı mamızda hasta grubunda,

özellikle de aktif hasta grubunda inaktif ve sağlıklı kontrol gruplarına göre daha yüksek ADMA düzeyleri saptandı. BH'nin bir vaskülit olduğu düşünülürse elde ettiğimiz sonuçların yapılan diğer çalışmalarıyla uyumluluk gösterdiği düşünülebilir.

Simetrik dimetilarjinin, üç tip metilenmi arjiniinden biri olup ADMA'nın izomeridir. SDMA'nın NOS aktivitesi üzerine hiçbir etkisi olmadığı için günümüzde ADMA'nın NOS aktivitesini inhibe eden endojen olarak oluşan metilarjininlerin majör tipi olduğu düşünülmektedir (95). Metilarjininler böbrekler aracılığıyla vücuttan atılmaktadır. SDMA'nın (NOS'u inhibe etmeyen metilarjini) tamamına yakını dehidromeksizin böbreklerden idrarla atılmaktayken ADMA ve L-NMMA büyük oranda metabolize edilmektedir. Başlıca metabolik yol ise DDAH enzimlerinin katalizlediği bir reaksiyonla sitrülün ve dimetilamin oluşumunda yer almaktadır (94). Hem ADMA hem de SDMA böbrekler tarafından temizlenir ve böbrek yetmezliğinde her ikisi de artar.

Literatüre daha geniş olarak baktığımızda birçok araştırmacı üremik hastalarda dimetilarjininlerin (ADMA, SDMA) konsantrasyonlarının renal atılımının azalmasına bağlı olarak arttığını göstermişlerdir (97, 139, 140, 151–153).

Çalışmamızda, hasta grubunda ortalama plazma SDMA düzeyleri kontrollere göre yüksek bulundu. Aktif ve inaktif hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamızdaki ADMA ve SDMA düzeyleri literatürdeki sonuçlarla uyumluluk arz etmektedir. SDMA'nın NOS aktivitesi üzerine hiçbir etkisi olmadığı bilgisinden yola çıkarak bu parametrenin BH'nin patofizyolojisinde NO'dan bağımsız ve muhtemelen ADMA'dan daha farklı mekanizmalarla etki gösterdiği düşünülmeye öne çıkmaktadır.

Nitrik oksit; L-Arjinin aminoasidinin terminal guanidino nitrojeninin NOS enzimi sayesinde stereospesifik oksidasyonu ile sentezlenmektedir. cGMP; NO'nun kardiyovasküler sistemdeki etkilerine aracılık etmektedir (65). NO, beyinde nörotransmitter, vasküler yapıda ise vazodilatör ve antiaterojenik bir molekül gibi hareket eder (154). Platelet adezyonu ve agregasyonun, monosit ve lökositlerin endotele adezyonunun, vasküler düz kas proliferasyonunun, damar duvarında süperoksit radikallerinin birikimi gibi fonksiyonları ile vasküler duvarın antitrombotik özelliklerine katkıda bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı durumlarda NO seviyeleri ya da biyolojik aktiviteleri azalmaktadır (75).

Nitrik oksit aktivitesinde kronik yetersizlik durumunda medial kalınlaşma ve intimal hiperplazi gelişmektedir (99). NO aktivitesinin kaybı ile vasküler lezyon gelişimi hızlanmaktadır. Ayrıca NO kan elemanlarının damar duvarı ile etkileşimini engellemektedir. L-arjinin/NO sentez yoluındaki defektlerle oluşan endotel disfonksiyonu; NO yarı ömründe kısalma, NO sentezinde azalma, NOS ekspresyonunda azalma ve NOS aktivitesinde azalma gibi farklı mekanizmalara bağlı olabilir (99).

Behçet Hastalığındaki patolojik olayın temel olarak vaskülit olduğu bilinmekle beraber bu vasküler enflamasyonun endotel disfonksiyonu için bir neden olabileceği düşünülmektedir. Vaskülit ve inflamatuvar yanıt nedeniyle endotel fonksiyonlarında bozulma ya da beraberinde endotel hasarı oluşmaktadır. inflamatuvar aktivite BH'de dolaşımda veya vasküler dokuda artan inflamatuvar belirleyiciler ile gösterilmiştir (43). BH'de endotel disfonksiyonunu veya hasarlanmasını ortaya çıkarabilecek endotelial ve periendotelial inflamasyonun yeterince artmış olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (23).

Aktif BH'de inflamatuvar sitokinlerin pek çoğu artmaktadır (2, 30, 44). Hastalığın aktif döneminde yoğun bir sistemik inflamatuvar aktivite olmaktadır. Bu dönemde artan sitokinler iNOS indüksiyonu ile NO düzeylerini arttırabilirler. Ayrıca belirli bir eğer üzerinde inflamatuvar uyarı iNOS enzimini daha fazla uyararak daha fazla NO üretimine neden olabilir (155). Aktif hastalık döneminde ortaya çıkan sitokinlerin ve oksidatif ürünlerin iNOS indüksiyonu ile NO seviyelerini arttırırken DDAH'ın sitokinler ile inhibisyonu ve PRMT ile aktivasyonu ile ADMA seviyelerinde daha fazla bir artış görülmesi teorik olarak beklenir.

