



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

**BEHÇET HASTALARINDA SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZ RİSKİNİN KAROTİS İNTİMA
MEDİA KALINLIĞI VE KAROTİS FEMORAL
NABİZ DALGA HIZI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alp YILDIRIM

Antalya, 2015



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

**BEHÇET HASTALARINDA SUBKLİNİK
ATEROSKLEROZ RİSKİNİN KAROTİS İNTİMA
MEDİA KALINLIĞI VE KAROTİS FEMORAL NABİZ
DALGA HIZI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alp YILDIRIM

Tez Danışmanı: Prof.Dr. A. Selim YALÇINKAYA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardioloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta tez danışmanım Prof.Dr. A.Selim YALÇINKAYA'ya, Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Aytöl BELGİ YILDIRIM'a, öğretim üyelerimiz Prof.Dr. Necmi DEĞER, Prof.Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof.Dr. İbrahim DEMİR, Prof.Dr. Cengiz ERMIŐ, Prof.Dr. Remzi YILMAZ, Doç.Dr. Ünal GÜNTEKİN, Doç.Dr. Fatih KOÇ, Doç.Dr. Umuttan DOĞAN, Doç.Dr. Refik Emre ALTEKİN, Yrd.Doç.Dr. Murathan KÜÇÜK ve Yrd.Doç.Dr. Mustafa Serkan KARAKAŐ'a,

Tez hazırlık ve yazım aşamalarında yardımını eksik etmeyen meslektaşım Dr. Ali Yaşar KILINÇ ve Kardioloji kliniğinde beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm mesai arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşim ve canım aileme,

Sonsuz teşekkür ederim ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Tablolar Dizini	vii
Grafikler Dizini	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Behçet Hastalığı	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyopatogenez	3
2.1.3.1. Genetik faktör	3
2.1.3.2. İnfeksiyöz etkenler	3
2.1.3.3. İmmünolojik değişiklikler	4
2.1.4. Klinik	5
2.1.4.1. Oral ülserler	5
2.1.4.2. Genital ülserler	6
2.1.4.3. Deri bulguları	6
2.1.4.4. Eklem tutulumu	8
2.1.4.5. Göz tutulumu	8
2.1.4.6. Gastrointestinal tutulum	9
2.1.4.7. Nörolojik tutulum	10
2.1.4.8. Kardiovasküler tutulum	11
2.1.4.9. Pulmoner tutulum	11
2.1.4.10. Böbrek tutulumu	12
2.1.5. Histopatoloji	12
2.1.6. Laboratuvar bulguları	12
2.1.7. Seyir ve prognoz	13
2.1.8. Tanı	13
2.1.9. Tedavi	14
2.1.9.1. Lokal tedavi	14
2.1.9.2. Sistemik tedavi	14

2.1.9.3. Diğer medikal tedaviler	16
2.1.9.4. Cerrahi tedavi	16
2.2. Ateroskleroz	16
2.2.1. Ateroskleroz tanımı	16
2.2.2. Risk faktörleri	16
2.2.3. Patofizyoloji	20
2.2.3.1. Endotel disfonksiyonu	20
2.2.3.2. Lipid birikimi	21
2.2.3.3. Doğal ve kazanılmış immün yanıt	21
2.2.3.4. Lökositlerin birikimi	22
2.2.3.5. Köpük hücre oluşumu	22
2.2.3.6. Trombositlerin önemi	23
2.2.4. Aterosklerotik plak tipleri	24
2.2.5. Sublinik ateroskleroz	25
2.2.5.1. Sublinik ateroskleroz tanı yöntemleri	26
2.2.5.1.1. Noninvaziv teknikler	26
2.2.5.1.2. İnvaziv teknikler	28
3. ÇALIŞMANIN METODU	30
3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması ve Çalışma Protokolü	30
3.2. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	39
6. ÖZET	43
7. ABSTRACT	45
8. KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP	Adenozin Difosfat
AKA	Ana Karotis Arter
BH	Behçet Hastalığı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C3,4,9	Kompleman 3,4,9
CHS	Kardiovasküler Sağlık Çalışması
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ECM	Ekstraselüler Matriks
EKG	Elektrokardiyogram
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GIP-10	İnterferon-gama ile İndüklenen Protein-10
GİS	Gastrointestinal Sistem
GpIb	Glikoprotein Ib
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	İnsan Lökosit Antijen
HSV-1	Herpes Simpleks Virüs Tip 1
ICAM	Hücreler Arası Adezyon Molekülü
IL	İnterlökin
INF-γ	İnterferon-gama
IVUS	İntravasküler Ultrason
İKA	İç Karotis Arter
KIHD	Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Çalışması

KİMK	Karotis İntima Media Kalınlığı
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
M-CSF	Monosit Koloni Stimulan Faktör
MI	Miyokard İnfarktüsu
MIG	İnterferon-gama ile İndüklenen Monokin
MR	Manyetik Rezonans
NDH	Nabız Dalga Hızı
NF-β	Nükleer Faktör-beta
NO	Nitrik Oksit
PAF	Trombosit Aktive Edici Faktör
PAI	Plazmin Aktivatör İnhibitörü
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
SSS	Santral Sinir Sistemi
TF	Doku Faktörü
Th	Yardımcı T Hücresi
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
TXA2	Tromboksan A2
USG	Ultrasonografi
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
vWF	von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ateroskleroz Gelişiminde Rol Oynayan Enflamatuvar ve Antienflamatuvar Sitokinler	22
2.2. Ateroskleroz Patofizyolojisi	23

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri	13
2.2. Aterosklerotik Hastalıklar İçin Risk Faktörleri	17
2.3. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	19
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Karakteristik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları	33
4.2. Hasta Alt Gruplarının (mukokütanöz-sistemik) Temel Karakteristik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları	35

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. a) Hasta-Kontrol Grubu Maksimum KIMK Değerlerinin Karşılaştırılması	33
b) Hasta-Kontrol Grubu Ortalama KIMK Değerlerinin Karşılaştırılması	34
c) Hasta-Kontrol Grubu Karotis-Femoral Nabız Dalga Hızı Değerlerinin Karşılaştırılması	34
4.2. a) Hasta Alt Gruplarında (Mukokütanöz-Sistemik) Maksimum KIMK Değerlerinin Karşılaştırılması	35
b) Hasta Alt Gruplarında (Mukokütanöz-Sistemik) Ortalama KIMK Değerlerinin Karşılaştırılması	36
c) Hasta Alt Gruplarında (Mukokütanöz-Sistemik) Karotis-Femoral Nabız Dalga Hızı Değerlerinin Karşılaştırılması	36
4.3. Tüm Çalışma Grubu Maksimum/Ortalama KİMİK İle Karotis Femoral Nabız Dalga Hızı Korelasyonu	37
4.4. Hasta Grubu Maksimum/Ortalama KİMİK ile Karotis-Femoral Nabız Dalga Hızı Korelasyonu	37
4.5. a) Hasta Grubu Maksimum/Ortalama KİMİK ile Hastalık Süresi Korelasyonu	38
b) Hasta grubu Karotis-Femoral Nabız Dalga Hızı ile Hastalık Süresi korelasyonu	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH) ilk kez, 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (1). Mukokütan ve göz tutulumu dışında eklemler, pulmoner, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak, damar ve sinir sistemlerinin de tutulabildiği, temel patolojisi vaskülit olan, ataklarla seyreden, kronik sistemik bir hastalıktır.

Kardiyovasküler hastalıklar tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporunda 2020 yılında yaşamı tehdit eden nedenler projeksiyonunda koroner kalp hastalığı birinci, inme ise dördüncü sırada yer almaktadır. Bu iki hastalığın etiyolojisinde en önemli neden ateroskleroz gelişimidir. Ateroskleroz patogenezinde çok karmaşık mekanizmalar rol oynamaktadır. Son bilgiler ışığında ateroskleroz multifaktöriyel, her basamağında kronik inflamasyonunun rol oynadığı, her bir risk faktörünün bu inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalıktır (2).

Tüm kronik sistemik inflamatuvar hastalıklarda (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, psöriazis vb.) olduğu gibi Behçet hastalarında da gelişen endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyon nedeniyle bu hastaların gelişebilecek ateroskleroz riski açısından değerlendirilmesi ihtiyacı doğmuştur. Ülkemizde ve hastalığın nisbeten sık görüldüğü ülkelerde çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına karşın henüz net verilere ulaşılamamıştır.

Bu çalışmada da ateroskleroz risk faktörlerine sahip olmayan (sigara kullanımı hariç) Behçet hastası ve kontrol grubunun subklinik ateroskleroz gelişimi açısından değerlendirilmesi planlanmıştır. Önceki çalışmalardan farklı olarak karotis intima-media kalınlığı ve karotis-femoral nabız dalga hızı ölçümü olmak üzere iki farklı yöntem kullanılarak değerlendirme yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tarihçe

Behçet Hastalığı (BH) ilk olarak 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (1,3). BH bulgularına benzer bulguların Hipokrat döneminde tanımlanmaya çalışıldığı görülmektedir. 1908’de Blüthe, 1923’te Planner ve Remenowsky, 1924’te Shigeta benzer bulgular bildirmişlerdir. Adamantiades bu üçlü semptom kompleksine flebit ve hidrartroz eklemiştir. Ancak Behçet öncesi dönem olarak tanımlanan bu dönemdeki tüm yazarlar bu semptomların tesadüfen birlikteliği ya da tüberküloz, sifiliz, sepsis, stafilokok enfeksiyonları ve alerjiye bağlanabileceğini öne sürmüşlerdir. Prof. Dr. Hulusi Behçet bu tabloyu ayrı bir hastalık olarak bildiren ilk hekimdir (4,5).

1947 yılında Cenevre’de yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresi’nde ‘Üçlü semptom kompleksi’ yerine hastalığın ‘Morbus Behçet’ ya da ‘Behçet Hastalığı’ olarak adlandırılması kabul edilmiştir (6,7). Sonraki çalışmalar hastalığın eklem, akciğer, böbrek, gastrointestinal, kalp ve santral sinir sistemi gibi birçok organ tutulumunun eşlik edebileceği, temel patolojisi vaskülit olan, kronik, inflamatuvar seyirli sistemik bir hastalık olduğunu göstermiştir (8,9,10).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalık tüm dünyada görülmekle birlikte ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ve Uzakdoğu ülkelerinde daha sık görülmektedir.

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 20-40 yaş arasındadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ülkemizde başlangıç yaşının diğer ülkelere göre daha erken olduğu görülmüştür (11).

Yapılan çalışmalara göre hastalık erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, hastalığın dağılımı cinsiyetler arasında belirgin farklılık göstermemektedir ancak erkek ve genç hastalarda hastalık seyrinin daha şiddetli olduğu savunulmuştur (12-23).

Erkek olgularda püstüler lezyonlar, göz bulguları ve vasküler lezyonlar daha şiddetli seyrederken, kadın olgularda genital ülser ve eritema nodozum daha sık

gözlenmektedir (24).

Çocukluk çağında ve ileri yaşlarda ortaya çıkışı daha nadirdir. Çocuklardaki prevalansı yaklaşık %2 olarak bildirilmiştir (25). Ancak son yıllarda tanı konulma yaşı gittikçe düşmektedir (26). Hastalık belirtilerinin başlangıcı ile tanıyı sağlayan bulguların ortaya çıkışı arasındaki süre uzun olabilir. Bu nedenle çocukluk çağında tanı konulan olgu sayısının az olduğu düşünülmektedir (27). Neonatal dönemde bildirilen vakalar da vardır (28-31).

Ailevi geçiş şekli kesin olarak ortaya konmasa da ülkemiz 100.000 popülasyonda 80-370 olgu ile en yüksek prevalansa sahip ülkedir (32-35).

2.1.3. Etyopatogenezi

BH'nın etyopatogenezi genetik yatkınlık, infeksiyöz ajanlar, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte üzerinde en çok durulan hipotez hastalığın viral, bakteriyel veya diğer bir antijenle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan otoimmün bir reaksiyon olduğu yönündedir (36).

2.1.3.1. Genetik faktör

Behçet hastalığında nadiren de olsa ailesel yatkınlığa rastlanması etyolojide genetik bir zemin olduğunu düşündürür (37). HLA-B5 ve onun alt grubu olan HLA-B51 en sık saptanan genlerdir (38,39).

Özel bir coğrafik dağılım göstermesi, ailevi olguların varlığı, Uzak Doğu ve doğu Akdeniz ülkelerinde insidans yüksekliği ve HLA-B5 birlikteliğinin BH'nın etyolojisinde çevre ve genetik faktörlerin önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir.

HLA-B51'in BH'na yatkınlığın ya da şiddetli tutulumun göstergesi olup olmadığı araştırılmaktadır. HLA-B5 prevalansı, ülkemizde %26 olarak bulunmuştur (40). Yapılan başka bir çalışmada HLA-B51 pozitif Behçet hastalarında tromboflebit riskinin arttığı gösterilmiştir. HLA-B51'in hastalığın daha şiddetli klinik formları ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği de bildirilmiştir (41).

2.1.3.2. İnfeksiyöz etkenler

Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarının serumunda Herpes Simpleks Virüs Tip 1 (HSV-1) antikolları kontrollere göre yüksek düzeyde tespit edilmiş ve HSV-1 antijeni

ile birlikte dolaşan immün kompleksler bildirilmiştir. Behçet hastalarının oral ülserlerinden alınan biyopsilerde virüse özgü DNA saptanamamıştır, ancak genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA gösterilmiştir. Bugün için BH'da HSV-1'nin rolü, virüsün direkt etkisinden daha çok T-hücre immün regülasyonuna olan etkisiyle açıklanmaktadır (42).

Behçet hastalarının %70'inde oral aftöz lezyonların ilk bulgu olması oral mikrobial floranın patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Streptokok tonsilliti ve diş tedavisinden sonra oral aftlarda artış görülmesi, oral florada bazı atipik streptokok türlerinin baskın olması, antibakteriyel tedavinin faydalı olması ve streptokokal deri testlerine karşı hipersensitivite gibi klinik gözlemler BH'da streptokokların rolüne işaret etmektedir.

BH'nın patogeneziinde suçlanan HSV ve çeşitli streptokoklar gibi farklı mikroorganizmalar arasındaki ortak antijenik paydayı ısı şoku proteinlerinin oluşturabileceği ve insan ile ısı şoku proteinlerinin çapraz reaksiyonunun patogeneziinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

2.1.3.3. İmmünolojik değişiklikler

BH'da inflamatuvar markırlar olan interferon-gama (INF- γ), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), 75 kda TNF reseptörü (TNFR75), IL-1, IL-2, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 gibi sitokinler, sitokin reseptörleri ve kemokinlerin dolaşımdaki miktarının arttığı bildirilmiştir. Ayrıca BH'li hastaların serumlarının, periferik kandaki makrofajların aktivasyonuna neden olduğu da bildirilmiştir (43-45). Behçet hastalarında nötrofillerinin kemotaksisi, fagositozu, serbest oksijen radikal yapımı ve miyeloperoksidaz ekspresyonu gibi fonksiyonlarda artış ve CD11a, CD10, ve CD14 gibi aktivasyon markırlarında up-regulasyon gösterilmiştir (46,47). Behçet hastalarında hem kan hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu gözlenmektedir. Çoğunlukla T yardımcı hücresi tip 1 (Th1) tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin salgılanmasının, genetik yatkınlıkla birlikte, artmış inflamatif reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalarında monosit aktivasyonunun da önemini ortaya çıkaran bulgular vardır (48).

BH'da endotel hücre hasarının ve patolojik aktivasyonunun söz konusu olduğu bilinmektedir. BH'nın diğer sistemik vaskülitlerden önemli bir farkı, artmış bir tromboz eğilimi ile birliktelik göstermesidir. BH fatal komplikasyonlara yol açabilen, yaygın, tıkaçıcı tipte bir vaskülit ile karakterizedir. Hastalığın seyrinde gözlenen immün kökenli

inflamasyon sonucunda gelişen endotel hücre aktivasyonu ve/veya hasarı tromboza olan eğilimden sorumlu tutulmaktadır (49). E-selektin endotel hasarının bir göstergesidir ve Behçet hastalarında yüksek olduğu gösterilmiştir (50).

Sonuç olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde, çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle, bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği, hücresel ve humoral immünitede meydana gelen bozukluklar ile efektör mekanizmalarla gelişen immünolojik inflamasyon BH'nın patogenezinin sorumlu tutulmaktadır.

2.1.4. Klinik

Behçet Hastalığı oral ve genital ülserler, göz, eklem, deri, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi tutan multisistemik bir hastalıktır (51). Oral ve genital ülserler, deri, göz ve eklem bulguları hastalığın en sık saptanan semptomlardır. Eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlar ise hastalığın en sık gözlenen deri belirtileridir (52,53).

2.1.4.1. Oral ülserler

Hastalığın en sık bulgusu olup, hastaların %97-99'unda görülmektedir. Genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ön yüzü gibi ağız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine yerleşirler. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Tonsil ve farenks yerleşimi nadir de olsa görülebilir. Ağrı en önemli semptomdur. Oral ülserler, yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlar ve 48 saat içinde hızla ülsere olurlar. Böylece oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili, tabanı gri-sarı renkte ülserler gelişir. Genelde 1-4 hafta devam eder. Lokal travmalar yeni mukozal lezyonların gelişimini tetikleyebilir (Mukozal paterji reaksiyonu) (52). Oral mukoza ülserleri 3 grupta incelenir:

Minör ülserler (%75-85): En sık görülen tiptir. Tek ya da çok sayıda çapları 1 cm'den küçük (sıklıkla 3-6 mm) olan ve genellikle 1-2 hafta içinde iz bırakmadan iyileşen yüzeysel lezyonlardır. Sayıları oldukça değişkendir (52).

