T.C

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOLOJİ BİLİM DALI

BEHÇET HASTALIĞINDA VASKÜLER SEYRİN PROSPEKTİF İZLEMİ

Uz. Dr. Fatma ALİBAZ ÖNER

Yan Dal Uzmanlık Tezi

İSTANBUL 2013

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……...II

ÖZET…….....IV

ABSTRACT…….VI

KISALTMALAR……...VIII

GİRİŞ VE AMAÇ……...1

GENEL BİLGİLER……2

Behçet Hastalığında etiyopatogenez ve epidemiyoloji……...2

Behçet Hastalığında Vasküler Tutulum……..3

Behçet Hastalığında Klinik Bulgular……..3

Endotel ve Behçet Hastalığı……4

GEREÇ VE YÖNTEM……...8

Hasta seçimi……..8

VWF ve E- selektin düzeylerinin ölçülmesi ……..9

Venöz dopler ultrasonografi…….9

Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi……10

İstatistiksel analiz……11

BULGULAR…….12

TARTIŞMA……21

SONUÇ…….24

KAYNAKLAR…….25

ÖNSÖZ

Romatoloji yan dal uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, iyi bir akademisyen olma konusunda örnek aldığım, bu konuda bana her zaman destek olan ve aynı zamanda tez danışmanım olan Prof. Dr. Haner Direskeneli'ye,

Romatoloji yan dal uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Pamir Atagündüz'e ve Doç. Dr. Nevsun İnanç'a,

Her hafta, Behçet poliklinik gününü beklerken sabırsızlanmama neden olan, bilgi ve tecrübelerini paylaşırken, hem hastalara hem çalışma arkadaşlarına sıcacık enerjisini hissettiren, çok sevdiğim Prof. Dr. Tülin Ergun'a,

Behçet poliklinik günlerini renklendiren, istatisitiğin içinde her kaybolduğumda benden desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Gonca Mumcu'ya,

Vaskülit polikliniklerinde bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Serhan Tuğlular'a,

Tez hasta serumlarımdan Elisa çalışırken çok büyük katkıları olan İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD'dan Prof.Dr. Güher Saruhan-Direskeneli ve Dr. Sibel P.Yentür'a,

Tezimde birlikte çalıştığımız Radyoloji ABD'dan Doç. Dr.İhsan Akpınar ve Dr. Emrah Karatay'a,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon rotasyonum sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım FTR Anabilim dalı hocalarına,

Ihtisasım üresince birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, bölümümüzün cefakar tibbi sekreterleri Vildan ve Yasemin'e, sevgili infüzyon hemşirelerimiz Selime ve Hacer'e,

Yan dal sınavını kazanmamda ve ihtisası tamamlamamda en büyük emeği olan canım anneme, ihtisasım boyunca bana hep destek olan ve beni motive eden sevgili eşime ve yaşam enerjim biricik oğluma,

İçten teşekkürlerimi sunarım.

Fatma ALİBAZ-ÖNER

İstanbul 2013

ÖZET

AMAÇ: Vasküler tutulum, Behçet Hastalığı(BH)'nda mortalite ve morbiditenin temel nedenlerinden biridir. Vasküler tutulum açısından yüksek riskli grubu genç, erkek hastalar oluşturmaktadır. Literatürde, bu grup hastada, prospektif olarak vasküler tutulumun seyrini, öngördürücülerini (prognostik göstergeler) ve endotel disfonksiyonu araştıran çalışma yoktur. Çalışmamızda; major organ tutulumu olmayan erkek Behçet hastalarında vasküler seyrin prospektif olarak izlenmesini amaçladık. Bu hastalarda subklinik vasküler tutulumun, endotel fonksiyonlarının, endotel disfonksiyonu belirteçleri olan; ADMA (Asimetrik dimetilarginin), VWF(Von Willebrand faktör) ve E-selektin düzeylerinin değerlendirilmesi ve vasküler tutulumla ilişkisinin araştırılması da amaçlanmıştır.

GEREÇ-YÖNTEM: Çalışmaya, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi "Behçet" polikliniğinde takip edilen ve major organ tutulumu olmayan 36 erkek BH, 35 erkek Ankilozan spondilit hastası ve 36 erkek sağlıklı kontrol alındı. Tüm guruba bazal değerlendirmede ve BH gurubuna ayrıca 1. yıl takip vizitinde; rutin kontollere ek olarak, bilateral alt-üst ekstremite venöz dopler ultrasonografi, endotel fonksiyonları için brakiyal ve carotid arter ultrasonografi yapılarak ADMA, E-selektin, VWF düzeyi için serum örnekleri ayrıldı. Rutin dışı acil başvuran hastalarda da aynı protokol uygulandı.

BULGULAR: BH'da sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek oranda asemptomatik venöz yetmezlik görüldü. Takipte (15.6 ay), hastaların %22 (n=8)'sinde IS tedavi ihtiyacı gelişti. IS başlanmasının nedeni 4 (%11) hastada major organ tutulumu (3 vasküler, 1 göz), 4 (%11) hastada dirençli mukokutanöz semptomlardı. Endotelyal disfonksiyonu gösteren ABD (Akıma bağlı dilatasyon) ve NID (Nitrat indüklenmiş dilatasyon), BH'da sağlıklı kontrollere benzer; KIMK (Karotid intima mediya kalınlığı) anlamlı derecede yüksek bulundu. Birinci yıl takip vizitinde BH'larında endotelyal fonksiyonlarda ve KIMK'da anlamlı düzelme saptandı.

Serum ADMA ve E-selektin düzeyi BH'ında sağlıklılara benzer saptanırken, VWF düzeyi anlamlı derecede yüksekti.

SONUÇ: Çalışmamızın erken dönem sonuçlarında, erkek Behçet hastalarında takip süresince gelişen vasküler tutulum oranı literatürdeki bildirilen oranlardan daha düşük saptanmıştır. Ayrıca takip süresince gelişen IS ihtiyacının yarısının nedenini dirençli mukokutanöz semptomlar, diğer yarısının ise major organ tutulumu oluşturmuştur. Bu veriler mukokutanöz semptomların da major organ tutulumu kadar ciddi semptomatik olabileceğini göstermektedir. BH'da endotel disfonksiyonu saptamasak da, takip süresince IS ihtiyacı gelişen hastaların bazal ABD değerinin, gelişmeyenlerden anlamlı olarak düşük olması; uzun dönem takipte, ABD'nin ciddi ve refrakter hastalık için bir öngörü sağlayabileceğini düşündürmektedir.

ABSTRACT

OBJECTIVES: Vascular involvement is one of the main causes of mortality and morbidity in Behçet's Disease (BD). Young, male patients consist the group with the highest risk regarding vascular involvement. There is no study in the literature investigating the course, predictors of vascular involvement and endothelial dysfunction in this group of patients. In this study, we aimed to follow-up the male patients with BD without major organ involvement prospectively. We also aimed to investigate the subclinic vascular involvement, endothelial dysfunction, ADMA, E-selectin and VWF levels and their correlation with vascular involvement in these patients.

METHODS: Thirty-six male patients with BD, 35 males with ankylosing spondylitis and 36 healthy males were included into the study. Bilateral upper and lower extremity venous doppler ultrasonography, brachial and carotid arterial ultrasonography were done in baseline visit for all study Groups and first year follow-up visit for BD. Serum samples were also taken to analyse ADMA, E-selectin and VWF levels. Same protocol was applied to patients coming with urgent symptoms, outside routine controls.

RESULTS: The rate of venous insufficiency was significantly higher in BD compared to healthy controls. The need for immunsuppresive (IS) therapy developed in 22% (n=8) of the patients with BD in the follow-up period (15.6 months). The cause of IS need was major organ involvement in 4 (11%, 3 vascular and 1 ocular involvement) patients and refractory mucocutaneous symptoms in 4 (11%) patients. Endothelial dysfunction markers (FMD and NID) were similar between patients with BD and healthy controls. CIMT (Carotid intima media thickness) was significantly higher in BD. In 1. year follow-up visit, endothelial functions and CIMT were found significantly improved compared to baseline. Serum ADMA

and E-selectin levels were similar between patients with BD and healthy controls, but VWF was significantly higher in BD.

CONCLUSION: In preliminary results of our study (which will be a long-term follow-up), vascular involvement in male Behçet's patients was found lower during the follow-up period compared to the literature. Our data suggest that mucocutaneous symptoms must be cared as much as major organ involvement. Although we could not find endothelial dysfunction in BD, the decreased rate of baseline FMD in patients developing IS need in follow-up period compared to patients not developing IS need, suggest that FMD can be a predictor for severe and refractory disease.