Clapp ve ark. (156) insanlarda inflamasyonun uyarıcı endotel disfonksiyonun mekanizmasını araştırmak için yaptıkları çalışmada, inflamasyonun uyarıcı sitokin cevabının vasküler alandaki NO'nun kullanılabilirliğini azalttığı ve oksidatif stresi arttırarak yaygın endotel hasarına neden olduğunu sonucuna varmışlardır.

Romatoid artrit (RA), SLE, Sjögren sendromu, vaskülitler ve osteoartrit gibi defektif inflamatuvar hastalıklarda artmış NO üretimi rapor edilmiştir (157).

Interlökin-1 β iNOS için en potent inflamatuvar aracı moleküllerden birisi olup BH'de artan IL-2, IL-6, IL-8, TNF ve VEGF gibi diğer inflamatuvar sitokinlerle

birlikte IL-1 β 'nin da artımı oldu u gösterilmi tir Bu inflamatuvar sitokinlerin ço u hastalık aktivitesine paralel olarak endotel hücrelerde ve inflamatuvar hücrelerde iNOS uyarımını ve sonucunda artımı NO üretimine neden olmaktadır (43).

Birçok faktör NO'nun biyoyararlılı nı de i tirebilmektedir. Dolayısıyla düzeylerinin yüksek olması her durumda NO'nun yeterli ve beklenen biyolojik aktiviteyi gösterece i anlamına gelmemektedir. n vivo ölçülen nitrat/nitrit düzeylerinin NO'nun biyolojik olaylarda aktivitesi olan miktarlarını göstermeyebilir. Nitekim bazı çalı malarda NO metabolitleri artarken biyoaktif özellikteki NO'nun azaldı ı rapor edilmi tir (138, 158).

Nitrik oksit oldukça labil bir molekül olup gerçek düzeylerinin tespiti oldukça zor olmaktadır. Literatürlerdeki farklı NO düzeylerinin tespiti altında yatan en önemli nedenlerden birisi de metodolojik farklılıklardır. Aynı zamanda hem artan hem de azalan NO düzeylerinin her ikisinin de artımı hasara neden olabilece i çe itli çalı malarda gösterilmi tir. ahan ve ark. (45) 50 Behçet hastasında yaptı ı çalı mada, Behçet hastalarında serum NO seviyelerini sa lıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulmu lardır. Benzer iki çalı mada Koçak ve ark (159) ile Özkan ve ark. (160) serum NO seviyelerini sa lıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulmu lardır. Örem ve ark. (161) ise 21 Behçet hastasında yaptı ı çalı mada Behçet hastalarında serum NO seviyelerini sa lıklı kontrollere göre anlamlı derecede dü ük bulmu lardır.

Ozkan ve ark. (160) Behçet hastaları, rekürren aftöz stomatit (RAS) ve sa lıklı kontrollerde serum NO seviyelerini ara tırmı lar. Behçet hastalarında NO seviyelerini sa lıklı kontrollere oranla dü ük bulurken RAS'ı olan hastalarda anlamlılık tespit edilememi tir. Benzer bir çalı ma ise Yıldırım ve ark. (162) tarafından yapılmı olup, aktif hasta grubunda ki serum NO seviyelerini, inaktif, RAS'lı hasta ve sa lıklı kontrol grubuna oranla yüksek bulmu lardır. Fakat inaktif hasta grubu ve RAS'lı hasta grubu arasında anlamlı bir fark tespit edemeyip NO'nun hastalı ın iddetini gösteren bir parametre olabilece i sonucuna varmı lardır.

Everekliolu ve ark. (163)'nin Behçet hastalarında serum NO seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ili kiyi ara tırmak için yaptıkları çalı mada, aktif hasta grubundaki serum NO seviyelerini inaktif hasta grubuna oranla anlamlı oranda yüksek bulmu lardır. Hastalı ın aktif dönemlerinde plazma NO seviyelerinin

yükseldi ini, bu artı nın BH'de ki enflamatuar süreçten sorumlu olabilece i ve NO'nun hastalı nın takibinde aktivite kriteri olarak kullanılabilce ini öne sürmü lerdir. Biz de çalı mamızda Evreklio lu ve ark. (163)'nın çalı masına benzer ekilde Behçet hastalarında plazma NO seviyesinin yükseldi ini tespit ettik ancak, onlardan farklı olarak aktif ve inaktif hastalar arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Durukan ve ark. (164) üveitli Behçet hastalarında NO'nun üveitin aktivitesi ile serum NO seviyeleri arasında bir ili ki tespit edememi ler ve NO'nun hastalı nın takibinde aktivite kriteri olarak kullanılmayaca ı sonucuna varmı lardır. Bizim sonuçlarımız da bu çalı mayı destekler nitelikte olup plazma NO seviyelerinin BH'de vasküler tutulumun bir göstergesi ve aktivite kriteri olmadı ı sonucuna varıldı.