Majör ülserler (%10-15): Görünüm olarak minör ülserlere benzemekle birlikte çapları 1 cm'den büyük olup, 10-40 gün veya daha uzun sürede iz bırakarak iyileşen lezyonlardır. Bölgesel ağrılı adenopati eşlik edebilir. Genellikle az sayıda olan majör ülserler, minör ülserlere göre daha derin yerleşimlidir (52).

Herpetiform ülserler (%5-10): Sayıları 100'e ulaşabilen, 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan lezyonlardır. Genellikle iz bırakmadan iyileşir (52).

2.1.4.2. Genital ülserler

BH'nın başlıca bulgularından olan genital ülserler olguların %60-90'ında gözlenirler (54). Başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkmaları nadirdir. Genellikle papül veya püstül şeklinde başlar ve zımbayla delinmiş görünümünde ülsere lezyonlara dönüşür.

Oral ülserlere göre daha geniş ve daha derindirler, daha seyrek nüks eder ve daha zor iyileşirler. En karakteristik özellikleri iz bırakarak iyileşmeleridir (55,56).

Ağrılı ve yineleyici özellikteki lezyonlar en sık skrotum ve vulvada yerleşmekle birlikte erkeklerde penis, inguinal bölge, pubis ve perine, kadınlarda ise labiumlar, serviks ve vajen yerleşimi görülebilir (57).

Ayrıcı tanıda herpes simpleks enfeksiyonu, eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, cinsel ilişkiyle bulaşan hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (58).

2.1.4.3. Deri bulguları

Behçet hastalığında deri bulguları hastalığın başlangıcında ve/veya seyri sırasında sık görülen lezyonlardır. Tanı kriteri olarak kullanılan deri bulguları; eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid almayan hastalarda akneiform lezyonlar ve paterji reaksiyonudur (59). Ayrıca hastalığın seyri sırasında deride sweet hastalığı benzeri lezyonlar, pyoderma gangrenozum, afta benzer ekstragenital ülserasyonlar, gezici yüzeysel tromboflebitler de görülebilir.

Papülo-püstüler Lezyonlar

Hastalığın sık gözlenen (%28-66) deri belirtilerinden biridir. Eritemli bir zeminde folikülit veya akneiform steril püstüllerle karakterizedir. Papül şeklinde başlayan lezyonlar 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremiteler ve yüz bölgesine yerleşirler (52).

Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar

Behçet hastalarının yaklaşık %15-78'inde ve kadınlarda daha sık görülen bu lezyonlar, klinik olarak genellikle akut gelişen, yuvarlak veya oval, eritemli, lokal ısı artışı olan, ağrılı subkutan nodüller ile karakterizedir. Sayı olarak değişkenlik gösteren nodüller, genellikle alt ekstremitelere ve daha az sıklıkla kalça, kollar, yüz ve boyun

bölgesine lokalizedir. Lezyonlar 2-3 hafta içinde ülserleşmeden, yerlerinde pigmentasyon bırakarak kaybolur ve çok sık tekrarlarlar (52).

Yüzeyel Tromboflebit

BH'larının %25'inde vasküler komplikasyonlar görülmekte olup, en sık şekli tromboflebittir. Genellikle V. Saphena Magna'da izlenen tromboflebitler palpabl, ağrılı, subkutan nodüller veya ip şeklinde kızarıklık lezyonlardır. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Bu hastalarda tromboz ve zamanla skleroz gelişimine eğilim vardır (60).

Ekstragenital Ülser

Hastalığın nadir görülen (%3) deri bulgularından biri olup en karakteristik ve spesifik lezyonlarından biridir (61). İnguinal, perianal, rektal, aksiller, servikal, ayak parmak araları ve meme gibi bölgelerde oluşabilir. Klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına benzeyen, kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemli, çevresi eritemli, tabanı sarı renkte derin ülserlerdir. Tekrarlayıcı özellikli olan bu ülserler genellikle iz bırakarak iyileşirler.

Paterji Reaksiyonu

Behçet hastalığı için karakteristiktir. Minör travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik bir hiperreaktivite yanıtıdır ve 1937'de Blobner tarafından tanımlanmıştır. Steril şartlar altında ön kol fleksör bölgesine 20 G'lik bir enjektör iğnesi ile en az 2 ayrı noktaya uygulanır. Uygulama bölgesinde 24. saatte başlayan ve 48. saatte maksimum olan eritemli papül veya püstül oluşumu pozitif olarak kabul edilir. Genellikle paterji testinin hastalığın aktif dönemlerinde pozitif, remisyon dönemlerinde negatif veya zayıf pozitif olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte hastalığın şiddeti ile paterji reaksiyonunun şiddeti arasında bir ilişki yoktur ve erkeklerde kadınlara göre daha güçlüdür (62). Deri paterji testinin pozitiflik oranı %6-71 arasında değişmektedir. BH için patognomik değildir. Paterji reaksiyonu rekürren aftöz stomatit, idiopatik eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, herpes genitalis, eritema elevatum diutinum, iridosiklit, romatoid artrit, Sweet, spondiloartropati ve kronik myeloid lösemi gibi hastalıklarda da oluşabilir. Bu reaksiyonun mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Diğer Deri Belirtileri

Diğer deri belirtileri arasında piyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve apseler, pernio benzeri deri belirtileri, akral yerleşimli papülonodüler lezyonlar, poliarteritis benzeri deri belirtileri sayılabilir (52).

BH'da deri ve mukoza bulguları sık rastlanır ve tanı koydurucudur. Genelde ilk saptanan bulgu olmaları sebebi ile erken tanı ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

2.1.4.4. Eklem tutulumu

Tanı kriterleri arasına alınmamış olmakla birlikte artrit, oral ve genital ülserleri takiben en sık görülen bulgulardandır. Sıklığı %40-70 arasında bildirilmektedir. %9 hastada tek başvuru yakınması olabilir (63-65). Tekli veya çoklu eklem tutulumu olabilir. En sık etkilenen eklemler dizler, ayak bileği, el bilekleri ve dirseklerdir.

Behçet hastalarında görülen artrit patogenezi bilinmemektedir. Sıklıkla erozyon ve deformiteye yol açmayıp tekrarlama eğilimindedir (66). Nadir görülen eroziv ve destrüktif tutulum, periferik eklemler, sakroiliyak eklemler ve entezis bölgelerinde tanımlanmıştır. Eklem tutulumu genelde birkaç aydan kısa sürede iyileşmektedir. Sinovyal sıvı inflamatuvar doğada olup, polimorfonükleer lökosit hakimiyeti ile karakterizedir (66,67).

BH'da eklem tutulumu sonucunda oluşan fonksiyon kayıpları ve ağrı oluşumu hastalarda değişik derecelerde aktivite kısıtlamasına ve yaşam kalitesinin bozulmasına yol açar (68).

2.1.4.5. Göz tutulumu

Göz, Behçet hastalığı sürecinde en sık tutulan organ olup, sıklıkla 2. ve 4. dekatlar arasındaki erişkinlerde görülür (69). Popülasyonlar arasında farklılık göstermekle birlikte %40-70 arasında görülmektedir. Genellikle BH'nın başlangıcından sonraki 2-3 yıl içinde ve olguların yaklaşık %20'sinde ilk belirti olarak ortaya çıkabilir (70). Erkeklerde daha sık görülür ve şiddetli seyreder (71). Göz tutulumu erken ortaya çıkan olgularda görme prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir (72).

Göz tutulumunun en sık şekli hipopiyon ya da panüveitin izlendiği tek taraflı (%20) ya da çift taraflı (%80) iridosiklittir. Hastalık kronik seyirli olup nökslerle seyreder. Hastalığın başlangıcında alevlenmeler genellikle tek gözde ve ön segmentte olmaya eğilim gösterirken, takip eden ataklarda çift taraflı tutulum ile birlikte arka göz segmenti ve vitreus kavitesi de etkilenebilmektedir. Arka segment tutulumunun kronik, tekrarlayıcı ve inatçı olması nedeniyle hastalarda ilerleyici ve kümülatif bir görme kaybı

gelişebilir. Olguların çoğunluğu panüveit olarak karşımıza çıkarken ön üveit sıklıkla kadınlarda, panüveit ise sıklıkla erkeklerde görülmektedir (73).

Ön segment tutulumunda sıklıkla çift taraflı olan ataklar sırasında özellikle akut dönemde bulanık ve az görmeye, gözde ve göz etrafında oluşan ağrı, reaktif miyosis, fotofobi ve lakrimasyon eşlik eder. Genellikle nökslerle seyreden bu süreçte akut iridosiklit atağını takiben mevcut inflamasyon 2-3 ay kadar sürer. Ancak ataklar arasındaki remisyon dönemlerinde bile inflamasyon gerçek anlamda kaybolmaz.

Behçet hastalığının en çok korkulan komplikasyonu retinada oluşan vaskülitik ataklardır. Hastalar sıklıkla görme keskinliklerinde ağrısız bir azalma ve yüzen cisimler gördüklerinden şikayet ederler. En yaygın olan arka segment bulguları süregelen özellikte olabilen vitritis ve perivaskülitir. Tekrarlayan üveit ataklarını takiben çoğu olguda görsel kayıplara yol açan çeşitli komplikasyonlar oluşmaktadır. Sekonder glokom, katarakt, kistoid maküler ödem, maküla dejenerasyonu, maküler delik, optik atrofi ve retina dekolmanı en ciddi komplikasyonlardır. Oküler Behçet hastalığının son döneminde ise tekrarlayan bu ataklar sonucu total optik sinir ve retina atrofi-sikatrileşmesi, damarlarda incelme-kılıflanma, ve sklerozan değişiklikler ile tam bir körlük gelişmektedir.

Behçet hastalığında göz tutulumu mortaliteden çok morbidite ile sonlanır. Kural-Seyahi ve arkadaşları (ark.) yaptıkları çalışmada 20 yıllık takip sonunda göz tutulumu olan erkek hastaların %43.8'inde, kadın hastaların ise %21.1'inde bilateral görme alanı kaybı tespit etmişlerdir (72,73).

2.1.4.6. Gastrointestinal tutulum

BH'nın gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ağızdan anüse kadar tüm GİS'te görülebilir. En sık tutulum yeri ileoçekal bölge ve kolondur (74,75). Karın ağrısı en yaygın semptom olup bunu diare ve melena izler. Ayrıca BH tutulumuna bağlı olarak Gİ sistemde perforasyon, obstrüksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Karaciğer (Budd-Chiari sendromu hariç), pankreas ve dalak tutulumu nadirdir (74-76).

GIS tutulumu, Japonya ve Kore gibi uzak doğu ülkelerinde daha sık görülmektedir (%15-45). Oral aftlar en erken ve sık izlenen semptomlardan biri olduğundan, genellikle GİS tutulumundan ayrı olarak düşünülür. Ösofagus tutulumu oldukça nadirdir. Yuvarlak, oval veya lineer, ağızdakilere benzer ülserasyonlar izlenir. Bu ülserasyonlar

tek veya multipl olup, genellikle ösofagus orta kısmında yerleşirler ve Gİ kanalın diğer lokalizasyonundaki ülserlerle birliktedirler.

Gastroduodenal mukoza Gİ kanalda en az tutulan bölge gibi görünmektedir. En sık aftöz ülserler şeklinde lezyonlar izlenmektedir. Duodenal BH mide çıkış obstrüksiyonu gibi komplikasyonlara neden olabilir.

BH'ında intestinal tutulum mukozal ülserasyon ve iskemi/ infarktüsler şeklinde izlenir. Mukozal ülserasyonların ven ve venüllerin küçük damar vaskülitine sekonder olduğu düşünülür. Mezenterik arter ve major dallarının büyük damar tutulumuna sekonder olarak iskemi ve infarktüsler izlenebilir (74-78). Ülserler en fazla terminal ileum ya da ileoçekal bölgede intestinal duvara penetre olup, perforasyon geliştirmeye eğilimli derin ülserler şeklinde izlenirler (79).

BH'nın en sık hepatik komplikasyonu Budd- Chiari sendromudur. Hepatik venöz akımda trombotik veya nontrombotik obstrüksiyona sekonder gelişen, karın ağrısı, asit ve hepatomegali ile karakterize bir hastalıktır.

2.1.4.7. Nörolojik tutulum

Behçet hastalarında, nörolojik tutulum prevalansı düşük olmasına rağmen morbidite ve mortalitesi yüksektir. Görülme sıklığı %10-29 arasında değişmektedir (80).

Nöro-Behçet hastalığı, parankimal ve non-parankimal tutulum olarak ikiye ayrılır. Parankimal tutulum, olguların çoğunluğunu oluşturur ve kötü prognozludur. Beyin sapı başta olmak üzere, bazal ganglionlar, diensefalik yapılar, internal kapsül gibi parankim dokuları etkilenir. Non-parankimal tutulum daha az görülür ve daha iyi prognozludur (81).

Hastalarda belirtiler etkilenen bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Baş ağrısı, meningoensefalit, konvülsiyon, serebral venöz tromboz, kranial sinir felçleri, serebellar ataksi, hemipleji ve benign intrakranyal hipertansiyon en sık gözlenen semptomlardır. Bu belirtiler ilk 10 yıl içerisinde görülmekte ve mortalite sebebi olmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, serebral venöz trombozun teşhisinde ve serebral vaskülitin ilerlemesini gözlemek amacıyla kullanılabilir.

Santral sinir sistemi bulguları erkeklerde daha sık görülür ve daha ciddi seyreder (82,83).

2.1.4.8. Kardiovasküler tutulum

BH'ında kalp tutulumu nadir olmakla birlikte, endokardit, perikardit, myokardit, endomyokardiyal fibrozis, akut myokard infarktüsü, aort anevrizması, ventrikül kavitesinde trombüs, konjestif kardiyomyopati, valvüler disfonksiyon, kalp amiloidozu bildirilmiştir. Genç erişkin bir hastada açıklanamayan kalp kapak yetmezliği, koroner arter hastalığı veya koroner arter anevrizması durumunda BH etyolojide diğer nedenler arasında düşünülmelidir (84).

Behçet hastalığında venöz ve arteriyel vaskülit hastaların üçte birinde rastlanmaktadır ve vasküler tutulum ölüm nedenlerinin %25'inden sorumludur. Damar tutulumu çoğunlukla genç ve erkek hastalarda gelişir (84).

Behçet hastalığında hem arteriyel hem de venöz sistemde geniş, orta ve küçük damarlarda inflamasyon ve damar lümeninde trombüs oluşumuna yatkınlık izlenmektedir.

Vasküler tutulum; venöz oklüzyonlar, arteriyel oklüzyonlar ve arteriyel anevrizmalar olarak karşımıza çıkar. Venöz lezyonlar arteriyel lezyonlara oranla 7 kat daha sık izlenmektedir (84).

Venöz tutulum yüzeysel tromboflebit ya da derin ven trombozu şeklinde olabilir.

Alt ekstremitte venleri (femoral, popliteal) en sık tutulan venlerdir. Büyük ven tutulumu vena kava superior ve inferior tıkanmalara neden olarak, vena kava superior ve inferior sendromlarına yol açar. Vena hepatikaların tıkanmasına bağlı Budd-Chiari Sendromu da gelişebilir.

Arteriyel tutulum anevrizma ve daha az sıklıkla oklüzyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Venöz tutulumu göre daha seyrek olmakla birlikte morbidite ve mortalitesi daha yüksektir. En sık aorta, daha sonra sırası ile pulmoner arterler, popliteal, subklavia ve karotis arterleri tutulur. Erkeklerde daha sık ve şiddetli görülür. Kardiyovasküler tutulum kötü prognoza sahiptir. Koroner arter vaskülit, enfarktüse yol açabilir ve genellikle cerrahi tedavi gerektirebilir (84).

2.1.4.9. Pulmoner tutulum

Prevelans %1-7.7 arasında değişmektedir. En sık semptom hemoptizidir. Vasküler tutulumun yarısından çoğu pulmoner arter anevrizmalarıdır. Pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi, pulmoner tutulumun temel

özellikleridir (85,86). Plevral ve interstisyel tutulum oldukça nadirdir. Hemoptizi dışında göğüs ağrısı, dispne, ateş, öksürük, kilo kaybı, balgam çıkarma ve halsizlik diğer görülen semptomlardır. Pulmoner arter anevrizmaları da kötü prognoz göstergeleri olup olguların %30'u 2 yıl içinde kaybedilir (87).

2.1.4.10. Böbrek tutulumu

Glomerülonefrit, amiloidoz, renovasküler tutulum, interstisyel nefrit, ilaç tedavisinin komplikasyonları BH'daki böbrek etkilenim şekilleridir.

Böbrek tutulumunun en sık görülen şekli, asemptomatik hematüri, proteinüri ve semptomatik amiloidozdur. Amiloidoz yaşam süresini etkileyen prognoz belirleyicisi olması bakımından önemlidir (88).

Genitoüriner sistem tutulumunda ise orşit, epididimit, sistit görülebilmektedir.

2.1.5. Histopatoloji

Birçok organ sistemini etkilemesine rağmen, tüm sistemlerde görülen ortak histopatolojik bulgu bir lenfositik perivaskülitir. Lezyonların erken döneminde yapılan biyopsilerde, çoğu kez lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon saptanır. Lezyonların geç dönemlerinde alınan biyopsi örneklerinde ise histolojik olarak lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon hakimdir. Histopatolojik bulgular hastalığın patogenezinde immün komplekslerce yönlendirilen vaskülitin rol oynadığına işaret eder (89).

2.1.6. Laboratuvar bulguları

BH'nın spesifik laboratuvar tetkiki yoktur. Ancak organ tutulumlarına veya ilaç toksisitelerine bağlı laboratuvar değişiklikleri saptanabilir. Ayırıcı tanı açısından önemli bazı seroimmünolojik tetkiklerin yapılması gerekmektedir.