KISALTMALAR

BH: Behçet Hastalığı

OA: Oral aft

GÜ: Genital ülser

EN: Eritema nodosum

DVT: Derin ven trombozu

SLE: Sistemik lupus eritematozus

RA: Romatoid Artrit

ABD: Akıma bağlı dilatasyon

FMD: Flow-mediated dilatasyon

NID: Nitrat indükte dilatasyon

KIMK: Karotis intima medya kalınlığı

VWF: Von Willebrand Faktör

ADMA: Asimetrik dimetil arjinin

AS: Ankilozan spondilit

IS: Immunsupresif

CRP: C-reaktif protein

VY: Venöz yetmezlik

USG: Ultrasonografi

CEAP: Clinical signs (‘C’), the various Etiologies (‘E’), Anatomical sites (‘A’) and Pathophysiological disorders (‘P’)

BSAS: Behçet sendromu aktivite skoru

GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral-genital ülserler ve üveit ile karakterize, kronik, tekrarlayıcı, sistemik inflamatuar bir hastalıktır. BH'nda mortalite ve morbiditenin ana nedenlerinden biri vasküler tutulumdur. Derin ven trombozu (DVT), BH'nda görülen en sık vasküler tutulum şeklidir. Mevcut kanıtlar tromboz patogenezinde hiperkoagülabl bir durumun katkısı olduğunu göstermekle beraber, inflamasyon veya intrinsik endotel disfonksiyonunun tetiklediği vasküler hasarın patogenezde ana rol aldığı düşünülmektedir. BH'nda asemptomatik vasküler tutulumla ilgili sınırlı veri mevcuttur. Vasküler tutulum açısından yüksek riskli grubu genç, erkek hastalar oluşturmaktadır. Literatürde, bu grup hastada, prospektif olarak vasküler tutulumun seyrini ve öngördürücülerini araştıran çalışma bulunmamaktadır. BH'da endotel disfonksiyonu varlığı gösterilse de, endotel disfonksiyonunun uzun dönem sonuçlarını, endotel disfonksiyonu biyo-belirteçlerinin klinik anlamını ve vasküler tutulumla ilişkisini araştıran prospektif çalışma yoktur.

Bu çalışmada; temel olarak bilinen major organ tutulumu olmayan erkek Behçet hastalarında vasküler seyrin prospektif olarak izlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca bu hasta gurubunda ;

1. Subklinik venöz tutulumun araştırılması

2. Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve venöz tutulumla ilişkisinin araştırılması

3.Endotel disfonksiyonu belirteçleri olan; ADMA, VWF ve E-selektin düzeylerinin değerlendirilmesi ve vasküler tutulumla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Behçet Hastalığında etiyopatogenez ve epidemiyoloji

Behçet Hastalığı (BH), tekrarlayan oral-genital ülserler ve üveit ile karakterize, ancak kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, ana vasküler yapılar ve nörolojik sistem tutulumunun da görüldüğü kronik, tekrarlayıcı, nedeni bilinmeyen, sistemik inflamatuar bir hastalıktır. BH ilk kez Türk Dermatolog Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan semptomlar, oral-genital ülserler, üveit üçlüsüyle tanımlanmıştır.[1] BH, başta Türkiye ve İran gibi Akdeniz ülkeleri olmak üzere; Kore ve Japonya'ya kadar uzanan, tarihi "*İpek Yolu*" olarak da bilinen geniş bir coğrafyada daha sık görülmektedir. Bu bölgeler dünyanın diğer bölgelerine kıyasla HLA-B51 prevelansının da daha yüksek olarak görüldüğü bölgelerdir. Hastalığın etiyolojisinde major genetik risk faktörü olan HLA-B51 dışında; spondilartropatilerin patogenezinde de önemli olan IL-10, IL-23R, ERAP-1 ve PSORS1C1 gibi genetik bölgelerin BH'na yatkınlığı arttırdığı rapor edilmiştir.[2,3,4] Hastalığın etiyolojisi net olarak tanımlanmasa da, oral mikrobiyal flora gibi çevresel faktörlerin de patogenezde önemli olabileceği bildirilmiştir.[5] BH, mevcut veriler ışığında otoimmun hastalıklar ile otoinflamatuar sendromlar arasında, kronik sistemik bir vaskülit olarak değerlendirilmektedir.[6]

Behçet Hastalığının prevelansı, Türkiye'de erişkin ve adölesanlarda yapılan çalışmalarda 100 000'de 20 ile 421 arasında saptanmıştır.[7,8,9,10] BH prevelansı İran'da 100 000'de 80, İsrail'de 100 000'de 15, Japonya'da 100 000'de 13.5, İngiltere'de 100 000'de 0.64, İtalya'da 100 000'de 3.8 olarak bildirilmiştir.[11,12,13,14,15] Hastalığın erkek ve kadınlarda görülme oranı coğrafik bölgelere göre değişmektedir. BH, Türkiye'de her iki cinste benzer oranlarda görülürken, İngiltere ve Japonya'da erkeklerde belirgin olarak daha sıktır. Ancak hastalık erkeklerde ve hastalık başlangıç yaşı genç olanlarda daha ciddi seyretmektedir.[16,17] Hastalık başlangıç yaşı en sık yaşamın 2. ve 3. on yılındadır. Pediyatrik yaş gurubunda başlangıç görülebilmekle beraber, 50 yaşından sonra başlangıç oldukça nadirdir.[18,19,20]

Behçet Hastalığında Klinik Bulgular

Mukokutanöz lezyonlar, BH'nın en karakteristik bulgularıdır. Oral aft (OA) vakaların %98'inde bulunur ve en önemli bulgudur. Genital ülser (GÜ) vakaların %60-65'inde görülür ve en spesifik bulgulardan biridir. Psödofollikülit, akneiform lezyonlar ve eritema nodosum (EN) benzeri lezyonlar diğer cilt bulgularını oluşturmaktadır.[21]

Göz tutulumu sık görülen ciddi hastalık manifestasyonudur. Genellikle bilateral görülür; hızlı, progresif şekilde görme kaybıyla sonuçlanabilir. Anterior üveit, posterior üveit, panüveit, retinal vaskülit, retinit ve disk ödemi şeklinde ortaya çıkabilir.[22]

Santral sinir sistemi tutulumu vakaların %20-40'ı arasında görülür. Nörobehçet tutulumu parankimal ve non-parankimal (dural sinus trombozu, anevrizma) şekilde ortaya çıkabilir. Klinik bulgular lezyon lokalizasyonuna bağlı olarak; başağrısı, nöbet, hemipleji ve meningoansefalit şeklinde olabilir.[23]

Artralji ve/veya artrit vakaların yaklaşık %45'inde görülür. Sıklıkla diz veya ayak bileğini tutan, erozif olmayan bir seyir gösterir.[21]

BH'nın gastrointestinal tutulumunun inflamatuar barsak hastalıklarından ayırımı oldukça zordur. En sık ilioçekal bölge tutulmakla beraber, tüm gastrointestinal sistemde ülseröz lezyonlar şeklinde görülebilir. Ülseröz lezyonların perforasyonu ile akut batın şekilde ya da karın ağrısı, ishal gibi kronik semptomlarla prezentasyon görülebilir.[24]

Behçet Hastalığında Vasküler Tutulum

Vaskülit, BH'daki ana patolojik bulgulardan biridir. Hem arteriyel, hem de venöz sistemde tüm damarlar tutulabilir.[25,26] Major vasküler tutulum, arteriyel tıkanıklık, arteriyel anevrizma gelişimi ve major venlerde tıkanıklık şeklinde ortaya çıkabilir. Ancak venöz tutulum arteriyel tutulumdan çok daha sık görülmektedir.[27] Vasküler tutulum Behçet hastalığında %40'a varan

oranlarda gözükmektedir. Özellikle genç erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Vasküler tutulum BH'da mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Alt ekstremitede derin ven trombozu (DVT) vasküler tutulumun en sık görülen şeklidir.[28] Asemptomatik DVT, DVT'li hastaların üçte birinden daha azında görülür.[29] Behçet hastalarında sessiz, asemptomatik tromboz ile ilgili veri ise yetersizdir. B. Kısacık ve arkadaşları bilinen vasküler hastalığı olmayan Behçet hastalarının %74'ünde değişik derecelerde venöz yetmezlik, % 4'ünde ise asemptomatik, kronik trombo-embolik hastalık saptamışlardır.[30] Başka bir çalışmada da vasküler semptomu olmayan Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek venöz yetmezlik insidansı saptanmıştır.[31]

Behçet hastalığında trombotik riskin altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Behçet hastalığında tipik tromboemboli ile komplike olmayan, inflame yapışkan bir damar duvarıyla, tıkayıcı inflamatuar bir trombüs bulunmaktadır.[32,33] Mevcut klinik kanıtlar tromboz patogenezinde hiperkoagülabl bir durumun katkısı olduğunu göstermekle beraber; inflamasyon veya endotel disfonksiyonunun tetiklediği vasküler hasarın patogenezde ana rol aldığı düşünülmektedir.[34]

Endotel ve Behçet Hastalığı

Endotel; normal vasküler fizyolojinin sağlıklı yürümesinde ana rolü olan parakrin, otokrin ve intrakrin bir organdır.[35] Endotel hücrelerinin başlıca fonksiyonları trombo-rezistans, damar tonusunun düzenlenmesi ve immün sistem üzerindeki etkileridir.[36,37,38] Normal şartlarda endotelden nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatatörler; endotelin ve "endothelium-derived hyperpolarizing factor" gibi vazokonstriktör maddeler salınmaktadır. Bu vazoaktif maddeler arasında en önemlisi endotel kökenli nitrik oksittir (NO). Nitrik oksit, L-arginin'den endotel hücrelerinde bulunan nitrik oksit sentetaz enzimi (eNOS) aracılığı ile sentezlenir. İstirahat koşullarında NO sağlıklı endotel hücrelerinden sürekli olarak salınır ve

bu salınım hızı çeşitli fizyolojik ve farmakolojik ajanlarla değiştirilebilir.[39] NO tarafından gerçekleştirilen biyolojik etkiler çeşitlidir. Endotelden düz kas hücrelerine geçen NO guanilat siklazı aktive eder ve hücre içinde cGMP artışına yol açarak vazodilatasyona neden olur Damar lumenine salgılanan NO ise trombosit adezyonunu inhibe eder ve daha az miktarda da trombositlerin agregasyonunu baskılayarak trombozu engeller.[40]

Endotel Disfonksiyonu

Normal endoteliyumda asetilkolin vazodilatasyona neden olmaktadır. Endotel hasarında asetilkoline bağlı olan bu fizyolojik aktivite tersine dönüşmektedir. Başka bir deyişle endotel disfonksiyonunda vazodilatatör uyarı vazokonstriktör uyarıya dönüşmektedir. Endotel disfonksiyonu; ateroskleroz, hipertansiyon, kalp yetersizliği, hiperkolesterolemi ve diabetes mellitus gibi klinik durumlarda görülmektedir.[41,42,43]

Endotel disfonksiyon gelişiminde çeşitli mekanizmalar rol oynar. Bunlar sırasıyla aşağıda sıralanmıştır;

- *Nitrik oksit üretiminin azalması.*
- *Vasküler düz kasların endotele bağlı vazodilatörlere karşı cevabının azalması*
- *Vazokonstriktörlere hassasiyet ve endotelyuma bağlı vazokonstriktörlerin üretiminin artması.*
- *"Shear stress" (kan akımının damarlara yaptığı mekanik kuvvet) sonucu endotel hasarı*

Endotel disfonksiyonu, artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olarak bulunduğundan, aterosklerozun erken evresi olarak kabul edilmektedir.[44,45] Kronik inflamasyonun da prematüre ateroskleroza neden olduğunu gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur.[46,47] Sistemik

Lupus Eritematozus (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) gibi romatolojik hastalıklarda da kronik inflamasyona bağlı hızlanmış ateroskleroz varlığı gösterilmiştir. [48, 49]

Brakiyal arterin akıma bağlı dilatasyonu (ABD) koroner arter endotel fonksiyonlarının güvenilir bir belirteçi olarak kabul edilmektedir. Aynı zamanda gelecekteki kardiyovasküler olayların da bağımsız bir öngördürücüsüdür.[50] ABD'nin non-invazif olaral ultrasonografi ile değerlendirilmesi, endotele bağımlı vazodilatasyon ve periferal endotelyal fonksiyonların belirlenmesinde kullanılır. ABD aynı zamanda artmış kardiyovasküler risk için bir belirteç olarak kullanılabilir.[51] Karotid intima media kalınlığı (KIMK)'nın yüksek çözünürlüklü B-mode ultrasonografi ile ölçümü de, preklinik aterosklerozun tespiti ve değerlendirilmesinde kullanılan doğrudan, uygulanabilir ve non-invazif bir yöntemdir. KIMT, iyi bilinen bir kardiyovasküler olay öngördürücüsüdür.[52]

Behçet Hastalığı ve Endotel Disfonksiyonu

Yapılan çalışmaların çoğunda BH'da endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilse de, ABD'nin vasküler tutulumla ilişkisi yalnızca bir çalışmada gösterilmiştir.[53] Başka bir çalışmada da göz tutulumu olanlarda azalmış ABD olduğu bildirilmiştir.[54] M. Çalışkan ve ark. da yaptıkları çalışmada, inaktif hastalara kıyasla aktif hastalarda endotel fonksiyonlarının daha fazla bozulduğunu göstermişlerdir.[55] BH'da artmış KIMK kalınlığını gösteren çalışmalar olduğu gibi,[56,57] sağlıklı kontroller ile benzer KIMK bildiren çalışmalar da mevcuttur.[58,59] Sonuç olarak, mevcut veriler ışığında, BH'da endotel disfonksiyonunun varlığı gösterilse de, hastalıktaki inflamasyonun episodik doğası nedeniyle, BH'da artmış aterosklerozun olmadığı kabul edilmektedir.[60]

Behçet Hastalığı ve Endotelyal disfonksiyon belirteçleri

Endotelde hasar oluşumu sonucu aktive olan endotelden birtakım moleküller dolaşıma salınır. Salınan bu biyobelirteçler, hasara bağlı meydana gelen endotel disfonksiyonunun göstergesi olarak da kullanılır.

-***Von Willebrand Factor (VWF);*** hemostazda önemli rol oynayan büyük bir glikoprotein molekülüdür. Trombositlerin damar duvarına adezyonunu ve agregasyonunu sağlarken aynı zamanda Faktör 8'in taşınması ve transportunu sağlar. Temel olarak endotel hücrelerinde bulunur[61,62] Plasma VWF düzeyinin kardiyovasküler olaylar için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Genel popülasyonda kardiyovasküler hastalık ile zayıf ilişkili olduğu tespit edilse de; yüksek riskli grupta bu ilişki daha önem kazanmaktadır.[63] Behçet hastalığında, artmış endotel hasarına bağlı, artmış VWF düzeyleri rapor edilmiştir.[64,65]

-***E-selektin;*** endotel aktivasyonunun önemli göstergesi olan bir adezyon molekülüdür.[66] Sistemik vaskülitlerin patogenezinde endotel hasarı önemli rol oynamaktadır. Behçet hastalığında artmış E-selektin düzeyi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.[67,68] Ayrıca bazı çalışmalarda, E-selektin artışı hastalık alevlenmeleriyle ilişkili bulunmuştur. [69]

-Asimetrik dimetil arginin (ADMA); endojen L-arginin analoğu olan ve endotel hücrelerinde NO sentezini inhibe eden bir moleküldür. Artmış ADMA seviyesi vasküler hastalıklarda gösterilmiş ve vasküler bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür. Artmış ADMA seviyesinin endotel disfonksiyonu ile de ilişkisi olduğu gösterilmiştir.[70,**71**] Behçet hastalığı patogenezinde ADMA'nın rolü ile ilgili veri yetersizdir. Bir çalışmada M. Şahin ve ark. vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında, mukokutanöz gruba kıyasla artmış ADMA seviyesi bulmuşlardır.[72]

YÖNTEM

Çalışmaya, Kasım 2011 ile Ağustos 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Romatoloji Bilim dalı ve Dermatoloji Anabilim dalı tarafından ortaklaşa yürütülen ”Behçet” polikliniğinde takip edilen ve bilinen major organ tutulumu olmayan 36 erkek Behçet hastası, 36 erkek Ankilozan spondilit (AS) hastası ve 36 erkek sağlıklı kontrol (SK) alınmıştır.

Hasta seçimi

Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı konmuş hastalar[73] ile modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almış hastalar[74] çalışmaya dahil edilmiştir. Geçmişte vasküler tutulum anamnezi olan, klinik değerlendirme sırasında vasküler tutulum semptom ve bulgusu saptanan, bilinen damar-dışı major organ tutulumu olan ve daha önce immınsupresif (IS) tedavi almış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların başvurularını takiben fizik muayeneleri yapılarak, klinik-demografik özellikleri ve rutin labaratuar parametreleri (kan sayımı, serum kreatinini, karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit sedimentason hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri kaydedilmiştir. Tüm hasta ve kontrollerden onam sonrası ADMA, VWF, E- selektin düzeyleri için serum örnekleri alınarak -80 derecede saklanmıştır. Tüm hasta ve kontrol grubunun brakiyal arter ultrasonografisi (USG), CIMK ölçümü ve venöz dopler USG ölçümleri yapılmıştır. Tüm hastalara pulmoner anevrizma araştırılması için bazal değerlendirme sırasında Torakal bilgisayarlı tomografi-anjiografisi çekilmiştir. Hastaların rutin klinik takipleri ve labaratuar değerlendirmeleri, ek bir klinik olay veya şikayeti olmadıkça 6 ayda bir yapılmıştır. ADMA, VWF, E selektin ölçümleri ile brakiyal arter USG, KIMK ölçümü ve venöz dopler ultrasonografi ölçümleri yıllık tekrarlanmıştır. Rutin kontroller dışında DVT şüphesi yaratan semptomla başvuran hastalarda venöz dopler USG tekrarlanmıştır.

Çalışma Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmış ve Helsinki Deklerasyonuna uyulmuştur.

ADMA, VWF ve E- selektin düzeylerinin ölçülmesi

Hastalardan kan örnekleri alındıktan sonra 30 dakika içinde serum örnekleri santrifüjle ayrılarak -80 derecede saklanmıştır. Serum örneklerinden toplu olarak ADMA (Bio Medical Assay, BeiJing, China), VWF (Corgenix, Inc. Broomfield, CO USA) ve E- selektin (CD62E: Gen-Probe, Diaclone) düzeyleri, kullanıma hazır ticari kitlerle ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır. ADMA için duyarlılık düzeyi <0.007 mikromol/litre (mmol/l), ölçüm aralığı 0.078-5 mikromol/litredir. VWF düzeyi için saptama aralığı %5-200, normal aralık %47-197'dir. E-selektin için duyarlılık düzeyi <0.5 nanogram/mililitre (ngr/ml), normal aralığı 11.78-160.72 ngr/ml'dir

Venöz dopler ultrasonografi

Bütün görüntülemeler eş zamanlı renkli dopler USG kullanılarak deneyimli bir radyolog tarafından, 13 MHz elektronik lineer prob kullanılarak yapılmıştır (Acuson Antares premium edition Siemens, Germany). USG değerlendirmeleri hasta yatar ve ayakta pozisyonda iken yapılmıştır. Renkli dopler ultrasonografiden önce, vasküler yapılarla ilgili patolojileri araştırmak için; gray scale USG, aksiyal ve sagittal planlarda yapılmıştır. Venöz yetmezlik (VY) tespit edildiğinde, venöz yetmezlik derecelendirme sistemi kullanılmıştır. Bir saniyenin altında geri kaçış fizyolojik olarak değerlendirilmiştir. Mekanik kompresyon veya valsalva manevrasıyla >1 saniye geri kaçış anormal kabul edilmiştir.[75] Ayrıca CEAP ciddiyet skoru venöz yetmezliğin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (CEAP: Clinical signs ('C'), the various Etiologies ('E'), Anatomical sites ('A') and Pathophysiological disorders ('P'))[76]

Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi

-Brakiyal arter ultrasonografi

Endotel fonksiyonlarının non-invazif olarak değerlendirilmesi Celermajer ve arkadaşlarının tanımladığı yöntemle yapılmıştır.[77] Tüm değerlendirmeler 20-25°C oda sıcaklığında, 8 saatlik açlık sonrasında bu konuda deneyimli araştırıcı (FAÖ) tarafından, sağ brakiyal arterden gerçekleştirilmiştir. Hastalar 30 dakika dinlendirildikten sonra, yüksek rezolusyonlu ultrasonografi ile değerlendirme, " My Lab 70XVG (Esaote Biomedica Genoa-Italy)" cihazı ve 10 MHz lineer prob kullanılarak yapılmıştır. Brakiyal arter, dirseğin 2-5 cm üzerinden longitudinal kesitle anterior ve posterior intimal tabakaların net olarak izlenebileceği bir pozisyonda değerlendirilmiştir. Uygun transducer pozisyonu bulununca cilt işaretlenip kol ve transducer çalışma süresince aynı pozisyonda tutulmuştur. Brakiyal arterin bazal çapı ölçüldükten sonra ön kolda şişirilen manşon (250 mm-Hg) yardımıyla akım 4-5 dakika durdurulmuştur. Manşonun indirilmesiyle oluşan reaktif hiperemide, 1. dakika içinde arteryel çap ölçülmüştür. Ölçümler için 5 kardiyak siklus analiz edilip en yüksek 3 değerin ortalaması alınmıştır. Brakiyal arter çapları diyastol sonunda (QRS kompleksine göre) ölçülmüş ve çaplar ölçülürken anterior ve posterior intima ayrımları kullanılmıştır. Akıma bağlı dilatasyon (ABD), bazal çapa göre olan artışların yüzdesi olarak değerlendirilmiştir. ABD'nin belirlenmesi ile hastalar 15 dakika dinlendirilmiş ve sonra yeniden brakiyal arter çapı ve akımı ölçülmüştür. Daha sonra hastalara 400 microgram gliserin trinitrat sublingual uygulanmış, uygulamadan sonraki 3-4 dakika içerisinde brakiyal arter çapı ve akımı ölçümü tekrarlanarak nitratla indüklenmiş dilatasyon (NID) bazal çapa göre olan artışların yüzdesi olarak değerlendirilmiştir.

-Karotid arter ultrasonografi

Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümleri, her hasta için brakiyal arter ultrasonografi ölçümlerinden sonra aynı ortamda ve aynı cihaz ile yapılmıştır. Yüksek rezolüsyonlu B-mod USG ile lineer 10 MHz transducer yardımı ile ölçümler yapılmıştır. Bütün hastaların her iki arteria karotis kommunis, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelenmiş, karotis bifurkasyonundan önceki 1.5 cmlik alanda anterior duvardan Pignoli[78] tarafından tanımlanan şekilde ölçüm yapılmıştır. Ölçümlerde aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmamıştır. 1mm lik intervaller ile aralıklı 5 ayrı ölçüm yapılıp, ortalaması alınmıştır. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçülmüştür.

İstatistiksel analiz

Çalışma verilerinin analizinde SPSS 16 (SPSS, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılmıştır. Sonuçlar, verilerin dağılımına göre, ortalama-standard sapma veya ortanca ve minimum-maksimum şeklinde ifade edilmiştir. Verilerin kıyaslanmasında ki-kare, bağımlı ve bağımsız gruplar için t testi, Kruskal Wallis testi ve Anova testi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya bilinen major organ tutulumu olmayan 36 erkek Behçet hastası, 36 erkek Ankilozan spondilit hastası ile 36 erkek sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan mukokutanöz Behçet hastalarının tamamında OA mevcutken, % 83.3'ünde (n=30) GÜ, %83.3'ünde (n=30) papülopustuler lezyonlar, %50'sinde (n=18) EN, %61.1'inde (n=22) paterji pozitifliği mevcuttu. Hastaların 7'sinde (%19.4) 1.derece akrabalarda Behçet hastalığı mevcuttu. Çalışmaya dahil edildiklerinde Behçet hastalarının %75'i (n=27) 1-1.5 mgr/gün kolşisin tedavisi almaktaydı. Dokuz (%25) hasta herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Çalışmaya dahil edildikten sonra bu hastalara da kolşisin tedavisi başlandı.

BH, AS ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları ve vücut kitle indeksi (VKİ) birbirine benzerdi (p=0.078, p=0.202). Sigara kullanım oranı; BH ve AS, BH ve sağlıklı kontroller arasında benzer iken (p=0.200, p=0.168) AS grubunun sigara kullanım oranı kontrollerden yüksekti (p=0.022).

BH ve AS grubu hastaların ortalama hastalık süreleri benzerdi (p=0.140). BH gurubunda ESH değeri, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek (p=0.006) iken; AS grubu ile benzerdi (p=0.986). CRP değeri de BH grubunda, sağlıklı kontrollere göre yüksek (p=0.045), AS grubu ile benzerdi (p=0.506). Hastaların ve sağlıklı kontrollerin bazal değerlendirme sırasındaki klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm olgularda üst ekstremite venöz dopler USG normal saptandı. Ayrıca hiçbir olguda sessiz, asemptomatik venöz tromboz saptanmadı. BH ve AS grubunda venöz yetmezlik oranı ve CEAP ciddiyet skoru, sağlıklı kontrollere göre anlamlı derece yüksek saptanırken (hepsi için p=0.001) BH ve AS grubu arasında fark yoktu (Şekil 1). BH grubunda CRP yüksekliği (>5 mg/lt) ve ESH yüksekliği (>18 mm/saat) ile venöz yetmezlik varlığı arasında ilişki

saptanmadı (sırasıyla, p=0.254, p=0.511). AS grubunda da akut faz yüksekliği ile venöz yetmezlik varlığı arasında bir ilişki yoktu (ESH için p=0.169, CRP için p=0.451).

Endotel fonksiyonlarını gösteren brakiyal arter ABD (%), NID (%) değerleri gruplar arasında arasında benzer saptandı (ABD (%) ve NID (%) için sırasıyla; BH vs SK için p=0.737, p=0.620; BH vs AS için, p=0.433, p=0.185; AS vs SK için p=0.613, p=0.389). Behçet grubunda KIMK sağlıklı kontrol gurubundan anlamı olarak yüksek (p=0.033), AS ile benzer saptanmıştır (p=0.513). Ayrıca AS grubunda da KIMK değeri sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,007) (Şekil 2). BH grubunda endotel fonksiyonları ile ESH, CRP, yaş, hastalık süresi, ADMA, E-selektin ve VWF düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı (hepsi için p>0.05). KIMK; ESH, CRP, hastalık süresi, ADMA, E-selektin ve VWF ile ilişki göstermezken (hepsi için p>0.05); yaş ile pozitif yönde ilişkişi bulunmuştur (r:0.455, p=0.005).

Serun VWF düzeyi BH grubunda sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek (p=0.031), AS grubu ile benzerdi (p=0.625). VWF düzeyi AS grubunda sağlıklı kontrollerden yüksek saptansa da istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0.059). Serum ADMA ve E-selektin düzeyleri açısından BH, AS ve sağlıklı kontroller arasında fark saptanmadı (ADMA, E-selektin için sırasıyla; BH vs SK için p=0.128, p=0.707; BH vs AS için p=0.108, p=0.447; AS vs SK için p=0.083, p=0.668) (Tablo 2). Ayrıca Behçet grubunda; ADMA, E-selektin ve VWF düzeyleri ile yaş, hastalık süresi, ESH, CRP, KIMK ve endotel fonksiyonları arasında herhangi bir ilişki bulunmadı (hepsi için p>0.05).

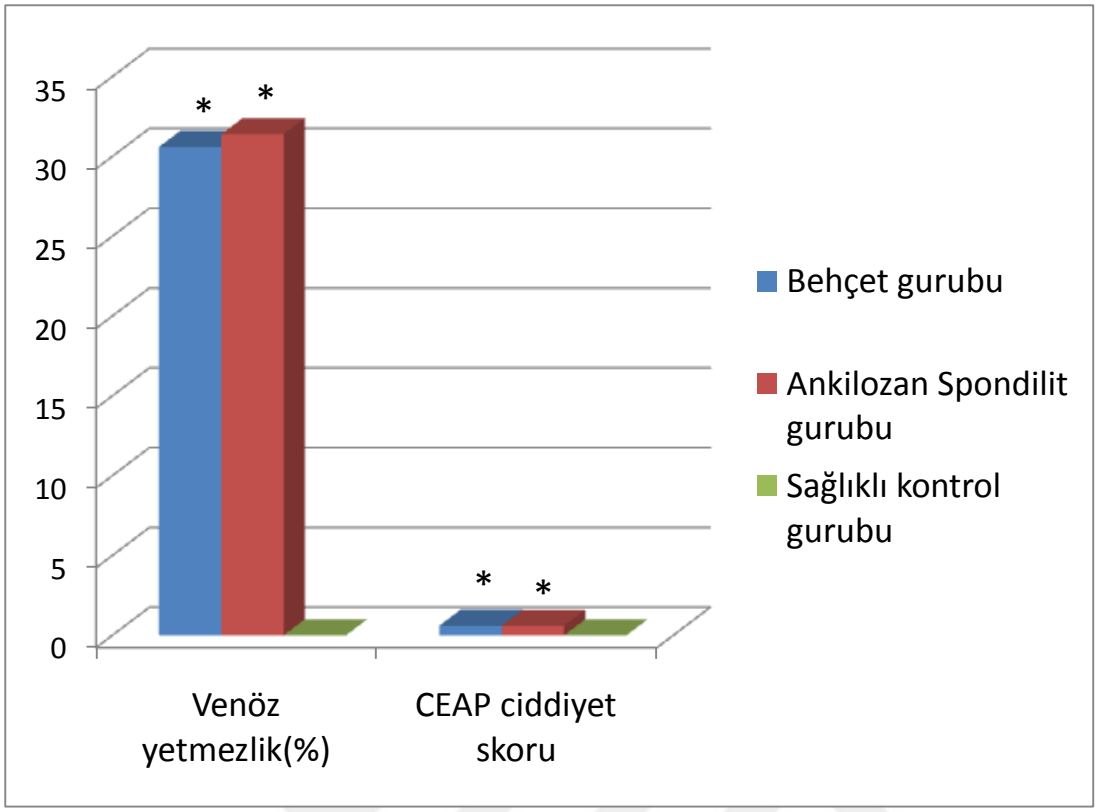
Prospektif olarak izleme alınan 36 mukokutanöz BH hastasının ortalama takip süresi 15.6 ± 6.3 aydı. Bu süre zarfında hastaların %11.1'inde (n=4) major organ tutulumu gelişti. Takip süresince 3 (%8.4) hastada vasküler tutulum gelişti (1 hastada pulmoner anevrizma, 1 hastada popliteal vende tromboz, 1 hastada vena safena magnada tromboflebit). Takip

süresince 8 (%22.2) hastaya IS tedavi başlandı. IS başlanan hastaların, IS başlama zamanı, nedeni ve aldıkları tedaviler Tablo 3'de verilmiştir. Tüm hastalara IS başlanma nedenine bağlı olarak 0.2-0.5 mg/kg metilprednizolon ile birlikte 2-2.5 mg/gün şeklinde azatiyopirin (AZA) tedavisi başlanmış, steroid dozu kademeli olarak azaltılmış veya kesilmiştir. İki hastada azatiyopirine yanıtsızlık nedeniyle AZA kesilerek 200 mg/gün şeklinde siklosporin tedavisi başlanmıştır.

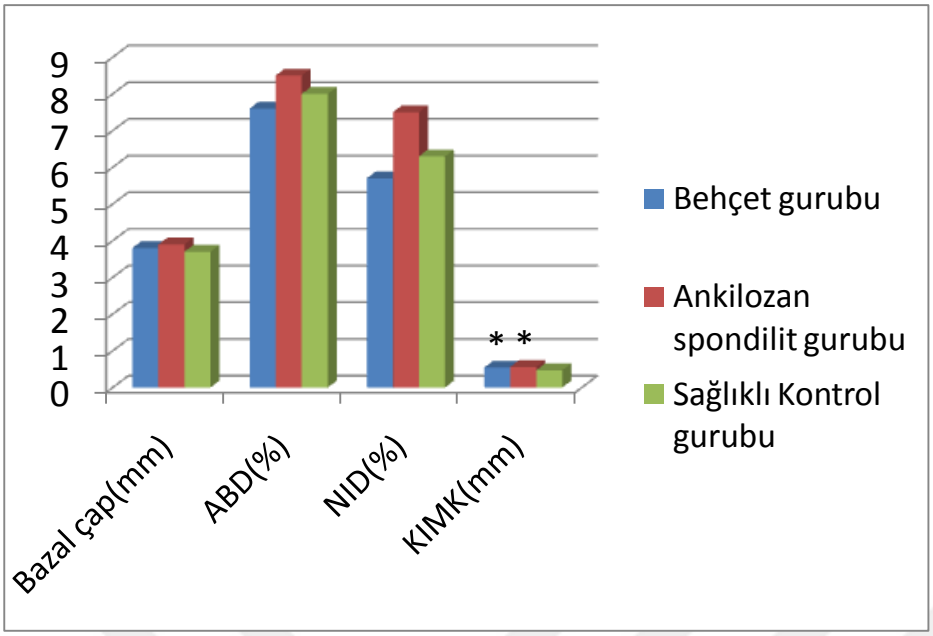
Takip süresince 27 hastanın 1.yıl takip viziti yapılmıştır. Takip vizitinde BH hastalarının ABD (%), NID (%) ve KIMK değerlerinde bazal değerlendirmeye kıyasla anlamlı derecede düzelme saptanmıştır. Takipte major organ tutulumu veya dirençli mukokutanöz bulgular nedeniyle IS başlanan hastalar ile gelişmeyen hastaların bazal değerlendirmedeki KIMK, ADMA, E-selektin ve VWF düzeyleri benzer saptanmıştır. Ancak bazal ABD (%) değeri bu grupta anlamlı derecede düşüktür (4.4 vs 8.5, p=0.005). Takipte *IS başlanan* hastalarda BSAS skoru anlamlı derecede azalmıştır (p=0.006). Takip viziti yapılan hastaların ayrıntılı verileri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların ve kontrollerin klinik ve demografik özellikleri

	Behçet Hastalığı (n=36)	Ankilozan spondilit (n=35)	Sağlıklı kontrol (n=36)
Yaş(yıl)	29.4±5.1	31.1±5.9	28.4±3.6
Hastalık süresi(yıl)	3.3± 2.7	4.4±3.8	
Vücut kitle indeksi(%)	24.3± 3.9	26.1±6.1	24.9±2.1
Sigara kullanımı (%)	47.2	60	33.3
C-reaktif protein(mg/L)	7.9 (1.6-44.4)*	4,3 (0-53.3)*	1.6 (1-32)
ESH (mm/saat)	9 (5-51)	9 (3-62)	5 (2-82)



Şekil 1: Hasta ve kontrollerin venöz yetmezlik oranları ve CEAP ciddiyet skorları



ABD: Akıma bağlı dilatasyon, NID: Nitrat indüklenmiş dilatasyon, KIMK: Karotis intima mediya kalınlığı

Şekil 2 : Hasta ve kontrollerin endotel fonksiyonları ve KIMK değerleri

Tablo 2: Hasta ve kontrollerin E-selektin, VWF ve ADMA düzeyleri

	Behçet Hast. (n=36)	Ankilozan spondilit (n=35)	Sağlıklı K. (n=36)
E- selektin düzeyi (ngr/ml)	109.8 ±73.8	129.7±133.6	117.6±98.2
VWF düzeyi (%)	5961± 4946*	5438± 3922	3878± 2637
ADMA düzeyi (mmol/l)	0.079 (0-0.55)	0.024 (0-0.39)	0.031 (0-6.01)

VWF: Von Willebrand faktör, ADMA: Asimetrik dimetil arginin

Tablo 3: Takipte immunsupresif tedavi başlanan hastaların klinik özellikleri

	Takipte IS başlangıç zamanı	**IS başlanma nedeni**	**IS başlanma yaşı**	**Hastalık süresi**	**IS tedavi**
Hasta 1	1.ay	Pulmoner anevrizma	35	1	AZA
Hasta 2	7.ay	Dirençli OA	25	5	Siklosporin
Hasta 3	6.ay	Popliteal vende tromboz	38	10	AZA
Hasta 4	10.ay	Üveit	20	5	AZA
Hasta 5	9.ay	Dirençli OA	28	7	AZA
Hasta 6	13.ay	Dirençli OA ve papülopüstüler lezyonlar	23	6	Siklosporin
Hasta 7	9.ay	Dirençli eritema nodozum	35	1	AZA
Hasta 8	8.ay	Vena safena magnada tromboflebit	**23**	**1**	AZA

IS: İmmunsupresif, AZA: Azatiyopirin, OA: Oral aft

Tablo 4: Birinci yıl takip viziti yapılan hastalarıon bazal ve takip verilerinin değerlendirilmesi

	Bazal değerlendirme	1.yıl takip viziti	p değeri
BSAS	34.1±12.1	28.6±13.5	0.817
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	16.4±14	14.7±10	0.665
C-reaktif protein (mg/l)	11.2±10	11.3±16	0.988
Venöz yetmezlik (%)	25.9	22.2	0.187
CEAP skoru	0.61 (0-3)	0.44 (0-3)	0.76
Bazal çap(mm)	3.7±0.4	3.6±0.4	0.081
ABD (%)	6.8±4	10.9±4.5	**0.003**
NID (%)	5.6±4.7	8.8±4.5	**0.024**
KIMK (mm)	0.55±0.13	0.47±0.1	**0.004**
ADMA	0.095±0.091	0.060±0.08	0.08
E-selektin	114.3±74.4	92.2±75.8	0.222
VWF	5925±5159	5721±4999	0.874

BSAS: Behçet sendrom aktivite skoru, ABD: Akıma bağlı dilatasyon, NID: Nitrat indüklenmiş dilatasyon, KIMK: Karotis intima mediya kalınlığı, VWF: Von Willebrand faktör, ADMA: Asimetrik dimetil arginin

TARTIŞMA

Bilinen major organ tutulumu olmayan erkek Behçet hastalarının prospektif olarak izlendiği bu çalışmada, ortalama 15.6 ay olan takip süresince hastaların %11.1'inde (n=4) major organ tutulumu gelişmiştir (Üç (%8.4) hastada vasküler tutulum, 1 (%2.7) hastada göz tutulumu). Vasküler tutulum, Behçet hastalığında %40'a varan oranlarda bildirilmektedir. Belirgin olarak erkeklerde çok daha yüksek oranda görülür. Türkiye'den bildirilen 20 yıllık bir takipte, vasküler tutulum, başlangıçta erkeklerde %29, kadınlarda %3 oranında iken; 20 yıllık takibin sonunda erkeklerde bu oran %49'a çıkmıştır.[28] Vasküler tutulum büyük oranda hastalık başlangıcını takiben ilk 5 yılda görülmektedir. Vakaların %7-30'unda tanıdan önce veya tanıdan kısa süre sonra görülebilir. [28,79] Çalışmamızda, vasküler tutulum gelişen 3 hastanın ortalama hastalık süresi 4 yıldır.

Çalışmamızda, hem bilinen vasküler hastalığı olmayan asemptomatik BH (%30) hastalarında hem de AS (%31) hastalarında, VY sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Takip süresince asemptomatik-sessiz tromboz görülmemiştir. Literatürde, vasküler tutulum olmayan Behçet hastalarında artmış VY oranı bildiren az sayıda çalışma mevcuttur.[30,31] Grubumuzun yaptığı başka bir çalışmada, cinsiyetten, akut faz yüksekliğinden ve IS tedaviden bağımsız olarak vasküler tutulumu olmayan BH'da artmış VY olduğu bildirilmiştir.[80] Sunulan çalışma da VY oranı, akut faz yüksekliği, hastalık süresi ve yaşla ilişkisiz bulunmuştur. Artmış vasküler yetmezliğin, ileride gelişebilecek vasküler tutulumun habercisi olup olmadığını belirlemek için, bu konuda uzun dönem takibi içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

BH'da azalmış ABD ile ifade edilen endotel disfonksiyonu varlığı daha önce bazı çalışmalarda gösterilmiştir.[53,54,55,81] Ancak endotel disfonksiyonun, vasküler tutulumla ilişkisi sadece bir çalışmada gösterilmiştir.[53] Çalışmamızda erkek mukokutanöz Behçet hastalarında

ABD(%) sağlıklı kontrollerle benzer saptanmıştır. Ancak takipte major organ tutulumu veya dirençli mukokutanöz bulgular nedeniyle IS başlanan hastaların bazal ABD değerleri gelişmeyenlerden anlamlı düşük bulunmuştur.

BH'da subklinik aterosklerozun belirteci olarak kabul edilen KIMK hakkında veriler tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda artmış KIMK bildirilirken[56,57] bazılarında da artmadığı bildirilmiştir.[58,59] Çalışmamızda KIMK, Behçet grubunda sağlıklı kontollere kıyasla anlamlı derece yüksek ve yaş ile de ilişkili bulunmuştur. Birinci yıl takibi yapılan hastaların endotel fonksiyonları ve KIMK değerlerinde, bazal değerlendirmeyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır. Seyahi ve arkadaşları, 20 yıllık takip çalışmalarında, mukokutanöz semptomların ve artritin zamanla azaldığını bildirmişlerdir.[28] Yalnız mukokutanöz Behçet hastalarını takip ettiğimiz çalışmamızda takip sürecinde IS tedavi başlanan 8 hastanın 4'ünde IS başlanmasının nedeni dirençli mukokutanöz semptomlar olmuştur. Endotel fonksiyonları ve KIMK'da takip süresince gözlenen düzelmenin nedeni, uygulanan tedavilerin etkisinden veya hastalığın doğal seyrinde hastalık bulgularında görülen azalmadan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda, BH'da E-selektin ve ADMA düzeyi sağlıklı kontrollere benzer saptanmıştır. Ayrıca akut faz yüksekliği, endotel disfonksiyonu, KIMK, hastalık aktivitesi (BSAS) ile biyobelirteçler arasında da bir ilişki saptanmamıştır. Daha önce yapılan az sayıda çalışmada BH'da artmış E-selektin düzeyi bildirilmiş,[67,68] bir çalışmada da artmış E-selektin düzeyinin hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.[69] BH'da ADMA düzeyini araştıran tek bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada tüm BH grubunda kontrollere göre daha yüksek ADMA düzeyi saptandığı gibi; vasküler tutulumlu hastalarda mukokutanöz olanlara kıyasla daha yüksek ADMA düzeyi bildirilmiştir.[72] Artmış ADMA seviyesinin kardiyo-vasküler hastalıkların öngördürücüsü olabileceği ve endotelyal disfonksiyonunu gösterdiği

yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.[71,82] Ayrıca SLE, erken romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda da artmış ADMA seviyesi bildirilmiştir.[83,84]

BH' da VWF düzeyini ise sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek saptadık. BH'da artmış VWF düzeyi daha önce de bildirilmiştir.[64,65] H. Yazıcı ve ark. VWF düzeyini vasküler tutulumu olanlarda olmayanlara göre daha yüksek saptamışlardır.[65] Ancak E. Beyan ve ark. çalışmalarında vasküler tutulumu olan ve olmayan grup arasında fark saptamamış; VWF artışının daha ziyade hastalık aktivitesi ile ilgili olabileceğini bildirmişlerdir.[85] Bizim çalışmamızda VWF yüksekliği ile hastalık aktivitesi, endotel fonksiyonları ve KIMK arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

SONUÇ

Major organ tutulumu olmayan erkek Behçet hastalarının prospektif olarak izlendiği bu çalışmada; BH'larında sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek oranda asemptomatik VY görüldüğü saptanmıştır. Ortalama 15.6 ay olan takip süresince hastaların %22sinde (n=8) IS tedavi ihtiyacı gelişmiştir. IS tedavi başlanmasının nedeni 4 hastada major organ tutulumu (3 vasküler tutulum, 1 göz tutulumu) ve 4 hastada dirençli mukokutanöz semptomlar olmuştur. Çalışmamızda BH'larında endotelyal disfonksiyonu gösteren ABD (%) ve NID (%) sağlıklı kontrollere benzer saptanırken, KIMK sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Bir yıllık takibin sonunda BH'larında hem endotelyal fonksiyonlarda, hem de KIMK'da anlamlı düzelme saptanmıştır. Endotelyal fonksiyonları gösteren biyobelirteçlerden ADMA ve E-selektin düzeyi BH'ında sağlıklılara benzer saptanırken, VWF düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır Biyobelirteç düzeylerinde takip süresince anlamı değişiklik gözlenmemiştir. Biyobelirteçler yaş, hastalık süresi, akut faz yüksekliği, endotelyal fonksiyonlar ve KIMK arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın erken dönem sonuçlarında, erkek Behçet hastalarında takip süresince gelişen vasküler tutulum oranı literatürde bildirilen oranlardan daha düşüktür. Ayrıca takip süresince gelişen IS ihtiyacı nedenlerinin yarısını dirençli mukokutanöz semptomlar, yarısını major organ tutulumu oluşturmaktadır. Yaptığımız bir retrospektif çalışmada, ortalama 6.8 yıllık takip süresince BH'da hastaların % 67.2'nin aktif seyrettiğini, bu aktivitenin temel nedeninin de oral aft olduğunu saptamıştık.[86] Sunulan çalışmadaki veriler mukokutanöz semptomların da major organ tutulumu kadar önemsenmesi gerektiğini göstermektedir. BH'da endotel disfonksiyonu saptamasak da, takip süresince IS ihtiyacı gelişen hastaların bazal ABD değerinin, gelişmeyenlerden anlamlı olarak düşük olması, uzun dönem takipte, ABD'nin ciddi ve refrakter hastalık için bir öngörü sağlayabileceğini düşündürmektedir.

REFERENCES

[1] Behçet H. Uber rezidiverende , aphthose, durch ein Virus verursachte Gescgwure am Mund, um Auge und an den Genitalen. Derm Woch. 1937; 105:1152-1157.

[2] Direskeneli H(2001). Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis. Nov;60(11):996-1002. Review. No abstract available.

[3] Hughes T, Coit P, Adler A, Yilmaz V, Aksu K, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behçet's disease. Nat Genet. 2013 Mar;45(3):319-24. doi: 10.1038/ng.2551. Epub 2013 Feb 10.

[4] Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I,et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. Nat Genet. 2013 Feb;45(2):202-7. doi: 10.1038/ng.2520. Epub 2013 Jan 6.

[5] Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H(2007). The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol. Jul-Aug;25(4 Suppl 45):S27-33.

[6] McGonagle D, McDermott MF: A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med 2006, 3(8):e297.

[7] Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, Yazici H. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. J Rheumatol. 1988;15(5):820-2.

[8] Idil A, Gürler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, Tunçbilek A, Koçyigit P, Calikoglu E. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. Ophthalmic Epidemiol. 2002 Dec;9(5):325-31.

[9] Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, Tunç R, Urgancioğlu M, Dişçi R. Int Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. J Dermatol. 2003 Oct;42(10):803-6.

[10] Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, Tuna S, Cetin T, Sarikaya Y. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. Clin Exp Rheumatol. 2004 Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S53-5.

[11] Davatchi F, Jamshidi AR, Banihashemi AT, Gholami J, Forouzanfar MH, et al. WHO-ILAR COPCORD Study (Stage 1, Urban Study) in Iran. J Rheumatol. 2008 Jul;35(7):1384. Epub 2008 May 1

[12] WSKrause I, Yankevich A, Fraser A, Rosner I, Mader R, Zisman D, Boulman N, Rozenbaum M, Weinberger Prevalence and clinical aspects of Behcet's disease in the north of Israel. A. Clin Rheumatol. 2007 Apr;26(4):555-60. Epub 2006 Aug 1.

[13] Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M,Sakane T. Recent epidemiological features of Behçet's Disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P(eds) Behçet Disease. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 145-152

[14] Chamberlain MA. Behcet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. Ann Rheum Dis. 1977 Dec; 36(6):491-99.

[15] Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, Cimino L, Tumiati B, Macchioni P, Bajocchi G, Olivieri I, Boiardi L. Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of Northern Italy: a seventeen-year population-based study. Arthritis Rheum. 2007 Feb 15;57(1):171-8.

[16] O'Neill TW, Silman AJ, Rigby AS, et al. Sex and regional differences in clinical manifestations of Behçet's disease. Br J Rheumatol 32(Suppl 1) p85.

[17] Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanli M, Ulkü BY, Müftüoğlu AU. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1984 Dec;43(6):783-9.

[18] Colin G.Barnes .History and Diagnosis. In: Yazıcı Y, Yazıcı H, ed. Behçet's Disease. Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London. 2010. P: 7-34.

[19] Shafaie N, Shahram F, Davatchi F et al. Behçet's Disease in children. In:Wechsler B, Godeau P(eds) Behçet's Disease, International Congress series 1037. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 381-383.

[20] Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HP, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J. 1997 Dec;38(6):411-22.

[21] Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. Orphanet J Rare Dis. 2012 Apr 12;7:20. doi: 10.1186/1750-1172-7-20.

[22] Saadoun D, Cassoux N, Wechsler B, Boutin D, Terrada C, Lehoang P, Bodaghi B, Cacoub P: Ocular manifestations of Behcet's disease. Rev Med Interne 2010, 31(8):545–550.

[23] Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B: Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients, The Neuro-Behcet Study Group. Brain 1999, 122(Pt 11):2171–2182.

[24] Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H: Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study. Ann Rheum Dis 1996, 55(3):208–210.

[25] Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behcçet's disease: an update. Curr Opin Rheumatol 2011;23:24–31.

[26] Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet disease. Curr Opin Rheumatol 2001;13:18–22.

[27] Sakane T, Takeno M, Suzuki N et al (1999) Behcet's disease. New Engl J Med 341:1284–1291

[28] Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H (2003) The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 82:60–76.

[30] Kisacik B, Oren C, Kasifoglu T, Yilmaz S, Yilmaz O, et al. Investigation of the veins in patients with Behçet's disease with no known vascular event by Doppler ultrasonography. Rheumatol Int. 2010 Oct 28. [Epub ahead of print]

[31] Kuzu A, Köksoy C, Ozaslan C et al. Evaluation of peripheral vascular system disorders in vascular symptom—free Behçet's disease. Cardiovasc Surg Jun 1996; 4(3):381–383

[32] Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. Hum Pathol. 1985 Aug;16(8):790-5.

[33] Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behçet's disease: a pathologic study of eight cases. Hum Pathol. 1991 Jan;22(1):45-51.

[34] Espinosa G, Font J, Tàssies D, Vidaller A, Deulofeu R, López-Soto A, Cervera R, Ordinas A, Ingelmo M, Reverter JC. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. Am J Med. 2002 Jan;112(1):37-43.

[35] Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Newyork: Authors Publishing House 1992. p 211-38.

[36] Machovich R Choices among the possible reaction routes catalysed by thrombin. Ann N Y Acad Sci 1986;485:170 –83.

[37] Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI2) by layers of the arterial wall: an explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. Thromb Res 1977;11:323– 44.

[38] EA . Cell biology of endothelial cells.. Hum Pathol 1987;18:234 –9.

[39] Schini-Kerth VB, Vanhoutte PM. Nitric oxide synthases in vascular cells. Exp Physiol. 1995;80:885–905

[40] Busse R, Fleming I. Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation. Ann Med.1995;27:331–340.

[41] Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure . In Braunwald E, editor. Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine . 6th edition. Philadelphia:W.B. Saunders company;2001.p523.

[42] McFarlane R,McCredie RJ, Bonney MA, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition and arterial endothelial function in adults with Type 1 diabetes mellitus Diabetes Medicine 1999;16:62-6.

[43] Matsuoka H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. Diabetes Research and Clinical Practice, 2001:Vol 54, suppl 2, S65-72.

[44] S.Taddei, A. Salvetti. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. J. Hypertens. 2002;20(9), 1671–1674

[45] T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn, T. Meinertz, T. Munzel. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation. 2001; 104(22), 2673–2678.

[46] Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev. 2002; 1:338–47.

[47] Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2002;46:862–73.

[48] Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003; 349:2399–406.

[49] Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. Arthritis Rheum. 2003; 48:1833–40.

[50] Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. Circulation. 2002; 105(13), 1567–1572 .

[51] Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol. 1997;Aug; 30(2): 325-33. Review.

[52] Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation, 1997;Sep 2;96(5):1432-7.

[53] Oflaz H, Mercanoglu F, Karaman O, Kamali S, Erer B, Genchellac H, Pamukcu B, Umman S, Inanc M, Gul A. Impaired endothelium-dependent flow-mediated dilation in Behçet's disease: more prominent endothelial dysfunction in patients with vascular involvement. Int J Clin Pract. 2005 Jul;59(7):777-81.

[54] Ozdemir R, Barutcu I, Sezgin AT, Acikgoz N, Ermis N, Esen AM, Topal E, Bariskaner E, Ozerol I. Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behcet's disease. Am J Cardiol. 2004 Aug 15;94(4):522-5.

[55] Caliskan M, Yilmaz S, Yildirim E, Gullu H, Erdogan D, Ciftci O, Kaynar G, Yucel E, Muderrisoglu H. Endothelial functions are more severely impaired during active disease period in patients with Behcet's disease. Clin Rheumatol. 2007 Jul;26(7):1074-8. Epub 2006 Nov 7.

[56] Oztürk MA, Oktar SO, Unverdi S, Ureten K, Göker B, Haznedaroglu S, Sungur G, Reis KA, Onat AM . Morphologic evidence of subclinical atherosclerosis obtained by carotid ultrasonography in patients with Behcet's disease. Rheumatol Int. 2006 Aug;26(10):867-72. Epub 2006 Jan 10.

[57] Hong SN, Park JC, Yoon NS, Lee SR, Kim KH, Hong YJ, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Cho JG, Kang JC. Carotid artery intima-media thickness in Behcet's disease patients without significant cardiovascular involvement. Korean J Intern Med. 2008 Jun;23(2):87-93.

[58] Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H, Ozdemir O, Melikoglu M, Hatemi G, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. Atherosclerosis in Behçet's Syndrome. Semin Arthritis Rheum. 2008 Aug;38(1):1-12. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.09.009. Epub 2008Jan 25.

[59] Rhee MY, Chang HK, Kim SK. Intima-media thickness and arterial stiffness of carotid artery in Korean patients with Behçet's disease. J Korean Med Sci. 2007 Jun;22(3):387-92.

[60] Seyahi E, Fresko I, Yazıcı H. Endothelial dysfunction in Behçet's Disease. In: Yazıcı Y, Yazıcı H, ed. Behçet's Disease. Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London. 2010. P: 135-148..

[61] Mannucci PM. Von Willebrand factor: a marker of endothelial damage? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18: 1359–62.

[62] Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor . Annu Rev Biochem 1998; 67: 395–424.

[63] Vischer UM. Von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. J Thromb Haemost. 2006 Jun;4(6):1186-93. Review.

[64] Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. Clin Rheumatol 1995;14:55–61.

[65] Yazici H, Hekim N, Ozbakir F, et al. Von Willebrand factor in Behçet's syndrome. J Rheumatol 1987;14:305–306.

[66] Karakuzu A, Aktaş A, Akçay F. Serum E-selectin and beta 2-microglobulin levels in Behçet's disease. J Int Med Res. 2002 Jan-Feb;30(1):85-8.

[67] Boehme MW, Schmitt WH, Youinou P, Stremmel WR, Gross WL. Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitides. Am J Med 1996; 101: 387 – 394.

[68] Sari RA, Kiziltunç A, Taysi S, Akdemir S, Gündoğdu M. Levels of soluble E-selectin in patients with active Behcet's disease. Clin Rheumatol. 2005 Feb;24(1):55-9. Epub 2004 Aug 28.

[69] Haznedaroglu E, Karaaslan Y, Büyükaşik Y, Koşar A, Ozcebe O, Haznedaroglu C, Kirazli E, Dündar SV. Selectin adhesion molecules in Behçet's disease. Ann Rheum Dis. 2000 Jan;59(1):61-3.

[70] MacAllister RJ, Fickling SA, Whitley GS, Vallance P Metabolism of methylarginines by human vasculature; implications for the regulation of nitric oxide synthesis. Br J Pharmacol 1994;112:43-48.

[71] Boger RH, Maas R, Schulze F, Schwedhelm E. Elevated levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a marker of cardiovascular disease and mortality. Clin Chem Lab Med 2005;43:1124-1129.

[72] Sahin M, Arslan C, Naziroglu M, Tunc SE, Demirci M, Sutcu R, Yilmaz N. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet's disease. Ann Clin Lab Sci. 2006 Autumn;36(4):449-54.

[73] International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990;335 :1078 -1080.

[74] Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A (1984) Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 27: 361–368

[75] A.N. Nicolaides, MS, FRCS, FRCSE(2000). Investigation of Chronic Venous Insufficiency-A Consensus Statement Circulation. 102:e126 – e163

[76] Labropoulos N, Tiongson J, Pryor L et al (2003) Definition of venous reflux in lower-extremity veins. J Vasc Surg 38:793–798

[77] Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. N. Engl. J. Med. 1996;334, 150–155.

[78] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1996; 74: 1399-1406.

[79] Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, KayabalI M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzengin D, Azizlerli G. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. Int J Dermatol. 2006 Aug;45(8):919-21.

[80] Alibaz-Oner F, Karatay E, Akpınar IN,Ergun T, Direskeneli H. Evaluation of asymptomatic venous disease by venous doppler ultrasonography in patients with Behcet's Disease without overt thrombosis . Clinical Rheumatology, in-press.

[81] Can M, Gunes M, Haliloglu OA, Haklar G, Inanç N, Yavuz DG, Direskeneli H. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial functions in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2012 May-Jun;30(3 Suppl 72):S57-61. Epub 2012 Sep 27.

82 Tarnow L, Hovind P, Teerlink T,et al Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 765–769.

[83] Perna M, Roman MJ, Alpert DR, Crow MK, Lockshin MD, Sammaritano L, Devereux RB, Cooke JP, Salmon JE. Relationship of asymmetric dimethylarginine and homocysteine to vascular aging in systemiclupus erythematosus patients. Arthritis Rheum. 2010 Jun;62(6):1718-22. doi: 10.1002/art.27392.

[84] Di Franco M, Spinelli FR, Metere A, Gerardi MC, Conti V, Boccalini F, Iannuccelli C, Ciciarello F, Agati L, Valesini G. Serum levels of asymmetric dimethylarginine and apelin as potential markers of vascularendothelial dysfunction in early rheumatoid arthritis. Mediators Inflamm. 2012;2012:347268. doi: 10.1155/2012/347268. Epub 2012 Aug 7.

[85] Beyan E, Sadikoğlu B, Ertuğrul E, Beyan C. Von Willebrand factor antigen levels in Behçet disease.Am J Hematol. 2005 May;79(1):70-2.

[86] Alibaz-Oner F, Mumcu G, Kubilay Z, Ozen G, Celik G, et al. Unmet Need in Behcet's Disease: Most Patients are not in Complete Remission in the Long-Term Routine Follow-up . Presented at annual European congress of rheumatology (EULAR), Madrid,Spain , 12-15 June 2013