Akdeniz ve ark. (165) yaptıkları çalı mada, Behçet hastalarında serum NO, IL-2, IL-6 ve TNF seviyelerini inflamatuvar sürecin bir parçası olarak yüksek bulmu lardır. Duygulu ve ark.'nın (166) 2005 yılında yaptıkları bir ara tırmanın sonuçlarına göre, aktif hastalardaki serum ve sinovyal NO de erleri, inaktif ve sa lıklı kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmu tur. Bu artı nın, Behçet hastalarında sık görülen artrit ve artralji gibi bulguların sinovyumdaki nonspesifik inflamatuvar süreci yansımaları oldu u sonucuna varmı lardır.

ahin ve ark. (150) yaptıkları çalı mada plazma ADMA seviyesini vasküler tutulumu olan hastalarda, mukokutanöz tutulumu olan hasta grubu ve sa lıklı kontrollere oranla anlamlı oranda yüksek bulurken, plazma NO seviyesini hem vasküler tutulumu olan grupta hemde mukokutanöz tutulumu olan hasta grubunda kontrol grubuna göre dü ük olarak bulmu lardır. Vasküler tutulumu olan hastalarla mukokutanöz tutulumu olan hastalar kıyaslandı nda ise plazma NO seviyesi vasküler tutulumu olan hastalarda daha dü ük olarak bulunmu tur. NO düzeylerindeki bu azalmanın hasta plazmalarındaki artımı ADMA seviyelerine ba lı oldu u sonucuna varmı lardır.

Çalı mamızda, hasta grubunda kontrollere oranla ortalama plazma NO düzeylerini yüksek olarak bulduk. Aktif hasta, inaktif hasta ve kontrol grubu NO seviyeleri kar ıla tırıldı nda aktif hasta grubundaki NO de erlerini sa lıklı kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek bulduk. Aktif-inaktif, inaktif-kontrol grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu. Vasküler tutulumu

açısından aktif, inaktif, mukokutanöz ve kontrol grupları karşılaştırıldı. İncelemede ise mukokutanöz-kontrol ve vasküler tutulumu inaktif-kontrol gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı oranda yükseklik tespit edildi.

NO sentezinin prekürsörü olan L-arjinin ile ilgili olarak yaptığımız literatür taramalarında BH'de L-arjinin'in plazma düzeylerinin araştırıldı. Herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Günlük diyetle yaklaşık olarak 5 gram alınıp böbrek hastalığı dışında eksikliğine pek rastlanmamaktadır (167). BH'nin patogenezdaki rolünü araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmamızda, Behçet hastalarında L-arjinin'in plazma düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İncelemede istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptadık. Aktif ve inaktif hastalar arasında da anlamlı bir fark görülmedi.

Kielstein ve ark. (152) SDBY hastalarında plazma arjinin düzeylerini ve NO oluşumuna etkilerini ayrıca hemodiyaliz(HD) ve periton diyalizi(PD) tedavilerinin bu parametre üzerine etkilerini araştırmak için 43 HD, 37 PD ve böbrek fonksiyonları normal olan 37 sağlıklı kişide çalışmaya yaptıklarıdır. Çalışmalarının sonucunda arjinin düzeyleri açısından sağlıklı kişiler ve HD grubu arasında anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Kielstein çalışmasında SDBY hastalarını aterosklerozu bulunan ve bulunmayan olarak iki gruba ayırıp arjinin düzeylerini incelemiştir. Bu inceleme sonucunda aterosklerozu bulunan SDBY hastalarında arjinin düzeylerinin aterosklerozu bulunmayan gruba göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Bir diğer çalışmada KBY'li hastalarda yapılmış olup arjininin plazma konsantrasyonunun böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (108).

Closs ve ark. (168) hem ADMA hem de SDMA'nın arjinin uptakeini inhibe ederek hücrelerden arjinin atılımını artırdıklarını göstermişlerdir. Arjinin seviyelerindeki farklılıkların hastalardaki mevcut ateroskleroz durumuna, böbrek yetmezliğinin derecesine ve hastaların diyetel farklılıklarına bağlı olabileceğini sonucuna varmışlardır.

Araştırmamızın göze çarpan sonuçları şunlardır;

Tüm Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre plazma NO, ADMA ve SDMA seviyeleri yükselmektedir.

Aktif Behçet hastalarında plazma NO seviyesi sağlıklı kontrollere göre yükselmektedir. Fakat aktif-inaktif hasta grupları arasında fark yoktur.

Hem aktif hem inaktif hastalarda plazma SDMA, ADMA seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulundu fakat aktif-inaktif hasta grupları arasında fark yoktu.

Hasta ile kontrol grubu arasında L-arjinin seviyeleri farklı değildi ama aktif hastalarda kontrol hastalardan daha yüksek seviyelerde idi.