Hafif kronik hastalık anemisi görülebilir. Hastaların az bir kısmında nötrofil lökositozu görülebilir. Hastalığın aktif döneminde eritrosit sedimentasyon artışı (ESH), C-reaktif protein (CRP) seviyesinde yükselme, C3, C4, C9 ve faktör B gibi plazma komplemanlarında yükselme olabilir. Akut faz reaktanları hastalığın aktivitesi ile doğrudan korelasyon göstermezler. ESH ve CRP gibi akut faz reaktanları, aktif orogenital ülser, oküler veya SSS tutulumu gibi bulguların varlığına rağmen normal sınırlarda kalabilir (90).

2.1.7. Seyir ve prognoz

BH nüksler ve remisyonlarla seyreden sistemik bir hastalıktır. Genellikle oral ve genital ülserasyon, artrit ve deri lezyonları ilk ortaya çıkan bulgulardır. Nörolojik ve oküler tutulum ise hastalığın başlangıcından aylar veya yıllar sonra ortaya çıkma eğilimi gösterir. Hastalık gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyretme eğilimindedir.

Behçet hastalığı özellikle körlüğe yol açabileceği için, göz tutulumlarında morbiditesi yüksektir. Ciddi ve sık tekrarlayan oral ve genital ülserasyonlar hastaların hayat kalitesini düşürmektedir.

Hastalığın mortalitesi genelde düşüktür ve sıklıkla akciğer veya santral sinir sistemi kanaması, barsak perforasyonu ve amiloidoz ile ilişkilidir (91).

2.1.8. Tanı

Spesifik laboratuvar testlerinin veya histolojik bulguların yokluğu BH tanısının klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirir. Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanımladığı tanı kriterleri günümüzde hastalık tanısında kullanılmaktadır.

Tablo 2.1. Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun Tanımladığı Tanı Kriterleri.

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

*Hastaya BH tanısı koyabilmek için tekrarlayan oral ülsere ek olarak diğer semptomlardan en az ikisi de olmalıdır.

2.1.9. Tedavi

BH'nın tedavi seçenekleri tutulum bölgesine ve bulguların şiddetine göre değişmektedir. Hastalık aktivasyon ve remisyonlarla seyrettiği için ilaç rejiminin amacı, özellikle hastalığın erken döneminde başlayarak inflamasyonu suprese etmektir. Etiyoloji tam olarak bilinmediğinden, hastalığa özgü bir tedavi rejimi yoktur.

Tedavi lokal ve sistemik tedavi olmak üzere ikiye ayrılır:

2.1.9.1. Lokal tedavi

Oral ülserasyonlar sıklıkla topikal kortikosteroidli kremler, gargaralar ve spreylerle tedavi edilir. Genital ülserasyonlar da topikal kortikosteroid kullanılmaktadır. Topikal sukralfat süspansiyonu aftöz ülserasyonlar için alternatiftir (92). Ayrıca geniş (majör) oral ve genital ülserlerde lezyon içi steroid enjeksiyonu da uygulanmaktadır. Üveit ve oküler inflamasyonlarda kortikosteroidler topikal midriyatiklerle birlikte kullanılmaktadır (93).

2.1.9.2. Sistemik tedavi

Kortikosteroidler: BH'nın mukokutanöz, oftalmik, nörolojik tutulum ve ilerleyici tromboflebit gibi klinik bulgularında kortikosteroidler uzun süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, akut alevlenmeler üzerinde etkiliyken, hastalığın ilerlemesinin kontrolünde etkili olduğuna dair bir veri yoktur. Kortikosteroidler kullanılırken hastalık ilerleyebildiği için, bu ilaçların hastalığın kronik ve geç döneminde etkili olmadığı düşünülmektedir (93).

Kolşisin: Behçet hastalarında yapılan kontrollü bir çalışmada, kolşisin, nodüler lezyon ve artralji tedavisinde etkili bulunurken göz hastalığına, orogenital ülserasyon veya sinovite etkili bulunmamıştır. Bununla birlikte daha yeni ve büyük bir başka çalışma kolşisinin özellikle kadınlarda plasebo ile kıyaslandığında, mukokutanöz ve eklem semptomlarında düzelme yaptığını göstermiştir.

Günde 1-2 mg dozunda kullanıldığında genelde iyi tolere edilir. Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, oligospermi, amenore veya dismenore, halsizlik ve saç dökülmesi kolşisinin yan etkileri arasında yer alır. Granülositopeni, trombositopeni, aplastik anemi ise nadir görülen hematolojik yan etkileri arasında yer alır (92,93).

Siklosporin: Şiddetli BH'nın tedavisinde kullanılan immünsüpresif etkili bir ilaçtır. Göz tutulumunda, akut üveitin şiddetinde ve sıklığında azalma yaptığı

gösterilmiştir. Mukokutanöz bulgulara, işitme kaybına, tromboflebit ve sistemik semptomlara etkili olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem kullanımı özellikle hipertansiyon ve böbrek yetmezliği yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Siklosporin BH'ında nörolojik tutulumun gelişimini hızlandırabilir. Bu yüzden santral sinir sistemi tutulumlu hastalarda siklosporin kullanımından kaçınılmalıdır.

Takrolimus: Göz tutulumu olan BH'larında doza bağlı olarak etkinliği artarken, böbrek fonksiyon bozukluğu, nörolojik ve gastrointestinal semptomlar, hiperglisemi, hipomagnezemi ve hiperkalemi gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (92,93).

Siklofosfamid: Eklem, cilt, genital bölge tutulumu olan hastalarda düşük dozda kullanılmaktadır. Posterior üveit ve nörolojik tutulumda i.v. uygulama ile anlamlı düzelmeler görülmüştür. Siklofosfamid oral ülser ve göz tutulumu olan hastalarda kortikosteroidlerle kombine kullanılabilir.

Azatiyoprin: Büyük randomize plasebo kontrollü bir çalışmada; azatiyoprinin 2,5 mg/kg/gün miktarındaki dozunun göz hastalığının sıklığını ve şiddetini azalttığı ve kortikosteroid ile birlikte kullanan hastalarda plaseboya göre oral, genital ülser ve artrit üzerinde olumlu etki yaptığı gösterilmiştir (92,93).

İnterferon alfa 2a: Antiviral, immünmodülatör, antiproliferatif ve antitümoral özellikleri olan interferonlar BH'nın tedavisinde de kullanılmıştır. Subkutan INF alfa 2a ile aft, püstüler vaskülit ve artritte belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Yan etkileri; grip benzeri semptomlar, psikoz, psoriasis ve hipertiroidizmdir (94).

Talidomid: BH'ndaki etki mekanizmasının dolaşan immün kompleksler ve nötrofil kaynaklı sitotoksisiteyi düzenlemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Teratojeniteye ve periferik nöropatiye sebep olması kullanımını sınırlandırmaktadır.

Çinko sülfat: Oral çinko alımını takiben T8 hücrelerinde anlamlı artış, T4/T8 oranında da anlamlı azalma olmaktadır. Ayrıca doğal öldürücü hücreler üzerinde de baskılayıcı etki göstermektedir.

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

Dapson: BH'nın özellikle mukokutanöz semptomlarının tedavisinde yararlıdır. Hemoliz, methemoglobinemi ve agranülositoza sebep olabilir.

Levamisol: Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle T hücrelerini etkileyerek hücrel immünite üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir (92-94).

2.1.9.3. Diğer medikal tedaviler

Trombotik hastalık varfarinle tedavi edilir. Antikoagülan tedaviye rağmen, altta yatan vasküler inflamasyonla ilişkili olarak yeni tromboz gelişebilir. Yüzeyel tromboflebit oral aspirine cevap verebilir. Penisilin ve minosiklin BH'nın tedavisinde kullanılmıştır. Kontrollü bir çalışmada penisilin ve kolşisinin beraber kullanımının, tek başına kolşine göre mukokutanöz hastalığın kontrolünde ve eklem semptomlarını önlemede daha etkili olduğu bulunmuştur.

Düşük doz haftalık metotreksat Nöro-Behçet tedavisinde etkili olabilmektedir. Sulfasalazin, gastrointestinal hastalıkta kullanılmıştır.

2.1.9.4. Cerrahi tedavi

Gastrointestinal perforasyon, enterokutanöz fistül oluşumu, spontan arteriyel anevrizma oluşumu, büyük damarlarda trombotik tıkanma ve kardiyak tutulum gibi ağır vakalarda, cerrahi müdahale gerekir (92-94).

2.2. Ateroskleroz

2.2.1. Ateroskleroz tanımı

Ateroskleroz genel olarak koroner, aort, iliofemoral, karotis, renal ve daha az sıklıkla intrakranial arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterleri tutan ve bu arterlerin intimasında aterojenik lipoproteinlerin birikimi ve adventisyaya kadar yayılan inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtla bağlı gelişen karmaşık bir süreçtir (95).

Dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. 2020 yılında kalp damar hastalıkları nedenli ölüm hızının enfeksiyon hastalıkları nedenli ölüm hızını yakalayacağı öngörülmektedir.

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılarından karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenabilir bir hastalıktır. Günümüzde aterosklerozun fetal gelişim döneminde başladığı bilinmektedir. Bu nedenle bu hastalığın tehlikeli sonuçlarının önüne geçilebilmesi için yaşam boyu çaba harcanması gerekir.

2.2.2. Risk faktörleri

Aterosklerotik süreçte genetik faktörlerin yanı sıra çevresel ve davranışsal değişikliklerin rolü fazladır. Tüm toplumlarda yapılan çalışmalar bu süreci azaltmak

amaçlı, programların planlanması ve değerlendirilmesine yöneliktir. Bu nedenle tüm dünyada kabul edilebilir ve modifiye edilebilir risk faktörleri belirlenmiştir (96).

Tablo 2.2. Aterosklerotik Hastalıklar İçin Risk Faktörleri.

Sabit Faktörler	Modifiye Edilebilen Faktörler	Yeni Risk Faktörleri
Yaş	Sigara	Homosistein
Aile hikayesi	Hipertansiyon	Lipoprotein-a
Etnik köken	Hiperlipidemi	Fibrinojen, PAI-1, vWF antijen
Cinsiyet	Diyabet, insülin rezistansı	O ₂ radikalleri/İnflamasyon
	Obesite/Bel çevresi	Apo A1-Apo B
	Sedanter yaşam	Küçük yoğun LDL-okside LDL
	Mental stres, depresyon	Hipertrigliseridemi, trans yağlar

Yaş ve Cinsiyet: Akut MI, inme ve periferik arter hastalığı insidansları yaş ile güçlü şekilde bağlantıdır. Erkeklerde risk her geçen 10 yılda artar. Premenopozal kadınlarda ise riskin yaklaşık 10 yaş daha genç bir erkekle benzer olduğu görülmüştür (97). Menopozdan sonra ise kadınlar için risk artar fakat aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük olmaya devam eder.

Aile Hikayesi: Ailede erken yaşta görülen iskemik kalp hastalığının bir sonraki nesilde yüksek risk ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (98). Serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalığı için aile öyküsünün önemi aynı ölçüde kesin değildir. Bunun nedeni muhtemelen bu yapıların yaşla daha yüksek oranda bağlantılı olmaları ve ateroskleroza eğilimli ailelerde koroner olayların daha erken gerçekleşmesidir.

Etnik Köken: İskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı mortalitede belirgin coğrafi farklılıklar bulunması etnik gruplar arasında önemli farklılık bulunduğunu düşündürür. Ancak değişik risk modellerine sahip bir toplumdan başka bir topluma göç edenlerde insidans hızla değişmektedir. Bu durum yaşam tarzı farklılıkları ve davranışsal değişiklikler ile açıklanmaktadır.

Sigara: Aktif sigara içiminin tüm arteriyel bölgelerde aterosklerotik hastalıklarla olan ilişkisi bilinmektedir. Akut MI ve ani kardiyak ölüm riski orta yaş döneminde ve sigara içenlerde en yüksek düzeylerde ve sonra giderek azalır. Risk belirgin bir doz-

yanıt ilişkisi göstermektedir. Aynı zamanda pasif sigara içiminin de ateroskleroz riskini önemli ölçüde arttırdığına dair çok sayıda çalışma vardır (99). Kişi sigara içmeyi bırakınca akut MI ve inme riski hızla azalır. Sigaranın kan basıncı ve sempatik tonusa olumsuz etkisi olması ve okside LDL miktarını arttırarak endotel hasarına yol açması ateroskleroz progresyonunu hızlandırmaktadır.

Hipertansiyon: Hipertansiyon ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörüdür ve kardiyovasküler olayların %35 inden sorumludur (100). Etki mekanizması endotel hasarı ile lipoprotein geçirgenliğinin artışı ve buna bağlı artmış oksidatif strestir. Daha önceki bilinenlerin aksine sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncına göre kardiyovasküler risk açısından daha önemli görülmektedir. Ayrıca izole sistolik hipertansiyon total kardiyovasküler ölümlerde ve inmede en az diyastolik kan basıncı kadar önemlidir (101).

Hiperlipidemi: Geniş çaplı çalışmalar artmış plazma total kolesterol, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol seviyelerinin ateroskleroz ile birlikteliğini ve total kolesterol ile LDL kolesterolün düşürülmesinin ateroskerozu azalttığını göstermiştir. LDL kolesterol seviyesinde 40 mg/dl düşüş ile kardiyovasküler olaylarda %20 azalma sağlanmaktadır (102). HDL kolesterol ile ateroskleroz arasında ters ilişki vardır. HDL kolesteroldeki her 1 mg azalma ile koroner kalp hastalığı riskinde %2-3 artış görülmektedir (103). Trigliseridler ile ilgili son veriler sınırdan yüksek (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200 mg/dl'den yüksek) trigliserid düzeylerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (104,105). Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu'na göre yüksek riskli hastalarda LDL kolesterol hedefi 100 mg/dl'nin altında iken, çok yüksek riskli grupta hedef 70 mg/dl'nin altında veya hedef düzeye ulaşılmadığında LDL düzeyinde %50'den fazla düşme olması önerilmektedir (106). 2013 ACC/AHA Kardiyovasküler hastalıklardan korunma kılavuzunda kanıtlanmış aterosklerotik hastalığı olanlarda sekonder koruma amaçlı, LDL >190 mg/dl ya da diyabetik olup LDL düzeyi 70-189 mg/dl olan 40-75 yaş arası bireylere primer koruma amaçlı statin tedavisi önerilmektedir (107).

Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci: Hem insülin bağımlı, hem de insülin bağımlı olmayan diyabetik hastalarda aterosklerotik hastalık riski yüksektir. Diyabetes mellitus birçok mekanizma ile ateroskleroza yol açmaktadır. Bu mekanizmalar; düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid, artmış LDL, yüksek lipoprotein a, artmış protein ürün oksidasyonu, LDL glikolizasyonu, artmış fibronojen, artmış trombosit agregasyonu,

artmış plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeyi, bozulmuş fibrinoliz, yüksek vWF seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (108). Avrupa Diyabet, Prediyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar'a ilişkin tedavi kılavuzuna göre hedef HbA1C <7, kan basıncı hedefi <140/85 mm Hg, çok yüksek riskli hastalarda LDL <70 mg/dl, bu sağlanamıyorsa başlangıç hedefinin %50'sinden fazla azalma, yüksek riskli hastalarda LDL <100 mg/dl tedavi hedefleri olmaktadır (109).

Metabolik Sendrom: DM ve kardiyovasküler hastalık riskini arttıran birçok risk faktörünün birlikteliğini ifade etmektedir. Günümüzde tüm dünyada obezite prevalansı artmaktadır. Türkiye Metabolik Sendrom Prevelans Çalışması sonuçlarına göre kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %41 iken erkeklerde %29 olarak izlenmiştir. En sık görüldüğü yaş grubu 60-69 olarak saptanmıştır. Nüfusun %36'sında abdominal obezite tesbit edilirken bu oran kadınlarda %55'e ulaşmaktadır (110). Tablo 2.3'de Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği metabolik sendrom tanı kriterleri görülmektedir.

Tablo 2.3. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.

Aşağıdakilerden en az biri:
• Diabetes mellitus veya • Bozulmuş glukoz toleransı veya • İnsülin direnci
ve
Aşağıdakilerden en az ikisi:
• Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) • Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl) • Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)*

* Yerel veriler olmadığından IDF 2005 kılavuzunda Avrupalılar için önerilen değerler baz alınmıştır.

Diğer Faktörler: Sistemik enflamatuvar hastalıklar ateroskleroz için risk faktörü olarak görülmektedir. Yüksek duyarlıklı CRP, fibrinojen, inflamatuvar homosistein ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz-2 trombotik biyobelirteçlerdir. Kılavuzlarda CRP temel kardiyovasküler hastalıkların risk değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Homosisteinin

kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Ancak risk üzerindeki etkisinin büyüklüğü fazla değildir ve beslenme, yaşam tarzı etkenleri ve metabolik durumlardan etkilenmesi nedeniyle tutarlılığı yetersizdir. Lipoprotein ilişkili fosfolipaz 2 yakın zamanda plak rüptürü ve aterotrombotik olaylar için bağımsız bir risk faktörü ve hassas bir gösterge olarak ortaya çıkmıştır. Ancak risk üzerindeki etkisi fazla değildir. Stres ve A tipi kişilik yapısı da aterosklerotik damar hastalıkları etiyolojisinde rolü olduğu düşünülen durumlardır (111).

2.2.3. Patofizyoloji

2.2.3.1. Endotel disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun başlangıcından sorumlu tutulmaktadır. Endotel tabakası damar iç yüzeyinde bir bariyer olmasının yanı sıra otokrin ve parakrin salgılar yapar. Kan viskozitesi, vazomotor tonus regülasyonu, antiinflamasyon ve antitrombotik görevleri bulunmaktadır. Bu fonksiyonları nitrik oksit üzerinden gerçekleştirir (112,113).