Hem aktif hem geçirilmi damar tutulumu olan hastalarda plazma SMDA ve ADMA seviyeleri sağlıklı kontrollere göre yüksek olarak bulunurken aktif-inaktif, aktif-mukokutanöz ve inaktif-mukokutanöz gruplar arasında fark yoktu.

inaktif ve aktif damar tutulumu olan hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, inaktif hastalarda plazma NO, ADMA, SDMA ve L-arjinin seviyeleri yüksekken, aktif hastalarda sadece plazma ADMA ve SDMA seviyeleri yükselmektedir.

Günümüzde BH'nin aktivitesini ve özellikle de damar tutulumunu gösteren pratik bir laboratuvar parametre bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalığın damar tutulumunun belirlenmesinde, erken tanı ve takipte bu parametrelerin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın bu konuda yapılan en geniş kapsamlı ara tırma olması nedeniyle bu konuda yapılacak diğer çalışmalara öncülük edeceğini düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Do anav argil E, Keser G. Behçet Hastalısı. In: Gümü di G, Do anav argil E. (eds). Klinik Romatoloji, stanbul: Deniz Matbaası, 1999: 423-439.
2. Ako lu T. Behçet hastalısı patogenezi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 80-86.
3. Jorizzo JL. Behçet's disease. Freedberg IM, Ersen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (editors). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5. Baskı, New York: Mc Graw-Hill, 1999: 2161-2165.
4. Dil en N. Behçet hastalısının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 62-65.
5. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. Tüzün Y, Katogyan A, Aydemir EH, Baransü O (editörler). Dermatoloji. 2. Baskı, stanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 393-399.
6. Freysdottir J, Lav SH, Fortune F. T cells in Behçet's disease and recurrent, aphthous stomatitis. Clin Exp Immunol 1999; 118: 451-457.
7. Gürler A, dil A, Boyvat A, Çalı kan D. AÜTF bn-i Sina Hastanesi Behçet merkezine 1976-1997 yılları arasında başvuran 2175 olgunun cinse göre ilk semptom başlama yaşının değerlendirilmesi. T Klin Dermatol 2000; 10: 83-86.
8. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and the severity of manifestations of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1984; 43: 789-790.
9. Ozen S. Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial mediterranean fever. Curr Opin Rheumatol 1999; 11: 393-398.
10. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. Int J Dermatol 2003; 42: 346-351.

11. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome Klippel JH, Dieppe PA (editors). Textbook of Rheumatology. 2. Baskı, London: Mosby, 1998; 26: 1-6.
12. Gül A. Behçet's disease an update on the pathogenesis. Clin Exp Rheumatol 2001; 19 : 6-12.
13. 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.
14. dil A, Gürler A, Boyvat A, Çalı kan D, Özdemir Ö, I ık A ve ark. Park Sa lık Oca ı bölgesinde 10 ya üzeri nüfusta Behçet prevalans çalı ması. Türkiye Klinikleri Dermatoloji 1999; 9: 221-224.
15. Acar MA, Akbaba M, Yalaz M. Çukurova bölgesinde Behçet hastalı ı prevalansı. IX. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu 1989; 272-275.
16. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. Surv Ophthalmol 2005; 50: 297-350.
17. Türsen Ü, Gürler A. Behçet hastalı ı ve genetik. T Klin Dermatol 2000; 10: 37-43.
18. Alpsyoy E. Behçet hastalı ının deri ve mukoza belirtileri. Türkderm 2003; 37: 92-99.
19. Fresko I. Behçet hastalı ı ve genetik Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 68-69.
20. Alpsyoy E, Yılmaz E, Sava A, Co kun M, Ye in O. Behçet hastalarında HLA antijenleri ve linkage disequilibrium. I. Çukurova Dermatoloji Günleri Bildiri Kitabı, 1996: 179-185.
21. Mizuki N, Ota M, Katsuyoma Y, Yabuki K, Ando H, Goto K, et al. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. Arthritis Rheum 1999; 42: 1961-1966.

22. Mizuki N, Ota M, Yabuki K et al. Localization of the pathogenic gene of Behçet's disease by mikrosatellite analysis of three different populations. *Invest Ophtalmol Vis Sci* 2000; 41: 702- 708.
23. Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *JEADV* 2001; 15: 126–136.
24. Haznedaro lu C, Özcebe IO, Dündar SV. Behçet's disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 587–589.
25. Direskeneli H. Behçet's disease: Infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996–1002.
26. Çalık lu E, Gürler A. Stres proteinleri ve Behçet hastalı ı. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 1998; 8: 189–193.
27. Ergun T, nce Ü, Ek io lu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al. HSP 60 expression in moccutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904–909.
28. Ta çı B, Serdaro lu P, Direskeneli H ve ark. Humoral immune response against m-hsp 65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behçet's patients. 7 th International Conference on Behçet's Disease. *Revue du Rhumatisme* 1996; G17 (özet).
29. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Molecular genetics (HLA) of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 333-349.
30. Gül A. Behçet hastalı ının immünolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 76-79.
31. Sarıcao lu H, Özyıldırım R, Kahveci Z, Tunalı , Yücel A, Dilek K ve ark. Behçet hastalarında langerhans hücrelerinin özellikleri. *Turk J Dermatopath* 1997; 1-2: 103-107.

32. Balabanova M, Calamia KT, Perniciaro C, O'Duffy JD. A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 540-545.
33. Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease: Serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology* 2000; 201: 37-39.
34. Frassanito MA, Dammacco R, Cafflorio P, Dommacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease *Arthritis Rheum* 1999; 9: 1967-1974.
35. Ekio lu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibarolu A, Yavuz S, Ergun T, Ako lu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (Suppl.24): 19-24.
36. Bukulmez G, Akan T, Ciliv G. Serum adenosine deaminase levels in patients with psoriasis: a prospective case-control study. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 274-276.
37. Köse K, Yazıcı C, Açıolu Ö. The evaluation of lipid peroxidation and adenosine deaminase activity in patients with Behçet's disease. *Clin Biochemistry* 2001; 54: 125-129.
38. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Williger PM. T hücre regülatör sitokinler olan IL-10 ve IL-12'nin Behçet hastalığındaki sistemik düzeyleri ve hastalığın aktivitesinin belirleyicisi olarak Soluble-TNFR-75. I. Çukurova Dermatoloji Günleri Bildiri Kitabı 1996: 187-197.
39. Dündar SV. Behçet hastalığında endotel fonksiyon bozuklukları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 70-71.
40. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 488-498.

41. ahin , Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Ako lu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 424-429.
42. Azizerli G. Behçet hastalığı nda deri bulguları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 94-96.
43. Düzgün N, Aya lıo lu E, Tutkak H, ahin M, Aydın tu O, Ölmez Ü. Plazma trombomodulin levels in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2003; 23: 130-133.
44. Haznedaro lu C, Özcebe Ö , Özdemir O, Çelik , DüNDAR SV, Kirazlı . Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *J Intern Med* 1996; 240: 181-187.
45. ahan F, Özdemir , Karakuzu A, Akta A, Kızıltuna A. Behçet hastalığı nda serum nitrik oksit seviyeleri. *T Klin Dermatol* 2001; 11: 77-80.
46. Gruetter CA, Barry BK, McNamara DB, Gruetter DY, Kadowitz PJ, Ignarro L. Relaxation of bovine coronary artery and activation of coronary arterial guanylate cyclase by nitric oxide, nitroprusside and a carcinogenic nitrosoamine. *J Cyclic Nucleotide Res* 1979; 5: 211-224.
47. Uwabo J, Soma M, Nakayama T, Kanmatsuse K. Association of a variable number of tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese. *Am J Hypertens* 1998; 11: 125-128.
48. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* 1987; 2: 1057-1058.
49. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1774-1777.
50. Dusting GJ. Nitric oxide in cardiovascular disorders. *J Vasc Res* 1995; 32: 143-161.

51. Dusting GJ. Nitric oxide in coronary artery disease: Roles in atherosclerosis, myocardial reperfusion and heart failure. *Exs* 1996; 76: 33-55.
52. Büyükafar K. Nitrikoksitin fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardaki rolü, *Türk Farmakoloji Derneği Mersin Seminer Özetleri*, 2005: 2-19.
53. Alvarez R, Gonzalez P, Batalla A, Reguero JR, Iglesias-Cubero G, et al. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. *Nitric Oxide* 2001; 5: 343-348.
54. Powell JT, Higman DJ. Smoking, nitric oxide and the endothelium. *Br J Surg* 1994; 81: 785-787.
55. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: Structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001; 357: 593-615.
56. Stuehr DJ, Griffith OW. Mammalian nitric oxide synthases. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1992; 65: 287-346.
57. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003; 199: 8-17.
58. Bruhwiler J, Chleide E, Liegeois JF, Carreer F. Nitric oxide: A new messenger in the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1993; 17: 373-384.
59. Cekmen MB, Turkoz Y, Aygun AD, Gozukara EM. Nitric oxide (no[·]), characteristics. *T Klin* 2001; 10; 226-235.
60. Alada MA, Özerol H. Nitrik oksit ve nörofizyopatolojik etkileri. *T Klin* 2000; 20: 107-111.
61. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: Role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 1997; 48: 489-509.
62. Sethi S, Dikshit M. Modulation of polymorphonuclear leukocytes function by nitric oxide. *Thromb Res* 2000; 100: 223-247.