Endotel disfonksiyonu ile aterosklerotik süreç başlar. Endotel hasarı ile NO salınımı azalır ve vazodilatasyon refleksi bozulur. Normal endotelde asetilkolin-nitrik oksit yolağı ile vazodilatasyon yol açarken disfonksiyone endotelde vazokonstriktör yanıt oluşur. Bu durum ateroskleroz eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (113).

Endotel disfonksiyonu gelişimi ile endotelin bariyer fonksiyonları bozulur ve aterojenik partiküllere karşı geçirgenlik artar. NO ve prostosiklin salgısı azalırken endotelin-1 ve anjiyotensin-2 ekspresyonu artar. Buna bağlı olarak vazokonstriktör cevaptaki artışın yanı sıra büyüme faktörleri aktive olur. Disfonksiyona endotelden NF- β 'nın aşırı salgılanması adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, selektinler), kemoatraktanlar (MCP-1, M-CSF, IL- β , IL-8, IL-6, IL-18 ve IFN- γ) ve büyüme faktörlerinin (TNF- α , PDGF) salınımını artırır. PAF, PAI-1, vWF, TF ve trombomodulin aşırı salınımı ile prokoagülan ortam oluşur (114-116). Diyabet, hipertansiyon, yüksek LDL, düşük HDL, sigara, fiziksel inaktivite gibi klasik risk faktörleri dışında inflamasyon, infeksiyon, yüksek homosistein ve obezite gibi durumlar endotel üzerinde serbest oksijen radikalleri oluşmasına ve endotel disfonksiyonuna neden olur (117,118).

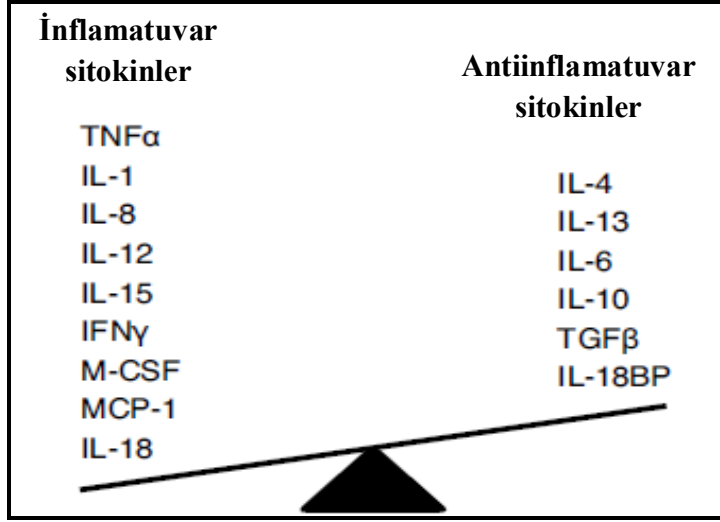
2.2.3.2. Lipid birikimi

Endotel disfonksiyonu sonrası endotel bariyer fonksiyonunun bozulması ile gelişen LDL transportu ateroskleroz patogenezi içinde en önemli mekanizmadır. LDL transportu, Apo-B'nin proteoglikan, kollagen ve fibronektin gibi matriks proteinleri ile etkileşimi sonucu oluşmaktadır. Proteoglikanlar endotel bazal membranında ve internal elastik laminada bol miktarda bulunur. Bu etkileşim LDL depolanması dışında inflamatuvar reaksiyonları tetkiklemesi ve köpük hücre oluşumu açısından da önemlidir (119). Lipoprotein transportunda HDL'nin (özellikle HDL-2'nin) aterosklerotik plaktan kolesterolü karaciğere taşıması önem arzeder. İntimaya LDL geçişi ile HDL aracılı ters kolesterol taşınımı, plağın stabilitesi ve progresyon/regresyon arasındaki dengeyi kurar. HDL düzeyleri yüksek olmasına rağmen akut kardiyovasküler olay geçirenlerde HDL-3 fraksiyonunun daha yüksek olduğu (HDL-2'e göre) saptanmıştır (120-122).

2.2.3.3. Doğal ve kazanılmış immun yanıt

Doğal bağışıklık sistemi bilindiği gibi mikroorganizma veya patojenle karşılaşıldığında ilk ortaya çıkan inflamatuvar yanıttır. Aterosklerotik süreçte çöpçü reseptörler ve Toll-like reseptörler doğal bağışıklıktan sorumlu en önemli reseptörlerdir (123). Doğal bağışıklık yanıtın ilk basamağında çöpçü reseptörler okside LDL'yi hücre içerisine alarak makrofajın köpük hücresine dönüşmesine yol açar (124). Köpük hücreleri de sitokinler vasıtasıyla düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve takiben de ekstrasellüler matriks ve fibroze neden olurlar (125,126). Kazanılmış bağışıklık sistemi, daha spesifik olup T ve B hücre reseptörleri ve immunglobülinlerin oluşumuna yol açan organize bağışıklık yanıtını içermektedir. Okside LDL, Heat-shock proteinleri, $\beta 2$ mikroglobülin, GpIb ve mikrobiyal antijenler bu tipin immun aktivasyonundan sorumludur. Aktive T hücreleri aterogenez patogenezi içinde rol alan çeşitli sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. IFN- γ , TNF- α , CD-40-L gibi sitokinler plak stabilizasyonunu bozmakta ve trombojeniteyi arttırmaktadır. CD8 T hücreleri, sitoliz ve hedef hücrelerin(düz kas, endotel, makrofaj) apoptozisine yol açmaktadır (125,126).

IL-10, TGF- β ve B hücreleri immun sistemin antiinflamatuvar ve dolayısıyla ateroskleroza önleyici elemanlarıdır.



Şekil 2.1. Ateroskleroz Gelişiminde Rol Oynayan İnflamatuvar ve Anti inflamatuvar Sitokinler.

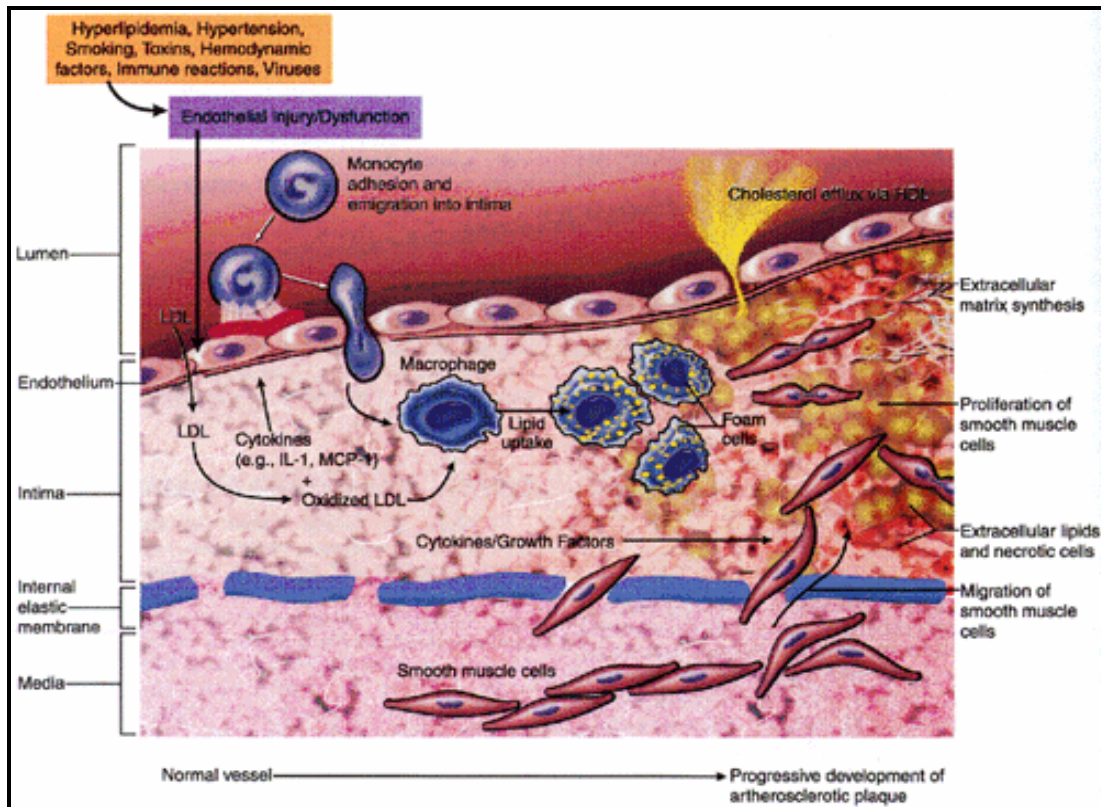
2.2.3.4. Lökositlerin birikimi

Aterosklerotik sürecin erken evresindeki diğer bir aşama da lökositlerin toplanmasıdır (127). Endotel disfonksiyonu sonucu salınan adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri lökositlerin intimaya geçişine ve birikimine neden olur. VCAM-1 monosit ve T lenfositleri bağlar. Monositler MCP-1; T hücreleri ise MIG ve GIP-10 gibi farklı kemokinlerin yardımı ile subendotelyal bölgeye geçerler. Endotel tarafından eksprese edilen e-selektin ise PMNL'in adezyonunda rol oynamaktadır. Damarda oluşan inflamasyon nedeni ile eksprese olan bu proteinler erken aterosklerotik sürecin en önemli sorumlularıdır (128).

2.2.3.5. Köpük hücre oluşumu

Subendotelyal bölgede toplanan monositler, burada lipid ile yüklenip 'köpük hücrelerine' dönüşürler. Bu hücreler 'LDL ile ilişkili hücre yüzeyi reseptörüne' sahiptirler (129,130). Makrofajlarda bir yandan lipid birikimi olurken diğer yandan inflamatuvar mediatör salınımı devam etmektedir. Aktive endotel hücrelerinden salınan M-CSF makrofaj yığılmasını artırır ve köpük hücre oluşumu tamamlanmış olur. Köpük hücreleri ve T lenfositlerden oluşan bu karakteristik lezyon aterosklerozun ilk lezyonu olarak bilinen 'yağlı çizgi'dir (131). Yağlı çizgi içerisinde T hücreleri aktive olur ve diğer hücrelerle birlikte çeşitli sitokinler, fibrinojenik mediatörler ve büyüme faktörleri salgırlar. Böylece düz kas hücre göçü ve proliferasyonu gerçekleşir ve yoğun bir ECM

oluşumuna neden olur. Media tabakasındaki düz kas hücreleri özel enzimler aracılığı ile elastin ve kollajeni yıkarlar ve internal elastik laminayı aşarak intima altına göç ederler. Aynı zamanda düz kas hücreleri daha fazla monosit toplanmasını sağlayan faktörler salgırlar (131,132). Monositler tarafından salgılanan IL-1, TNF gibi sitokinler endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olur. Sonuç olarak aterosklerotik lezyonun en ileri biçimi olan çekirdek (lipidler ve nekrotik odak) ile fibröz kapsülle karakterize ‘fibröz plak’ oluşur. Bu plağın rüptüre olması ile komplike lezyonlar oluşur.



Şekil 2.2. Ateroskleroz Patofizyolojisi.

2.2.3.6. Trombositlerin önemi

Trombositler küçük, çekirdeksiz, oval/yuvarlak, diskoid şekilli, 2-4 micron çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400.000/ml'dir. Yarı ömrü 8-12 gün olup, çoğunluğu dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından yıkılır. Çekirdek ve DNA içermemelerine rağmen hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (133).

Trombositlerin fonksiyonları ilk kez 1920'de Duke tarafından tanımlanmıştır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına

yapıştır. Trombosit membranındaki glikoproteinler endotel ve megakaryositlerden sentezlenen vWF ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli rol oynar. Subendotelyal yapılara adezyon kollagenin GpIa/IIa reseptörüne ve vWF'ün GpIb reseptörüne bağlanması ile olur. Trombosit yüzeyinde bulunan GpIIb/IIIa reseptörünün uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinitesi artar ve bağlanması kolaylaşır. Trombosit agregasyonu temel olarak IIb/IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılmasını sağlayan agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollagen ve serotoninidir. Trombosit adezyonu sonrası kontraktıl proteinlerinin kasılması ile granüllerden pro-agregatuvar faktörler olan TxA₂, ADP, serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör salınımı trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (134). Trombositler aterosklerotik lezyonun başlangıcında da önemli rol oynar. α -granüllerinden salınan PDGF, damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar için kemotaktiktir (134,135). Aterogenezin her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüs görülebilir. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu trombosit içindeki sitokin ve vazoaaktif maddelerin salınmasına neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogeneizde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın bu mekanizmayı arttırarak etki gösterdiği düşünülmektedir.

2.2.4. Aterosklerotik plak tipleri

Tip-1 Lezyon: En erken evrede görülen lezyondur. İzole makrofajlar ve birkaç köpük hücresinden oluşur.

Tip-2 Lezyon: Sayıca artmış makrofaj ve köpük hücreleri ile birkaç adet düz kas hücresi ve hücre dışı lipid birikiminden oluşur. Arterlerin iç yüzeyinde sarı, yüzeyden kabarık sarı çizgilenmeler şeklinde görülür.

Tip-3 Lezyon: Patolojik olarak aterosklerotik plak veya ateromun ilk fark edildiği lezyondur. Tip-2 lezyondan farkı küçük ekstrasellüler lipid birikimlerinin daha fazla olmasıdır. Tip-3 lezyon varlığının ileride oluşabilecek klinik hastalığı öngördüğü düşünülmektedir (136).

Tip-4 Lezyon: Büyük lipid çekirdek, sayıca artmış lipidle dolu makrofajlar ve fibröz kılıftan oluşan ateromun olduğu evredir.

Tip-5 Lezyon: Lipid çekirdeği kaplayan fibröz kılıfın artışı ile karakterizedir. Kollagen bu lezyonun baskın elemanı olmaktadır ve plak hacminin çoğunu

oluşturmaktadır. Plak içinde kılcal damar gelişimi daha belirgindir ve lümen daralmasına neden olurlar. Plak rüptürlerinin çoğu bu tip lezyonlarda ortaya çıkmaktadır (136).

Tip-6 Lezyon: Plak içi hemoraji, rüptür, erozyon ve tromboz gelişimi ile oluşan komplike lezyondur.

Tip-7 Lezyon: Çok az miktarda lipid içeren, kalsiyum birikintilerinden oluşan ileri evre plaklardır (136).

Tip-8 Lezyon: Tip-7 lezyona benzer ancak kalsiyum yerine çoğunluğunu kollagenin oluşturduğu lezyonlardır. Tip 5 ve 6 lezyona göre daha kararlıdır.

2.2.5. Subklinik ateroskleroz

Ateroskleroz uzun bir asemptomatik dönemi olan kronik, progresif, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık progresyonu ile miyokard infarktüsü, unstabil angina gibi kardiyovasküler olaylar, inme, periferik arter hastalığı gibi klinik antiteler meydana çıkar. Hastalık henüz subklinik evredeyken bazı invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanılarak tesbit edilebilir. Bu yöntemler arasında koroner anjiyografi, intravasküler ultrasonografi, B-mode ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme en sık kullanılanlardır. Görüntüleme çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, uygulanan yaşam tarzı değişiklikleri ve gereklilik halindeki medikal tedavi ile ateroskleroz progresyonu yavaşlatılabilir. Subklinik aterosklozu araştırmak ve tedavi etmek hala tartışılmaktadır. Asemptomatik hastalarda plak yükündeki azalma ile akut koroner olay riski arasında kanıtlanmış korelasyon olmamasına rağmen, hastalara uygulanabilecek tedavilerin bilinen koroner arter hastalığı olsun ya da olmasın yeni olay gelişimi için risk azalmasına katkıda bulunduğu saptanmıştır. Subklinik aterosklerozun kesin prevelansı belirsiz olmasına rağmen, ani kardiyak ölüm sonucu hayatı kaybeden hastalardaki erkeklerin %50, kadınların %64'ünde daha önce bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü yoktu ve Framingham risk skorlamasına göre yüksek riskli sınıfta değillerdi. 65 yaş üstü 5000 hastanın değerlendirildiği 'Cardiovascular Health Study' çalışmasında subklinik ateroskleroz prevelansı kadınlarda %36, erkeklerde %38.7 olarak saptanmış ve oranın yaşla birlikte arttığı gözlemlenmiştir (137). Yapılan başka bir çalışmada subklinik ateroskleroz kardiyak MR ile görüntülenmiş ve erkeklerin %41'inde, kadınların %38'inde aortik ateroskleroz saptanmış ve plak yükünün yaşla arttığı görülmüştür (138).

2.2.5.1. Subklinik ateroskleroz tanı yöntemleri

Çeşitli invaziv ve noninvaziv teknikler subklinik ateroskleroz tesbitinde kullanılmaktadır. Bu teknikler lümen çapı veya lümen içi darlık, damar duvar kalınlığı, plak hacmi ve aterosklerotik hastalığın lokalizasyonu ve spesifik dağılımı gibi parametreleri tesbit edebilir.