- 63.** Blaise GA, Gauvin D, Gangal M, Authier S. Nitric oxide, cell signaling and cell death. *Toxicology* 2005; 208: 177-192.
- 64.** Nathan C. Inducible nitric oxide synthase: What difference does it make? *J Clin Invest* 1997; 100: 2417-2423.
- 65.** Moncada S. The L-arginine: Nitric oxide pathway, cellular transduction and immunological roles. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1993; 28: 97-99.
- 66.** Marsden PA, Heng HH, Scherer SW, Stewart RJ, Hall AV, Shi XM, et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993; 268: 17478-17480.
- 67.** Bivalacqua TJ, Champion HC, Hellstrom WJ. Implications of nitric oxide synthase isoforms in the pathophysiology of Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2002; 14: 345-352.
- 68.** Hoffmann A, Gloe T, Pohl U. Hypoxia-induced upregulation of eNOS gene expression is redox-sensitive: A comparison between hypoxia and inhibitors of cell metabolism. *J Cell Physiol* 2001; 188: 33-44.
- 69.** Ruehlmann DO, Mann GE. Rapid non-genomic vasodilator actions of oestrogens and sex steroids. *Curr Med Chem* 2000; 7: 533-541.
- 70.** Hemmrich K. Antisense Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase Expression-Does it Make Sense? Düsseldorf: Heinrich-Heine University Medical Faculty, Department of Molecular Medicine, 2005.
- 71.** Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *Foeseb J* 1992; 6: 3051-3064.
- 72.** Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA: Nitric oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-142.

- 73.** O' Donnell C, Liew E. Immunological aspects of nitric oxide. *The Biochemist* 1994; 9-22.
- 74.** Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J et al. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma level of asymmetrical dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 652-658.
- 75.** Abbasi F, Asagami T, Cooke JP et al. Plasma concentrations of asymmetrical dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1201-1203.
- 76.** Stühlinger M, Abbasi F, Chu JW et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002; 287: 1420-1426.
- 77.** Schraufstatter IU, Hinsbaw DB, Hyslop PA, Spragg RG, Cochrane CG: Oxidant injury of cells. DNA strand-breaks activate polyadenosine diphosphate-ribose polymerase and lead to depletion of nicotinamide adenine dinucleotide. *J Clin Invest* 1986; 77: 1312-1320.
- 78.** Anggard E. Nitric oxide: Mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199-1206.
- 79.** Racic MS, Stadler J, Evans CH. Nitric oxide and arthritis. 56th annual meeting of the ACR, Atlanta, 1992.
- 80.** Gross SS, Levi R: Tetrahydrobiopterin synthesis. An absolute requirement for cytokine induced nitric oxide generation by vascular smooth muscle. *J Biol Chem* 1992; 267: 25722-25729.
- 81.** Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovascular Research* 1999; 43: 542-548.

- 82.** Bedarida G, Kirn D, Blaschke TF, Hoffman BB: Venodilation in Raynaud's disease. *Lancet* 1993; 342: 1451-1454.
- 83.** Usmar VD, Radomski M. Free radicals in vasculature: The good, the bad and the ugly. *Biochemist* 1994; 15-20.
- 84.** Lincoln J, Hoyle CH, Burnstock G, (edt). Nitric oxide in health and disease. Cambridge (UK) 1997; Cambridge University Pres; 22-41.
- 85.** Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochemical Pharmacol* 1989; 38: 1709-1715.
- 86.** Corbett JA, McDaniel ML: ntraislet release of interieukin-1 inhibits beta cell function by inducing beta cell expression indudble nitric oxide synthase. *J Exp Med* 1995; 181: 559-568.
- 87.** gnarro U. Signal transduction mechanisms involving nitric oxide. *Biochemical Pharmacology* 1991; 41: 485-490.
- 88.** Stamler JS, Singel DJ, Loscaizo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science* 1992; 258: 1898-1902.
- 89.** Forstennan U, Closs El, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I, Kteinert H: Nitric oxide synthase isosymes. Characterisation, purification, molecular doning and functions. *Hypertension* 1994; 23: 1121-1131.
- 90.** Assereuy J, Cunha FQ, Uew FY, Moncada S. Feed back inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 833-837.
- 91.** Weinberg JB, Granger DL, Pisetksy DS, Seldin MP, Misukonis MA, Mason SN, et all. The role of nitric oxide in the pathogenesis of spontaneous murine autoimmune diseases: Increased nitric oxide production and nitric oxide synthase expression in MRL-lpr/lpr mice, and reduction of spontaneous glomerulonephritis and arthritis by orally administered NG-monomethyl L-arginine. *J Exp Med* 1994; 179: 651-660.

92. Halliweil B. Oxygen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. *Annals Rheum Dis* 1995; 505-510.
93. Langrehr JM, Hoffman RA, Lancaster JR, Simmons RL. Nitric oxide a new endogenous immunomodulator. *Transplantation* 1993; 55: 1205-1212.
94. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of the asymmetric dimethylarginine: Dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1023-1030.
95. Ueda S, Yamagishi S, Kaida Y, Okuda S. Asymmetric dimethylarginine may be a missing link between cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 582-590.
96. Hibbs JB, Vavrin Z, Taintor RR. L-arginine is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selective metabolic inhibition in target cells. *J Immunol* 1987; 138: 550-565.
97. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-575.
98. Tran CT, Fox MF, Vallance P, Leiper JM. Chromosomal localization, gene structure, and expression pattern of DDAH1: Comparison with DDAH2 and implications for evolutionary origins. *Genomics* 2000; 68: 101-105.
99. Lentz AR, Rodinov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: The potential role of ADMA. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 61-65.
100. Macallister RJ, Prry H, Kimoto M et al. Regulation of nitric oxide synthesis by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Br J Pharmacol* 1996; 119: 1533-1540.

- 101.** Naruse K, Shimizu K, Muramatsu M, Toki Y, Miyazaki Y, Okumura K. et al. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. PGH2 does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 746-752.
- 102.** Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG, NG dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney. *J Biol Chem* 1989; 264: 10205-10209.
- 103.** Marro M, Bonfigli AR, Testa R, Testa I, Gambini A, Coppa G: HPLC assay of ADMA, SDMA and Arginine in human plasma by derivatization with naphthalene 2-3-dicarboxaldehyde. *Anal Biochem* 2003; 318: 13-17.
- 104.** Kielstein JT, Stefanie Mb, Frölich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D: Asymmetric Dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003; 107: 1891-1899.
- 105.** Lin KY, Ito A, Asagami S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP: Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 987-992.
- 106.** Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CDA, Parving H: Elevated plasma Asymmetric Dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 765-769.
- 107.** Sydow K, Hornig B, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsikas D, Munzel T, et al. Endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease and chronic hyperhomocysteinemia: Potential role of ADMA. *Vasc Med* 2004; 9: 93-101.
- 108.** Fleck C, Schweitzer F, Karge E, Busch M, Stein G: Serum concentration of asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginine in patients with chronic kidney diseases. *Clin Chim Acta* 2003; 336: 1-12.

- 109.** nanç M. Behçet hastalarında venlerin tutulumu. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 95-96.
- 110.** Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. Maddison Pj, Isenberg DA, Woop, Glass DN (editors). Oxford Textbook of Rheumatology. 2. Baskı, Oxford: Oxford University Press 1998: 1394-1402.
- 111.** Gürler A. Oral ve genital aftlar. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 87-88.
- 112.** Orem A, De er O, Cim it G, Karahan SC, Akyol N, Yıldırım S. Plasma Lipoprotein (a) and its relationship with disease activity in patients with Behçet's disease. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1995; 33: 473-478.
- 113.** Lee KH, Bang D, Choi ES, Chun WH, Lee ES, Lee S. Presence of circulating antibodies to a disease-specific antigen on cultured human dermal microvascular endothelial cells in patients with Behçet's disease. Arch Dermatol Res 1999; 291: 374-381.
- 114.** Marshal SE. Behçet's disease. Best practice and Resarch in Clinical Rheumatology 2004; 18: 291-311.
- 115.** Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behçet's disease. Yonsei Med J 1997; 38: 390-394.
- 116.** Tu al Tutkun . Göz tutulumunun immünolojisi ve klinik özellikleri. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 89-93.
- 117.** Kastner DL. Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes. Kopmen WJ (editor). Arthritis and Allied Conditions a Textbook of Rheumatology. 14. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 1420-1441.
- 118.** Özyazgan Y, Pazarlı H, Yazıcı H, Yurdakul S, Müftüo lu A. Behçet hastalığının seyrinde göz tutulmasının iddeti. T. Oft. Gaz 1987; 17: 538-551.

119. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic factors of vision in patients with Behcet's disease. *Ophthalmology* 1995; 102: 317-321.
120. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zoubolis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: An analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 968-976.
121. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. Randomized controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patient. *Int J Dermatol* 1998; 37: 839-843.
122. Ergun T, Gurbuz O, Doğusoy G, Mat C, Yazıcı H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998; 37: 194-196.
123. Ghate JV, Jorizzo J. Behçet's disease and complex aphthosis. *J. Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.
124. Koç Y, Gullu I, Akpek G et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 402-410.
125. Hamuryudan V. Behçet hastalığında arter tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 97-98.
126. Aral O. Behçet hastalığında eklem tutulması. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 99-100.
127. Dilen N. Behçet hastalığında tanı, gidişi ve prognoz. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 108-111.
128. Kastner DL. Intermittent and Periodic Arthritic Syndromes. Koppen WJ (editor). *Arthritis and Allied Conditions a Textbook of Rheumatology*. 14. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001; 1420-1441.

129. Serdarolu P, Akman-Demir G. Behçet hastalığında sinir sistemi tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 101-103.
130. İsfendiyar C, Değer N, Erol Ç, Gürler A. Behçet hastalığında sol ventrikül fonksiyonları. *T Klin Dermatol Behçet Özel Sayısı Aralık* 1985: 427-431.
131. Öcal L. Behçet hastalığında diğer organ tutulumları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 104.
132. Akmaz O, Erel A, Gürer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of patch test in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2000; 39: 121-125.
133. Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36: 1440-1443.
134. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, D'Amico M, Del Vecchio L, Limido A, et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: The challenge continues. *Registro Lombardo Dialisi e Trapianto. Nephrol Dial Transplant* 2000; 5: 69-80.
135. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 505-513.
136. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 824-833.
137. Cooke JP, Singer AH, Tsao P, Zera P, Rowan RA, Billingham ME. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest* 1992; 90: 1168-1172.
138. Herlitz H, Petersson A, Sigström L, Wennmalm A, Westberg G. The arginine-nitric oxide pathway in thrombotic microangiopathy. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 477-479.