2.2.5.1.1. Noninvaziv teknikler

B-mode ultrasonografi ile, genelde karotis arter kullanılarak, intima ve media tabakalarının kalınlığı ölçülebilir (139). Aterosklerozda görülen intima tabakasının yaygın kalınlaşmasını yansıtır ve kardiyovasküler olay ile aterosklerotik hastalık yükü için bir risk ölçütü olarak kullanılır (140,141). Yüksek çözünürlüklü MR, plak hacmi ve içeriğinin noninvaziv olarak değerlendirildiği bir yöntemdir. Plak yükü ve rüptür riskinin belirlenmesini sağlar (142,143). B-Mode ultrasound ve yüksek çözünürlüklü MR şimdilik sadece klinik çalışmalarda kullanılmakta olup henüz hastalık tanısı için yeterince gelişmemiştir. Elektron salınlı BT koroner kalsifikasyonu ölçmek için klinik olarak kullanılmaktadır. Koroner kalsiyum plak yükünü göstermektedir, çünkü koroner kalsiyum plağın lipid miktarı ve apoptotik kalıntıları ile ilişkilidir (144). Koroner arter kalsifikasyonu koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörleri ile değerlendirildiğinde prognostik bilgi verir (145,146). Çok kesitli kontrastlı BT, EKG-geçişli görüntüler kullanarak koroner arterlerdeki kalsifikasyonu ölçmek için kullanılır (147,148). Koroner anatomiye değerlendirme açısından elektron salınlı tomografiye göre daha sensitiftir ve daha az radyasyona maruz kalınır.

Karotis İntima Media Kalınlığının Değerlendirilmesi

Karotis arter duvarında intima ve adventisya tabakalarından oluşan iki katman görülmektedir. Bu iki katman arasındaki hipoeoik bölge media tabakasını temsil etmektedir. Karotis İMK'nin B-mod USG ile ölçümü, kardiyovasküler risk belirlemede kullanılan, hassas ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Artmış İMK, yaş, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, sigara gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Ayrıca, angina pectoris, miyokart enfarktüsü, aort anevrizması ve periferik arter hastalığı ile de anlamlı ilişkisi vardır (149). ARIC çalışmasında (Atherosclerosis Risk In Communities Study), 45-65 yaş arasındaki kişilerde, yaş, ırk, diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve sigara gibi risk faktörleri dışlandıktan sonra dahi,

akut miyokart enfarktüsü geçirme riski ile karotis İMK arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (150). Lorenz ve ark.'nın (151) yapmış oldukları meta-analizde, İMK'deki her 0.1 mm'lik artış ile miyokart enfarktüsü geçirme riski %10'dan %15'e, iskemik SVO geçirme riski ise %13'ten %18'e yükselmektedir. Benzer şekilde, CHS (Kardiyovasküler Sağlık Çalışması), (152) KİHD (Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Çalışması), (153) Yao City (154) ve Rotterdam (155) çalışmalarının hepsinde, karotis İMK ölçümü ile miyokart enfarktüsü ve inme geçirme riski ve kardiyovasküler nedeni ölüm arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) 2012 Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzunda karotis intima-media kalınlığı ölçümü ve/veya aterosklerotik plakların taranması orta riskli asemptomatik erişkinlerde kardiyovasküler risk değerlendirmesi için IIa öneri sınıfı ile kılavuza girmiştir.

Karotis İMK ölçüm tekniğini standardize etmek amacıyla Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından bir protokol yayımlanmıştır (156). Karotis arterlerin iki boyutlu görüntülemesinde, damarın transdüsere yakın olan anteriör duvarı, lümen ve transdüsere uzak olan posteriör duvarı ayırt edilebilir. Uygulama için kullanılması önerilen transdüser lineer ve frekansı en az 7 MHz olmalıdır. Karotis İMK değerlendirmesi için önerilen bölge, ana karotis arter (AKA)'nın 1 cm'lik distal bölümü ve arka AKA duvarıdır. Ancak, özellikle karotis plaklarının net olarak değerlendirilmesi ve gözden kaçmaması için, AKA ve iç karotis arter (İKA)'nın ön ve arka duvarları taranmalıdır. Karotis arter plakları öncelikle, bulbus ve İKA segmentlerinde oluşmaktadır.

B-mod inceleme sırasında artefaktların oldukça yanıltıcı olabileceği akla getirilmeli ve arter lümeninin doluşunu net görebilmek için renkli Doppler görüntülemeden faydalanılmalıdır. En uygun ölçüm için, öncelikle AKA'nın ön ve arka duvarlarının lümen-intima ve media-adventisya sınırları, her iki duvarda çift çizgi olacak şekilde görüntülenmelidir. Her iki AKA'dan yapılacak, arka duvara ait karotis İMK değerlerinin ortalaması alınmalıdır.

Karotis İMK ölçümü için birçok çalışmada, birbirinden bir miktar farklılık gösteren değerler belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, her hasta için sağ ve sol AKA arka duvarından yapılan ölçümlerin ortalamasının alınması ve normal kişilerden elde edilen değerler ile karşılaştırılarak değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Karotis-Femoral Arter Nabız Dalga Hızının Değerlendirilmesi

Nabız dalga hızının belirlenmesi arterlerin elastik özelliklerini değerlendirmedeki önemli metotlardan biridir. Belli mesafeye kadar ayrılmış bir çift arterin (karotis-femoral, brakial-radyal arter gibi) trasesi üzerine transkütanöz olarak fikse edilmiş iki ultrason ya da basınç duyarlı transducer kullanılarak ölçülebilir (157). Ölçülen nabız dalga hızı arteriyel duvar sertliğinin bir indekssidir ve arteriyel kompliyansla ters orantılıdır. Arteriyel duvar kalınlığı ve lümen çapı değişiklikleri nabız dalga ölçümünde ana unsurlardır.

Moens-Korteweg eşitliğine göre;

$$\text{nabız dalga hızı} = \sqrt{Eh/2R}$$

veya Bramwell-Hill eşitliğine göre;

$$\text{nabız dalga hızı} = \sqrt{\Delta P \cdot V / \Delta V} \text{ 'dir.}$$

E: Arteriyel Duvarın Young Modülü ($\Delta P \cdot d / h \cdot \Delta D$ (cm³. mmHg-1)

h: Duvar Kalınlığı

R: Arteriyel Yarıçap

ΔP : Basınç Değişimi

ΔV : Hacim Değişimi

ΔD : Çap Değişimi

Karotis ve femoral arter basınç dalga formları basınç duyarlı transducer, kasık ve boyunda ilgili yerlere konularak non-invaziv ölçülür. Ölçümler ondan fazla farklı kardiyak döngüde tekrarlanır ve ortalama değer sonuç analizi için kullanılır. Nabız dalga hızı otomatik olarak Nabız dalga hızı: D/t formülü ile hesaplanır [D: iki kayıt noktası arasında nabız dalgası tarafından vücut yüzeyinde katedilen mesafe (metre), t: cihaz tarafından otomatik olarak belirlenen nabız dalga geçiş zamanı (saniye)].

2.2.5.1.2. İnvaziv teknikler

Koroner anjiyografi plağın lokalizasyonunu ve lümenindeki darlık derecesini değerlendirmek için kullanılır. Yüksek dereceli darlık varlığı ve sayısı gelecekteki koroner olay riski ile ilişkili olmasına rağmen, anjiyografi rüptüre eğilimli ve akut koroner sendromdan sorumlu olabilecek lezyonları tespit edemez (158). IVUS başka bir deneysel teknik olup, koroner kateter ucuna yerleştirilen minyatürize edilmiş ultrason

transducerlarının kullanıldığı invaziv bir yöntemdir. Damar lümeni üzerinde aterosklerozun etkisini tesbit eden koroner anjiyografinin aksine IVUS lezyon ve plak yükünün büyüklüğü hakkında bilgi sağlar. Damar duvarının tüm katmanları boyunca plakların boyut ve bileşiminin ölçümünü sağlar. IVUS henüz arter lümenine ulaşmamış ektatik plakların tesbitinde kullanılabilir. Bu teknikler tek bir ölçümle aterosklerozun dağılımı ve lokalizasyonu hakkında değerli bilgiler sağlayabilir olması açısından önemlidir. Zamanla yapılan seri ölçümler ileride aterosklerotik risk faktörlerinin tedavisinin etkisini ve akut koroner sendromlar için risklerdeki değişiklikleri değerlendirmek için fırsat sağlayacaktır (159).

3. ÇALIŞMANIN METODU

3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması ve Çalışma Protokolü

Çalışma Behçet hastaları ile sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı tek merkezli prospektif bir çalışmadır. Çalışmaya Eylül 2014 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji ve Dermatoloji Polikliniğinde muayene olup, kardiyoloji polikliniğine yönlendirilen ve çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan Behçet Hastalığı tanısı almış otuz hasta dahil edilmiştir. Sağlıklı gönüllüler kardiyoloji polikliniğine başka bir nedenle başvurmuş, çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan kişiler arasından seçilmiştir. Çalışmaya alınan tüm kişilere çalışmayla ilgili bilgi verildi ve gönüllü olarak katılımlarına dair sözlü ve yazılı onamları alındı. Etik Kurul onayı alındı. Öncelikli olarak değerlendirmeye alınan kişilerden ayrıntılı tıbbi öykü alındı. Yaş, cinsiyeti, sigara kullanımı, eşlik eden hastalıklar kaydedildi. Hasta grubundaki bireyler hastalık süresi, tutulum şekli ve aldığı tedavi açısından sorgulandı. Hastalık grubundaki bireyler tutulum şekline göre mukakütanöz ve sistemik tutulum olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Tüm katılımcılarını ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı, kilo ve boy değerleri ölçüldü. Başvuru anındaki tansiyon arteriyel değerleri ve dakikada nabız sayıları kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların son 1 yıl içerisindeki laboratuvar tetkikleri (LDL kolesterol, kreatinin, glukoz, hemogram) MiaMed ve MediHasta Hasta Bilgi Sistemleri kullanılarak tarandı ve kayıt edildi. Ayrıca hasta grubunun son 1 yıl içerisinde çalışılan sedimentasyon hızı değerleri not edildi.

Hastalar supin pozisyonda monitorize edildi. Hastaların sağ femoral ve sol karotis arterleri palpe edilip, palpe edildiği bölgeye basınca duyarlı transducer konularak SphygmoCor (Artcor, Sydney, Avustralya) cihazı aracılığıyla karotis-femoral nabız dalga hızı ölçüldü. Ölçüm öncesinde SphygmoCor cihaz programına hastanın boyu, kilosu ve femoral arterin palpe edildiği bölgeden suprasternal çentiğe ve suprasternal çentikten karotis nabzının palpe edildiği bölgeye kadarki olan mesafe mezura ile ölçülerek kaydedildi. Takiben hastaların her iki karotis arteri B-mode ultrasonografi cihazı ile görüntülendi. Karotis plaklarının net olarak değerlendirilmesi ve gözden kaçmaması için ana karotis arter ve internal karotis arterin ön ve arka duvarları dikkatli bir şekilde tarandı. Hem sağ, hem de sol common karotis arterler Toshiba Powervision 7500 (Toshiba AG) ultrasonografi cihazının 7,5 mHz doğrusal probu ile görüntülendi.

Ana karotis arter bölümünün bulbustan itibaren 2-3 cm distalinden yaklaşık 1 cm'lik bir segment belirlenip video bağlantı kablosu ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Bunun ardından İMK ölçüm programı olan M'ATH® standart versiyon 2.0.1.0 (Metris AG, Fransa) ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak ilgili segmentin maksimum ve ortalama kalınlıkları belirlendi. Bu yöntem her iki ana karotis arter ölçümü için uygulandı, daha sonra bu değerlerin ortalamaları alınarak kaydedildi.

Dahil edilme kriterleri

1. 1990 Uluslararası Behçet Çalışma Grubunun belirlediği kriterlere göre tanı almış hastalar
2. 18 yaş üstü kişiler

Dışlama kriterleri:

1. Hipertansiyon olması
2. Diyabet olması
3. Hiperlipidemi olması
4. Kanıtlanmış aterosklerotik hastalık
5. Başka sistemik hastalık
6. Vasküler tutulumu olan Behçet hastaları

3.2. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiş, normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda Student t testi kullanılmıştır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi yapılmıştır.

Analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapılmıştır. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini taşıyan 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta grubundaki hastaların tamamında mükokütanöz tutulum mevcutken, 11 hastada göz tutulumu, 2 hastada gastrointestinal sistem tutulumu ve 2 hastada ise nörolojik tutulum vardı. 2 hasta dışındaki hastaların tamamı kolşisin kullanmaktaydı. Bu hastaların ikisinde de mukakütanöz tutulum mevcuttu. 13 hasta azotiyopürin tedavisi alırken, 11 tanesi ek olarak kolşisin de kullanmaktaydı. Aktif hastalık döneminde olan 4 hasta kolşisin ve/veya azotiyopürin yanı sıra kortikosteroid tedavisi almaktaydı. Bu hastalardan 2 kişide mukakütanöz, 1 birinde GIS, 1 birinde göz tutulumu mevcuttu. İki hasta interferon almaktaydı ve bu iki hastada da göz tutulumu mevcuttu.

Hastaların ortalama yaşı 39.6 ± 12.3 , kontrol grubunun ise 37.5 ± 12.7 ($p=0.355$)'dir. Kadın cinsiyet; hasta grubunda 13 (%43.3), kontrol grubunda 12 (%40) ($p=0.793$) kişiydi. Sigara kullanımı her iki grupta da 7'ser kişiydi (%23.3). Ateroskleroz risk faktörleri olan LDL kolestrol ve açlık kan şekeri değerleri her iki grupta da normal aralıklarda olup hasta grubunda daha yüksek olma eğilimindeydi ancak değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.1).

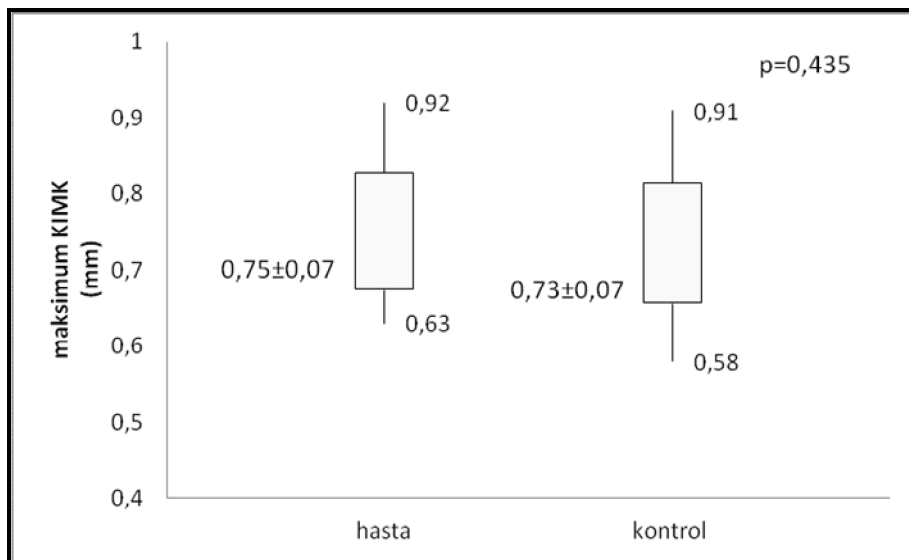
Hastaların ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı, nabız sayıları, hemoglobin dışındaki diğer laboratuvar tetkikleri her iki grupta benzerdi (Tablo 4.1). Bakılan hemoglobin değeri ortalaması hasta grubunda 13.5 ± 1 g/dl, kontrol grubunda ise 14.2 ± 1.2 g/dl ($p=0.023$) idi.

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Karakteristik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları.

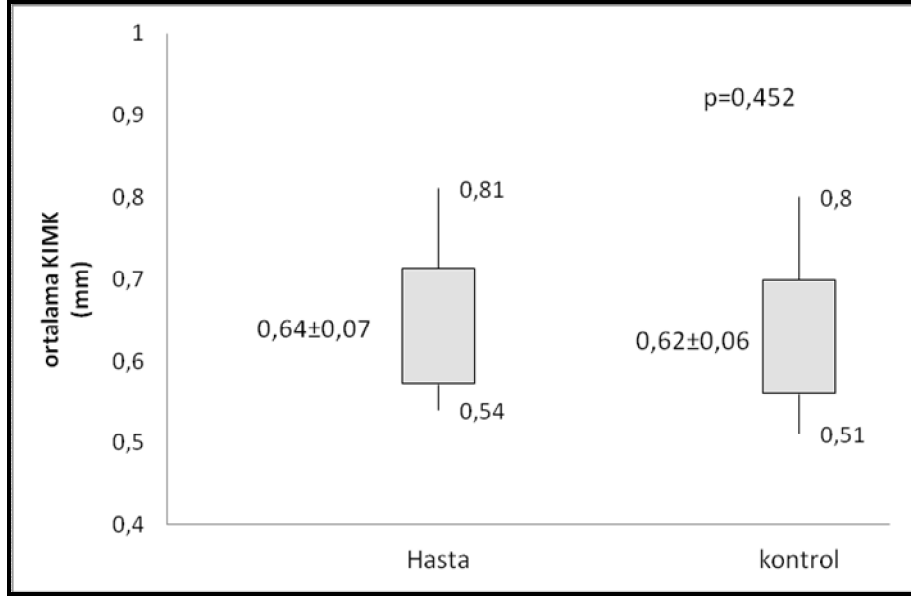
	Hasta grubu (n=30) (ortalama±SD)	Kontrol grubu (n=30) (ortalama±SD)	p değeri
Yaş	39,6±12,3	37,5±12,7	0,355
Kadın cinsiyet	13 (%43,3)	12 (%40)	0,793
Sigara kullanımı	7 (%23,3)	7 (%23,3)	1,000
Sistolik kan basıncı (mmHg)	117,6±9,7	114,8±10,2	0,294
Diastolik kan basıncı (mmHg)	75,8±6,4	72,5±8,2	0,117
Nabız (atım/dk)	71,7±8,3	68,1±6,1	0,063
LDL (mg/dl)	105,4±28,2	100,4±21,3	0,953
Hemoglobin (gr/dl)	13,5±1,0	14,2±1,2	0,023
Lökosit (/mm ³)	7601±2554	7392±1790	0,807
Trombosit sayısı (/mm ³)	234±61,7	247±49,1	0,348
Kreatinin (mg/dl)	0,75±0,14	0,78±0,15	0,429
Glukoz (mg/dl)	88,3±7,7	85,3±7,6	0,147

(SD= standart deviasyon p <0,05 değeri anlamlı)

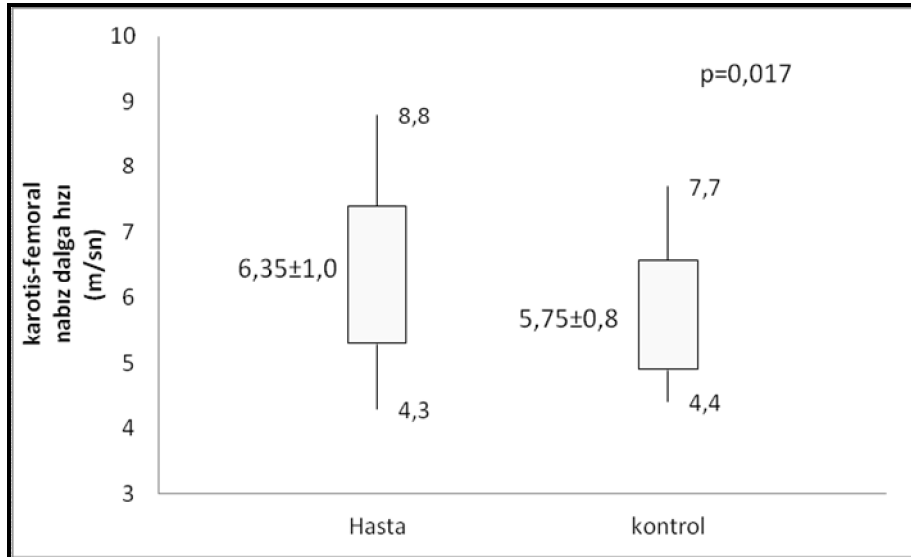
Hasta grubunun ölçülen maksimum karotis intima media kalınlığı (KİMK) 0.751±0.077 mm, kontrol grubunda 0.735±0.079 mm, ortalama karotis intima media kalınlığı ise hasta grubunda 0.643±0.07, kontrol grubunda 0.629±0.069 mm ölçüldü, her iki parametre de hasta grubunda daha yüksek olma eğiliminde olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Grafik 4.1a - 4.1b). Ölçülen karotis femoral nabız dalga hızı (NDH) ortalaması hasta grubunda 6.35±1.05 m/sn, kontrol grubunda ise 5.75±0.83 m/sn olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Grafik 4.1c).



Grafik 4.1a. Hasta-Kontrol Grubu Maksimum KIMK Değerlerinin Karşılaştırılması.



Grafik 4.1b. Hasta-Kontrol Grubu Ortalama KIMK Değerlerinin Karşılaştırılması.



Grafik 4.1c. Hasta-Kontrol Grubu Karotis-Femoral Nabız Dalga Hızı Değerlerinin Karşılaştırılması.

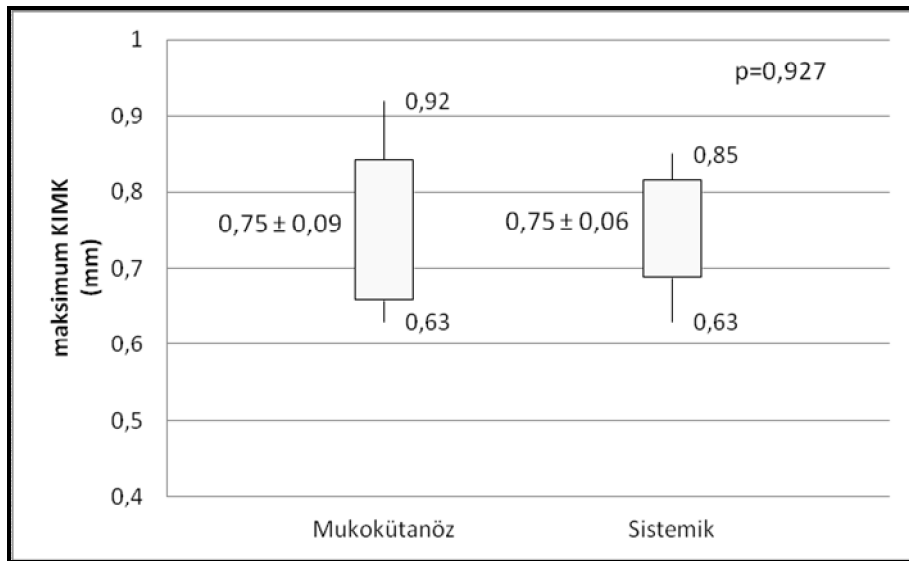
Hasta grubunun subgrup analizinde hastalar sistemik ve mukakütanöz tutulum olarak iki gruba dağıtıldılar. Her iki grupta da 15 hasta vardı. Yapılan analiz sonucunda, temel karakteristik özellikler her iki grupta cinsiyet dışında benzerdi. Mukakütanöz tutulum olan grupta kadın cinsiyet anlamlı olarak daha fazlaydı. Sistemik tutulumu olan grupta erkek sayısı kadın sayısından daha fazlaydı (Tablo 4.2). Mükokütanöz tutulum olan grupta maksimum KİMK 0.750 ± 0.092 mm, sistemik tutulumu olan grupta 0.752 ± 0.063 mm, ortalama KİMK mukakütanöz tutulumu olan grupta 0.642 ± 0.081 mm, sistemik tutulum grubunda 0.644 ± 0.061 olarak ölçülmüştür ve sonuçlar birbirine benzer

olarak bulunmuştur (Grafik 4.2a – 4.2b). Ölçülen karotis-femoral NDH mükokütanöz tutulumu olan grupta 6.25 ± 0.95 m/sn, sistemik tutulumu olan grupta 6.46 ± 1.16 m/sn olup sistemik tutulum grubunda NDH daha fazla ölçülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Grafik 4.2c).

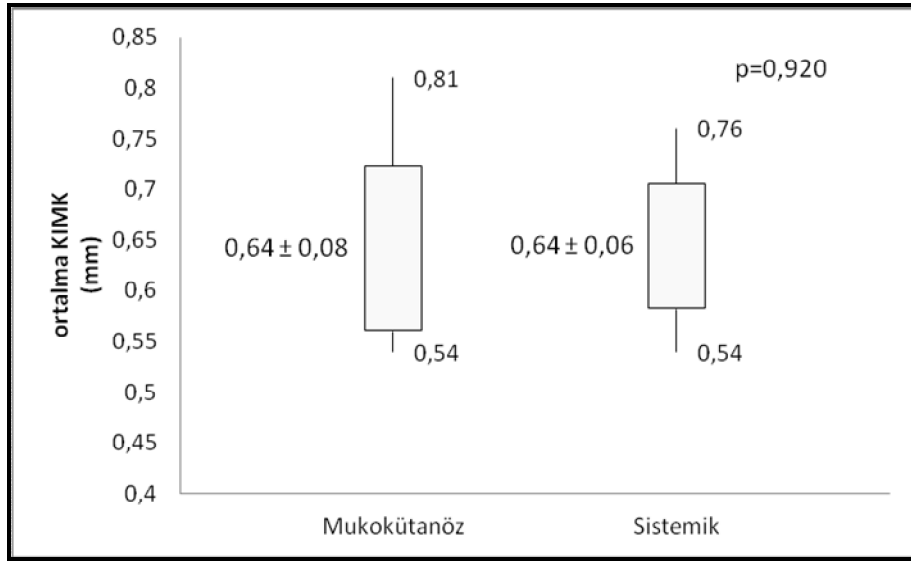
Tablo 4.2. Hasta Alt Gruplarının (mükokütanöz-sistemik) Temel Karakteristik Özellikleri ve Laboratuvar Bulguları.

	Behçet hasta grubu (n= 30)		P değeri
	Mükokütanöz tutulum (n=15) (ortalama $\pm$ SD)	Sistemik tutulum (n=15) (ortalama $\pm$ SD)	
Yaş	38,7 $\pm$ 13,8	40,6 $\pm$ 11,0	0,687
Kadın cinsiyet	10 (%66,7)	3 (%20)	0,010
Sigara kullanımı	2 (%13,3)	5 (%33,3)	0,390
Hastalık süresi (yıl)	7,2 $\pm$ 9,7	11,2 $\pm$ 8,9	0,151
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115 $\pm$ 10	120 $\pm$ 8	0,157
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74 $\pm$ 7	77 $\pm$ 5	0,408
Nabız (atım/dk)	73 $\pm$ 9	69 $\pm$ 6	0,174
LDL (mg/dl)	105,9 $\pm$ 31,8	105 $\pm$ 25,1	0,724
Hemoglobin (gr/dl)	13,2 $\pm$ 1,1	13,9 $\pm$ 0,8	0,077
Lökosit (/mm ³)	7257 $\pm$ 2193	7945 $\pm$ 2906	0,520
Trombosit (/mm ³)	235 $\pm$ 75	232 $\pm$ 47	0,895
Kreatinin (mg/dl)	0,71 $\pm$ 0,11	0,80 $\pm$ 0,15	0,080
Glukoz (mg/dl)	88 $\pm$ 6	88 $\pm$ 9	0,837
Sedimentasyon	12,2 $\pm$ 6,5	12,3 $\pm$ 10,0	0,723

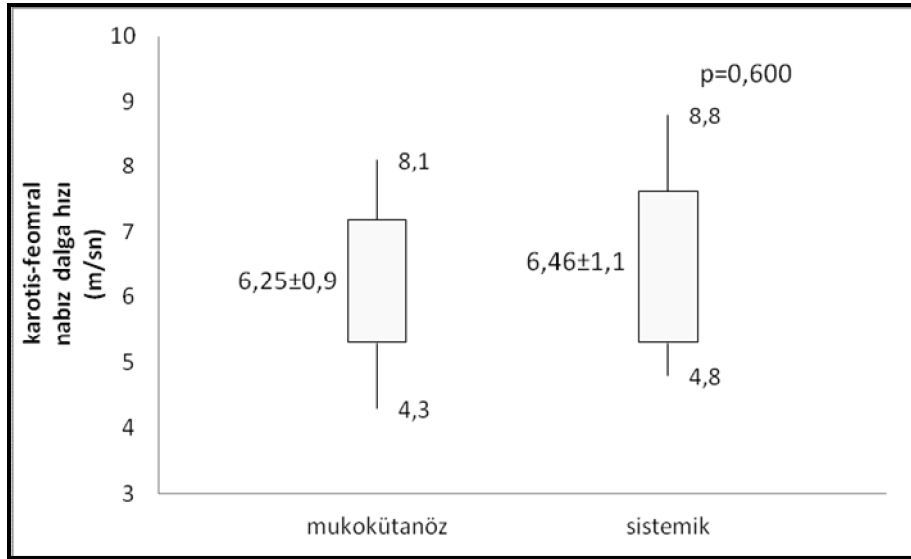
(SD= standart deviasyon p <0,05 değeri anlamlı)



Grafik 4.2a. Hasta Alt Gruplarında (Mükokütanöz-Sistemik) Maksimum KIMK Değerlerinin Karşılaştırılması.

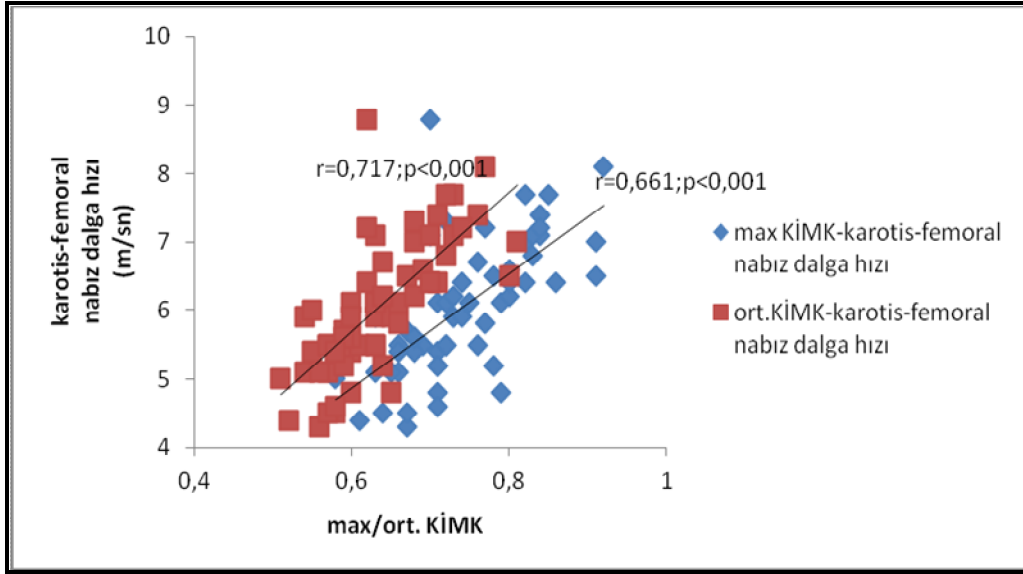


Grafik 4.2b. Hasta Alt Gruplarında (Mukokütanöz-Sistemik) Ortalama KIMK Değerlerinin Karşılaştırılması.



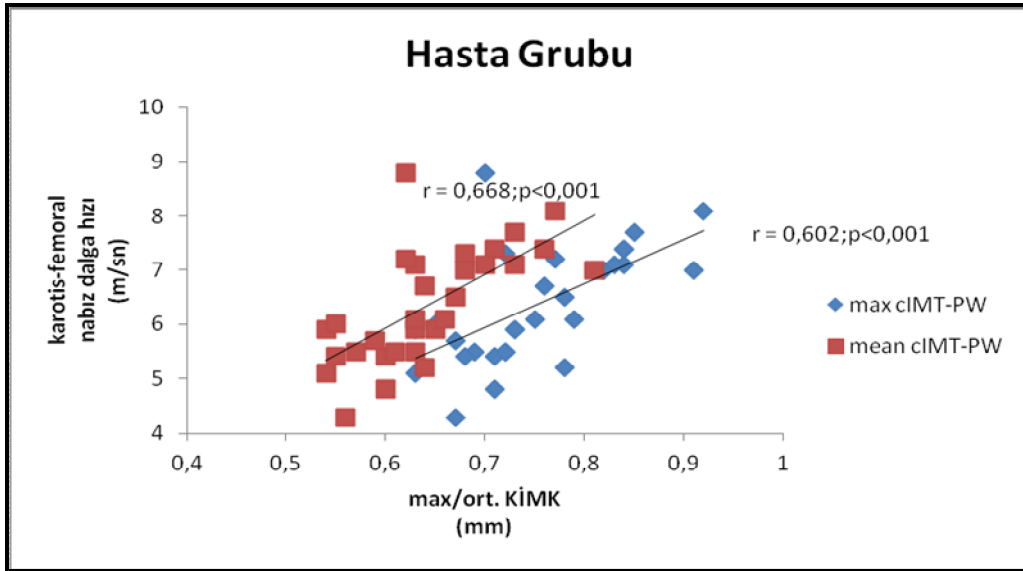
Grafik 4.2c. Hasta Alt Gruplarında (Mukokütanöz-Sistemik) Karotis-Femoral Nabız Dalga Hızı Değerlerinin Karşılaştırılması

Yapılan regresyon analizlerinde tüm çalışma grubunda ölçülen maksimum KIMK ile karotis-femoral NDH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, orta dereceli bir korelasyon vardı ($r=0.661$; $p<0.001$). Ortalama KIMK ile karotis-femoral NDH arasında yine istatistiksel olarak anlamlı pozitif kuvvetli bir korelasyon ($r=0.717$; $p<0.001$) saptandı (Grafik 4.3).



Grafik 4.3. Tüm Çalışma Grubu Maksimum/Ortalama KİMK İle Karotis-Femoral Nabız Dalga Hızı Korelasyonu.

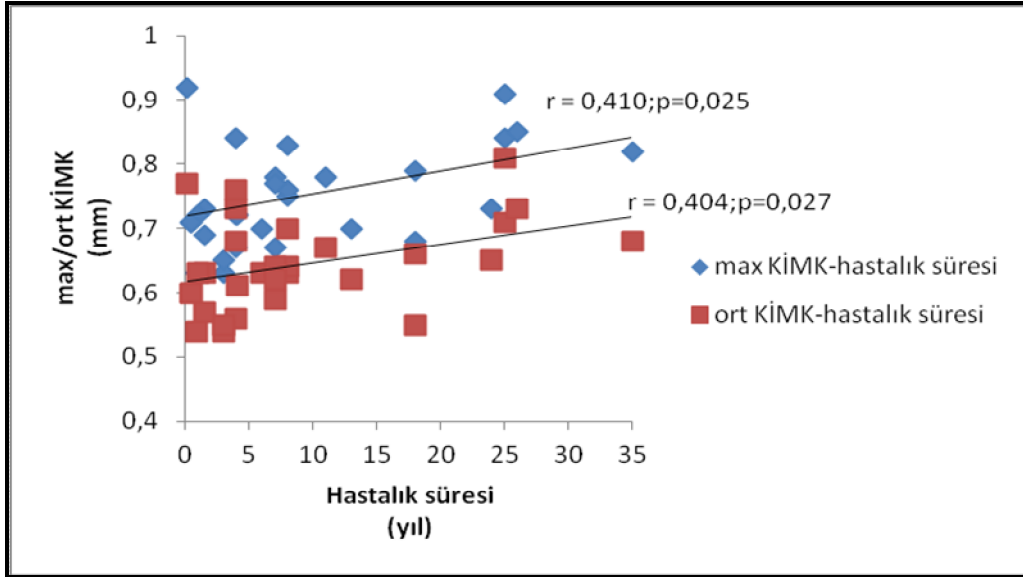
Sadece hasta grubu içinde yapılan analizde maksimum ve ortalama KİMK ile karotis-femoral NDH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, orta dereceli bir korelasyon (sırasıyla $r=0.602; p<0.001$, $r=0.668; p<0.001$) vardı (Grafik 4.4).



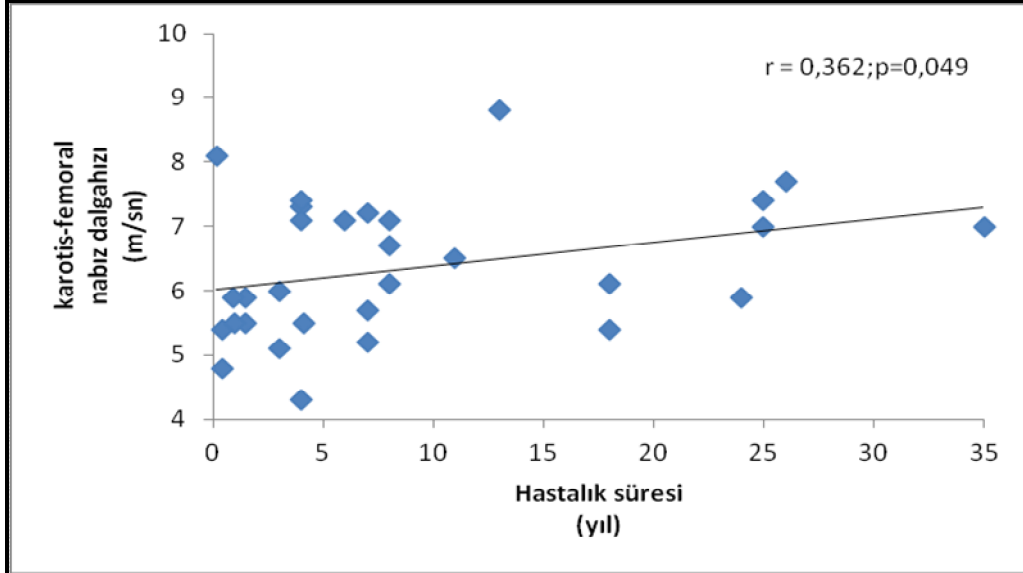
Grafik 4.4. Hasta Grubu Maksimum/Ortalama KİMK ile Karotis-Femoral Nabız Dalga Hızı Korelasyonu.

Hasta grubunun ortalama hastalık süresi 9.2 ± 9.4 yıldır. Hasta grubu içinde hastalık süresi ile karotis intima media kalınlığı ve karotis-femoral NDH ilişkisi analiz edilmiş, maksimum ve ortalama KİMK ve karotis-femoral NDH ile hastalık süresi arasında

istatistiksel olarak anlamlı pozitif, zayıf bir korelasyon (sırasıyla $r=0.410;p=0.025$, $r=0,404;p=0.027$, $r=0.362;p=0.049$) izlenmiştir (Grafik 4.5a – 4.5b).



Grafik 4.5a. Hasta Grubu Maksimum/Ortalama KİMK ile Hastalık Süresi Korelasyonu.



Grafik 4.5b. Hasta Grubu Karotis-Femoral Nabız Dalga Hızı ile Hastalık Süresi Korelasyonu.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Behçet Hastalığı, ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyon ve gözde üveit üçlü semptomu ile tanımlanmıştır. Tanımlandığı tarihten bu yana etiyopatogenezi kesin olarak açıklanamamış, günümüze kadar hastalıkla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Şimdilerde Behçet Hastalığı mükakütanöz ve göz tutulumunun ön planda olduğu ancak kardiyovasküler sistem dahil pek çok sistemi tutabilen kronik, tekrarlayan ataklarla seyreden sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Behçet Hastalığı'nın tanısı Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerine göre konulmaktadır. Bizim çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı ve Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından bu kriterlere göre Behçet Hastalığı tanısı alan ve bu tanıyla takip edilen hastalar dahil edilmiştir.

Ateroskleroz özellikle büyük ve orta çaplı arterlerin intimasında lipoproteinlerin birikimi ve adventisyaya kadar yayılan inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtla bağlı gelişen bir süreçtir. Dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir ve insidansı artan yaşam süresine bağlı olarak giderek artmaktadır. Ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun önemli bir rol oynaması nedeni ile Behçet Hastalığı gibi kronik sistemik inflamatuvar hastalıklarda erken ateroskleroz gelişme riskinin değerlendirilmesi uzun süredir yapılan çalışmalara konu olmuştur.

Ateroskleroz gelişimi erken yaşlarda başlamakta olup uzun bir asemptomatik dönem sonrasında klinik bulgu vermektedir. Bu nedenle hastalığın asemptomatik evrede tanı alması ve gerekli önlemler ile klinik sendromların ortaya çıkışının geciktirilmesi ve hatta engellenmesi hem toplum sağlığı hem de yapılan sağlık harcamalarının azaltılması açısından önem arz etmektedir. Bu amaçla ateroskleroza subklinik evrede tanıyabilmek için invaziv ve non invaziv bazı yöntemler kullanılabilmektedir. Bizim çalışmamızda en sık kullanılan ancak kullanımı henüz klinik çalışmalarla sınırlı olan B-mode ultrasonografi ile karotis intima-media kalınlığı ölçümü ve basınca duyarlı transducer ile karotis-femoral nabız dalga hızı ölçümü yapılmıştır.

Karotis ultrasonografi kardiyovasküler hastalık riskini belirlemek ve klinik çalışmalarda hastalık progresyon ve regresyonunu izlemek için kullanılan karotis intima media kalınlığının kantitatif ölçümlerini sağlar. Hızlı, tekrarlanabilir noninvaziv bir

yöntem olması nedeni ile birçok çalışmada subklinik ateroskleroza belirlemek amacı ile kullanılmıştır. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarla karotis intima media kalınlığının subklinik aterosklerozun bir göstergesi olduğu ve bilinen kardiyovasküler risk faktörleri, kardiyovasküler hastalık insidans ve prevalansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

2005 yılında ülkemizde Keser ve ark. (160) tarafından yapılan bir çalışmada 114 Behçet hastası 77 sağlıklı gönüllü ve 46 sistemik lupus eritematozus (SLE) hastası karşılaştırılmış, karotis intima media kalınlığı ve plak sıklığı Behçet hastalarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek; SLE grubundan düşük saptanmıştır.

2011 yılında Messedi ve ark. (161) tarafından Tunuslu 50 Behçet hastası ile kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada diyabeti, kanıtlanmış ateroskleroza ve vasküler tutulumu olan hastalar çalışmaya alınmamış olup, karotis intima media kalınlığı Behçet hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise maksimum ve ortalama karotis intima media kalınlıkları Behçet hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

2012 yılında Hassan ve ark. (162) tarafından yapılan ve 30 Behçet hastasının değerlendirildiği çalışmada karotis intima media kalınlığı diğer çalışmalarla benzer şekilde, Behçet hastalarında daha yüksek bulunmuş olup hasta grubunun karotis intima media kalınlık değerleri kolesterol, kreatinin değerleri ile korelasyon göstermiş fakat sigara kullanımı ile korelasyon göstermemiştir.

Bizim çalışmamızda ise kreatinin, açlık kan şekeri, sigara kullanımı ile karotis intima media kalınlığı arasında korelasyon izlenmezken, LDL kolesterol ile pozitif zayıf bir korelasyon saptanmıştır (maksimum karotis intima media kalınlığı için $r=0.364$; $p=0.004$, ortalama karotis intima media kalınlığı için $r=0.390$; $p=0.002$).

Nabız dalga hızı arteriyel duvar rijiditesinin bir indeksi olup, arteriyel esneklik ile ters ilişkilidir ve ateroskleroz gelişimi için bir belirteç olarak kullanılabilir. Belirli mesafeye kadar ayrılmış bir çift arterin (sıklıkla karotis-femoral) trasesi üzerine transkütanöz olarak fikse edilmiş basınca duyarlı transducer kullanılarak ölçülmektedir.

2005 yılında Kürüm ve ark. (163) tarafından küçük bir Behçet hastası grubu ($n=14$) kontrol grubu ($n=28$) ile karşılaştırılmış ve her iki grup karotis femoral nabız dalgası arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

2011 yılında Kocabay ve ark. (164) tarafından yapılan başka bir çalışmada sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve Behçet hastalarından oluşan 98 hasta ve kontrol grubunun karotis femoral nabız dalga hızları karşılaştırılmış. Hasta gruplarında nabız dalga hızı anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ancak hasta grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda da bu son çalışmadaki gibi hasta grubunda karotis femoral nabız dalga hızı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca yapılan regresyon analizlerinde nabız dalga hızı ile sistolik kan basıncı, LDL kolesterol, açlık kan şekeri ve sadece hasta grubunda bakılan sedimentasyon hızı ile pozitif zayıf korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,310;p=0,016$, $r=0,389;p=0,002$, $r=0,335;p=0,009$, $r=0,373;p=0,042$).

2012 yılında Brezilya'da Caldas ve arkadaşları (165) tarafından yapılan bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde aterosklerotik risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet), kanıtlanmış ateroskleroza, vasküler tutulumu olmayan 23 Behçet ve kontrol grubunun karotis intima media kalınlığı ve karotis femoral nabız dalga hızı karşılaştırılmış. Hastaların yaş ortalaması bizim çalışmamıza benzer şekilde 35 idi. Çalışma sonuçları incelendiğinde karotis intima media kalınlığı hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel öneme ulaşamamıştır. Nabız dalga hızı değerleri ise hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile tutarlılık göstermektedir. Aynı çalışmada hasta grubu sistemik ve mukakütanöz olmak üzere iki gruba ayrılmış, mukokütanöz grupta bizim çalışmamızda olduğu gibi kadın cinsiyet oranı daha fazla saptanmıştır. Her iki grubun nabız dalga hızı ve karotis intima media kalınlığı karşılaştırılmış, sistemik tutulumu olan grupta nabız dalga hızı anlamlı olarak daha yüksek saptanırken, karotis intima media kalınlığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise nabız dalga hızı sistemik tutulumu olan grupta daha yüksek saptanmış fakat istatistiksel öneme ulaşamamıştır.

Çalışmamızda diğer yapılan çalışmalardan farklı olarak hastaların hastalık süresi ile karotis intima media kalınlığı ve nabız dalga hızı korelasyonu araştırılmış ve hastalık süresi ile hem karotis intima media kalınlığı hem de nabız dalga hızı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Ek olarak hastaların nabız dalga hızları ile karotis intima media kalınlıkları arasındaki korelasyon da araştırılmış ve pozitif güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalık olan Behçet Hastalığında bizim çalışmamız dahil yapılan birçok çalışmada ateroskleroz gelişiminin değerlendirilmesinde kullanılan karotis intima media kalınlığı ve nabız dalga hızı ölçümleri sağlıklı popülasyona göre yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda nabız dalga hızı ölçümünün vasküler hasar tesbitini değerlendirmede karotis intima media kalınlığı ölçümünden daha duyarlı bir teknik olduğu görülmüştür. Bununla birlikte hastalık süresi ile subklinik ateroskleroz gelişimi arasında pozitif bir ilişki tesbit edilmiştir fakat hastalık süresi ilerledikçe hasta yaşının da artması bu duruma neden olmuş olabilir.

Bu çalışmada elde ettiğimiz bulgular hasta/kontrol sayısının azlığı, tek merkezli, kesitsel bir çalışma olması nedeniyle ancak daha geniş çaplı klinik çalışmalara rehberlik edebilir, bu veriler ile Behçet hastaları ile ilgili bir genelleme yapılamaz. Behçet hastalarında subklinik aterosklerozun değerlendirilmesi ve klinik sonuçlarının görülmesi için daha geniş kapsamlı, uzun izlem süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Behçet Hastalarında Subklinik Ateroskleroz Riskinin Karotis İntima Media Kalınlığı Ve Karotis Femoral Nabız Dalga Hızı İle Değerlendirilmesi

Behçet hastalığı (BH) ilk kez, 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanan, yapılan çalışmalar ile pek çok organ sistemi (eklemler, pulmoner, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak, damar ve sinir sistemi) tutulumu ile kapsamı genişletilen temel patolojisi vaskülit olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen tüm dünyadaki ölüm nedenlerin başında gelmektedir. Son bilgiler ışığında ateroskleroz; patogeneğinde kronik inflamasyonun rol oynadığı, büyük ve orta çaplı arterleri tutan multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Patogeneğinde çok karmaşık mekanizmalar rol oynasa da ateroskleroz gelişimi tanımlanan risk faktörlerinin modifikasyonu ile önlenebilmektedir.

Bu çalışmada patogeneğinde kronik inflamasyonun rol oynadığı ve son yıllarda farklı hasta gruplarında pek çok çalışmanın yapıldığı kronik inflamatuvar hastalıklarda (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, psöriazis vb.) ateroskleroz gelişimi ülkemizde nispeten daha sık görülen Behçet hastaları üzerinde değerlendirilmiştir.

Eylül 2014 ve Mayıs 2015 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine sigara kullanımı dışında tanımlanmış aterosklerotik risk faktörlerine sahip olmayan 30 Behçet hastası ve 30 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların ölçümler öncesinde ayrıntılı öykü, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları kaydedildi. Sonrasında tüm katılımcıların B-mod ultrasonografi ile karotis intima media kalınlıkları ve basınca duyarlı transducer ile karotis-femoral nabız dalga hızları ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, tansiyon-nabız değerleri ve hemoglobin dışındaki laboratuvar sonuçlarını (LDL, kreatinin, açlık glukozu, lökosit ve trombosit sayısı) içeren temel karakteristik özellikleri benzerdi.

Hasta grubu mukakutanöz ve sistemik tutulum olmak üzere iki alt gruba ayrılmış, grupların cinsiyet dışında temel karakteristik özellikleri benzer bulunmuştur.

Mukakütanöz grubun %66.7'si (10/15); sistemik grubun %20'si (3/15) kadın cinsiyetteydi.

Hasta grubunun ölçülen maksimum karotis intima media kalınlığı (KİMK) 0.751 ± 0.077 mm, kontrol grubunda 0.735 ± 0.079 mm, ortalama karotis intima media kalınlığı ise hasta grubunda 0.643 ± 0.07 , kontrol grubunda 0.629 ± 0.069 mm ölçüldü, her iki parametre de hasta grubunda daha yüksek olma eğiliminde olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ölçülen karotis femoral nabız dalga hızı (NDH) ortalaması hasta grubunda 6.35 ± 1.05 m/sn, kontrol grubunda ise 5.75 ± 0.83 m/sn olarak bulunmuş olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,017$).

Hasta grubundaki subgrup analizinde, mukakütanöz ve sistemik tutulum olan gruplar arasında maksimum/ortalama KİMK ve NDH ölçümleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırası ile 0,927, 0,920 ve 0,600).

Yapılan regresyon analizlerinde tüm çalışma grubunda ölçülen maksimum KİMK ile karotis-femoral NDH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, orta dereceli bir korelasyon ($r=0.661; p<0.001$), ortalama KİMK ile karotis-femoral NDH arasında yine istatistiksel olarak anlamlı pozitif kuvvetli bir korelasyon ($r=0.717; p<0.001$) saptandı.

Hastaların ortalama hastalık süresi 9.2 ± 9.4 yıl olup maksimum ve ortalama KİMK ve karotis-femoral NDH ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, zayıf bir korelasyon izlendi.

Çalışmada, önceki çalışmalara benzer şekilde Behçet hasta grubunda sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında subklinik ateroskleroz gelişiminin değerlendirilmesinde kullanılan KİMK ve karotis-femoral NDH değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışma; önceki çalışmalardan farklı olarak bu iki yöntemin birlikte kullanılması, yapılan regresyon analizlerinde KİMK ile karotis-femoral NDH değerleri arasında pozitif korelasyon saptanması açısından önemlidir. Ayrıca çalışmada NDH'nın KİMK'na göre daha duyarlı bir yöntem olduğu görülmüştür.

Çalışmadaki hasta sayısının az olması ve takip periyodunun olmaması da göz önünde bulundurularak Behçet hastalarında subklinik aterosklerozun değerlendirilmesi ve klinik sonuçlarının görülmesi için daha geniş kapsamlı, uzun izlem süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Behçet Hastalığı, subklinik ateroskleroz, karotis intima-media kalınlığı, karotis-femoral nabız dalga hızı.

7. ABSTRACT

Assessment of Subclinical Atherosclerosis Risk By Measuring Carotid Intima Media Thickness and Carotid Femoral Pulse Wave Velocity in Patients With Behcet's Disease

Behçet's disease (BD) is a chronic inflammatory disease which was defined as a complex of oral and genital ulcers and hypopyon uveitis by a Turkish dermatologist Prof. Dr. Hulusi Behçet in 1937 with involvement of many organ systems (joint, pulmonary, gastrointestinal, urogenital, cardiac, vascular and nervous system). Its basic pathology is vasculitis.

Despite the advances in diagnosis and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease, it is still the leading cause of death worldwide. Atherosclerosis is defined as a multifactorial disease that affects the large and medium-sized arteries, in which chronic inflammation has a role in pathogenesis. Although very complex mechanisms play a role in the development of atherosclerosis, it may be prevented by modification of the identified risk factors.

Chronic inflammation has a role in the pathogenesis atherosclerosis and many studies were performed recently in different patient groups with chronic inflammatory diseases (SLE, RA, psoriasis etc.) to determine the progression of atherosclerotic process. In this study, we evaluated Behçet's disease in this context, which is relatively frequent in our country.

30 patients with Behçet's disease and 30 volunteers with no atherosclerotic risk factors except smoking, who were referred to Akdeniz University Medical Faculty Hospital between September 2014 - May 2015, were enrolled in this study. Prior to the measurements a detailed history, physical examination and laboratory results were recorded. Then carotid intima-media thickness by B-mode ultrasonography and carotid-femoral pulse wave velocity by pressure sensitive transducer were measured.

Basic characteristic including age, gender, smoking, blood pressure, heart rate and laboratory results (LDL, creatinine, fasting blood glucose, leukocyte and platelet counts) except hemoglobin were similar in patient and control groups.

The patient group was divided into two subgroups, including mucocutaneous and systemic involvement, except gender, the basic characteristic features of the groups

were similar. 66.7% of the mucocutaneous group (10/15); 20% of the systemic group (3/15) were female in gender.

Maximum carotid intima-media thickness (cIMT) was 0.751 ± 0.077 mm in patient group and 0.735 ± 0.079 mm in control group. Mean carotid intima-media thickness was 0.643 ± 0.07 mm in patient group and 0.629 ± 0.069 mm in control group. Both parameters tended to be higher in patient group but they did not reach to statistical significance. Measured carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) was 6.35 ± 1.05 m/sn in patient group and 5.75 ± 0.83 m/sn in control group, and the difference between the two groups were statistically significant ($p = 0.017$).

In patient subgroup analyses, there was no significant difference in maximum/mean cIMT and carotid-femoral PWV measurements between the mucocutaneous and systemic involvement groups (p value respectively; 0,927, 0,920 ve 0,600).

Regression analyses showed that, there was a statistically significant, positive moderate correlation between max cIMT and carotid-femoral PWV in all study groups, ($r=0.661$; $p<0.001$), there was also a statistically significant, positive strong correlation between mean cIMT and carotid-femoral PWV ($r=0.717$; $p<0.001$).

Mean duration of disease was 9.2 ± 9.4 years for the patients. There was statistically significant, positive weak correlation between max/mean cIMT and carotid-femoral PWV with duration of disease.

In this study, like the previous studies in patients with Behçet's disease, cIMT ve carotid-femoral PWV values, which were used to determine the subclinical atherosclerosis, were higher than the healthy volunteers. Unlike previous studies, combined use of these two methods, determined a positive correlation between cIMT and carotid-femoral PWV values by regression analysis which is an important finding. In addition, in the study carotid-femoral PWV is found to be more sensitive method than cIMT.

Small number of patients and lack of follow-up period are the limitations of this study, for the evaluation of subclinical atherosclerosis and determination of clinical results in patients with Behçet's disease. Therefore, there is a need for larger studies with long term follow up.

Key words: Behçet's disease, subclinical atherosclerosis, carotid intima-media thickness, carotid-femoral pulse wave velocity.

8. KAYNAKLAR

1. Behcet H. Über rezidiverende, aphtöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatologische Wochenschrift 1937; 105: 1152-7.
2. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 2007; 58: 513-22.
3. Behçet H. Ağız ve tenasül uzuvlarında husule gelen aftöz tegayyürlerle aynı zamanda görünen virutik olması muhtemel teşevvüşler üzerine mülâhazalar ve mihraki intan hakkında şüpheler. Deri Hast Frengi Klin Arş 1937; 4: 1369-78.
4. Atal A. Oral mukoza hastalıkları. İstanbul 1975; 43-60.
5. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 62-5.
6. Tat L. Hocam Hulusi Behçet Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 1985; 393-5.
7. Tuzun Y. Hulusi Behcet: February 20, 1889 to March 8, 1948. Clin Dermatol 2006; 24: 548-50.
8. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15: 126-36.
9. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: etyopatogeneizde yeni kavramlar. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3: 8-14.
10. Arca E, Gür RA. Behçet Hastalığı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2003; 23: 261-8 (n15).
11. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. Gümüşiş G, Doğanavşargil G, (ed). Klinik Romatoloji, 1. Baskı. İstanbul Deniz Matbaası 1999; 423-39.
12. Ghate JV, Jarizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol 1999; 40(1): 1-18; quiz 19-20.
13. Kastner DL. Intermittant and Periodic Arthritic Syndromes in Arthritis and Allied Conditions. William J Kopman. Williams & Wilkins 13 th edition. Pennsylvania 1997; 1291-7.
14. Valente RM, Hall S, O'Duffy JD, Conn DL. Vasculitic Syndromes in Textbook of Rheumatology. Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. WB Saunders Company fifth edition. Pennsylvania 1997; 1114-6.
15. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (editorler). Dermatoloji. 2. Baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri 1994; 393-9.
16. Dilsen N. History and development of Behçet's disease. Rev Rhum (English Edition) 1996; 63 (7-8): 512-9.
17. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, Weinberger A. Mode of presentation and multisystem involvement in Behcet's disease: the influence of sex and age of disease onset. J Rheumatol 1998; 25(8): 1566-9.

18. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27(4): 197-217.
19. Aytekin S, Harman M, Pınar ÖZ, Akdeniz S, Aktaş M, Derici M. Behçet hastalarında klinik belirtilerin sıklığı. 13. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu poster kitabı. Ankara 1997; 259-63.
20. Sakane T. New perspective on Behçet's disease. *Int Immunol* 1997; 14(1): 89-96.
21. Whallett AJ, Thuraiarajan G, Hamburger J, Palmer RG. Behçet's disease: a multidisciplinary approach to clinical care. *QJM* 2000; 93 (6): 385.
22. Atmaca LS, idil A, Batioglu F. A descriptive study on Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scan* 1996; 74(4): 403-6.
23. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 783.
24. Önder M, Gürer M. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 4-7.
25. Barlas S. Behçet's disease. An insight from a vascular surgeon's point of view. *Acta Chir Belg* 1999; 99(6): 274-81.
26. 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;1394-402.
27. Erdi H, Gürler A. Juvenil dönem Behçet hastalarının klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 1994; 4: 75-80.
28. Eldem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of pediatric Behcet's disease. *J Pediatr Ophth Strab* 1998; 35(3): 159-61.
29. Kari JA, Shah V, Dillion MJ. Behçet' disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001; 40(8): 993-8.
30. Fam AG, Siminovitch KA, Carette S, From L. Neonatal Behcet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis* 1981; 40(5): 509-12.
31. Lewis MA, Priestley BL. Transient neonatal Behcet's disease. *Arch Dis Child* 1986; 61(8): 805-6.
32. Nishiura K, Koteke S, Ichiishi A, Matsuda H. Familial occurrence of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1996; 40(2): 255-9.
33. Vaiopoulos G, Sfikakis PP, Hatzinikalou P, Stamatelos G, Kaklamanis P. Adamantiadis- Behçet's disease in sisters. *Clin Rheum* 1996; 15(4): 382-4.
34. İdil A, Gürler A, Boyvat A, Çalışkan D, Özdemir O, Işık A. Behçet's disease prevalence study over 10 year age in park health center. 8th International Congress on Behçet' disease. Reggio Emilia, Italy 1998.

35. Tuzun Y, Yurdakul S, Cem Mat M, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Tuzun B, Yazici H. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996; 35(9): 618-20.
36. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H. Immunology and functional genomics of Behcet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1903-22.
37. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622-5.
38. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002.
39. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1455-8.
40. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, Tankurt N. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820-2.
41. Kaya TI, Dur H, Tursen U, Gurler A. Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 498-501.
42. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991; 34: 39-43.
43. Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2002; 11: 87-93.
44. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behcet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997; 24: 128-32.
45. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 28-34.
46. Pay S. Behçet Hastalığı: etyoloji ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 10-8.
47. Tuzun A, Aydin A, Turan M. Erythrocyte antioxidant activity and trace element levels in Behcet's disease. *Biol Trace Elem Res* 1998; 64: 169-74.
48. Alayli G, Aydin F, Coban AY, Sullu Y. T helper 1 type cytokines polymorphisms: association with susceptibility to Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1299-305.
49. Kiraz S, Ertenli I, Ozturk MA, Haznedaroglu IC. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behcet's disease. *Thromb Res* 2002; 105: 125-33.
50. Karakuzu A, Kot S, Atasoy M, Umudum Z. Behçet hastalığında e-selektin ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri. *TURKDERM* 2001; 35: 187-90.

51. Kalayciyan A, Arzuhal N. Deri Ve Mukoza Belirtileri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 19-23.
52. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. Türkderm 2003; 37: 92-9.
53. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. Ann Med Interne 1999; 150: 488-98.
54. 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: 346-51.
55. Aktan Ş, İlknur T. Behçet Hastalığı mukokutan bulguları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3: 15-20.
56. Mat MC, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S ve ark. The frequency of scarring after genital ulcers in Behcet's syndrome: a prospective study. Int J Dermatol 2006; 45: 554-6.
57. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behcet's disease in the Middle East. Clin Dermatol 1999; 17: 209-23; discussion 105-6.
58. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. Yonsei Med J 2007; 48: 573-85.
59. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335: 1078-80.
60. Korkmaz C. Behçet hastalığında damar ve diğer organ tutulumları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 42-7.
61. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behcet's disease. Yonsei Med J 1997; 38: 380-9.
62. Krause I, Molad Y, Mitrani M, Weinberger A. Pathergy reaction in Behcet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 71-4.
63. Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease: relationship between arthritis and these factors. Clin Rheumatol 2006; 25: 524-31.
64. Lee SK, Lee J. Behcet's disease--a rheumatologic perspective. Yonsei Med J 1997; 38: 395-400.
65. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behcet's disease. Scand J Rheumatol 1997; 26: 125-9.
66. Akar S. Behçet hastalığında eklem tutulumu. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3: 26-8.
67. Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M, Celik I. Synovial fluid cytokine levels in Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol 2001; 19: S37-41.

68. Bodur H, Borman P, Ozdemir Y, Atan C. Quality of life and life satisfaction in patients with Behcet's disease: relationship with disease activity. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 329-33.
69. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 297-350.
70. Kontogiannis V, Powell RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629-37.
71. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H ve ark. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373-80.
72. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 60-76.
73. Evereklioglu C, İlhan Ö. Okular Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 21-5.
74. Akbaylar H. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Entero-behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 29-32.
75. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 144-54.
76. Akbaylar H. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Entero-behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 29-32.
77. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 144-54.
78. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126: 1518-32.
79. Lee KS, Kim SJ, Lee BC, Yoon DS. Surgical treatment of intestinal Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 455-60.
80. Arbesfeld SJ, Kurban AK. Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 767-78.
81. Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998; 245(4): 197-205.
82. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346-51.
83. 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.
84. Kırımlı Ö, Pabuccu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Kardiyovasküler Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 36-9.
85. İtil OB. Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Pulmoner Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 40-3.
86. Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behcet's disease. *Thorax* 2001; 56: 572-8.

87. Raz I, Okon E, Chajek-Shaul T. Pulmonary manifestations in Behcet's syndrome. *Chest* 1989; 95: 585-9.
88. Sağlam F, Çamsarı T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Böbrek tutulumuyla Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 44-6.
89. Gbate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.
90. Öztürk M. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 55-8.
91. 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; 2161-5.
92. Marshal SE. Behçet's disease. *Best Practice and Research in Clinical Rheumatology*. 2004; 18(3): 291-311.
93. Bang D. Treatment of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 401-10.
94. Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E. Interferon therapy for Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 617-9.
95. Tavora F, Kutys R, Li L, Ripple M, Fowler D, Burke A. Adventitial lymphocytic inflammation in human coronary arteries with intimal atherosclerosis *Cardiovascular Pathology* 2010; 19(3): e61-e68.
96. British Heart Foundation. *Coronary Heart Disease Statistics, 2004*. London: British Heart Foundation.
97. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004. Available at: http://www.who.int/healthinfo/globalburdendisease/global_health_risks/en/index.html. Accessed December 2009.
98. Bertuzzi M, Negri E, Tavani A, La Vecchia C. Family history of ischemic heart disease and risk of acute myocardial infarction, *Preventive Medicine* 2003; 37: 183–7.
99. Ciruzzi M, Pramparo P, Esteban O. Case-Control Study of Passive Smoking at Home and Risk of Acute Myocardial Infarction. *JACC* 1998; 31(4): 797–803.
100. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erb S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 454-60.
101. Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004; 292: 1074.
102. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-13.

103. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, Neaton D, Castelli WP, Knoke JD, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
104. Assman G, Schulte H, Funke H, Von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl M): M8-M14.
105. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B- 12B.
106. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in clinical Practice. *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-701.
107. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation* 2014; 129: 1-45.
108. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002; 1065-387.
109. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD 2013.
110. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç, Abacı A, Öngen Z, Şenocak M, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005.
111. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
112. Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512- 21.
113. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8.
114. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
115. Vita JA, Loscalzo J. Shouldering the risk factor burden: Infection, atherosclerosis, and the vascular endothelium. *Circulation* 2002; 106: 164-6.
116. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 2000; 102: 994-9.
117. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.

118. Heitzer T, Yla HS, Wild E, Luoma J, Drexler H. Effect of vitamin E on endothelial vasodilator function in patients with hypercholesterolemia, chronic smoking or both. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 499–505.
119. Khalil MF, Wagner WD, Goldberg LJ. Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2211–8 (a24)
120. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292–300.
121. Cheung MC, Zhao XQ, Chait A, Albers JJ, Brown BG. Antioxidant supplements block the response of HDL to simvastatin-niacin therapy in patients with coronary artery disease and low HDL, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1320–6.
122. Brown BG, Zhao XQ, Chait A. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–92.
123. Gordon S. Pattern recognition receptors: doubling up for the innate immune response. *Cell* 2002; 111: 927-30.
124. Hansson GK. Immune mechanism in atherosclerosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1876-90.
125. Geng Yj, Libby P. Progression of atheroma: A struggle between death and procreation. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1370-80.
126. Littlewood TD, Bennet MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 469-75.
127. Cybulsky MI, Won D, Haidari M. Leukocyte recruitment to atherosclerotic lesions. *Can J Cardiol* 20 Suppl B 2004; 24 B-28 B.
128. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8364-8.
129. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immun receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14: 437-45.
130. van Berkel TJ, Out R, Hoekstra M. Scavenger receptors: Friend or foe in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 525-35.
131. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 386-93.
132. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43.
133. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition. 1991 WB. Saunders Company Philadelphia USA Ch 36. Hemostasis and blood coagulation p 390 and 397.

134. Wallentin L, Lindahl B, Siegbahn A. Unstable angina and non-ST-elevation MI. In Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; 2001: 2.13.1-19.
135. Elliot WJ. Cardiovascular risk factors. Which ones can and should be remedied *Postgradmed* 1994; 96: 49-50, 53-4, 58.
136. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glasgow S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and an histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1512-31.
137. Kuller L, Borhani N, Furberg C. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164–79.
138. Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG. Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 849–54.
139. Heiss G, Sharett AR, Barnes R. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250–6.
140. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459–67.
141. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intimal medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–60.
142. Fayad ZA, Fuster V. The human high-risk plaque and its detection by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl.):42E–5E.
143. Chu B, Hatsukami TS, Polissar NL. Determination of carotid artery atherosclerotic lesion type and distribution in hypercholesterolemic patients with moderate carotid stenosis using noninvasive magnetic resonance imaging. *Stroke* 2004; 35: 2444–8.
144. Schmermund A, Mohlenkamp S, Erbel R. Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease. *Cardiol Clin* 2003; 21: 521–34.
145. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery screening for all-cause mortality. *Radiology* 2003; 223: 826–33.

146. Kondos GT, Hoff JA, Sevrukov A. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107: 2571–6.
147. Detrano RC, Anderson M, Nelson J. Coronary calcium measurements: effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility: MESA study. *Radiology* 2005; 236: 477–84.
148. Achenbach S. Current and future status on cardiac computed tomography imaging for diagnosis and risk stratification. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 703–13.
149. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 1994; 236: 567-73.
150. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1600-7.
151. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
152. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
153. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(3 Suppl): II56-65.
154. Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004; 35: 2788-94.
155. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004; 109: 1089-94.
156. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 93-111; 189-90.
157. Asmar R: Pulse Wave Velocity Principles and Measurement. In: Asmar R, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity and Clinical Applications*. France: Elsevier 1999; 25-55.

158. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157–66.
159. DeMaria AN, Narula J, Mahmud E. Imaging vulnerable plaque by ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C32–9.
160. Keser G, Aksu K, Tamsel S, Ozmen M, Kitapcioglu G, Kabaroglu C, et al. Increased thickness of the carotid artery intima-media assessed by ultrasonography in Behçet's disease; Received on January 31, 2005; accepted in revised form on July 4, 2005. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (Suppl. 38): S71-S76.
161. Messedi M, Frigui M, Ben Mahfoudh K, Feki H, Ben Mahfoudh ST, Mnif J, et al. Intima-media Thickness of Carotid Artery in Patients with Behcet's Disease. *Archives of Medical Research* 2011; 42: 398e404.
162. Hassan S, Gheita T, Ghoneim S, Nasr L. Subclinical Atherosclerosis in Behçet's Disease. *Turk J Rheumatol* 2012; 27(2): 109-114 doi: 10.5606/tjr.2012.016.
163. Kürüm T, Yıldız M, Soy M, Özbay G, Alimgil L, Tüzün B. Arterial distensibility as determined by carotid-femoral pulse wave velocity in patients with Behçet's disease. *Clinical Rheumatology* April 2005; 24(2): 134-8.
164. Kocabay G, Hasdemir H, Yildiz M. Evaluation of pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Behcet's disease. *Journal of Cardiology* 2012; 59: 72-7.
165. Caldas CAM, Borba EF, Bortolotto LA, Medeiros DM, Bonfa E, Gonc CR. Increased arterial stiffness assessed by pulse wave velocity in Behcet's disease and its association with the lipid profile. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.