- 139.** Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Frolich JC, Haller H, Ritz E, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 170-176.
- 140.** Nijveldt RJ, Van Leeuwen PA, Van Guldener C, Stehouwer CD, Rauwerda JA, Teerlink T. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1999-2002.
- 141.** Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: A prospective study *Lancet* 2001; 358: 2113-2117.
- 142.** Wang BY, Candipan RC, Arjomandi M, Hsiun PT, Tsao PS, Cooke JP. Arginine restores nitric oxide activity and inhibits monocyte accumulation after vascular injury in hypercholesterolemic rabbits. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1573-1579.
- 143.** Kim YJ, Park HS, Lee HY, Ha EH, Suh SH, Oh SK, Yoo HS. Reduced L-arginine level and decreased placental eNOS activity in preeclampsia. *Placenta* 2006; 27: 438-444.
- 144.** Jones LC, Trans CTL, Leiper JM, Hingorani AD, Vallance P. Common genetic variation in a basal promoter element alter DDAH2 expression in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 836-843.
- 145.** Achan V, Ho HK, Heeschen C, Stuehlinger M, Jang JJ, Kimoto M, Vallance P, Cooke JP. ADMA regulates angiogenesis: Genetic and metabolic evidence. *Vasc Med* 2005; 10: 7-14.

- 146.** Bae SW, Stühlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY. Et all. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *Am J Cardiol* 2005; 95: 729-733.
- 147.** Bultink IE, Teerlink T, Heijst JA, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Raised plasma levels of asymmetric dimethylarginine are associated with cardiovascular events, disease activity, and organ damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1362 -1365.
- 148.** Dooley A, Gao B, Bradley N, Abraham DJ, Black CM, Jacobs M. et all. Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45: 676-684.
- 149.** Rajagopalan S, Pfenninger D, Kehrer C, Chakrabarti A, Somers E, Pavlic R et all. Increased asymmetric dimethylarginine and endothelin 1 levels in secondary Raynaud's phenomenon: mplications for vascular dysfunction and progression of disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1992-2000.
- 150.** Sahin M, Arslan C, Naziroglu M, Tunc SE, Demirci M, Sutcu R. et all. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36: 449-454.
- 151.** MacAllister RJ, Rambausek MH, Vallance P, Williams D, Hoffmann KH, Ritz E. Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2449-2452.
- 152.** Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM, Schaffer J, Barbey M, Koch KM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594-600.
- 153.** Schmidt RJ, Baylis C. Total nitric oxide production is low in patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 1261-1266.

154. Böger RH. The pharmacodynamics of L-arginine. *J Nutr* 2007; 137: 1650-1655.
155. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, Harats D, Sela BA, Griffin JH. et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1445-1449.
156. Clapp BR, Hingorani AD, Kharbanda RK, Mohamed-Ali V, Stephens JW, Vallance P. et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide bioavailability and increased oxidant stress. *Cardiovasc Res* 2004; 64: 172-178.
157. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Tsunoda R. et al. Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1672-1679.
158. López-Jaramillo P, Arenas WD, García RG, Rincon MY, López M. The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 261-275.
159. Koçak M, Erba D, Karabulut AA, Oztürk G, Ekinci M. Behçet's disease and nitric oxide production. *Int J Dermatol* 2003; 42: 244-245.
160. Ozkan Y, Yardim-Akaydin S, Sepici A, Engin B, Sepici V, Simsek B. Assessment of homocysteine, neopterin and nitric oxide levels in Behçet's disease. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 73-77.
161. Orem A, Vanizor B, Cimilit G, Kiran E, Değer O, Malkoç M. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999; 198: 33-36.
162. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol* 2004; 3: 983-988.

- 163.** Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: Is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 50-54.
- 164.** Durukan AH, Hürmeriç V, Mumcuo lu T, Metinyurt G, Özgürta T, Bayraktar MZ. Behçet üveit olgularında serum nitrik oksid düzeyi ile üveit aktivitesi arasındaki ili kinin de erlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006; 48: 137-141.
- 165.** Akdeniz N, Esrefoglu M, Kele MS, Karakuzu A, Atasoy M. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behcet's disease. *Ann Acad Med* 2004; 33: 596-599.
- 166.** Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: A pilot study. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 324-330.
- 167.** Böger RH. L-Arjinine therapy in cardiovascular pathologies: Beneficial or dangerous? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 55-61.
- 168.** Closs EI, Basha FZ, Habermeier A, Forstermann U. Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y+ carrier hCAT-2B. *Nitric Oxide* 1997; 1: 65-73.

6. ÖZGEÇM

1977 yılında Elazı 'da do dum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazı 'da tamamladıktan sonra 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2001 yılında mezun oldum. 2003 Eylül Tıpta Uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ihtisasını kazandım. 7 ay çalıştıktan sonra ayrıldım. 2004 Eylül Tıpta Uzmanlık sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi hastalıklar ihtisasını kazanarak 2004 yılı Aralık ayında göreve başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim.