



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATİZMAL HASTALIKLARDAN ANKİLOZAN
SPONDİLİT VE BEHÇET SENDROMUNDA VİRAL
ETİYOLOJİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ebru SÖZEN
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayşen BAYRAM**

Aralık – 2007

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATİZMAL HASTALIKLARDAN ANKİLOZAN
SPONDİLİT VE BEHÇET SENDROMUNDA VİRAL
ETİYOLOJİNİN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ebru SÖZEN
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayşen BAYRAM**

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından TF.06.05
proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ROMATİZMAL HASTALIKLARDAN ANKİLOZAN SPONDİLİT VE BEHÇET
SENDROMUNDA VİRAL ETİYOLOJİNİN ROLÜ**

Dr. Ebru SÖZEN

28. 12. 2007

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr. Ayşe BALAT
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
Prof.Dr. İclal BALCI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
Doç. Dr. Ayşen BAYRAM
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. İclal BALCI
2. Prof. Dr. Zeki ÇELEN
3. Doç. Dr. Ayşen BAYRAM
4. Doç. Dr. Tekin KARSLIGİL
5. Yrd. Doç. Dr. A. Mesut ONAT

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkıları ile yol gösterici olan, tezimi hazırlarken bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Ayşen Bayram'a, her zaman bilgi ve tecrübelerini aktarıp, çalışkan ve fedakar bir hekim olma konusunda örnek olan ve her konuda desteğini esirgemeyen, değerli hocam, Prof. Dr. İclal Balcı'ya, eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım Doç. Dr. Tekin Karslıgil'e, tezimin verilerinin temin edilmesi ve hazırlanmasında değerli bilgi ve deneyimleri ile yardımlarını esirgemeyen, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Mesut Onat'a, bu çalışmayı destekleyen Gaziantep Üniversitesi Araştırma Fonu'na, varlığımı, kişisel gelişimimi borçlu olduğum sevgili aileme, karşılıklı destek ve anlayış içinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hastanemizin değerli doktorlarına ve laboratuvar personeline teşekkür ederim.

Dr. Ebru SÖZEN

Aralık - 2007

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
KISALTMALAR	VIII
TABLO LİSTESİ	X
RESİM LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ankilozan Spondilit	4
2.1.1. Epidemiyoloji ve Genetik	4
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.1.3. Klinik Özellikler	5
2.1.4. Fizik Muayene	6
2.1.5. Ekstraartiküler Bulgular	6
2.1.5.1. Genel Bulgular	6
2.1.5.2. Göz Bulguları	6
2.1.5.3. Kardiyovasküler Sistem Bulguları	6
2.1.5.4. Solunum Sistemi Bulguları	7
2.1.5.5. Renal Bulgular	7
2.1.5.6. Nörolojik Bulgular	7
2.1.5.7. Gastrointestinal Sistem Bulguları	8
2.1.6. Laboratuar Bulguları	8
2.1.7. Radyolojik Bulgular	9
2.1.8. Ayırıcı Tanı	9
2.1.9. Prognoz	10
2.1.10. Tedavi	10
2.1.10.1. Medikal Tedavi	10
2.1.10.2. Fizik Tedavi	12

2.1.10.3. Cerrahi Tedavi	12
2.2. Behçet Sendromu	12
2.2.1. Epidemiyoloji ve Genetik	13
2.2.2. Etiyoloji ve Patogenez	13
2.2.3. Klinik Özellikler	14
2.2.3.1. Oral Mukoza Ülserleri	14
2.2.3.2. Genital Ülserler	15
2.2.3.3. Deri Belirtileri	15
2.2.3.4. Göz Bulguları	16
2.2.3.5. Eklem Bulguları	17
2.2.3.6. Nörolojik Bulgular	17
2.2.3.7. Gastrointestinal Tutulum	17
2.2.3.8. Damar Tutulumu	18
2.2.3.9. Diğer Belirtiler	18
2.2.4. Histopatoloji	19
2.2.5. Tanı	19
2.2.6. Laboratuvar Bulguları	20
2.2.7. Tedavi	20
2.2.7.1. Lokal Tedavi	21
2.2.7.2. Sistemik Tedavi	21
2.2.7.3. Cerrahi Tedavi	23
2.2.8. Prognoz	23
2.3. Herpes Viruslar	23
2.3.1. Herpes Simpleks Virus	25
2.3.1.1. Yapı	25
2.3.1.2. Epidemiyoloji	26
2.3.1.3. Patogenez	26
2.3.1.4. Klinik Belirti ve Bulgular	27
2.3.1.5. Tanı	29
2.3.1.6. Tedavi	30
2.3.2. Epstein-Barr Virus	30
2.3.2.1. Etiyoloji	30

2.3.2.2. Epidemiyoloji	31
2.3.2.3. Patogenez	31
2.3.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular	32
2.3.2.5. Tanı	33
2.3.2.6. Tedavi	34
2.3.3. Sitomegalovirus	34
2.3.3.1. Etiyoloji	34
2.3.3.2. Epidemiyoloji	35
2.3.3.3. Patogenez	35
2.3.3.4. Klinik Belirti ve Bulgular	36
2.3.3.5. Tanı	37
2.3.3.6. Tedavi	37
2.3.4. Human Herpes Virus-6	38
2.3.4.1. Etiyoloji	38
2.3.4.2. Epidemiyoloji	38
2.3.4.3. Patogenez	39
2.3.4.4. Klinik Belirti ve Bulgular	40
2.3.4.5. Tanı	40
2.3.4.6. Tedavi	41
2.4. Human Parvovirus B19	41
2.4.1. Etiyoloji	41
2.4.2. Epidemiyoloji	42
2.4.3. Patogenez	42
2.4.4. Klinik Belirti ve Bulgular	43
2.4.5. Tanı	44
2.4.6. Tedavi	45
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Herpes Simpleks Virus tip-1 IgG ELISA çalışma prosedürü	47
3.2. Herpes Simpleks Virus tip-2 IgG ELISA çalışma prosedürü	48
3.3. Epstein-Barr Virus IgG ELISA çalışma prosedürü	49
3.4. Sitomegalovirus IgG ELISA çalışma prosedürü	50
3.5. Human Herpes Virus-6 IgG ELISA çalışma prosedürü	51

3.6. Human Parvovirus B19 IgG ELISA çalışma prosedürü	51
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	73
7. KAYNAKLAR	74

ÖZET**ROMATİZMAL HASTALIKLARDAN ANKİLOZAN SPONDİLİT VE BEHÇET SENDROMUNDA VİRAL ETİYOLOJİNİN ROLÜ**

Dr. Ebru SÖZEN, Uzmanlık Tezi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Ayşen BAYRAM
Aralık 2007, 83 sayfa

Etiyolojisinden otoimmün mekanizmaların sorumlu tutulduğu inflamatuvar romatizmal hastalıkların patogeneğinde viral ajanların rolü ile ilgili çalışmalar geçmişte olduğu gibi günümüzde de popüleritesini korumaktadır. Oldukça önemli kanıtlar, bazı romatizmal hastalıkların patogeneğinde virüslerin önemli çevresel faktörler olabildiğini göstermektedir. Bu çalışmanın amacı, İnsan Herpes Virusları ailesinden Herpes Simpleks Virus tip-1 (HSV-1), Herpes Simpleks Virus tip-2 (HSV-2), Epstein-Barr Virus (EBV), Sitomegalovirus (CMV) ve Human Herpes Virus-6 (HHV-6) ile Human Parvovirus B19'un romatizmal hastalıklardan ankilozan spondilit (AS) ve Behçet sendromunun (BS) etiyojisindeki rollerini araştırmaktır. Ekim 2005-Haziran 2007 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde yeni tanı koyulan 83 AS ile 50 BS hastası çalışmaya alındı. Belirtilen tarihler arasında hastanemiz Romatoloji polikliniğine başvuran sağlıklı 50 kişi kontrol grubu olarak seçildi. Bu hastalara ve kontrol grubuna ait serumlarda HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6 ve Parvovirus B19'a ait IgG tipi antikorların varlığı mikro enzim immunoassay (mikro-ELISA) yöntemiyle araştırıldı. Hastalara ait sonuçlar, kontrol grubu olarak seçilen bireylerin sonuçları ile karşılaştırıldı. Antikor pozitifliği açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Araştırılan tüm virüslere ait antikor pozitifliği, AS'li hastalarda BS bulunan hastalara göre daha fazlaydı, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Çalışmamızın sonuçlarına göre, AS ve BS'nin etiyojisinde HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6 ve Parvovirus B19'un rolü bulunabileceği görüşü desteklenmemiştir.

Anahtar kelimeler: Ankilozan spondilit, Behçet sendromu, İnsan herpes virusları, Parvovirus B19

ABSTRACT**THE ROLE OF VIRAL ETIOLOGY IN RHEUMATIC DISEASES:
ANKYLOSING SPONDYLITIS AND BEHCET'S SYNDROME**

Ebru SOZEN, MD, Residency Thesis
Department of Microbiology and Clinical Microbiology
Supervisor: Associate Professor Aysen BAYRAM
December 2007, 83 pages

Studies about the role of viral agents in the pathogenesis of inflammatory rheumatismal diseases, of which autoimmune mechanisms are being held responsible for the etiology, keep their popularity nowadays. Considerably important signs prove that viruses can be the significant environmental factors in the pathogenesis of the rheumatismal diseases. The purpose of this study was to investigate the role of the viruses belonging to the family of Human Herpes Viruses such as Herpes Simplex Virus Type-1 (HSV-1), Herpes Simplex Virus Type-2 (HSV-2), Epstein-Barr Virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), and Human Herpes Virus-6 (HHV-6), and Human Parvovirus B19 in ankylosing spondylitis (AS) and Behcet's syndrome (BS) which are rheumatismal diseases. Between October 2005 and June 2007, 83 AS and 50 BS patients who were newly diagnosed at the Rheumatology Clinic of Gaziantep University Medical Faculty Şahinbey Hospital were included into the study. Fifty individuals, who admitted to Sahinbey Hospital Rheumatology Clinic within the same period of time, were selected as the control group. In the sera of the patients and controls the presence of antibodies against the viruses HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6, and Parvovirus B19 was examined by micro-ELISA method. The results of the patients were compared with that of the control group. From the aspect of the positivity of antibodies, there was no statistically significant difference between the group of the patients and the control group ($p>0.05$). The positivity of antibody from each viral agent was found more in AS patients than in BS patients, however this difference was not statistically significant ($p>0.05$). According to the results of this study, the consumption that HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6 and Parvovirus B19 have role in the etiology of AS and BS has not been supported.

Key words: Ankylosing spondylitis, Behçet's syndrome, Human herpes viruses, Parvovirus B19

KISALTMALAR

AIDS	Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu
AMOR	Multiple Classification Entry Criteria Diagnosing Spondyloarthropathies
AS	Ankilozan Spondilit
ACIF	Anti-Kompleman İmmunfloresan Testi
APC	Antijen Sunan Hücre
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BS	Behçet Sendromu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CF	Kompleman Fiksasyon
CMV	Sitomegalovirus
CRP	C-Reaktif Protein
C	Kompleman
DISH	Difüz İdiyopatik Skeletal Hiperosteozis
EA	Erken Antijen
EBV	Epstein-Barr Virus
EBNA	Nükleer Antijen
EI	Erythema Infectiosum
EIA	Enzim İmmunassay
ELISA	Enzim Linked Immunosorbent Assay
ESSG	European Spondyloarthropathy Study Group
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GİS	Gastro İntestinal Sistem
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	Human İmmundeficiency Virus
HSV-1	Herpes Simpleks Virus Tip-1
HSV-2	Herpes Simpleks Virus Tip-2
HHV-6	Human Herpesvirus-6
HLA	Human Lökosit Antijen
IFA	İndirekt İmmün Floresans Antikor

IFN	İnterferon
IHA	İndirekt Hemaglutinasyon
IL	İnterlökin
IM	İnfeksiyöz Mononükleoz
LAT	Latex Aglutinasyon Testi
MHC	Major Histokompatibilite Kompleks
MR	Manyetik Rezonans
NK	Doğal Öldürücü
NS	Nonstrüktürel Protein
NSAID	Steroid Olmayan Antienflamatuvar İlaçlar
NT	Nötralizasyon Testleri
PCR	Polymerase Chain Reaction
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
RIA	Radio-Immunoassay
SSS	Santral Sinir Sistemi
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör α
Th-1	T Helper-1
uSPA	Andiferansiye Spondiloartropatiler
VCA	Viral Kapsid Antijeni
VZV	Varicella Zoster Virus

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Spondiloartropati (SpA) grubundaki hastalıklar	3
Tablo 2. Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Sendromu tanı kriterleri	19
Tablo 3. Çalışma gruplarına göre yaş dağılımı	54
Tablo 4. Çalışma grubundaki olguların cinsiyet dağılımı	55
Tablo 5. Ankilozan spondilitli hastaların tanı konulduğu zamanki bulguları	56
Tablo 6. Behçet sendromlu hastaların tanı konulduğu zamanki bulguları	57
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında viral ajanlara ait IgG'lerin dağılımı	57
Tablo 8. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında HSV-1 IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	58
Tablo 9. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında HSV-2 IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	58
Tablo 10. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında EBV IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	59
Tablo 11. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında CMV IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	59
Tablo 12. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında HHV-6 IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	59
Tablo 13. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında Parvovirus B19 IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	60
Tablo 14. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında HSV-1 IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	60
Tablo 15. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında HSV-2 IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	61
Tablo 16. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında EBV IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	61
Tablo 17. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında CMV IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	61
Tablo 18. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında HHV-6 IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı	62
Tablo 19. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında	

Parvovirus B19 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	62
Tablo 20. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında HSV-1 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	62
Tablo 21. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında HSV-2 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	63
Tablo 22. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında EBV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	63
Tablo 23. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında CMV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	63
Tablo 24. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında HHV-6 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	64
Tablo 25. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında Parvovirus B19 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	64
Tablo 26. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında HSV-1 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	64
Tablo 27. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında HSV-2 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	65
Tablo 28. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında EBV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	65
Tablo 29. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında CMV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	65
Tablo 30. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında HHV-6 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	66
Tablo 31. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında Parvovirus B19 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı	66

RESİM LİSTESİ

Resim 1. ELISA yönteminin çalışma prensibi	53
Resim 2. Hasta örnekleri ve kontrollerin gözlendiği ELISA çalışma örneği	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Etiyolojisinden otoimmün mekanizmaların sorumlu tutulduğu inflamatuvar romatizmal hastalıkların patogenezinde viral ajanların rolü ile ilgili çalışmalar geçmişte olduğu gibi günümüzde de popüleritesini korumaktadır (1). Oldukça önemli kanıtlar, bazı romatizmal hastalıkların patogenezinde virüslerin önemli çevresel faktörler olabildiğini göstermektedir (2).

Ankilozan spondilit (AS) nedeni bilinmeyen, ağırlıklı olarak aksiyel iskeletin etkilendiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Ayrıca periferel eklemler de bu hastalıktan etkilenebilir (3). Ankilozan spondilitin immünogenetiğiyle ilgili pek çok gelişme kaydedilmiş olmasına rağmen, etiyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. Bu nedenle tedaviler yetersiz kalmaktadır (4).

Ankilozan spondilit tanısında kimi zaman 5-10 yıllık gecikmeler olmakta, bazen tanı ancak yapısal deformiteler veya belirgin radyolojik değişiklikler oluştuğunda konabilmektedir (5). Aktif hastalık, hastaların çalışma kapasitesini bozup, iş gücü ve maliyet kaybına yol açmaktadır. Bu olguların belirlenmesi, erken ve etkili bir tedaviye başlamanın gecikmemesi açısından büyük önem taşımaktadır (6).

Uzun dönemde önemli ölçüde kişinin bağımsız olarak yaşamını sürdürememesine yol açan süregen romatizmal hastalıklardan biri olan AS'de hastalık sürecinin etkileri ve sonuçlarını belgelemek, tedavi yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve bunları nesnel ve standart bir biçimde yapmak en önemli amaçtır (7).

Behçet sendromu (BS), Asya ve Akdeniz ırkındaki genç erkeklerde sıklıkla görülen, tekrarlayan üveit atakları ile karakterize, genellikle ağız içi ve genital bölge ülserleri ile kendini gösteren otoimmün bir hastalıktır (8). Etiyolojisi tanımlanmamıştır; fakat genetik, çevresel, viral, bakteriyel ve immünolojik

faktörler hastalığa sebep olan etkenler olarak ileri sürülmektedir (9). Virüslerin artritlerin çeşitli formlarının patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir (10). Romatizmal hastalıkların etiyopatogeneğinde virüslerin rolünü konu alan araştırmaların sürdürülmesi, bugün için hala gizemini koruyan bazı hastalıkların tanı ve tedavisi için umut verici gelişmeler sağlayacaktır (1,2).

Bu çalışmada, *Herpesviridea* ailesinden Herpes Simpleks Virus Tip-1 (HSV-1), Herpes Simpleks Virus Tip-2 (HSV-2), Epstein-Barr virus (EBV), Sitomegalovirus (CMV) ve Human Herpes Virus-6 (HHV-6) ile Parvovirus B19'un romatizmal hastalıklardan AS ve BS'nin etiyolojisindeki rolü araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Spondiloartropatiler (SpA) vertebra, periferik eklem ve eklem çevresi dokuların inflamasyonu ile karakterize bir hastalık grubudur. Etiyolojilerinin kesin olarak aydınlatılmamış olmasına karşın, genetik yatkınlık, infeksiyon ve çevresel etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir (11).

Spondiloartropati başlığı altında gruplandırılan hastalıklarda ortak olarak; aksiyal iskelet (omurga ve sakroiliak) eklemlerinin ve tendonların kemiğe yapışma yerlerinin (entesis) inflamasyonu, hastalardaki yüksek HLA-B27 sıklığı, radyolojik olarak sakroiliak artrit varlığı, romatoid faktörün yokluğu ile diğer otoantikörlerin çok nadir olarak görülmesi dikkat çekicidir (12,13).

Andiferansiye spondiloartropatiler (uSpA) terimi, spondiloartropatilerin klinik ve radyolojik belirtilerini gösteren, ama bu gruba giren ankilozan spondilit, psöriyatik artrit, reaktif artrit, enteropatik artrit gibi belirli bir hastalığın tanı kriterlerini tam olarak tamamlamayan hastaları tanımlamak için kullanılır (14). Spondiloartropati grubu altında çok sayıda hastalık yer almaktadır. Bu hastalıklar 9 alt grupta toplanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Spondiloartropati (SpA) grubundaki hastalıklar (15)

1. Ankilozan Spondilit
2. Reiter Sendromu/Reaktif Artrit
3. Enteropatik Spondilitler (Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı)
4. Juvenil Ankilozan Spondilit
5. Seronegatif Entesopatik Artropati Sendromu
6. Sınıflandırılmayan Spondiloartropatiler
7. Üveit
8. Püstülotik Artro-osteit
9. Behçet Sendromu

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

Ankilozan spondilit için uzun yıllar farklı isimler kullanılmıştır. Bunlar Marie-Strümpel hastalığı, von Bechterevv hastalığı, Pelvospondilitis ossifikans ve romatoid spondilit'tir.

Ankilozan spondilit, aksiyel ve periferik eklem tutulumu ile karakterize, önemli derecede sakatlığa neden olabilen kronik, progresif, inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır, ancak etiyojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmış değildir (4). Ankilozan spondilit, klinik, radyolojik, epidemiyolojik ve genetik özellikleri ile seronegatif spondilartropatiler grubunda yer alır ve en önemli klinik bulgusu sakroiliittir (16).

İnflamatuvar tipte sırt ve bel yakınması AS'li hastaların %75'inde ilk klinik belirtidir (5). Hastaların yaklaşık %70'inde omurga kemiklerinde çok zayıf füzyonlar gelişir ve bu durum sebebiyle AS hastaları için mortalite oranı genel popülasyondan 1.5-4 kat daha yüksektir (17).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK

Ankilozan spondilit, erkekleri kadınlardan 2-3 kat daha sık etkiliyor gibi görünmekle birlikte, kadınlarda daha çok atipik klinik bulgular görülmekte ve bu nedenle teşhis konması zorlaşmaktadır. Hastalığın başlangıç yaşı adolesandan 35 yaşa kadar değişir, 28 yaşta pik yapar. Pozitif aile öyküsü AS'li hastalarda %15-20'dir ve hastaların HLA-B27 pozitif akrabalarında AS prevalansı %20'dir. HLA-B27 ve HLA-B60 kombinasyonu olanlarda risk üç kat artmaktadır. HLA-B27 negatif hastalarda artiküler belirtiler benzerdir, ancak başlangıç daha geçtir, aile öyküsü yoktur, iritis ve kalp hastalığı daha az görülür (18).

2.1.2. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Patogenezinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA-dışı gen araştırılmıştır. Etiyopatogenezde en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. HLA-B27 genetik riskin %20-30'una katkıda bulunur ve beyaz ırktan olan AS olgularının %90-95'inde pozitifdir (7). HLA-B27 molekülleri antijenik peptidleri bağlar ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunar. HLA-B27 influenza, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Epstein-Barr virus (EBV) ve diğer

virüslerden dolayı peptidleri bağlar ve sunar. Bu işlem, virüslere karşı vücudun immün yanıtında önemli bir rol oynayan kuvvetli ve spesifik sitotoksik T lenfosit yanıtına öncülük eder (19).

2.1.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

Ankilozan spondilit, inflamatuvar bel ağrısı, ankiloz ile sonuçlanan sakroiliak eklem inflamasyonu ve asimetrik periferik eklem tutulumu ile karakterize seronegatif inflamatuvar bir hastalıktır. Sakroiliit tipik inflamatuvar bel ağrısına neden olan, hastalarda en erken görülen bulgulardan biridir. Genellikle bilateral olup, tanı için vazgeçilmezdir, ancak bazı hastalar asemptomatik olabilir. Ankilozan spondilitte sakroiliit olmadan aksiyal iskelet tutulumu oldukça nadirdir. Bu nedenle, vertebral kolon ve sakroiliak eklemlerde ankiloz oluşmadan, sakroiliitin erken tanısı çok önemlidir (20).

İnflamatuvar tipte bel ağrısı, AS'li hastaların %75'inde ilk klinik belirtidir (5, 20). Başlangıç genellikle sinsidir. Hastalar semptomların ne zaman başladığını kesin olarak söyleyemez ve ağrıyı lokalize edemezler. İlk yakınma bir veya iki kalçada ve gluteal bölgede olabilir. Posterior uyluğa yayılabilir ve siyatoloji ve kalça patolojisi ile karışabilir. İnflamatuvar bel ağrısının karakteristik özelliği ağrı ve tutukluğun sabah belirgin olması, istirahat ile artması (jel fenomeni), egzersiz ile azalmasıdır (16,18,21). Bel hareketlerindeki tutukluk başlangıçta ankiloz değil, adale spazmına bağlıdır. Kostovertebral ve kostosternal eklem tutulumu göğüs ağrısına neden olur ve atipik anjina ile karışabilir. Bazen tipik radyolojik bulgulara karşın yakınmalar nonspesifik olabilir (16,18).

Ankilozan spondilit, başlıca sakroiliak eklem olmak üzere, omurganın apofizyel eklemlerinde, göğüs kafesini ilgilendiren eklemlerde, kalça, omuz, diz, ayak bileği gibi diğer önemli eklemlerde dejenerasyona ve daha ileri evrelerde ankilozu yol açar. Hastaların %30'unda kalça eklemi artriti gelişir ve genellikle bilateral tutulum (%91) gözlenir (22). Omuz ve kalça dışında periferik eklem tutulumu nadirdir. Görüldüğünde ise genellikle hafif ve geçicidir, çoğu hastada eklem deformitesi yapmadan düzelir. Kadınlarda daha farklı klinik özelliklerle ortaya çıkabilmekte ve periferik eklem tutulumu daha sık görülmektedir (23).

Ankilozan spondilitte kemik mineral yoğunluğunun azalması hem omurgada

hem de femur boyun bölgesinde hastalığın erken döneminde başlayarak ileri dönemlerinde de devam eder ve generalize bir kemik kaybını yansıtır (24,25). Bütün omurganın kemik füzyonu ile birlikte disk aralıklarında sindesmofitler ve ankiloz veya bambu omurga görülebilir (26). Entesitler özellikle aşil ve plantar tendon insersiyosunda sıktır ve topuk ağrısına neden olur (16,18).

2.1.4. FİZİK MUAYENE

Ankilozan spondilitte ilk patolojik fizik muayene bulgusu sakroiliak eklemlerde hassasiyet veya kalça hiperekstansiyonu sonucu bu bölgelerde ortaya çıkan ağrıdır. Çoğunlukla disk hernisi ile oluşan siyatik sinir irritasyonunu tespit etmede kullanılan düz bacak germe testi tipik olarak negatiftir ve alt ekstremitelerde derin tendon refleksleri normaldir (18).

Lomber lordozda düzleşme ve lomber omurga hareketlerinde her yöne tutukluk vardır. Torasik omurgaya kadar ilerlemiş hastalıkta kostovertebral eklem tutulumuna bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda azalma AS için oldukça spesifik bir belirtidir ve özellikle gençlerde görülür. Ankilozan spondilitte servikal eklemler ve çevresindeki kaslarda ağrı ve hassasiyeti takiben boynun ekstansiyon yeteneği azalır. (16).

2.1.5. EKSTRAARTİKÜLER BULGULAR

2.1.5.1. Genel Bulgular

Ankilozan spondilitte yorgunluk, kilo kaybı, düşük ateş gibi konstitüsyonel semptomlar görülebilir (5).

2.1.5.2. Göz Bulguları

En sık görülen ekstraartiküler belirtilerden biri göz tutulumudur. Akut anterior üveit veya irit hastaların %25'inde oluşur. HLA-B27 (+) olan vakalarda bu oran daha da yükselir. Sıklıkla bir anda tek göz etkilenir ve ataklar arasında uzun süre vardır. Tipik bulgular ani başlangıçlı ağrı, kızarıklık ve fotofobidir. İnflamasyon kontrol altına alınmazsa pupiller ve lens disfonksiyonu ile görmede bulanıklık olur, ancak kalıcı körlük nadirdir (16,18,27,28).

2.1.5.3. Kardiyovasküler Sistem Bulguları

Kardiyak tutulum %5 oranında bildirilmiştir. Uzun süreli AS olanlarda ve periferik eklem tutulumu olanlarda kardiyovasküler sistem tutulumu daha sıktır

(16,18). Ankilozan spondilitli hastalarda asendan aortada aortit, aort kapağı yetmezliği, mitral yetmezlik, aritmi, kardiyomegali ve perikardit gözlenebilir (27,29). Genç hastalarda aort yetmezliği ile beraber kalp iletim ritminde bozulmalar görülebilir, yaşın ilerlemesiyle birlikte HLA-B27 (+) olan hastaların %14-20'sinde aort yetmezliği ve kalp iletim bozuklukları görülmüştür (27).

2.1.5.4. Solunum Sistemi Bulguları

Ankilozan spondilitin solunum sistemi tutulumu göğüs duvarında fiksasyon, göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma ve akciğer parankim hastalıkları olarak özetlenebilir. Temel akciğer değişiklikleri apikal fibrobüllöz değişiklikler, interstisyel akciğer hastalığı, plevral kalınlaşma ve efüzyondur (30,31). Kostovertebral eklem füzyonuna bağlı göğüs ekspansiyonu kısıtlanır ve restriktif tipte solunum hastalığı ortaya çıkar (30,32).

Apikal fibrobüllöz hastalık, AS'in sık görülmeyen bir ekstraspinal komplikasyonudur, buna karşın pulmoner komplikasyonların en fazla görüldüğü durumdur. Genellikle bilateral olmakla beraber tek taraflı olarak da başlayabilir. Hastalar sıklıkla asemptomatiktir (31). Üst lob fibrobüllöz hastalığın gerçek insidansı bilinmemekle birlikte sıklığının %30'a kadar çıktığı bildirilmektedir. Hastalık, özellikle aspergilloma gibi infeksiyonlara zemin oluşturacak kavitasyonlara da neden olabilir (33).

2.1.5.5. Renal Bulgular

Böbrekle ilgili en yaygın bulgu sekonder renal amiloidozdur (%62). Onu IgA nefropatisi (%30), mezengiyoproliferatif glomerülo nefrit (%5) ve nadiren membranöz nefropati (%1), fokal segmental glomerüloskleroz (%1) ile fokal proliferatif glomerülo nefrit izler (%1) (18,34). Amiloidoz, proteinüri ile belirti verir, proteinüri aynı zamanda IgA nefropati belirtisi olabilir (16).

2.1.5.6. Nörolojik Bulgular

Ankilozan spondilitli hastalarda nörolojik semptomlar ender olarak görülmektedir. Bu semptomlar daha çok vertebral fraktür, atlantoaksiyal sublüksasyon, kauda ekina sendromu ile ilişkili olup, sinir kökü lezyonları, spinal kord kompresyonu, spinal kord iskemisi, araknoidit ve monofazik miyelopatiji içermektedir. Ayrıca bazı AS'li hastalarda multipl skleroz benzeri semptom ve bulguların görülmesi, bu iki hastalığın birlikteliği üzerinde durulmasına neden

olmuştur (35).

Ankilozan spondilitte, omurlar arası diskler, anterior ve posterior bağlardaki kemikleşme sonucu omurga elastikiyetini ve darbeyi karşılama yeteneğini kaybeder. En ufak bir yüklenme bile omurgada kolaylıkla kırık oluşturabilir (36). Kauda ekuina sendromu genellikle yavaş gelişir, lumbal ve sakral duyu kaybı olur, alt ekstremitelerde kuvvetsizlik ve ağrı, üriner ve rektal sfinkter tonus kaybı vardır (16,18).

2.1.5.7. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Ankilozan spondilitte proksimal kolon ve terminal ileumda makroskopik ve mikroskopik inflamasyon %60 hastada gösterilmiştir (16,18). Eklem inflamasyonu arttıkça barsak inflamasyonunun klinik olarak sıklıkla eşlik etmesi, her iki hastalığın temel patogenetik mekanizmalarının aynı olduğu tezini desteklemektedir (37).

2.1.6. LABORATUAR BULGULARI

En karakteristik laboratuvar bulgusu eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve akut faz reaktanlarında -özellikle C-reaktif proteinde (CRP)- yükselmedir (18). Hastalık aktivitesi için CRP, ESH'a göre daha iyi bir göstergedir. Ancak uzun etkili ilaçların kısa süreli etkilerini saptamada yetersiz kalabilir (16). Aktif hastalığı olan kişilerin sadece %50-70'inde CRP artar ve ESH yükselir. Bununla birlikte, bu akut faz reaktanlarının seviyelerinin hastalık aktivitesini göstermede sınırlı bir değeri vardır. Çalışmalar hastalık aktivitesinde klinik bulgular (ağrı, sertlik ve uyku bozukluğu) ile CRP ve ESH arasında bir korelasyon eksikliği olduğunu göstermiştir (38).

Trombosit sayısında hafif-orta derecede artış olabilir (16). Hafif normokrom, normositer anemi vakaların %15'inde görülebilir. Serum İgA düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz reaktanları ile koreledir. Romatoid faktör ve antinükleer antikor negatiftir. Serum kompleman düzeyleri normal veya artmıştır. HLA-B27 %90 pozitifdir ve akut üveiti olanlarda bu oran %100'e çıkar. Alkalen fosfataz ve kreatin kinazda hafif artış olabilir ancak hastalık aktivitesi ile uyumlu değildir (16,18).

Ankilozan spondilitli hastalarda göğüs kafesinin mobilitesinin azalması nedeniyle total akciğer volümü ve vital kapasite azalmaktadır. Rezidüel volüm

ve fonksiyonel rezidüel kapasite normaldir ya da hafif artmıştır (30,31).

2.1.7. RADYOLOJİK BULGULAR

Ankilozan spondilitte tipik radyolojik değişiklikler aksiyal iskelette, özellikle de sakroiliak, diskovertebral, apofizyal, kostovertebral ve kostotransvers eklemlerde görülür. Eklem değişiklikleri genellikle simetriktir (4).

Sakroiliak eklemlerde gözlenen subkondral kemiğin kortikal kenarlarında bulanıklaşma, erozyon ve sklerozdur. Erozyon ilerledikçe eklem aralığı genişlemiş görünür, daha sonra fibroz ve kemik ankilozu gelişmesiyle beraber eklemdede daralma oluşur (5). İliak kenarda kırık daha ince olduğu için ilk bulgular iliak kanatta görülür. İlerlediğinde skleroz ve erozyon eklem her iki kenarında olur ve daha sonra kemik füzyonu gelişir. Sakroiliit en erken ve sık görülen radyolojik bulgudur, genellikle bilateraldir (16,18,20).

Günümüzde rutin uygulamada birçok merkezde başlangıç görüntüleme yöntemi konvansiyonel radyografidir (20). Sakroiliit tanısında kullanılan diğer görüntüleme yöntemleri sintigrafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemedir. Bu yöntemlerden sintigrafi yüksek duyarlılığa sahiptir ancak sakroiliit için spesifikliğı oldukça düşüktür (20).

Vertebralarda kareleşme konkav, anterior, superior ve inferior yüzeylerde erozyona bağlı oluşur. Simfizis pubiste skleroz ve düzensizlik ile osteitis pubis olabilir. İskial tuberositelerde erozyon, iliak krista ve proksimal trokanterlerde entesitler görülür. Spinal ligamentlerde ossifikasyon ile intervertebral disklerde köprüleşme ve sindesmofitler oluşur. Simetrik sindesmofitler ile bambu kamışı görünümü meydana gelir (16,18,39).

İmmobilite, lokal sitokin salınımına bağlı oluşur ve minör travma ile spinal kırıklar olabilir. Füzyon olan bölgede ani gelişen ağrı kırığı düşündürür. Grafilerde disk aralığında azalma ve düzensiz dansite artışı ve komşu omurlarda destrüktif lezyon gözlenebilir (5). Periferal eklemlerde de osteopeni ve erozyonlar olabilir (16).

2.1.8. AYIRICI TANI

Ankilozan spondilitin ayırıcı tanısında sakroiliit yapan diğer nedenler akla gelmelidir. Reiter sendromu/reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak

hastalığı, intestinal bypass artriti gibi seronegatif spondiloartropatiler, pyojenik infeksiyonlar, tüberküloz, brusella gibi infeksiyöz sakroiliit nedenleri ekarte edilmelidir. Hiperparatiroidi, parapleji ve sarkoidozun sakroiliite neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Difüz idiyopatik skeletal hiperosteozis (DISH) daha geç başlaması, büyük, geniş ligamentöz ossifikasyonlar bulunması, sakroiliit olmaması ve HLA-B27 ile ilişkisinin bulunmaması ile AS'den ayrılabilir (16).

2.1.9. PROGNOZ

Hastalığın seyri genellikle değişkendir, özellikle erken dönemde spontan remisyon ve alevlenmeler ile seyreder (16). Çeşitli çalışmalar, hastaların çoğunda hastalığın iyi seyirli olduğunu gösterir. Çalışma yeteneği ve fonksiyonel kapasite genellikle iyi korunur. Hastaların %10-20'sinde 20-38 yıl sonra sakatlık gelişebilirken, %80-90'ı tam gün çalışmaya devam eder. Kalça tutulumu varsa ve erken oluşmuş ise kötü prognoz işaretidir. Servikal omurgada tam ankiloz ile kifoz olanlarda sakatlık daha belirgindir. Hastalık nedeniyle mortalite %5'dir; en sık nedenleri servikal kırık ve dislokasyon, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir. Spinal radyoterapi alanlarda artmış malignensi riski vardır (16,18).

2.1.10. TEDAVİ

Ankilozan spondilit, ilerleyici seyir gösteren kronik bir hastalık olduğu için, tedavisinde tek hedef sadece klinik bulguları rahatlatmak değil aynı zamanda ilerlemesini yavaşlatmak ve hatta önlemektir (4). Tedavinin amaçları ağrıyı ve sabah tutukluğunu azaltmak, deformiteyi önlemek ve düzgün postürü, fiziksel kondüsyonu, psikososyal sağlığı korumaktır.

2.1.10.1. Medikal Tedavi

1. Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAID): Ankilozan spondilitte tedavi her şeyden önce ağrı ve sertlik gibi semptomların azalmasına yöneliktir (40). Yapılan birçok çalışmada, AS'li hastalarda NSAID'in inflamatuvar bel ağrısında hızlı ve dramatik bir azalma sağlayabildiği gösterilmiştir. Günümüzde NSAID cevabı AS tanısını doğrulamak için yararlı bir özellik olarak göz önünde bulundurulmaktadır. Bununla birlikte NSAID tedavisinin

kesilmesinden genellikle birkaç gün sonra inflamatuvar semptomlar (eklem ağrısı, şişkinlik ve sertlik) geri döner, yani semptomatik iyileşme gerçekleşmesine rağmen yapısal harabiyet devam etmektedir (6,41). Gastrointestinal yan etkileri de bu ajanların kullanımlarını kısıtlamaktadır. Standart NSAID ile kıyaslandığında (naproksen, diklofenak, ibuprofen vb) selektif cyclooxygenase (COX2) inhibitörlerinin ciddi gastrointestinal yan etkilere daha az yol açtığı gösterilmiştir (42).

2. Hastalığı modifiye edici ilaçlar: İkinci seçenek ilaçlar sadece NSAID'ye cevapsız olgularda değil, aynı zamanda hastada inatçı artiküler tutulum varlığında, hastalığın hızlı ilerlediği ve ciddi evrelere doğru gittiği durumlarda da verilebilir (18,6,41).

Sulfasalazin, metotreksat, altın tuzları, azatioprin, siklosporin gibi ilaçların kronik, ilerleyen AS'li hastalarda etkili olduğu öne sürülmüştür. Çeşitli kontrollü klinik denemeler özellikle erken hastalıkta AS için sulfasalazinin etkili olduğunu göstermiştir. Bazı çalışmalarda spinal semptomlar, periferal artrit düzelme ile akut faz reaktanlarının seviyelerinde düşmeler olduğu gösterilmiştir (18).

3. Kortikosteroidler: Ankilozan spondilitte fizik tedavi ve NSAID bazı olgularda ağrının ve tutukluğun tamamen ortadan kalkmasını sağlayamazlar. Kortikosteroid tedavisi semptomlarda hızlı bir iyileşme sağlayabilir. Ancak bu ilaçların AS'de kullanımı konusunda az sayıda çalışma vardır. Düşük doz oral kullanımının AS'de yararlı olmadığı ve yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmaması gerektiği ileri sürülmektedir. NSAID'ye dirençli vakalarda iv pulse kortikosteroid tedavisinin fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (6).

4. Bifosfonatlar: Osteoklastik kemik rezorpsiyonunun ve gecikmiş tip hipersensitivite inflamasyonunun potent inhibitörüdürler. Kemik dokusunda seçici olarak lokalize olmaları ve inflamasyonu azaltabilmeleri bu ilaçların osteoporoz ve metastatik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmasına neden olmuştur. Bu amaçla en çok kullanılan bifosfonat pamidronattır. Uygun doz, oral tedavinin etkinliği, yapısal hasara etkisi, erken dönem AS'de etkinliği gibi konularda daha çok sayıda çalışmaya gereksinim vardır (6,41).

5. Yeni tedavi seçenekleri: Ankilozan spondilit tedavisi için araştırılan daha yeni ajanlar etanersept ve infliksimab gibi TNF- α inhibitörleri, pirimidin

sentez inhibitörü leflunomid ve interlökin-1 reseptör antagonisti anakinradır. TNF inhibitörlerinin AS'li hastalarda etkili ve güvenli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (18). Anti TNF- α ajanlar olan infliksimab ve etanersept hastalığın spesifik inflamatuvar sürecini hedef alırlar. Plasebo kontrollü çalışmalarda bu ajanlarla tedavi klinik ve laboratuvar parametrelerde hızlı ve anlamlı düzelmeye sağlamıştır. Anti-TNF- α tedavisi kullanan hastalar yan etkiler açısından dikkatle izlenmelidir (6).

2.1.10.2. Fizik Tedavi

Ankilozan spondilitte fizik tedavinin amacı hareket kabiliyetini artırmak, sertlik ve spinal eğriliği azaltmak veya durdurma (41). Fizyoterapi SpA'ların ve özellikle de AS tedavisinin en önemli bileşenidir. Hastaların durumuna göre yüzeysel soğuk-sıcak uygulamaları, derin ısıtıcı ajanlar, analjezik akımlar gibi fizik tedavi ajanları ağrının azaltılmasında, eklem hareket açıklığının artırılmasında ve egzersizlerin yapılmasında yardımcı olur (15). Hastalara verilen düzenli egzersizlerin yanı sıra, Ankilozan spondilitli hastalarda belli aralıklarla özellikle omurgaya yönelik hareket açıklığı egzersizleri, postür ve solunum ekspansiyonunu koruyacak solunum egzersizleri gösterilmelidir (15,21).

2.1.10.3. Cerrahi Tedavi

Ağrı ve immobilité hastaların yaşam aktivitelerini belirgin şekilde etkilemeye başladığında cerrahi tedavi düşünülmelidir. Diz ve kalça problemlerine yönelik artroplastik operasyonlarına gereksinim duyulabilir. Bu tür operasyonların başarısı heterotropik ossifikasyon gelişebildiği için azalabilir. Spinal deformite ve kırıklarda düzeltme amaçlı girişimler yapılmaktadır (11).

2.2. BEHÇET SENDROMU

Behçet sendromu (BS), literatürde Behçet'in üçlü semptom kompleksi, Adamantiadis-Behçet Sendromu, Behçet'in rekürren hastalığı, Morbus Behçet, Behçet Hastalığı gibi değişik isimlerle de adlandırılmaktadır (43).

Behçet sendromu, Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından 1937'de oral

ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır. Sonraki çalışmalar hastalığın bu üç anatomik bölge ile sınırlı kalmayıp sistemik bir seyir göstererek eklemeleri, solunum, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak, ve santral sinir sistemini tutabileceğini ortaya çıkarmıştır. Patognomonik bir laboratuvar bulgusu olmadığından tanı, klinik ölçütlere göre konulmaktadır. Aftöz stomatite ek olarak genital ülserler, göz bulguları (üveit), cilt bulguları ve paterji testi pozitifliğinin herhangi ikisinin bulunması BS tanısı için gerekli ölçütlerdir (44,45,46).

2.2.1. EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK

Behçet sendromu tüm dünyada görülebilir. Ancak çeşitli coğrafik farklılıklar gözlenir (47). En sık tarihi İpek Yolu coğrafyası boyunca yerleşim gösteren Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik grupları etkiler ve genellikle 20-35 yaş arasında başlar (48). Batı Avrupa, Amerika ve Afrika kıtalarında ise oldukça nadirdir (49). En yüksek hastalık insidansı 300/100,000 ile Türkiye'dedir (50).

Önceleri hastalığın erkeklerde daha sık olduğu söylenirken son dönemlerde kadınlarda da hastalığa erkeklere benzer sıklıkta rastlandığı vurgulanmaktadır (49). Behçet sendromu, infantil dönemden yaşlılığa kadar tüm yaşlarda görülebilir (47). Yaş ilerledikçe klinik bulgular gerileme eğilimindedir (49). Puberte öncesi ve 50 yaş sonrasında başlaması enderdir. En sık 2 ve 3. dekadlarda ortaya çıkar. Genç yaşta başlaması ve erkek cinsiyet kötü prognozun habercisidir (51).

Hastalık bulgularının cinse bağlı dağılımına göre; artrit, tromboflebit, folikülit ve göz tutulumu erkeklerde, eritema nodozum ise kadınlarda daha sık görülmektedir. Birinci derece akrabalarda oral aftlar sık görülür ve ailevi vakalar da bildirilmiştir, ama genel olarak sabit bir kalıtım biçimi bulunamamıştır (45,47).

2.2.2. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Behçet sendromunun etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (45,47,50,51). Genel olarak etiyojide viral, bakteriyel, genetik, çevresel, psikolojik, toksik ve immun faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (47). Behçet sendromunda genetik yatkınlık HLA haplotipleri ile yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Türkiye, İngiltere, Kore ve Orta Doğu'da BS ile HLA-B51

arasında anlamlı birliktelik bulunduğu gösterilmiştir. HLA-B51 ayrıca hastalığın şiddeti ile de korelasyon göstermektedir ve pozitifliği kötü prognoz nedenleri arasında bildirilmektedir (45).

Etkilenen hastalardaki ülserasyonlarda viral genomların varlığı veya antikor seviyelerinin artması temeline dayanılarak hastalığın oluşumunda birçok infeksiyöz ajanın (HSV, Hepatit C virüs ve *Streptococcus sanguis*) tetikleyici rol oynadığı düşünülmüştür. Bununla birlikte bu ajanların hiçbirinin BS'nin sebebi olduğu kanıtlanamamıştır (50). HIV taşıyıcılarında da BS geliştiği bildirilmiştir.

Behçet sendromu patogenezinde nitrik oksit de önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre 52 hastanın %40'dan fazlasında nitrik oksit seviyeleri artmıştır (47). Lezyonlardaki ana patolojik özellik vaskülitir (51). Behçet sendromunun patogenezinde rol oynadığı düşünülen HLA-B51, MICA, TNF gibi genler MHC bölgesinde yer almaktadır. Ayrıca MHC bölgesi dışında yer alan IL-1, faktör V, ICAM-1 gibi genlerin de BS patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Behçet sendromunda doğal ve kazanılmış immünitede çok sayıda bozukluk saptanmıştır. Başlıca T hücrelerinin çok çeşitli antijenlere karşı aşırı duyarlılığı patogenezde kritik rol oynamaktadır. Bu aşırı duyarlılığın sebebi T hücrelerindeki sinyal iletimindeki bozukluğa mı, yoksa antijen sunan hücrelerin (APC) disfonksiyonuna mı bağlı olduğu kesin belli değildir. Antijen sunan hücreler ve T hücrelerinden ortama salgılanan sitokin ve kemokinler nötrofil hiperaktivasyonuna yol açarlar. Aktiflenmiş nötrofiller de salgıladıkları bazı sitokinlerle hem kendilerini prime ederler, hem de T helper-1 (Th1) hücrelerini uyarırlar. Antijen sunan hücreler, Th1 lenfositler ve nötrofiller arasındaki bu ilişki BS'de izlenen immün yanıtın temelini oluşturmaktadır (52).

2.2.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

2.2.3.1. ORAL MUKOZA ÜLSERLERİ

Deri ve mukoza belirtileri Behçet sendromunu karakterize eden en önemli bulgulardandır. Hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan belirtilerdir (53). Bir yıl içerisinde en az üç kez yineleme özelliği gösteren oral ülser, tanıda en

önemli kriter olarak kabul edilir (46).

Oral ülserler, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun birçok ülkeden elde ettiği verilere göre hastaların %97-99'unda bulunmaktadır (45-47). Oral mukozanın her yerinde görülebilmekle birlikte sıklık sırasına göre dudak, yanak mukozası, dil, diş eti, yumuşak damak tonsiller ve farenkste görülür (54). Daha fazla sayıda ve daha ağrılı olmalarına ve daha sık nüks etmelerine rağmen, BS'nin oral ülserleri görüntü ve lokalizasyon bakımından klasik aftöz ülserlerden pek ayırt edilemezler. Bu ülserler yüzeyden hafif kabarık, eritemli lezyonlar şeklinde belirir ve 48 saat sonra çeşitli büyüklükte ve sayıda, oval veya yuvarlak ülserlere dönüşürler (55).

Behçet sendromunda minör, majör ve herpetiform olarak üç tip oral ülser gözlenir. Aftöz ülserlerde, oral mukozaya yapılan travmalar, emosyonel stres, hormonal değişiklikler, viral enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları, bakteriyel enfeksiyonlar gibi etkenler nükslere neden olmaktadır (46,56). Rekürren aftöz stomatit ve BS ülserlerinin Varisella Zoster Virüs (VZV) veya CMV reaktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (55).

2.2.3.2. GENİTAL ÜLSERLER

Genital ülserler, vakaların %60-%80'inde meydana gelir (57). Genellikle papülopüstül şeklinde başlar ve hızla ülsere olurlar (46,55). Morfolojik olarak oral ülserlere benzer ancak skar bırakarak iyileşen lezyonlardır. Sıklıkla skrotum ve vulvada görülür; penis, perianal ve vajinal mukozada da görülebilir. Bazen vajinal ülserler ağrısız olabilir ve fark edilmeyebilir, ancak erkeklerde görülen ülserler ağrılı seyreder (48).

Behçet sendromunda genital bölge dışı ülserler de izlenmektedir (inguinal sulkuslar, perianal bölge, rektum, aksiller bölge, kadınlarda meme altı). Genital bölge dışında gelişen ülserlerin çapları daha küçüktür ve daha erken sikatris bırakarak iyileşirler (46,56).

2.2.3.3. DERİ BELİRTİLERİ

Cilt tutulumu hastaların %80'inde görülür. Farklı cilt lezyonları sıklıkla birlikte gözlenir (48,55,57). Eritema nodozum benzeri lezyonlar kadınlarda daha sık gözlenir ve hastaların %50'inde bulunduğu bildirilmiştir (50,55). Hafif

kabarık, hassas, eritemli sertliklerdir (47). Genellikle alt ekstremitelerde oluşur, hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir ve tekrarlama eğilimindedir (48). Histolojik olarak klasik eritema nodozumdan farkı, tıpkı hastalığın diğer deri belirtilerinde olduğu gibi, vaskülit ya da vasküler reaksiyonun temel histopatolojik görünümü oluşturmaktadır (46).

Papülopüstüler lezyonlar: Eritemli zeminde yerleşmiş folikülit veya akneye benzer steril püstüllerle karakterizedir. Papül halinde başlayan lezyonlar 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremit ve yüz bölgesine yerleşirler (45,46). Behçet sendromunda görülen ve bazen komedonlarla birlikte olan akneler, akne vulgaristen gerek klinik gerekse histopatolojik olarak ayırt edilemezler (47).

Yüzeyel tromboflebit: BS'de en sık gözlenen venöz damar tutulum şekli yüzeyel tromboflebittir (%47) (45,46). Hastalarda eritemli, hassas ve lineer bir dizilim gösteren subkutan nodüller şeklinde görülür. Özellikle erkek hastalarda ve daha çok alt ekstremit venlerinde görülmektedir. Biyopside merkezi yerleşimli tromboze venin görülmesi ile yüzeyel tromboflebit tanısı kesin olarak konabilir (45-47,55).

Paterji testi: Minör travma sonrası derinin nonspesifik hiperreaktivitesi olarak tanımlanır (45, 50, 57). Hastanın önkol fleksör yüz derisine 20 Gauge enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanır (45,46). Steril iğne ile cilt delindiği veya cilt içerisine steril serum fizyolojik enjekte edildiği zaman enjeksiyon yerinde 24-48 saat sonra püstül veya 2 mm'den büyük eritematöz steril papül oluşması ile test pozitif kabul edilir (48).

Paterji testinin Türkiye'de hastaların %63'ünde, Avrupa kökenli hastalarda %18 ve Brezilyalı hastalarda %8 gibi oranlarda pozitif olduğu bildirilmiştir (50). Paterji, BS için oldukça spesifiktir, bundan dolayı tanı kriterleri arasında sayılmaktadır (48).

2.2.3.4. GÖZ BULGULARI

En önemli organ tutulumlarından biri olan ve körlüğe kadar götürebilen göz belirtileri değişik popülasyonlar arasında %40-70 arasında görülmektedir. Genellikle BS'nin başlangıcından sonraki 2-3 yıl içinde ortaya çıkar, ancak olguların yaklaşık %20'sinde ilk belirti olarak ortaya çıkabilir (56). Hastalığın

gözdeki doğal seyri, alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Alevlenmeler çoğu kez, bazen ön, bazen de arka üveit ağırlıklı panüveit ve/veya retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkar ve tutulum sıklıkla bilateraldir (45). Posterior üveit ve retinal vaskülit birlikte hastaların %25'inde görme kaybına neden olmaktadır (48). En yaygın semptomlar bulanık görme, gözde ağrı veya fotofobidir (50).

2.2.3.5. EKLEM BULGULARI

Eroziv olmayan, deformite oluşturmeyen artrit BS olgularının yaklaşık %50'sinde görülebilir. Diz, dirsek, el ve ayak bilekleri gibi periferik eklemleri tutan, atak sırasında daha çok gözlenen geçici artrit veya artralji şeklindedir (45-48,56,57).

Artrit geliştiği zaman eklemden ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı olmasına rağmen kızarıklığa pek rastlanmaz. Artrit semptomları, sıklıkla monoartrit şeklinde olmakla birlikte, oligoartiküler tutulum da olabilir (45). Eklem ponksiyonu ile elde edilen sıvı genellikle inflamatuvar özelliktedir ve müsin pıhtı testi pozitifdir. Artrit birkaç haftada kendiliğinden geçer ve deformite bırakmaz (48,57).

2.2.3.6. NÖROLOJİK BULGULAR

Görülme sıklığı, %5 ile %20 arasında değişmektedir ve ortalama 5 yıl sonra ortaya çıkar. Özellikle üçüncü on yıl içinde ve genç erkek hastalarda görülür (58). En yaygın belirti meningo-ensefalitdir (59). Kafa içi basınç artışı, konvülsiyon, hemiparezi, hemipleji, kafa çifti tutulumu, kişilik değişiklikleri, duyuşsal değişiklikler ve ekstrapiramidal bulgular olabilir. Periferik sinir tutulumu nadirdir (51). Nörolojik tutulum olması kötü prognoz göstergesidir, çünkü ilerleyici ve tekrarlayıcıdır (47). Yüksek morbidite riski taşır, mortalite oranı %5-10 civarındadır (48). Behçet hastalarının %50'sinde migren benzeri baş ağrıları, %86'sında aynı zamanda psikosomatik hastalık ve depresyon gözlenmektedir (45).

2.2.3.7. GASTROİNTESTİNAL TUTULUM

Gastrointestinal tutulum hem ülkemizde hem de diğer Avrupa ülkelerinde %1'den az görülür (60). Ağızdan anüse kadar herhangi bir bölgede aftlar ve

ülserli lezyon ana özelliğidir (51). Karın ağrısı, distansiyon, diyare, kanama, nadiren malabsorbsiyon ve delinmeye neden olabilir (51,61). Gastrointestinal tutulum en sık ileoçekal bölgede gözlenir; ancak bazen özefagus, transvers kolon ve çıkan kolon da etkilenebilir (61). Gastrointestinal sistem perforasyonu ve kanamaları BS'deki mortalite nedenlerindedir (47).

2.2.3.8. DAMAR TUTULUMU

Behçet sendromunda her çaptaki arter ve venler tutulabilir (62). Damar tutulumu BS'nin özellikle genç erkeklerde gözlenen ve olgunun prognozunu belirleyen önemli bir belirtisidir. Venöz tutulum, arteriyel tutulumdan çok daha siktir ve trombozla sonuçlanır. Behçet sendromunda venöz tromboz riski, sağlıklı kontrollere göre 14 kat fazladır. Venöz sistem tutulumu, değişik serilerde %6.3 ile %23 arasında değişen sıklıklarda verilmektedir (43). En sık görülen yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozudur, bunları vena kava inferior ve suprahepatik venlerin tutulumu izler (62). Damar tutulumu hastalığın ilk beş yılı içinde ortaya çıkar. Özellikle bacaklarda uzun süren tromboflebitler sonucu ülserler ve staz dermatiti gelişebilir. Süperior, inferior vena kava ve hepatik ven trombozu ile Budd-Chiari sendromu da meydana gelebilir ve kötü prognozla birlikte (45,56,63).

Venöz tutulumu göre daha seyrek olmakla birlikte, hastalık arterleri de tutabilir ve daha ciddi sonuçlar doğurur. En sık aorta, daha sonra sırası ile pulmoner arterler, femoral, popliteal, subklavian ve karotis arterleri tutulur. Erkeklerde daha sık ve daha şiddetli görülür (56). Behçet sendromunda en sık görülen arteriyel tutulum anevrizma olup bunu arteriyel tıkanıklar izler (62). Anevrizmalar patlayarak ölüme neden olabilirler. Hemoptizi ile kendini gösteren ve öldürücü olabilen bir başka arter tutulumu ise pulmoner arter anevrizmasıdır (45).

2.2.3.9. DİĞER BELİRTİLER

Behçet sendromunda böbrek tutulumu, minimal değişiklik hastalığından proliferatif glomerülonefrit ve hızlı ilerleyen yarımay glomerülonefritine kadar değişen bir profil sergileyebilir. Glomerülonefrit olgularının bazılarının patogeneğinde immun kompleks depolanması sorumludur. Daha seyrek olarak,

epididimit, orşit, pulmoner fibrozis, amiloidoz, pankreatit, ateş, fazla terleme, bölgesel lenfadenopati görülebilir (45).

2.2.4. HİSTOPATOLOJİ

Behçet sendromunda genel olarak vaskülit ve tromboza ait bulgular vardır (47). Gözlenen esas histopatolojik bulgular, lenfomononükleer hücrelerden oluşan perivasküler infiltrasyon, küçük damarlarda parsiyel obliterasyona yol açan endotel hücre proliferasyonu, ve fibrinoid dejenerasyondur (56). Son yıllarda yapılan klinikopatolojik analizlerde baskın histopatolojik bulgunun nötrofilik vasküler reaksiyon olduğu doğrulanmıştır. Bu histopatolojik bulgular BS'nin patogenezinde yer alan immun kompleks aracılı vaskülit teorisini vurgulamaktadır (45).

2.2.5. TANI

Patognomonik laboratuvar testlerinin veya histolojik bulguların yokluğu BS'nin tanısının klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirir. Bugüne kadar çeşitli grupların tanı kriterleri kullanılmıştır. Son olarak 1991 yılında Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri tanımlanmış ve günümüzde geniş şekilde kabul görmüştür. Behçet sendromunun tanısında kullanılan uluslar arası kriterler Tablo 2'de gösterilmiştir (45).

Tablo 2. Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Sendromu tanı kriterleri (1991)

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

Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre BS tanısı koyabilmek için hastada tekrarlayan oral ülsere ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir (43,45,48,51,63). Behçet sendromu tanısı konmadan önce inflamatuvar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, Reiter's sendromu ve herpetik infeksiyonlar dışlanmalıdır (45).

2.2.6. LABORATUVAR BULGULARI

Behçet sendromunun tanısında spesifik bir laboratuvar testi mevcut değildir, bu nedenle tanı halen klinik bulgulara dayanmaktadır (50,64). Bununla birlikte klinik pratikte Behçet hastaları irdelenirken, hastalığa bağlı organ tutulumlarının saptanması, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların dışlanması, veya hastaların takibinde ilaç toksisitelerinin belirlenebilmesi amacı ile laboratuvar tetkiklerinin yapılması kaçınılmaz olmaktadır (64).

Hastaların yaklaşık %15'inde kronik hastalık anemisi ve lökositoz görülür. Eritrosit sedimentasyon hızında artış ve CRP yüksekliği gözlenirse de hastalık aktivitesi ile doğrudan korelasyon göstermez. Bu parametreler aktif orogenital, göz ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumuna rağmen normal olabilir. Serum immünglobulinlerinde ve C9 daha belirgin olmak üzere, serum komplemanlarında artış gözlenebilir. Romatoid faktör ve antinükleer antikolar negatiftir. HLA tiplendirmesi, HLA-B51'in düşük sensitivitesinden dolayı yararlı değildir (48).

2.2.7. TEDAVİ

Etiyoloji tam olarak bilinmediğinden, hastalığa özgü bir tedavi rejimi yoktur. Tedavide birçok etiyolojik hipoteze yönelik değişik ilaçlar denenmiş, fakat bu tedavilerden oldukça farklı, birbiriyle uyumlu olmayan sonuçlar alınmıştır. Hastalığın değişken doğal seyri, çalışmalarda hasta seçiminin homojen olmaması, hasta sayısının az, tedavi süresinin uzun olması, yapılan çalışmaların açık ve kontrolsüz olması gibi faktörler sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (45).

Tedavide semptomların giderilmesi ve kalıcı yapısal hasar oluşmadan önce inflamasyonun baskılanması amaçlanır (65). Tedavi, klinik prezentasyona, yani tutulan organlara ve tutulum şiddetine göre belirlenir ve çoğu zaman

kombinasyon tedavisi tercih edilir. Ancak hayatı tehdit edici SSS ve büyük damar tutulumu olan olgularda konvansiyonel tedaviler ile her zaman yüz güldürücü sonuçlar alınamamaktadır (48).

2.2.7.1. LOKAL TEDAVİ

Mukokutanöz belirtileri olan olgularda, oral aft için günde 2-3 kez topikal antiseptik ve antienflamatuar ağız gargaraları (%1-2 klorheksidin), topikal kortikosteroid (triamsinolon asetonid pomad), topikal anestetikler (%2-5 lidokain) veya tetrasiklinli ağız gargaraları kullanabilir. Son zamanlarda topikal sukralfat süspansiyonu ile oral ve genital ülserasyonda iyi sonuçlar bildirilmiştir (56). Genital lezyonlarda da lokal kortikosteroid ve antibakteriel uygulamalar başarılıdır (47).

2.2.7.2. SİSTEMİK TEDAVİ

Kortikosteroidler: BS'nin mukokütanöz, oftalmik, nörolojik tutulum ve ilerleyici tromboflebit gibi klinik bulgularında kortikosteroidler uzun süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, akut alevlenmeler üzerinde etkili iken, hastalığın ilerlemesinin kontrolünde etkili olduklarına dair bir veri yoktur (45). Göz tutulumu, retinal tutulum olmayıp sadece hafif panüveit şeklinde olduğunda, tek başına lokal kortikosteroidler, akut optik nörit, maküler ödem ve retinal vaskülit ataklarında ise lokal ve sistemik steroidler kullanılır (65). Eklem tutulumu olan BS'de intraartiküler steroid enjeksiyonu kullanılabilir (56).

Kolşisin: Nötrofil göçünü engelleyerek antienflamatuar etki gösterir (45). Kolşisinin (1-2mg/gün), oral aftlar, genital ülserler ve eritema nodozum da yararı gösterilmiştir (51). Behçet hastalığında oldukça sık ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (47). Behçet hastalarında yapılan kontrollü bir çalışmada, kolşisin, eritema nodozum ve artralji tedavisinde etkili bulunurken göz hastalığına, orogenital ülserasyon veya sinovite etkili bulunmamıştır (45).

Siklosporin: Şiddetli BS'nin tedavisinde başlıca dayanaktır (45). Göz tutulumuna en çabuk etki edecek ilacın siklosporin olduğu kesinlik kazanmıştır. Mukokutanöz bulgulara, işitme kaybına, tromboflebit ve sistemik semptomlara etkili olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem kullanımı özellikle hipertansiyon ve böbrek yetmezliği yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Siklosporin BS'de nörolojik

tutulunun gelişimini hızlandırabilir; bu yüzden SSS tutulumu olan hastalarda siklosporin kullanımından kaçınılmalıdır (47).

Talidomid: Özellikle dirençli oral ve genital ülserlerde yararı olan ancak teratojenik olması ve nöropati yapması nedeni ile kullanımı sınırlanan bir ilaçtır (51).

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

Azatiyoprin: Tek başına veya diğer immünsüpresiflerle birlikte hastalığı iyileştirici önemli bir ajandır (45). Özellikle retinal vaskülitte, prednizolon ile kombine olarak 1-2 mg/kg dozunda etkilidir (56). Plasebo ile kıyaslandığında, azatiyoprinle erken tedavinin, BS'nin uzun dönem prognozuna da olumlu etkisi vardır (45). Ağır mukokütanöz ve eklem bulgularının varlığında da kullanılabilir (65).

İnterferon (IFN): Antiviral, immünmodülatör, antiproliferatif ve antitümoral özellikleri olan interferonlar BS'nin tedavisinde de kullanılmıştır (45). Birçok hastalıkta olduğu gibi BS'de de IFN tedavisi göz, mukokütanöz ve artrit gibi belirtilerde yararlı bulunmuştur (51). Subkutan IFN ile (haftada 3 kez 3-12 milyon ünite) aft, püstüller vaskülit ve artritte belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (45).

Kombine tedaviler: Behçet sendromunun seyri esnasında kombine tedavilerin yeri önemlidir. Bu tip tedaviler çoğunlukla kortikosteroid-immünsüpresif veya kortikosteroid-siklosporin kombinasyonu şeklinde olabileceği gibi, kortikosteroid-antikoagülan kombinasyonu şeklinde de uygulanabilir. Kombine tedaviler en çok sırası ile SSS tutulumu, oküler tutulum, vasküler tutulum, eklem tutulumu ve daha az olarak da mukokütanöz tutulumda uygulanmaktadır.

2.2.7.3. CERRAHİ TEDAVİ

Behçet sendromunda cerrahi girişim en çok vasküler tutulumda, sonra gastrointestinal tutulumda, daha az olarak da göz tutulumu sonucu katarakt gelişen olgularda yapılmaktadır (56).

Gastrointestinal perforasyon, enterokutanöz fistül oluşumu, spontan arteriyel anevrizma oluşumu, büyük damarlarda trombotik tıkanma ve kardiyak tutulum gibi ağır vakalarda, tek tedavi seçeneği cerrahi müdahale olabilir (45).

2.2.8. PROGNOZ

Behçet sendromu, nüksler ve remisyonlarla seyreden bir tablodur (56). Ne nükslerin ne de remisyonların süresi önceden kestirilemez (45,47). Hastalık erkeklerde her türlü organ tutulumu ve mortalite açısından ağır seyretmektedir. Genç erkekler hastalığı en ağır yaşayan grubu oluşturmaktadır (66). Genellikle oral aft, genital ülser ya da göz tutulumu ilk ortaya çıkan lezyonlar iken, SSS ve vasküler tutulum daha geç dönemlerde gelişir (48). İleri yaşlarda remisyonlar uzar, nüksün şiddeti de azalır (47).

Göz tutulumu, hastalığın en önemli morbidite sebebidir ve genellikle hastalıkla beraber başlar. Damar tutulumu, hastalığın en önemli mortalite sebeplerindendir. Çoğunlukla alt ekstremitelerde venöz tromboz şeklinde ve hastalığın başlangıcında ortaya çıkar. Böyle hastalarda başlangıçtan 5-7 sene sonra vena kava trombozu ya da aorta, pulmoner veya periferik arterlerde anevrizma ortaya çıkabilir. Nörolojik tutulum mortalite ve fonksiyon kaybına sebep olur. Mukokütanöz bulgular zaman geçtikçe daha az sıklıkla görülmektedirler. Behçet sendromunun erkeklerdeki ölümcüllük hızı, 10 yılda %9, 20 yılda %14 civarında seyretmektedir (66). SSS tutulumu ve GİS tutulumu sonrası gelişen barsak perforasyonu veya vasküler tutulumla bağlı büyük arter rüptürü ortaya çıkmazsa yaşam süresi genellikle iyidir (48). Behçet sendromunda tedavinin, hastalığın gidişini olumlu olarak etkilediğini gösteren çeşitli çalışmalar vardır (56).

2.3. HERPES VİRUSLAR

Herpesvirüs ailesi, DNA genomuna sahip zarflı virüslardan oluşan geniş bir ailedir. Çift iplikli DNA genomu lineer yapıdadır. Viral genomu 162 kapsomerden

oluşan, 100 nm çapında bir kapsid çevrelemektedir (67). Nükleokapsidin etrafında ise konak hücre nükleus membranından kazanılan zarf bulunur. Zarflı virus 120-200 nm çapındadır. Zarf üzerinde poliaminler, lipidler ve glikoproteinler bulunmaktadır. Bu glikoproteinler antijenik yapıda olup, konakta immun yanıt oluşturmakta ve her virusa ayırt edici özellik kazandırmaktadır. Kapsid ile zarf arasında, amorf yapıda bazen asimetrik yerleşimli tegument denilen bir bölüm vardır (68).

Herpesvirüs ailesi içinde farklı hayvan türlerini infekte edebilen yaklaşık 100 dolayında virüs bulunur. Ancak, insanlarda infeksiyon oluşturma yönünden önemi olanların sayısı sekizdir. İnsan herpes virusları; alfa herpes viruslar (HSV-1, HSV-2, VZV), beta herpes viruslar (CMV, HHV-6, HHV-7) ve gamma herpes viruslar (EBV, HHV-8) şeklinde sınıflandırılmaktadır (69).

Alphaherpesviridae alt ailesinde kısa üreme siklusuna sahip, konak hücrede belirgin hasara yol açan ve konak organizmasında pek çok dokuda üreme yeteneği olan viruslar bulunmaktadır.

Betaherpesviridae alt ailesinde bulunan viruslar, alfa herpesviruslardan farklı olarak, yavaş üreyen, üremeleri sırasında hücreleri büyüten ve sınırlı konak spektrumuna sahip viruslardır. Tükürük bezlerinde ve böbreklerde latent olarak kaldıkları düşünülmektedir. Betaherpesvirusların immünsüpresif etkileri olduğu belirtilmektedir. Klinik çalışmalarda betaherpesvirus infeksiyonlarının bakteriyel ve fungal diğer infeksiyonların gelişme riskini ve şiddetini artırdığı gözlenmiştir, ayrıca graft rejeksiyonuna da neden oldukları düşünülmektedir. Betaherpesviruslar HIV-1 ve HCV ile de etkileşimde bulunmakta ve bu hastalıkların patogenezi etkilemektedirler.

Gammaherpesviridae alt ailesinde ise lenfoid hücreleri infekte eden ve bu hücrelerde latent olarak kalan EBV bulunmaktadır. Kaposi sarkomu-ilişkili virus olarak da bilinen HHV-8 de bu alt gruptadır. Aynı grubun üyeleri arasında ortak antijenik özellikler bulunabilmektedir.

Herpes Simpleks Virus Tip 1 ve Tip 2, genomları arasında %50-70 homoloji olması nedeni ile ortak antijenlere sahiptirler. Ayrıca HHV-6 ve HHV-7 arasında da az sayıda çapraz reaksiyon veren epitoplardan tanımlanmıştır (68).

Herpesvirusların replikasyonu iyi düzenlenmiş çok basamaklı bir süreçtir

(67). Herpesviruslar zarf glikoproteinleri ile konak hücre yüzeyinde glikozaminoglikanlara (heparan sülfat vb) tutunurlar ve füzyon yolu ile hücre içine girerler. Kapsid soyulduktan sonra viral DNA konak hücre nükleusuna giderek, burada virusa özgü sentez basamaklarını yönetir. Viral DNA sentezi ve virusun olgunlaşması konak hücre nükleusunda olmaktadır (68).

İnfeksiyondan kısa bir süre sonra çok erken genler transkripte edilir ve alfa proteinler sentezlenir. Bu proteinler erken gen grubunun transkripsiyonuna, dolayısıyla ikinci ve daha büyük bir protein sentez dalgasına yol açarlar ve viral DNA sentezi için gerekli olan beta proteinler sentezlenir ve viral DNA replikasyonu başlar (67,68). Herpesvirus erken proteinleri genom replikasyonunu destekler. Timidin kinaz ve DNA polimeraz bunların en iyi bilinenleridir (67).

Viral DNA dönen halka mekanizmasıyla replike olur ve çok sayıda viral DNA'lar oluşur. DNA replikasyonundan sonra esas olarak virusun yapısal proteinlerini oluşturan geç genler eksprese edilerek gama proteinler sentezlenir (67,68). Alfa ve beta proteinlerin çoğu ya enzimdir ya da DNA bağlayan proteinlerdir. Gama proteinlerin çoğu ise, kapsid ve zarf glikoproteinleri gibi, yapısal komponentlerdir (68). Yeni sentezlenen viral DNA'lar, özgül terminal bölgelerinden kesilerek yeni oluşmuş nükleokapsitin içinde paketlenir (67). Nükleokapsid nükleer membrandan tomurcuklanarak zarf alır ve tübül yapıya da vezikül içinde plazma membranına taşınıp, ekstraselüler alana ulaşır.

Herpesvirusların en önemli özellikleri latent infeksiyonlara neden olmalarıdır. Latent infeksiyonlar immünyetmezlik durumlarında reaktivasyonlara yol açmakta, reaktivasyonlar primer infeksiyonlardan oldukça farklı klinik tablolara ve ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (68).

2.3.1. HERPES SİMPEKS VİRUS

2.3.1.1. YAPI

Herpes Simpleks Virus Tip-1 (HSV-1) ve Herpes Simpleks Virus Tip-2 (HSV-2) *Herpesviridae* ailesinde yer alan *Alphaherpesviridae* alt ailesinde bulunurlar. Büyüklükleri 120-250 nm arasında değişen, lineer çift sarmallı DNA genomuna sahip, kapsidi ikozahedral (100 nm) olan zarflı viruslardır. Tegument

denen zarf ve kapsid arasındaki bölgede viral proteinler ve enzimler bulunur. Replikasyon nükleusda gerçekleşir. Lipid içeren zarfı nükleer membrandan tomurcuklanma yoluyla kazanır (70).

Tip-1 ve tip-2 Herpes simpleks viruslar pek çok serolojik ve genetik özellik bakımından birbirinden farklıdırlar (69). Bununla birlikte genom organizasyonları benzerdir ve %50-70 oranında sekans homolojisi gösterirler. HSV-1 ve HSV-2'de tipe özgü spesifik antijenlerin yanısıra, çapraz reaksiyona neden olan antijenler de bulunmaktadır. Virus zarfının yapısında bulunan bu antijenler glikoprotein yapıdadırlar.

Herpes simpleks virus dış ortama dayanıksızdır. Eksi 70°C'de aylarca yaşayabilir, fakat sıvı ortamda 4°C'de 48 saat canlı kalabilir. Kuruluğa, eter, fenol ve formaline duyarlıdır (71).

2.3.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Herpes simpleks virüslerinin (HSV 1-2) tek doğal kaynağı insandır ve insanlar arasında çok yaygın olarak bulunurlar (72). İnfeksiyon kaynağı genellikle semptomatik herpetik lezyonu olan hastalar veya tükürüklerinde virus taşıyan asemptomatik (%1-5) kişilerdir. Erişkinlerin %70-100'ü HSV-1 antikörlerine sahiptir, HSV-2 antikör oranı ise %20-65 arasındadır (70).

2.3.1.3. PATOGENEZ

Etkenin bulaşmasında herhangi bir hayvan vektör veya rezervuar rol oynamaz; tek doğal kaynak insandır. Bulaş, virüs içeren doku veya oral ve genital salgılarla yakın temas sonucu gerçekleşir. İnfeksiyonun başlayabilmesi için virusun mukozalarla ya da hasarlanmış deriyle karşılaşması gerekir (69). Bir bölgeden diğer bölgeye otoinokülasyon yolu ile de bulaş olabilir. Primer infeksiyonun inkübasyon süresi 2-11 gündür. Virüs atılımı birkaç hafta sürebilir. Rekürren infeksiyonlarda virüs atılım süresi daha kısadır. Yorgunluk, stres, menstruasyon dönemi, ateş, travma, güneşe veya soğuğa maruz kalma gibi çeşitli nonspesifik faktörler sıklıkla rekürrensi başlatırlar.

Herpes simpleks virus sitolitik infeksiyonlara neden olduğu için, infekte hücrelerde inflamatuvar yanıtla birlikte nekroz görülmektedir. Primer ve rekürren infeksiyonlarda benzer değişiklikler olur, ancak lezyonların şiddetleri farklıdır

(70). Epidermis ve dermise inokule olan virüs, bu alanlarda klinik tablolara neden olduktan sonra sinir uçlarına yerleşir. Bunlar bazı nöronal hücrelerde latent halde bulunmaktadırlar (73). Herpes Simpleks Virus Tip-1 infeksiyonu sebebiyle genellikle trigeminal gangliyonlar infekte olmasına rağmen, inferior ve süperior servikal gangliyonlar gibi diğer bölgelerde de bulunabilir. Herpes Simpleks Virus Tip-2 infeksiyonları çoğunlukla sakral gangliyonları etkiler (69).

Latentlik ve nörovirülans, bu virüslerin önemli ve benzersiz özellikleridir (72). Virüs, nöronal aksonlar yolu ile duyusal gangliyonlara ulaşır. Reaktivasyon sırasında duyusal sinirler yolu ile kutanöz bölgeye geri gelir ve tekrar epitelyum hücrelerini infekte eder (68). Virüsün hangi tetik mekanizmalarla reaktivasyon kazandığı bilinmemektedir. Herpes Simpleks Virus infeksiyonunun klinik gidişi, tutulan anatomik bölge, kişinin yaşı ve bağışıklık durumu ile ilişkilidir (73).

Herpes simpleks virus infeksiyonlarında nükleusun amitotik bölünmesi ile çok çekirdekli dev hücreler oluşur. İçlerinde, yeni sentezlenen DNA kitlelerinin oluşturduğu Cowdry tip A adlı intranükleer inklüzyon cisimcikleri gözlenir (71). Herpes simpleks virus infeksiyonlarında karakteristik histopatolojik değişiklikler; hücrelerde balonlaşma, intranükleer inklüzyon cisimleri (Cowdry tip A), kromatin azalması ve çok çekirdekli dev hücrelerin oluşumudur (68). Virusun yayılımında antikör düzeyleri bir kriter olmayıp, daha çok hücreden hücreye füzyon yoluyla yayılım gözlenir. Ayrıca antikora bağlı sitotoksiste, infekte hücrelerin yok edilmesinde önemlidir (71).

2.3.1.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Herpes simpleks virüsler asemptomatik tablodan yaygın hastalığa kadar değişen klinik sendromlara neden olur (68). Bu virüs grubundaki her iki viral subtip (HSV-1, HSV-2), genital ve ora-fasiyal infeksiyonlara neden olabilir.

Herpes Simpleks Virus Tip-1 genellikle genital olmayan bölgeleri, ağız, dudak, deri ve beyni tutar, ağız salgılarıyla bulaşır. Herpes Simpleks Virus Tip-2 ise genital bölgelerde, deride infeksiyonlara sebep olur ve seksüel olarak bulaşır (74).

Primer HSV-1 infeksiyonlarının en sık görülen klinik belirtileri gingivostomatit ve farenjit iken, reaktif HSV-1 infeksiyonunun en sık klinik belirtisi rekürren herpes labialistir. Gingivostomatit ve farenjit en sık çocuk ve

genç erişkinlerde görülür. Lezyonlar sert ve yumuşak damak, gingiva, dil ve dudakta görülebilir (69). Lezyonlar eritematöz tabanda vezikülden yüzeysel ülserasyonlara kadar değişir. Döküntülere submandibuler lenfadenopati ve ateş eşlik eder. Hastalık 2-3 hafta sürebilir (70). Erken lezyonların %85-90'ından virus izole edilebilir (68).

Herpes labialis ağız ve dudak çevresinde veziküller ile karakterizedir (70). Yanma, sızlama, kaşıntı gibi prodromal semptomlar vakaların %60-75'inde kendini gösterir (68). Karakteristik veziküler safha 48 saatten az sürer, 3-4 gün içinde ülseratif ve kabuklanma safhasına ilerler. Aynı dönem içinde ağrı hızla azalır ve iyileşme genellikle 8-10 gün içinde tamamlanır. Rekürren infeksiyonda sistemik hastalık genellikle bulunmaz (70).

Primer herpetik göz infeksiyonları esas olarak infantlarda ve adölesanlarda görülür. Herpetik keratit hemen daima HSV-1 ile oluşmaktadır. Rekürren HSV keratiti görme bozukluğu ile sonuçlanabilir (68).

Ekzama herpetikum, ekzeması olan hastalarda HSV ile infeksiyon sonucu yaygın herpes lezyonları ile karakterizedir (70).

Primer genital HSV infeksiyonlarının %80-90'ı HSV-2 ile oluşmaktadır. Klinik tablo oral infeksiyonlar ile benzerdir (68). Primer genital herpes ateş, baş ağrısı, halsizlik ve miyalji ile karakterizedir. Genital bölgede ağrı, kaşıntı, dizüri, vajinal ve üretral akıntı ve ağrılı inguinal lenfadenopati predominant lokal semptomlardır (69). Primer infeksiyonlar genellikle daha şiddetlidir ve sistemik semptomlar eşlik eder, virus atılımı da genellikle daha uzun sürer (8-11 gün).

Rekürren genital infeksiyon tablosu da oral infeksiyon tablosu ile benzerdir. Hastaların çoğunda prodromal semptomlar görülür. Virus atılımı ve ağrı ilk iki günde maksimum düzeydedir ve lezyonlar daha kısa sürede iyileşir. Kadın genital infeksiyonunun ciddi bir sonucu virusun yenidoğana geçmesidir. Annenin HSV-2'yi gebeliğin ilk üç ayında alması durumunda semptomatik neonatal infeksiyon daha sık görülür. Maternal antikor varlığı neonatal infeksiyon riskini azaltmaktadır (68).

Herpes simpleks virüsleri, SSS'de menenjit, meningoensefalit ve ensefalite de neden olabilir. Ölümcül gidişli sporadik ensefalitler arasında herpes virüslerine bağlı ensefalitler ilk sıradadır. Örneğin Amerika Birleşik

Devletleri'nde görülen 20.000 viral ansefalit olgusunun %20-30'unun herpes virüslerine bağlı olduğu bildirilmektedir (72).

Herpes simpleks virüsler bazen, özellikle ilk infeksiyonlarda, ağır stomatit, körlüğe kadar gidebilen keratokonjunktivit, ölümcül meningoansefalitler ve yenidoğan infeksiyonları gibi çok farklı ve ağır klinik tablolara neden olabilirler (72).

Jeneralize veya yaygın HSV infeksiyonu, malignitesi olanlarda, organ transplant alıcılarında, immün yetmezliği olan hastalarda görülebilir. Virus karaciğer gibi viseral organlara yayılabilir. Bu şekilde yaygın hastalık tablosu sıklıkla fatal seyretmektedir (68).

Herpes simpleks virüsleri, ilk infeksiyonu takiben konağın vücudunda latent olarak kalma özelliğine sahiptir. Daha sonra virüsün reaktivasyonu, nüks eden infeksiyonlara neden olur. Reaktivasyon tüm hayat boyunca arasıra bazen de sık olarak görülür (74).

2.3.1.5. TANI

Klinik ve laboratuvar kriterlerinin her ikisi de HSV infeksiyonun tanısını saptamada yardımcıdır. Eritematöz bir tabanda karakteristik multipl veziküler lezyonların varlığında klinik tanı yapılabilir (69), ancak özellikle immün yetmezlikli konaklarda klinik tanı yeterli değildir.

Herpes simpleks virus izolasyonu, veziküler sıvı, lezyon kazıntıları, boğaz sürüntüleri, konjunktiva kazıntısı, doku (akciğer, beyin, karaciğer) ve beyin omurilik sıvısından (BOS) yapılabilir (68). Lezyonların tabanından alınan kazıntıların Wright, Giemsa (Tzanck yayması) veya Papanicolaou gibi boyalarla boyanması HSV infeksiyonunun karakteristik dev hücrelerinin veya intranükleer inklüzyonlarının görülmesini sağlar (69). Tzanck yayması hızlı ve kolay bir yöntemdir, ancak duyarlılığı düşüktür ve HSV ile VZV'nin ayrımı yapılamamaktadır. Ayrıca örneklerde elektron mikroskobu ile virüs partikülleri araştırılabilir (70).

Herpes simpleks virus infeksiyonu en iyi virüsün hücre kültüründe izolasyonu veya lezyon kazıntılarında HSV antijenleri ya da DNA'sının gösterilmesi ile doğrulanır.

Herpes simpleks viruslar çeşitli hücre kültürlerinde 48-96 saat içinde

üreyerek sitopatik etkiye sebep olur (69). Hücreler büyür, balonlaşır, sinsitya ve çok nükleuslu dev hücreler oluşturur (68). İzole edilen virüslerin tiplerinin saptanması için floresan ile işaretli monoklonal antikolar kullanılır. Son zamanlarda çeşitli hastalıklarda çok küçük miktarlardaki DNA'yı saptama olanağı sağlayan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi, HSV infeksiyonlarında da kullanım alanı bulmuştur (74).

Günümüzde akut infeksiyon tanısında klinik örneklerde HSV antijen tespiti için ELISA ve IgM antikor cevabının tespiti için indirekt immün floresan antikor testi (IFA) kullanılmaktadır. IgG antikorları geçirilmiş infeksiyonun göstergesidir (70).

2.3.1.6. TEDAVİ

Herpes simpleks virus infeksiyonunun tedavisi için topikal veya oral asiklovir kullanılabilir (70). Mukokütanöz ve viseral HSV infeksiyonları için asiklovir ve onun ilgili bileşenleri famsiklovir ve valasiklovir tedavinin ana dayanağını oluşturur. Göz infeksiyonlarında topikal kullanım için çeşitli antiviral ajanlar mevcuttur; bunlar triflorotimidin, idoksiüridin, topikal vidarabin, sidofovir vb ilaçlardır. Herpes simpleks virus ensefaliti ve neonatal herpes için ise tedavide ilk seçenek intravenöz asiklovirdir.

Antiviral aktivite için asiklovirin hücre içinde viral timidin kinaz ile fosforile edilmesi gereklidir (68,69). Dirençli suşlar, immün yetmezliği olan organ transplant alıcılarında ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında görülebilir (68).

2.3.2. EPSTEIN-BARR VİRUS

2.3.2.1. ETİYOLOJİ

Epstein-Barr virusu (EBV), dünyanın her yerinde bulunabilen ve litik veya latent infeksiyonlarının yanında infekte ettiği hücreleri transforme eden bir insan herpes virusudur. Epstein-Barr virusunun infeksiyöz mononükleoz (IM), Burkitt lenfoma ve nazofaringiyal karsinomanın etiyojisinden sorumlu olduğu serolojik ve nükleik asit hibridizasyon yöntemleriyle gösterilmiştir (75). Epstein-Barr

virüsü, üyesi olduğu *Herpesviridae* ailesinin karakteristik morfolojik özelliklerini taşır. Elektron mikroskopisi ile tekli viryonlar 180-200 nm çapında ve kompleks zarf ile çevrili, hegzagonal nükleokapsid görünümündedir. Nükleokapsidler 100 nm çapındadır ve herpes virüslerinde görülen 5:3:2 simetrik kapsomer dizilimini gösterir (76).

Virusun en önemli antijeni viral kapsid antijenidir (VCA) ve tanı testlerinde sıklıkla kullanılır. Ayrıca, viral DNA sentezinden önce beliren erken antijen (EA) ve nükleusta kromozoma bağlı olarak bulunan nükleer antijen (EBNA) de bazı durumlarda tanı testlerinde kullanılır. Diğer iki antijen, lenfosit belirleyici membran antijeni ve viral membran antijenidir. Nötralizan etki viral membran antijenine yöneliktir (68).

2.3.2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Epstein-Barr virusunun doğal konağı insandır ve EBV'ye karşı oluşan antikolar çalışılan bütün popülasyonlarda tespit edilmiştir. Birçok çalışma cinsiyet açısından bir farklılık göstermemiştir. Tropikal bölgelerde antikolar, endüstrileşmiş bölgelere göre daha erken yaşlarda oluşmakta, yetişkinlik dönemine kadar popülasyonların çoğunda (%90-95) tespit edilmektedir.

Latent dönemde EBV'nin iki ayrı suşu tespit edilmiştir. Bu suşlar tip 1 (A) ve tip 2 (B) serolojik olarak tespit edilemez, fakat sitotoksik T hücreler tarafından identifiye edilen tek bir epitopyu bu iki suş da yapar. Epstein-Barr virusunun bu iki suşunun coğrafik dağılımında bir farklılık gözlenmemiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'de EBV serokonversiyonu popülasyonun %50'sinde beş yaşından önce oluşmaktadır. Yaşamın 2. dekatında bu oran daha da artmaktadır. Düşük sosyo-ekonomik düzeyli toplumlarda EBV antikör prevalansı daha yüksektir (76). Önceden infekte olmuş erişkinlerin %15'inde virus herhangi bir zamanda pozitifdir (68). Klinik iyileşmeden 18 ay sonrasına kadar orofarinksde virüs bulunur (76). Epstein-Barr virusu ayrıca kan transfüzyonu ve transplantasyon ile de geçiş gösterir (68).

2.3.2.3. PATOGENEZ

Epstein-Barr virusunun vücuda girişi orofarenks aracılığıyla olmaktadır. Virüs, farenksin lenfoid dokusundaki duyarlı B lenfositlerini aynı anda veya daha

sonra infekte eder. İnkübasyon süresi boyunca (30-50 gün) lenforetiküler sistemde viral replikasyon ve disseminasyon meydana gelir. Epstein-Barr virus ile infekte transforme lenfositlere karşı oluşan immün cevap komplekstir; hem humoral hem de hücreyel yanıtı içerir. Viral antijenlere karşı antikor cevabı oluşur. Bu antijenler koyun, sığır ve at eritrositlerinde de bulunmuştur. Bu yüzden bu antijenlere karşı oluşan antikora heterofil antikor denmektedir. Patogeneze ve hastalığı iyileştirmede bu antikoru rolü açık değildir. Heterofil antikorlar, özellikle IgM içeren heterojen bir gruptur. Hastalığın ciddiyeti ile heterofil antikor titresi arasında belirgin bir korelasyon yoktur.

Epstein-Barr virus kapsid antijenine karşı oluşan spesifik antikorlar IM'li bir çok hastada gösterilebilir. İlave olarak, platelet bağlayan antikorlar, nötrofiller, lenfositler, nükleer antijenler, ampisiline karşı antikorlar primer EBV infeksiyonu esnasında tespit edilebilir. Hücreyel immün fonksiyonlar hastalığın erken döneminde baskılanmıştır. Epstein-Barr virüsüne karşı oluşan hücreyel immün cevap karmaşıktır ve hem T lenfositler hem de doğal öldürücü (NK) hücrelerini içerir. Epstein-Barr virus hücreyel ve humoral immüniteye rağmen vücuttan tam olarak elimine edilemez, bu nedenle, latent ve persistant özellik kazanır (76).

2.3.2.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Epstein-Barr virusu, insanda geniş spektrumlu hastalık oluşturur. Klasik veya atipik IM, boğaz ağrısı, ateş, LAP ile karakterize akut bir hastalıktır.

Çocuklarda primer infeksiyon çoğu kez asemptomatiktir. Gençlerde, daha yaşlılara göre raş, nötropeni, pnömoni gelişme sıklığı daha fazladır. Epstein-Barr virus infeksiyonu genel olarak 2-3 hafta sürer, kendi kendini sınırlayan veya belirgin olmayan türde bir infeksiyondur. Nadir olgularda hastalık ciddi seyreder. Birçok olguda IM'nin klinik triadı boğaz ağrısı, ateş ve LAP'dır. Birkaç günlük prodromal semptomlar (halsizlik, iştahsızlık, titreme, üşüme vb) görülebilir. En sık gözlenen şikayet boğaz ağrısıdır. Olguların %90'ından fazlasında ateş vardır. Ateş genellikle öğleden sonraları 38-39°C'ye ulaşarak pik yapar, 40°C'ye ulaşması nadirdir. Bir çok olguda ateş 10-14 günde geriler.

Maküler, peteşiyal, ürtikeryal, eritematoz raşlar olguların %5'inde görülür. Ampisilin alınması olguların büyük kısmında makülopapüler döküntüye neden

olur. Olguların 1/3'ünde periorbital ödem olabilir. Tonsiller genellikle hipertrofik, farenks, eksüdatif ve eritematözdür. Damakta peteşi gözlenebilir, ama diagnostik değildir. Servikal adenopati genellikle simetrik olup olguların %80-90'ında mevcuttur. Posterior servikal adenopati en sık görülen LAP'tır, hareketli, ağrısız fakat palpasyonla duyarlıdır. Akciğer ve kalp bulguları normaldir, ancak %10-15 olguda hepatomegali görülebilir. Olguların %5'inde sarılık, %50'sinde splenomegali vardır. Splenomegali hastalığın 2. haftasının başlangıcında maksimumdur, takip eden 7-10 günde geriler. Nörolojik muayene genellikle normaldir (76).

2.3.2.5. TANI

Epstein-Barr virusunun laboratuvar tanısı hematolojik ve serolojik testlere dayanır. İnfeksiyöz mononükleozlu hastaların periferik kanlarında %50 ve üzerinde lenfosit bulunur, bunların en az %10'u bazofilik sitoplazmalı atipik büyük lenfositlerdir. Tanı heterofil antikor yanıtının veya spesifik EBV antikorunun gösterilmesi ile kesinleştirilir (68). Kliniği uyan IM'li hastada, Paul-Bunnell testi ile heterofil antikorların pozitif bulunması tanı için yeterlidir (75). Heterofil antikor çoğunlukla IgM yapıdadır ve IM'de, serum hastalığında ve hatta sağlıklı kişilerin serumunda bile saptanabilir. Forsman antikorları adı verilen bu antikorlar koyun ve at eritrositlerini aglütine ederler.

İnfeksiyöz mononükleozda oluşan heterofil antikorları ayırt etmek için absorpsiyon testi kullanılmaktadır. Bu testte serumun bir bölümü kobay böbrek hücreleri, diğer bölümü ise sığır hücreleri ile absorbe edilip, her ikisine de koyun eritrositleri eklenir. Serumun sığır hücreleri ile aglütinasyonu IM'li hastaların heterofil antikorlarını ortadan kaldırırken, kobay böbrek hücreleri ile absorpsiyon sağlıklı ve serum hastalığı olan kişilerin heterofil antikorlarını absorbe etmektedir. Heterofil antikorların çocuklarda saptanması bazen zor olabilir. Ayrıca heterofil testlerde rubella, viral-bakteriyal hepatit, sıtma infeksiyonları ile lösemi ve lenfoma olgularında %1 oranında yanlış pozitiflikler saptanabilir (68).

İnfeksiyöz mononükleoz kliniğinin başladığı andan itibaren olguların hepsinde EBV-VCA'ya karşı IgM sınıfından özgül antikorlar oluşur. Hastalığın akut safhasında VCA IgM antikorları bulunur, ancak 4 hafta sonra VCA IgM antikorları kaybolmasına rağmen VCA IgG antikorları ömür boyu kalır.

Nötralizan antikorlar da hastalığın erken döneminde ve diğer zamanlarda vardır. Anti-VCA ve anti-EA antikorları IFA yöntemi ile gösterilmektedir. Anti-EBNA antikorları IM'li hastaların hepsinde hastalığın başlangıcından 3-4 hafta sonra belirir ve ömür boyu kalır. Heterofil antikor negatif hastalarda anti-EBNA antikorunu tanı koydurucu bir göstergedir (75). Tanıda EBV DNA'sı periferik kan mononükleer hücrelerinde veya serumda PCR yöntemi ile gösterilebilmektedir. Virus latent infeksiyonlara neden olduğu için, kantitatif PCR yöntemleri tercih edilmelidir (68).

2.3.2.6. TEDAVİ

Epstein-Barr virus infeksiyonlarının tedavisinde uygulanacak antiviral ajanlar sınırlıdır. İnfeksiyöz mononükleozun özgül bir tedavisi yoktur, ateş düşürücüler kullanılabilir. Hemolitik anemi, trombositopeni, solunum güçlüğü, merkezi sinir sistemi tutulumu, myokardit veya perikardit gibi komplikasyonlar varsa kortikosteroid uygulanabilir. Parenteral veya oral kullanılan asiklovirin, IM'de virusun orofarinksten yayılmasını önlediği gösterilmiştir. Rekombinant DNA teknolojisiyle yeni aşı üretimi üzerinde çalışmalar vardır, ancak uygulanan bir bağışıklama henüz yoktur (75).

2.3.3. SİTOMEGALOVİRUS

2.3.3.1. ETİYOLOJİ

Sitomegalovirus (CMV) *Herpesviridae* ailesinde betaherpesvirus grubunda yer alan, doğada yaygın bulunan ve diğer herpesviruslarla aynı üreme özelliklerini göstererek tipik nükleer ve sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşturan virustur. Virusun çapı 150-200 nm kadardır (77). Sitomegalovirus herpesviruslar içinde en büyük genoma sahiptir. Nükleus içindeki inklüzyonlar nükleer membrandan daha açık renklidirler, bu görünüme "Owl's eye" (baykuş gözü) denilmektedir (78). Sitomegalovirus 240 kilobaz (kb) uzunluğunda çift iplikli lineer DNA genomu içerir. DNA'nın çevresinde 100 nm çapında, ikozahedral simetride bir kapsid yer alır. Kapsid dışında tegument veya matriks olarak adlandırılan bir tabaka ve en dışta hepsini çevreleyen lipid zarf bulunur.

2.3.3.2. EPİDEMİYOLOJİ

İnsan, CMV'nin bilinen tek infeksiyon kaynağıdır (77). Konak hücrelerde ayırt edici sitopatolojik genişleme intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimcikleri oluşturur. Sitomegalovirus her yerde bulunur, infekte fetus ve immunsuprese hastalarda ciddi hastalık oluşturur (79). İnfekte kişilerde virus orofarinks salgıları, idrar, servikal ve vaginal salgılar, semen, anne sütü, gözyaşı, dışkı ve kanda bulunur. Primer infeksiyondan sonra uzun süreli ve aralıklı virus salınımı, duyarlı toplum içinde yayılmaya neden olur.

Sitomegalovirus infeksiyonu endemiktir; sosyoekonomik koşulların kötü olması yüksek infeksiyon oranlarına neden olur. Sadece hijyen koşulları değil, toplum içi yakın temas da infeksiyon için yüksek risk oluşturmaktadır (77). İnsan CMV'ye karşı antikolar erişkinlerin %50-90'ında bulunur. Şehir topluluklarında olguların %25'i iki yaşında infektidir. Meme ile beslenmiş infantlarda oran yüksektir ve 10 yaşındaki olguların %33'ünde seropozitivite vardır. Solunum yolu ve tükürkle yayılım en önemli bulaş yoludur. Çocuk doğurma yaşındaki kadınların yaklaşık %40-50'si seronegatifdir. Yaklaşık olarak %2-2.5'i gebelik sırasında primer infeksiyon alır. Gebe kadınların %10'unun servikal salgılarında, %3-6'sının idrarında virus bulunur (79).

2.3.3.3. PATOGENEZ

Sitomegalovirus infeksiyonunun patogenezinde virusa karşı konak immün yanıtı tüm çalışmaların odak noktasını oluşturmaktadır. Virus bazı hücrel proteinlerin ekspresyonunu arttırarak veya azaltarak hücre çoğalması gibi bazı konak fonksiyonlarını bozabilmektedir (77). Hastalığın ağırlığı presipitan antikoların oluşumundaki kapasite yetersizliği ve CMV'ye karşı T hücre cevabındaki yetersizlik ile ilgilidir (78). Virusa özgül T lenfosit yanıtlarının iyileşmedeki doğrudan rolü belirlenememiştir. Konjenital infekte olan bebeklerde T lenfosit yanıtının normal olgunluğa gelmesinden sonra virus salınımının durması, bu yanıtın önemini göstermektedir. Ayrıca HIV ile infekte olgularda CD4+T lenfosit sayısının $50/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü dönemlerde CMV infeksiyonu sıklığında artış görülmektedir.

Tüm bu veriler CMV infeksiyonunun iyileşmesinde en önemli rolü T lenfositlerinin üstlendiğini göstermektedir. Viral proteinlere karşı antikolar

saptanmış olmasına karşın koruyucu yanıtta önemli önemi açık değildir. Seropozitif annelerden doğan prematüre bebeklerde anneden geçen antikörlerin, kan transfüzyonu ile karşılaşılan CMV'ye karşı koruyucu olması, seropozitif annelerdeki antikörlerin fetal infeksiyonu engellemesi ve organ transplantasyonundan sonra immünglobülin uygulaması ile klinik infeksiyonun engellenmesi antikör yanıtının koruyuculuğunu desteklemektedir (77).

2.3.3.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Genç erişkinde CMV primer infeksiyonu, ateş, LAP ve relatif lenfositozlu bir IM tablosuna neden olabilir (80). Bu hastalık bazen kendiliğinden, bazen de kan naklinden sonra görülebilir (78). Tanıda atipik lenfositoz, transaminaz yüksekliği ve olumsuz monospot testi yardımcıdır. Özgül tanı serolojik olarak serokonversiyonun veya IgM türü antikörlerin gösterilmesi ile konur (77).

Hastada ayrıca kriyoglobulin, RF, soğuk aglütininer ve antinükleer antikörler de tespit edilebilir. Az olarak intersitisyel veya segmental pnömoni, miyokardit, plörit, artrit veya ensefalit de görülebilir. Çok nadir olarak Guillain-Barre sendromu da olaya komplike olabilir. Hastaların çoğu 2-6 haftada sekelsiz olarak iyileşirler. Sitomegalovirus sekresyonu idrar, genital salgılar ve tükürük ile aylar ve yıllarca devam eder (78).

Sitomegalovirus en sık görülen konjenital infeksiyon nedenidir. İntrauterin infeksiyonda en önemli risk annenin primer veya rekürren infeksiyonudur. Gebelik sırasında geçirilen primer CMV infeksiyonu %35-50 oranında fetüsün infeksiyonu ile sonuçlanmaktadır. Rekürren infeksiyonda ise bu risk daha azdır (%0.2-2). Primer CMV infeksiyonu geçiren annelerden %8-10 oranında klinik olarak belirti veren bebek doğmaktadır. Bu bebeklerde hepatosplenomegali, trombositopeni, peteşi, mikrosefali, koryoretinit ve hepatit ile ortaya çıkan tablolar görülmektedir (77).

Organ transplantasyonunda CMV, sıklıkla komplikasyonlara sebep olan ciddi bir viral patojendir. Böbrek, kalp, akciğer ve karaciğer transplantasyonu yapılan kişilerde ateş, lökopeni, hepatit, pnömoni, özofajit, gastrit, kolit, retinit gibi çok çeşitli rahatsızlıkları içeren sendromlara neden olur. Sitomegalovirus hepatiti karaciğer, CMV pnömonisi de akciğer transplantasyonlarından sonra görülür ve %84-88 oranında ölümcüldür (78). AIDS hastalarında en yaygın viral

fırsatçı infeksiyon ajanıdır. Retinit CMV hastalığının en yaygın formudur ve genellikle CD4+T lenfosit sayısının $50/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü dönemlerde meydana gelmektedir (80).

Bağışıklık yetmezlikli konakta CMV hastalığı genellikle uzamış ateş, halsizlik, yorgunluk, gece terlemeleri, artralji veya adale ağrıları ile başlar. Bağışıklık yetmezlikli hastalarda gastrointestinal sistemde de CMV infeksiyonları görülebilir. Özofagus, mide, ince ve kalın barsak ülserlerine, kanamalara ve perforasyonlara neden olabilir. Ülseratif kolitli hastalarda alevlenmeler olur. Hepatit ve kolesistit gelişimi de bildirilmiştir (78).

2.3.3.5. TANI

Sitomegalovirus infeksiyonlarında tanı klinik olarak kolaylıkla konulamaz ve klinik tanının güvenilirliği azdır. Uygun klinik örneklerden virüs izolasyonu ile beraber birer hafta ara ile alınan iki serumda antikor titresinin dört kat artışı tanıyı doğrular. Klinik örneklerde karakteristik inklüzyon içeren hücreler araştırılır (78).

Doku kültüründe virusun ürediği hücreler kısıtlıdır. Primer insan ve şempanze embriyonik fibroblast (deri ve akciğer) hücrelerinde üreyebilir. Kültür, tüm yeni tanı yöntemlerinin karşılaştırıldığı standart yöntem olarak değerini korumaktadır. Bununla birlikte olumsuz olarak değerlendirilebilmesi için 28. güne kadar beklenmesi gerektiğinden erken tanıya yardımcı olamamaktadır (77).

Serolojik testler olarak nötralizasyon testleri (NT), kompleman fiksasyon (CF), IFA, indirekt hemaglutinasyon testi (IHA), lateks aglutinasyon testi (LAT), enzim immünassay (EIA), radyo-immunoassay (RIA) ve anti-kompleman immünfloresan testi (ACIF) gibi testler kullanılmaktadır. Ayrıca dokularda ve hücrelerde monoklonal antikorlar kullanılarak viral antijenler gösterilebilir. Son yıllarda birçok infeksiyonda olduğu gibi, CMV infeksiyonlarının tanısında da moleküler hibridizasyon ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır (78).

2.3.3.6. TEDAVİ

Sitomegalovirus infeksiyonunun tedavisinde son yıllarda kullanıma giren gansiklovir ve foskarnet (fosfonoforik asit) dışında diğer antiviral ajanlar

etkisizdir. Gansiklovir viral nükleik asit yapısına girerek zincirin sonlanmasına neden olur. Foscarnet ise viral DNA polimerazı inhibe eder (77). Ölümcül seyreden ve özellikle kemik iliği transplantasyonu alıcılarında sık görülen CMV pnömonisinin sağaltımında gansiklovirin insan immün serumu ile kullanımında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. İnsan immünyetmezlik virusu ile enfekte kişilerde görülen retinit ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarında gansiklovir tedavisi ile elde edilen sonuçlar başarılıdır. Foscarnet günümüzde özellikle AIDS'lilerde görülen CMV retinitinin ve gansiklovire dirençli CMV infeksiyonlarının bir alternatifi olarak önerilmektedir (78).

2.3.4. HUMAN HERPES VİRUS-6

2.3.4.1. ETİYOLOJİ

Human Herpes Virus-6 (HHV-6), *Herpesviridae* ailesinin *Betaherpesviridae* alt ailesinde bulunan *Roseolavirus* genusunun bir üyesidir. Yaklaşık 100 nm çapında ikozahedral kapsidi olan çift sarmallı DNA virusudur. Viral genom 160-170 kb uzunluğundadır.

Virus, primer infeksiyondan sonra latent kalır ve hayatın ileri döneminde reaktif olur. Human Herpes Virus-6 başlıca T-lenfotropik bir virustur, monosit, makrofaj, megakaryosit, B lenfositler, santral sinir sistemi hücreleri ve insan embriyonik glial hücreleri de infekte edebilir (70).

Human Herpes Virus-6, insanlarda birbiriyle alakalı ancak farklı iki (HHV-6A ve HHV-6B) virustan ibarettir (81). HHV-6A ve HHV-6B olarak ayrılan bu iki grup arasında nükleotid düzeyindeki farklılıklar %8'e varabilmektedir. Her iki varyant birbirinden klinik, epidemiyolojik özellikleri ve muhtemelen sitopatik etkileri ile de farklıdırlar (68). HHV-6A ve HHV-6B varyantları serolojik yöntemleri ile ayrılamaz, ancak moleküler yöntemler ile ayırt edilebilirler (82). HHV-6B, daha çok roseola infantum tablosu ile ilişkili bulunurken, HHV-6A çeşitli nörolojik hastalıklardan sorumlu tutulmaktadır (68).

2.3.4.2. EPİDEMİYOLOJİ

Human Herpes Virus-6'nın doğal konağı insandır. Akut infeksiyonu olan hastalar bulaşıcıdır ve tükürük infeksiyonun majör bulaş kaynağıdır. Hastalığın

çocuklarda ve erişkinlerde asemptomatik yayılımı yaygındır (70). İki yaşın üzerindeki insanların %95'i HHV-6 varyantlarından biri veya her ikisine karşı seropozitifdir. Seroprevalans çalışmaları bu virusun bütün dünyada yaygın olarak bulunduğunu, 13. aya kadar çocukların %64-83'ünün antikor pozitif olduklarını göstermektedir. Bazı çalışmalar yaşa bağlı olarak yetişkinlerin seropozitifliğinde düşüş kaydederken, diğerleri anlamlı farkın olmadığını bildirmektedir (81).

Çeşitli çalışmalar HHV-6'nın intrauterin veya perinatal geçebildiğini belirtmiştir, ancak infeksiyonların çoğu yaşamın ilk yılı sırasında maternal tükürüğün bebeklere geçişi ile meydana gelmektedir (82).

2.3.4.3. PATOGENEZ

Diğer herpesviruslarında olduğu gibi, HHV-6 primer infeksiyonu sonrasında periferik kan monositik hücreleri, tükürük bezleri ve santral sinir sistemini persistan olarak infekte eder ve ömür boyu latens oluşturabilir. Primer infeksiyon sırasında ve infeksiyon sonrası çocukların BOS'unda HHV-6'nın saptanması virusun persistan infeksiyon oluşturduğuna işaret etmektedir (83).

Yenidoğanların çoğu virus spesifik maternal antikorlarla primer infeksiyondan korunur. Seroprevalans çalışmaları bu antikor düzeyinin 3-5 ay içerisinde düştüğünü ve primer infeksiyonun 6-12 aylık yaş döneminde en sık olduğunu göstermektedir (81).

Human Herpes Virus-6, kemik iliği veya solid organ nakli yapılan hastalar gibi immun yetmezliği olan hastalarda reaktif olarak semptomatik hastalığa yol açabilir (83). Klinik bilgiler, primer veya reaktif HHV-6 infeksiyonlarının kontrol altında tutulması için önemli hücresel bağışıklık fonksiyonunun, immüno-kompromize bireylerde baskılandığını göstermektedir. Böbrek transplantasyonları sonrasında görülen antikor titresindeki artış ve viremi, virusun başta kan olmak üzere, kemik iliği, bronkoalveolar ve oral lavaj örneklerinden izole edilebilmesi, AIDS'li hastalarda HHV-6'nın çeşitli dokulara yayılması HHV-6'nın hücresel bağışıklığın baskısından kurtularak aktif hale geçtiğine işaret etmektedir (81).

2.3.4.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Human Herpes Virus-6 yüksek ateş ve deri döküntüleriyle kendini gösteren Altıncı Hastalık'a (roseola infantum veya ekzantem subitum) neden olur. Ekzantem subitum, bebek ve küçük çocuklarda ateş ve döküntü ile seyredir. Hastalık, birden bire beliren ve 3-4 gün süren yüksek ateş, ateşi açıklayacak klinik bulgunun olmaması ve ateşin aniden (subitum) düşmesini izleyen, yaygın ve kısa süre devam eden makülopapüler döküntülerin görülmesi ile karakterizedir (74). Döküntüler gül pembesi (roseola) rengindedir ve bu özellik oldukça ayırt edicidir. Döküntüler 1-2 günde solar, deskuamasyon görülmez. Roseola tipi döküntüler hastaların %25-30'unda belirir (70). Hafif üst solunum yolu infeksiyonu semptomları ve servikal lenfadenopati birlikte bulunabilir (74). Olguların %90'ında lenfositoz ve nötropeni vardır (81).

Primer HHV-6 infeksiyonları ekzantem subitumdan daha çok döküntü olmaksızın ortaya çıkan ateşli hastalık olarak görülür. Bebek ve küçük çocuklarda birden bire ortaya çıkan ateşin en önemli nedenlerinden birisi HHV-6'dır. Bir hastaneye akut ateşli hastalık sebebiyle başvuran çocukların yaklaşık %10'undan HHV-6 primer infeksiyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir. İnfekte çocuklarda huzursuzluk, otitis media, solunum yolu semptomları veya diyare ortaya çıkabilir (82).

İmmun yetmezliği olan hastalarda, özellikle böbrek, karaciğer ve kemik iliği nakli yapılanlarda primer infeksiyon veya çoğunlukla virusun reaktivasyonu sonucu fatal ensefalit, menenjit, hepatit, pnömoni, kemik iliği supresyonu ve grafitin atılımı gibi komplikasyonlar gelişebilir. Primer HHV-6 infeksiyonu olan erişkinlerde ve çocuklarda heterofil antikor negatif infeksiyöz mononükleoz benzeri hastalık ve histiyositik nekrotizan lenfadenit bildirilmiştir (70).

Diğer taraftan, HHV-6'nın reaktivasyonu sonucu veya düşük düzeyde viral replikasyonu ile multiple sklerozis, AIDS, kronik yorgunluk sendromu ve Sjögren sendromu ile sistemik lupus eritematozus gibi kollajen vasküler hastalıkların etiolojisinde dolaylı veya dolaysız olarak rol alabileceği bildirilmiştir (81).

2.3.4.5. TANI

Human Herpes Virus-6 infeksiyonun tanısı için viral izolasyon yapılabilmesine rağmen, tanıda en çok serolojik testler ve PCR yöntemi

kullanılır (70). Human Herpes Virus-6'nın periferik kan mononükleer hücrelerinden kültürü yapılabilir (82). Ancak izolasyon zaman alıcıdır, 1-3 hafta sürebilir (70). Virus serum, plazma veya BOS'da kalitatif veya kantitatif PCR yöntemleri ile tespit edilebilir (82).

Tanıda genellikle serolojik testler, en çok ELISA ve IFA testleri kullanılır (70). Primer infeksiyonda IgM antikoları 5-7 gün içerisinde saptanabilir düzeydedir, fakat çoğu kültür pozitif hasta saptanabilir IgM yanıtı göstermez. Bu nedenle IgM antikoları tek başına klinik olguların tanımlanmasında kullanılmaz (81).

2.3.4.6. TEDAVİ

Human Herpes Virus-6 infeksiyonunda semptomatik tedavi uygulanır. Virus asiklovir, gansiklovir ve foskarnet gibi antiviral ilaçlara duyarlıdır. İmmun yetmezliği olan hastalarda HHV-6 infeksiyonuna bağlı ansefalit ve pnömoni gelişmesi durumunda antiviral tedavi verilmesi ile ilgili çalışmalar sürmektedir (70,82).

2.4. HUMAN PARVOVİRUS B19

2.4.1. ETİYOLOJİ

İlk kez 1975 yılında İngiltere'de Cossart ve arkadaşları tarafından asemptomatik kan donörlerinden alınan serum örneklerinin hepatit B virusu antijeni yönünden araştırılması sırasında B19 kodlu örnekte tesadüfen izole edilmiştir. Sonraki çalışmalarda Parvovirus B19'un, kronik hemolitik anemili hastalarda geçici aplastik kriz (1981), çocuklarda döküntülü yaygın bir hastalık olan erythema infectiosum (EI) veya beşinci hastalık (1983), nonimmün hydrops fetalis (1984), artropati (1985) ve immün sistem yetmezliği olan hastalarda kronik anemiye neden olduğu tespit edilmiştir (84).

Parvovirus B19, *Parvoviridae* ailesinde bulunan *Erythrovirus* genusunun üyesi olup, aynı zamanda Erythrovirus B19 veya B19 olarak da adlandırılmıştır. Zarfsız, 18-26 nm büyüklüğünde, kapsidi ikozahedral, lineer tek sarmallı DNA genomu olan küçük, yuvarlak bir virustur. Genomu 5600 bp uzunluğunda olup, kapsidin iki yapı proteini, (VP1 ve VP2) ile bir yapısal olmayan proteini (NS)

kodlar. Parvovirus B19 insanlarda patojen olarak bilinen tek Parvovirus olup konağa spesifiktir. İnsan parvovirusu hayvanlara bulaşmaz ve hayvan parvovirusları da insanları infekte etmez (70).

2.4.2. EPİDEMİYOLOJİ

Parvovirus B19 infeksiyonları bütün dünyada yaygındır ve özellikle 5-9 yaş arası okul çağı çocuklarda görülür. İnfeksiyonlar yıl boyunca görülebilir, epidemiler veya sporadik infeksiyonlar oluşturabilir. Ilıman iklimlerde genellikle kış sonu ve erken ilkbahar döneminde başlayıp, 2-6 ay süren epidemilere yol açar (84). Parvovirus B19 antikör prevalansı 5 yaşın altındaki çocuklarda yaklaşık %20, adolesan ve erişkinlerde %60 veya daha yüksek ve 50 yaş üstü erişkinlerde %75'den fazladır (70).

Parvovirus B19 DNA'sı solunum yolu sekresyonlarında, idrar, kan, plasental ve fetal dokuda tespit edilmiştir. Virusun genellikle solunum yoluyla yayıldığı kabul edilir. İnfeksiyon sırasında gelişen yüksek titreli viremi bulaşmanın diğer bir kaynağını oluşturur. Parenteral geçiş virus ile kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile olur. Parvovirus B19 anneden fetusa vertikal yolla da geçebilir ve fetal infeksiyon, hydrops fetalis, spontan abortus veya ölü doğum ile sonuçlanabilir. Parvovirus B19'un nozokomiyal yolla bulaşması da mümkündür (84).

2.4.3. PATOGENEZ

Parvovirus B19'un temel hedefi kemik iliğindeki eritroid progenitör hücrelerdir. Virus tropizmi Parvovirus için reseptör olan kan grubu P antijeni aracılığıyla olur. P antijeni megakaryositler, endotelial hücreler, snoviyal hücreler, plasental hücreler ve fetal karaciğer ve miyokardiyal hücrelerde de bulunur. Parvovirus B19 eritrosit prekürsör hücrelerde litik infeksiyon yapar ve eritropoezisi durdurur. Ayrıca Parvovirus apoptozisi de uyarır.

Parvovirus infeksiyonu immun sistemi normal kişilerde genellikle hafif ve sınırlı olmasına karşın, kronik hemolitik anemili hastalar, konjenital veya sonradan kazanılmış immun yetmezliği olan hastalar ve fetus, Parvovirus B19 infeksiyonunun ciddi komplikasyonlarına duyarlıdır. Orak hücreli anemi, talasemi ve herediter sferositoz gibi kronik hemolitik anemili hastalarda eritrosit

prekürsör hücrelerin fazla sayıda olması Parvovirus B19 replikasyonunu kolaylaştırır (70). İmmun yetmezliği olan hastalarda ise muhtemelen yetersiz antikor cevabından dolayı persistan infeksiyon, kronik kemik iliği supresyonu ve kronik anemi görülür.

Fetusun B19 infeksiyonuna duyarlılığı eritrosit ömrünün kısa oluşu (45-70 gün) ve eritropoezin artmış olması, böylece fazla sayıda eritroid progenitör hücrelerin bulunması ile açıklanabilir. Ayrıca fetusun immün sisteminin yetersiz olmasından dolayı etkili immün cevap oluşmaz, infeksiyon kronikleşir ve birkaç hafta sürebilir. Fetusta infeksiyon öncelikle eritroid progenitör hücrelerin bulunduğu karaciğerdedir. Fetal eritroid progenitör hücrelerin B19 ile litik infeksiyonu hemoglobin konsantrasyonunda düşüğe neden olur. Gelişen derin anemi, hipoksemi ile birlikte konjestif kalp yetmezliği, yaygın ödem, fetal hidrops ve ölüme yol açar. B19 infeksiyonuna karşı gelişen immün cevap büyük oranda humoraldir. İyileşme infeksiyonun başlangıcından yaklaşık 10 gün sonra tespit edilen IgM antikor cevabı ile başlar. Daha sonra IgG antikor cevabı gelişir. IgM cevabı 2-3 aydan fazla sürmez. IgG cevabı ise yıllarca, muhtemelen yaşam boyu devam eder (84).

2.4.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Aynı zamanda 'Beşinci Hastalık' olarak da bilinen erythema infectiosum, sıklıkla 4-15 yaş arası çocuklarda ortaya çıkar. Erythema infectiosum belirtileri asemptomatik infeksiyondan bifazik hastalığa kadar değişebilir. İnkübasyon periyodu 4-14 gün arasında değişmekte olup, ortalama 7 gündür (84). Döküntülerin belirmesinden önce hafif prodromal semptomlar görülebilir. Prodrom döneminde hafif ateş, yorgunluk, baş ağrısı, farenjit, adenopati, miyalji, kaşıntı ve gastrointestinal bozukluklar gibi nonspesifik semptomlar ortaya çıkabilir. Bu semptomlar genellikle viremi ile aynı zamana rastlar. Viremi genellikle infeksiyonun başlangıcından bir hafta sonra ortaya çıkar ve yaklaşık 5-7 gün sürer. Çocuklarda döküntüler genellikle önce yanaklarda eritem ile başlar, yüzde 'tokatlanmış yanak' görünümündeki bu döküntüyü, gövde, kol ve bacaklara hızla yayılan sıklıkla kaşıntılı retiküler tipte eritematöz makülopapüler döküntüler izler. Döküntüler 1-2 hafta içinde kaybolabilir, ancak stres, egzersiz, güneş ışığına maruziyet veya banyo yapma ile tekrar oluşabilir ve aylarca

sürebilir (70).

Son zamanlarda artralji, artrit, lökopeni, trombositopeni, anemi, vaskülit ve spontan abortus gibi değişik klinik durumların etyolojisinde rol oynayabileceğini ileri süren çalışmalar yayınlanmıştır. Aynı zamanda hem erişkin hem de çocuklarda eklem ve bağ dokularını tutan otoimmün hastalıkların etiyolojisinde veya tetiklenmesinde Parvovirus B19 un neden olabileceği bildirilmiştir (85).

Erişkinde Parvovirus B19 infeksiyonunun en yaygın klinik belirtisi artropati ve döküntüdür. Artropati erişkinlerde sıklıkla tek semptomdur ve kadınlarda (%50-80) çocuklara göre (%5-7) daha sık rastlanır. En çok görülen bilek, parmak ve dizleri tutan simetrik periferik poliartropatidir. Parvovirus B19 artropatisi genellikle 2 haftada iyileşir, fakat hastaların %10-20'sinde artropati 2 aydan uzun, bazı vakalarda 5 yıl sürebilir (70).

Fetal infeksiyon semptomatik veya asemptomatik maternal B19 infeksiyonundan sonra görülebilir ve hidrops fetalis, spontan abortus veya ölü doğum gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilir. İnfeksiyon gebeliğin ilk trimestirinde olursa spontan abortus, ileri döneminde olursa hidrops (ödem) fetalis veya ölü doğuma neden olabilir. Üçüncü trimestirinde oluşursa genellikle komplikasyonla sonuçlanmaz (84).

2.4.5. TANI

Parvovirus B19 infeksiyon tanısı için karakteristik 'tokatlanmış yanak' görünümündeki eritematöz döküntü özellikle salgın sırasında tanı koydurucudur. Parvovirus standart hücre kültürlerinde üretilmediğinden, B19 infeksiyonunun tanısında virus kültürü rutin olarak kullanılmaz (70).

Kesin tanı laboratuvar testleri ile konur. Akut B19 infeksiyonunun tanısı genellikle zıt yönlü immunoelktroforez, immunoelktron mikroskobu, RIA, IFA veya ELISA ile spesifik IgM antikörlerinin tespitine veya spesifik IgG antikörlerinin artan titrelerinin tespitine dayanır. ELISA veya diğer serolojik testlerle elde edilen sonuçları doğrulamak için Western blot testi kullanılabilir. Parvovirus B19 IgM antikör cevabı genellikle semptomların başlangıcından sonraki ilk 3 gün içinde tespit edilebilir, 2-3 haftada pik yapar ve 2-3 ay sürer. İmmünglobulin G genellikle 3. haftada gelişir, yıllarca devam eder ve geçirilmiş infeksiyonun göstergesidir.

Parvovirus B19 DNA'sını tespit için DNA hibridizasyon testi, dot-blot hibridizasyon, Southern blot hibridizasyon ve PCR kullanılabilir (84). Histopatolojik bulgular da tanıda yardımcı olabilir. Histolojik incelemede aplastik krizli veya anemili hastaların kemik iliği aspiratlarında dev proeritroblastların görülmesi tanı koydurucudur. Fetal biyopsilerde eritroid prekürsör hücrelerde eozinofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri, nükleusda kromatinin periferik kondensasyonu, hücre zarında psödopod çıkıntılar ve sitoplazmik vakuolizasyon görülebilir (70).

2.4.6. TEDAVİ

Parvovirus B19'a karşı spesifik antiviral ajan ve aşı henüz geliştirilmemiştir. Erythema infectiosum çoğunlukla benign seyreder ve semptomatik tedavi nadiren gerekir (84). Artralji ve artritli hastalar genellikle NSAID ilaçlara cevap verirse de, bazı hastalarda semptomlar aylar hatta yıllarca devam edebilir. Hematolojik hastalığı veya persistan infeksiyonu olan hastalarda spesifik tedavi gerekebilir (86). Kronik Parvovirus B19 infeksiyonu olan immun sistemi bozuk hastalara intravenöz immunglobulin verilmesi aneminin düzelmesini sağlar. Fetal hidrops için intrauterin kan transfüzyonu yapılması uygun olabilir (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Nisan 2005'te Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışma, Ekim 2005 ve Haziran 2007 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde yapıldı. Belirtilen tarihler arasında Şahinbey Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde başvuran 83 ankilozan spondilit (AS) ile 50 Behçet sendromu (BS) hastası çalışma grubunu oluşturmak üzere seçildi. Hastalara AS ve BS tanıları Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından kondu.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastaneye geliş nedenleri, şikayet süreleri, ilk tanı konulduğu zamanki bulguları ve almış oldukları tedaviler not edildi. Çalışma grubunda yer alan her iki romatizmal hastalığın da multisistem tutulumu ile seyreden hastalıklar olmasından ötürü, hastalar diğer sistem tutulumları açısından (eklem tutulumu, gastrointestinal tutulum, kardiyovasküler tutulum, venöz tutulum, pulmoner tutulum, akciğer ve böbrek tutulumu) ayrıntılı bir şekilde sorgulandı.

Hastalarda, özellikle ülkemizde yaygın olarak saptanan AS için HLA-B27, BS için ise HLA-B51 birlikteliği araştırıldı. Özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri kaydedilerek, özellikle ailelerinde her iki hastalığın olup olmadığı sorgulandı. Hastaların tanı öncesinde ve sonrasında almış oldukları tedaviler kaydedildi. Buna göre çalışma grubunda yer alan hastaların hiçbirinin kortikosteroid ve/veya immün baskılayıcı tedavi almadığı belirlendi.

Çalışmada kontrol grubu olarak, Şahinbey Hastanesi Romatoloji polikliniğine yukarıda belirtilen süreler arasında başvuran ve spesifik olmayan kas ya da eklem ağrısı şikayetleri bulunan 50 hasta seçildi. Kontrol grubunda bulunan hastaların yapılan muayene ve tetkiklerinde herhangi bir patoloji veya altta yatan hastalıkları olmadığı tespit edildi.

Çalışma ve kontrol grubuna ait bireylerden kan örnekleri toplanarak serumları ayrıldı. Serumlar çalışma gününe kadar -20 derecede saklandı.

Çalışmaya başlamadan önce serumların ve çalışmada kullanılan tüm reaktiflerin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Hasta ve kontrol grubu ait serumlarda anti-HSV-1 IgG, anti-HSV-2 IgG, anti-EBNA IgG, anti-CMV IgG, anti HHV-6 IgG, ve anti-Parvovirus B19 IgG antikorları mikro-ELİSA yöntemiyle araştırıldı.

Serumlarda bulunan antikor miktarları HSV 1 IgG (Novum Diagnostica GmbH, Almanya), HSV 2 IgG (Novum Diagnostica GmbH, Almanya), EBV IgG (Captia EBNA-1 Trinity Biotech, Jamestown, New York, Amerika Birleşik Devletleri), CMV IgG (Novum Diagnostica GmbH, Almanya), HHV 6 IgG (Biotrin International, Ltd. Co, Dublin, İrlanda), ve Parvovirus B19 IgG (Dx Select, FOCUS Diagnostics, Cypress, Kaliforniya, Amerika Birleşik Devletleri) kitleri kullanılarak belirlendi. ELISA çalışmaları üretici firmaların önerileri doğrultusunda çalışma prosedürlerine göre yapıldı. Sonuçlar, kantitatif olarak hesaplandıktan sonra çalışmalardan elde edilen pozitif ve negatif kontrollerin sonuçlarına göre hesaplanan sınır değerler (cut off) ile karşılaştırılarak pozitif ya da negatif olarak rapor edildi (Resim1,2).

Anti-HSV-1 IgG testi için pozitif cut off değerleri 0.383 ile 0.382 ve üzeri, anti-HSV-2 IgG testi için pozitif cut off değerleri 0.445 ile 0.373 ve üzeri, anti EBV IgG için pozitif cut off değerleri 0.951 ile 0.642 ve üzeri, anti CMV IgG için pozitif cut off değerleri 0.398 ile 0.402 ve üzeri, anti HHV-6 IgG için pozitif cut off değerleri 0.994 ile 0.850 ve üzeri ve Parvovirus B19 IgG testi için pozitif cut off değerleri 0.596 ile 0.638 ve üzeri olarak kabul edildi.

Her bir viral etkene ait antikor pozitiflik oranları AS'li ve BS'li hastalar arasında, ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Scientific Package for Social Sciences) 13.0 istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel değerler Pearson's Chi-Square testi ile yorumlandı ve $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

3.1. Herpes Simpleks Virus tip-1 IgG ELISA çalışma prosedürü

1- Serumlar örnek sulandırıcı ile 1/100 oranında (10 µl örnek serum + 1000 µl dilüent) dilüe edildi.

2- Soğukta muhafaza edilen (2–8°C) kit ve reaktifler kullanım öncesi oda sıcaklığına getirildi. Pozitif kuyucuğa 100 µl pozitif kontrol, negatif kuyucuklara

negatif kontrollerden 100 µl, geri kalan kuyucuklara dilüe edilmiş serumlardan 100 µl konuldu.

3- 37°C'de 60 dakika bekletildi.

4- Süre sonunda plaklar döküldü ve dilüe edilmiş yıkama çözeltisi (pH 7.2±0.2, %0.1 thimerosal) ile 3 kez yıkandı.

5- Daha sonra boş olan ilk kuyucuk hariç diğer kuyucuklara 100 µl konjugat (HSV-1'e spesifik peroksidaz enzimi ile işaretli tavşan anti-insan IgG antikor) eklendi ve kuyucukların üzeri film tabakası ile kapatıldı.

6- Plak oda sıcaklığında (20-25°C) 30 dakika inkübe edildi.

7- Süre sonunda film tabakası uzaklaştırıldı, plak yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı ve kurutma kağıdına hafifçe vurularak kurutuldu.

8- İşlem sonrası kuyucuklara, kit içerisinde bulunan kullanıma hazır TMB (3,3',5,5'-Tetra-methyl benzidine) solüsyonundan 100 µl ilave edildi.

9- İkinci kez film tabakası ile kapatılan kuyucuklar karanlıkta ve oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi.

10- Daha sonra film tabakası kaldırıldı ve tüm kuyucuklara stop çözeltisinden (sülfirik asit) 100 µl ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

11- Plak üzerinde bulunan kuyucuklar spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okutulurken absorbans değerleri ölçüldü.

3.2. Herpes Simpleks Virus tip-2 IgG ELISA çalışma prosedürü

1- Serumlar örnek sulandırıcı ile 1/100 oranında (10 µl örnek serum + 1000 µl dilüent) dilüe edildi.

2- Soğukta muhafaza edilen (2-8°C) kit ve reaktifler kullanım öncesi oda sıcaklığına getirildi. Pozitif kuyucuğa 100 µl pozitif kontrol, negatif kuyucuklara negatif kontrollerden 100 µl, geri kalan kuyucuklara dilüe edilmiş serumlardan 100 µl konuldu.

3- 37°C'de 60 dakika bekletildi.

4- Süre sonunda plaklar döküldü ve dilüe edilmiş yıkama çözeltisi (pH 7.2±0.2, %0.1 thimerosal) ile 3 kez yıkandı.

5- Daha sonra boş olan ilk kuyucuk hariç diğer kuyucuklara 100 µl konjugat (HSV-1'e spesifik peroksidaz enzimi ile işaretli tavşan anti-insan IgG antikoru) eklendi ve kuyucukların üzeri film tabakası ile kapatıldı.

6- Plak oda sıcaklığında (20-25°C) 30 dakika inkübe edildi.

7- Süre sonunda film tabakası uzaklaştırıldı, plak yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı ve kurutma kağıdına hafifçe vurularak kurutuldu.

8- İşlem sonrası kuyucuklara, kit içerisinde bulunan kullanıma hazır TMB (3,3',5,5'-Tetra-methyl benzidine) solüsyonundan 100 µl ilave edildi.

9- İkinci kez film tabakası ile kapatılan kuyucuklar karanlıkta ve oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi.

10- Daha sonra film tabakası kaldırıldı ve tüm kuyucuklara stop çözeltisinden (sülfirik asit) 100 µl ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

11- Plak üzerinde bulunan kuyucuklar spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okutularak absorbans değerleri ölçüldü.

3.3. Epstein-Barr Virus IgG ELISA çalışma prosedürü

1- Serumlar örnek sulandırıcı ile 1/21 oranında (10 µl örnek serum + 200 µl dilüent) dilüe edildi.

2- Soğukta muhafaza edilen (2–8°C) kit ve reaktifler kullanım öncesi oda sıcaklığına getirildi. Pozitif kuyucuklara 100 µl pozitif kontrollerden, negatif kuyucuğa 100 µl negatif kontrol, kalibratör kuyucuğuna 100 µl kalibratör ve geri kalan kuyucuklara dilüe edilmiş serumlardan 100 µl konuldu. İlk kuyucuğa 100 µl örnek sulandırıcı eklendi.

3- Kuyucuklar, oda sıcaklığında (21-25°C) 25 dakika bekletildi.

4- Süre sonunda plaklar döküldü ve dilüe edilmiş yıkama çözeltisi (%0.1 Tris ile tamponlanmış tuzlu su, Tween-20 ve %0.1 proclin içeren) ile 3 kez yıkandı.

5- Daha sonra boş olan ilk kuyucuk hariç diğer kuyucuklara 100 µl konjugat (EBV'ye spesifik peroksidaz enzimi ile işaretli keçi anti-insan IgG antikoru) eklendi.

6- Plak oda sıcaklığında 25 dakika inkübe edildi.

7- Süre sonunda plak ters çevrildi, yıkama çözeltisi ile 3 kez yıkandı ve kurutma kağıdına hafifçe vurularak kurutuldu.

8- İşlem sonrası, kit içerisinde bulunan kullanıma hazır kromojen/substrat (Tetra-methyl benzidine) solüsyonundan kuyucuklara 100 µl ilave edildi.

9- Kuyucuklar, oda sıcaklığında 10-15 dakika bekletildi.

10- Daha sonra tüm kuyucuklara stop çözeltisinden (sülfirik asit) 100 µl ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

11- Plaktaki kuyucuklarda oluşan renk değişikliği spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okutulularak absorbans değerleri ölçüldü.

3.4. Sitomegalovirus IgG ELISA çalışma prosedürü

1- Serumlar örnek sulandırıcı ile 1/100 oranında (10 µl örnek serum + 1000 µl dilüent) dilüe edildi.

2- Soğukta muhafaza edilen (2–8°C) kit ve reaktifler kullanım öncesi oda sıcaklığına getirildi. Pozitif kuyucuğa 100 µl pozitif kontrol, negatif kuyucuklara negatif kontrollerden 100 µl, geri kalan kuyucuklara dilüe edilmiş serumlardan 100 µl konuldu.

3- 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

4- Süre sonunda plaklar döküldü ve dilüe edilmiş yıkama çözeltisi (pH 7.2±0.2, %0.1 thimerosal) ile 3 kez yıkandı.

5- Daha sonra boş olan ilk kuyucuk hariç diğer kuyucuklara 100 µl konjugat (CMV'ye spesifik peroksidaz enzimi ile işaretli tavşan anti-insan IgG antikoru) eklendi ve kuyucukların üzeri film tabakası ile kapatıldı.

6- Plak oda sıcaklığında (20-25°C) 30 dakika inkübe edildi.

7- Süre sonunda film tabakası uzaklaştırıldıktan sonra plak ters çevrildi, yıkama suyu ile 3 kez yıkandı ve kurutma kağıdına hafifçe vurularak kurutuldu.

8- İşlem sonrası kuyucuklara, kit içerisinde bulunan kullanıma hazır TMB (3,3',5,5'-Tetra-methyl benzidine) solüsyonundan 100 µl ilave edildi.

9- İkinci kez film tabakası kapatılan kuyucuklar, karanlıkta ve oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi.

10- Daha sonra film tabakası kaldırıldı ve dolu olan tüm kuyucuklara stop çözeltisinden (sülfirik asit) 100 µl ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

11- Plaktaki kuyucuklarda oluşan renk değişikliği spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okutularak absorbans değerleri ölçüldü.

3.5. Human Herpes Virus-6 IgG ELISA çalışma prosedürü

1- Serumlar, örnek sulandırıcı ile 1/100 oranında (10 µl örnek serum, kontroller ve kalibratör + 1000 µl dilüent) dilüe edildi.

2- Soğukta muhafaza edilen (2–8°C) kit ve reaktifler kullanım öncesi oda sıcaklığına getirildi. Pozitif kuyucuğa 100 µl pozitif kontrol, negatif kuyucuğa 100 µl negatif kontrol, kalibratör kuyucuklarına 100 µl kalibratör ve geri kalan kuyucuklara dilüe edilmiş serumlardan 100 µl konuldu.

3- Kuyucukların üzeri film tabakası ile kapatılarak 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.

4- Süre sonunda plaklar döküldü ve dilüe edilmiş yıkama çözeltisi (fosfat tamponlu tuzlu su içeren) ile 6 kez yıkandı.

5- Daha sonra tüm kuyucuklara 100 µl konjugat (HHV-6'ya spesifik peroksidaz enzimi ile işaretli koyun anti-insan IgG antikoru) eklendi.

6- İkinci kez film tabakası kapatılan kuyucuklar, 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.

7- Film tabakası uzaklaştırıldıktan sonra kuyucuklar yıkama suyu ile 6 kez yıkandı.

8- İşlem sonrası, kuyucuklara kit içerisinde bulunan kullanıma hazır TMB (3,3',5,5'-Tetra-methyl benzidine) solüsyonundan 100 µl ilave edildi.

9- Kuyucuklar oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi.

10- Daha sonra tüm kuyucuklara stop çözeltiden (fosforik asit) 100 µl ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

11- Plaktaki kuyucuklarda oluşan renk değişikliği spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okutularak absorbans değerleri ölçüldü.

3.6. Human Parvovirus B19 IgG ELISA çalışma prosedürü

1- Serumlar, örnek sulandırıcı ile 1/100 oranında (10 µl örnek serum, kontroller ve kalibratör + 1000 µl dilüent) dilüe edildi.

2- Soğukta muhafaza edilen (2–8°C) kit ve reaktifler kullanım öncesi oda sıcaklığına getirildi. Pozitif kuyucuklara 100 µl pozitif kontrol, negatif kuyucuğa 100 µl negatif kontrol, kalibratör kuyucuğuna 100 µl kalibratör ve geri kalan kuyucuklara dilüe edilmiş serumlardan 100 µl konuldu.

3- Kuyucukların üzeri film tabakası ile kapatılarak oda sıcaklığında (20-25°C) 60 dakika bekletildi.

4- Süre sonunda film tabakası uzaklaştırıldıktan sonra kuyucuklar dilüe edilmiş yıkama çözeltisi (fosfat tamponlu tuzlu su) ile 3 kez yıkandı.

5- Daha sonra tüm kuyucuklara 100 µl konjugat (Parvovirus B19'a spesifik peroksidaz enzimi ile işaretli keçi anti-insan IgG antikoru) eklendi ve kuyucukların üzeri film tabakası ile kapatıldı.

6- Kuyucukların üstü tekrar film tabakası ile kapatılarak oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildi.

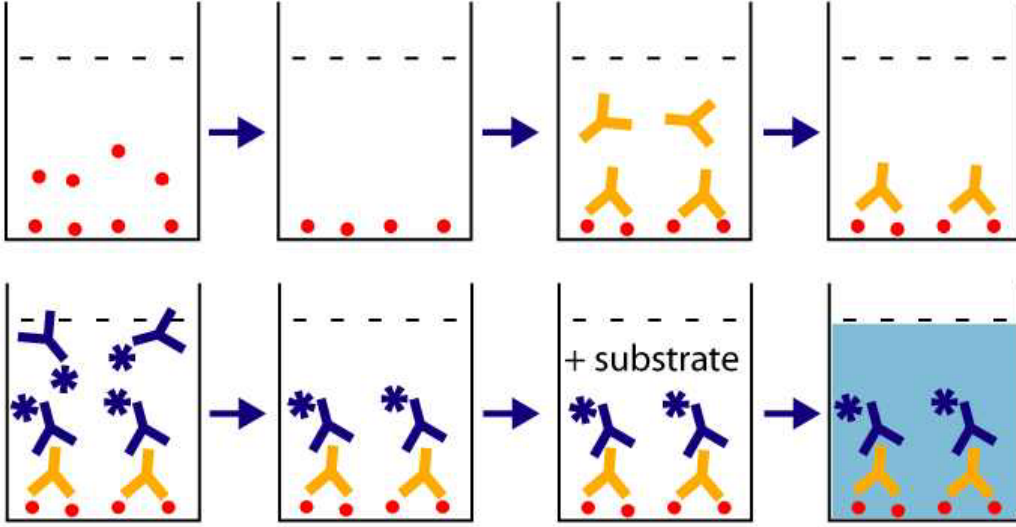
7- Süre sonunda film tabakası uzaklaştırılıp yıkama işlemi tekrar edildi.

8- İşlem sonrası kuyucuklara, kit içerisinde bulunan kullanıma hazır substrat (tetra-methyl benzidine) solüsyonundan 100 µl ilave edildi.

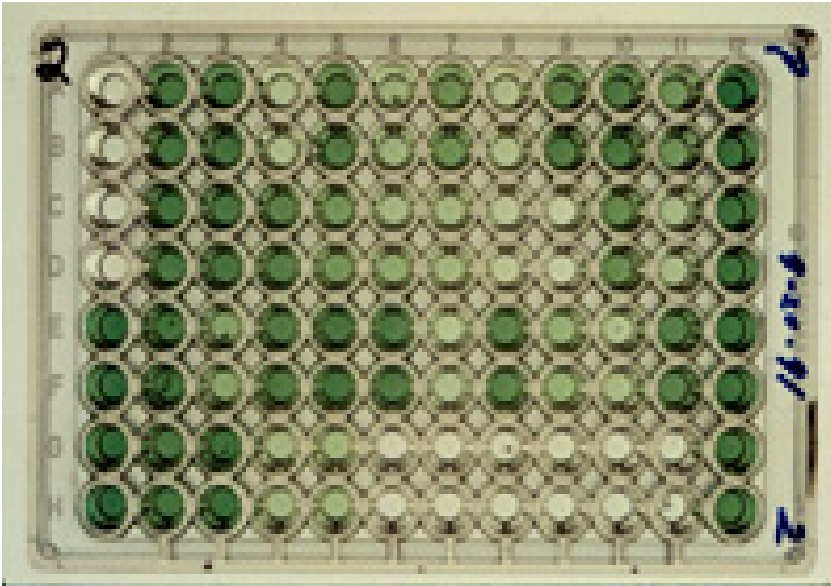
9- Kuyucuklar oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi.

10- Daha sonra dolu olan tüm kuyucuklara stop çözeltiden (sülfirik asit) 100 µl ilave edilerek reaksiyon durduruldu.

11- Plaktaki kuyucuklarda oluşan renk değişikliği spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okutularak absorbans değerleri ölçüldü.



Resim 1. ELISA yönteminin çalışma prensibi



Resim 2. Hasta örnekleri ve kontrollerin gözlendiği ELISA çalışma örneği

4. BULGULAR

Çalışmada hasta grubunda yer alan 83 ankilozan spondilit hastasının 38'i (%45.8) kadın, 45'i (%54.2) erkek idi. Behçet sendromu tanısı almış 50 hastanın 17'si (%34) kadın, 33'ü (%66) ise erkek idi. Ankilozan spondilit tanısı alan hasta grubu 17-63 yaş aralığında (ort: 36.72±10.905), BS'li olan hasta grubu ise 18-56 yaş aralığındaydı (ort: 31.24±9.025). Kontrol grubu olarak seçilen 50 bireyin 27'si (%54) kadın, 23'ü (%46) erkek hastalardan oluşuyordu. Kontrol grubu 20-57 yaş aralığındaydı (ort: 40.58±10.566).

Çalışma grubunda bulunan hastalara ait yaş ve cinsiyet gibi demografik bulgular kontrol grubunda yer alan bireylerin sonuçları ile karşılaştırıldı. Ankilozan spondilitli çalışma grubu ile kontrol grubu arasında yaş dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.099$) ancak BS'li grup ile kontrol grubu arasında yaş dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahipti ($p=0.005$) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma gruplarına göre yaş dağılımı

	Hastalık				Kontrol	
	Ankilozan Spondilit		Behçet Sendromu		Ortalama	SS
	Ortalama	SS	Ortalama	SS		
Yaş	36.72	10.905	31.24	9.025	40.58	10.566
	$\chi^2=53.025$ $p=0.099$		$\chi^2=63.200$ $p=0.005$			

SS: Standart sapma

Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımına bakıldığında, AS'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.359$), ancak BS olan grupta erkek hastaların, kadın hastalara göre belirgin olarak fazla sayıda olduğu görüldü. Yapılan ki-kare testinde bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0.044$) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma grubundaki olguların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hastalık						Toplam	
	Ankilozan Spondilit		Behçet Sendromu		Kontrol			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	45	54.2	33	66	23	46	101	55.2
Kadın	38	45.8	17	34	27	54	82	44.8
	$\chi^2=0.843$ $p=0.359$		$\chi^2=4.058$ $p=0.044$				$\chi^2=4.102$ $p=0.129$	

Çalışmaya alınan AS'li hastaların hastalıklarına ait şikayetlerin başlama süresi 1-24 ay arasında değişmekteydi. Aksiyal eklem tutulumunu gösteren inflamatuvar tipte bel ağrısının %74.7 oranında olduğu görüldü ve hastaların hastaneye başvurmalarının en sık nedeniydi. Sakroiliit bulgusu %94 oranında görüldü ve hastaların tamamında bilateral idi. Çarpıntı şikayeti olan 5 hastanın çekilen elektrokardiyogram ve ekokardiyografilerinde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Diyare şikayeti olduğunu söyleyen 9 hastanın yapılan tetkiklerinde inflamatuvar barsak hastalığını düşündürülen bir bulgu tespit edilmedi. Osteoporoz bulgusu olan 3 hastanın hepsi kadındı ve yaşları 50'nin üzerindedi. Ankilozan spondilit hastalarının tanı konduğu zamanki şikayet ve bulguları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Behçet sendromunda hastalığın başlama süresi 1 ile 24 ay arasında değişmekteydi. Hastalara BS tanısı konduğu zamanki bulgular; 50 hastanın 48'inde (%96) oral aft, 36 (%72) hastada genital ülser, 27 (%54) hastada eklem ağrısı, 23 (%46) hastada üveit, 23 (%46) hastada paterji pozitifliği, 19 (%38) hastada papülopüstüler lezyon 16 (%32) hastada akneiform lezyon, 5 (%10) hastada eritema nodozum, 2 (%4) hastada derin ven trombozu idi. Hastaların 11'inde (%22) diz ağrısı, 9'unda (%18) ayak bileği ve 5'inde (%10) el bileği tutulumu görüldü. Laboratuvar bulgusu olarak, ESH hastaların 8'inde (%16), CRP hastaların 8'inde (%16) ve beyaz küre 9 hastada (%18) artmış olarak tespit edildi. Hastalara tanı konduğu zamanki bulgular Tablo 6'da gösterilmiştir

Tablo 5. Ankilozan spondilitli hastaların tanı konulduğu zamanki bulguları

	Toplam	
	Sayı	%
Aksiyal bulgular		
Bel ağrısı	62	74.7
Kalça ağrısı	14	16.9
Radyolojik bulgular		
Sakroiliak eklem grafisi		
Sakroiliit (1. veya 2. derece)	78	94.0
Osteoporoz	3	3.6
Lomber lordozda düzleşme	12	14.5
Sindesmofit	3	3.6
Akciğer grafisi		
Retikülönodüler infiltrasyonlar	9	10.8
Periferik eklem bulguları		
Diz	24	28.9
Omuz	14	16.9
El bileği	12	14.5
Ayak bileği	24	28.9
Topuk ağrısı (entesit)	7	8.4
Laboratuvar bulguları		
HLA-B27	38	45.8
ESH	52	62.7
CRP	52	62.7
Beyaz küre	3	3.6
Genel bulgular		
Halsizlik	64	77.1
Ateş ve gece terlemesi	19	22.9
Kilo kaybı	7	8.4
Nörolojik bulgular		
Baş ağrısı/Baş dönmesi	3	3.6
Göz bulguları		
Üveit	3	3.6
Yanma/batma	19	22.9
Solunum sistemi bulguları		
Öksürük/Nefes Darlığı	17	20.5
Kardiyovasküler sistem bulguları		
Çarpıntı	5	6.0
Gastrointestinal sistem bulguları		
Diyare	9	10.8

Tablo 6. Behçet sendromlu hastaların tanı konulduğu zamanki bulguları

	Toplam	
	Sayı	%
Oral ülser	48	96
Genital ülser	36	72
Eritema nodozum	5	10
Papülopüstüler lezyon	19	38
Üveit	23	46
Pozitif Paterji testi	23	46
Eklemler tutulumu	27	54
HLA-B51	44	88
Derin ven trombozu	2	4
Santral sinir sistemi tutulumu	1	2
Aile öyküsü	1	2

Hasta ve kontrol gruplarına ait serumlarda viral etkenlere ait antikorların varlığı mikro-ELİSA yöntemiyle saptandı. Toplam 183 serumun 176'sında (%96.2) HSV-1 IgG ve HSV-2 IgG, 158'inde (%86.3) EBV IgG, 161'inde (%88.0) CMV IgG, 135'inde (%73.8) HHV-6 IgG ve 36'sında (%19.7) Parvovirus B19 IgG'nin pozitif olduğu saptandı. Çalışma ve kontrol gruplarında yukarıdaki viral etkenlere ait seropozitiflik ve seronegatiflik oranlarının sayı ve % olarak dağılımı Tablo 7'de görüldüğü gibidir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarında viral ajanlara ait IgG'lerin dağılımı

Virus	Hasta Grubu				Kontrol Grubu	
	Ankilozan Spondilit		Behçet Hastalığı		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
HSV-1	81	97.6	47	94	48	96
HSV-2	80	96.4	48	96	48	96
EBV	72	86.7	39	78	47	94
CMV	75	90.4	45	90	41	82
HHV-6	63	75.9	36	72	36	72
Parvovirus B19	19	22.9	8	16	9	18

Ankilozan spondilitli hastaların %97.6'sında HSV-1 IgG, %96.4'ünde HSV-2 IgG, %86.7'sinde EBV IgG, %90.4'ünde CMV IgG, %75.9'unda HHV-6 IgG, %22.9'unda Parvovirus B19 IgG pozitifliği saptandı.

Kontrol grubunda ise HSV-1 IgG %96, HSV-2 IgG %96, EBV IgG %94, CMV IgG %82, HHV-6 %72, Parvovirus B19 IgG antikoru ise %18 oranında pozitif olarak gözlendi. Viral etkenlere karşı oluşan antikoru pozitifliği açısından her iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda yukarıda adı geçen viral ajanların hiçbirine ait anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarının HSV-1 IgG, HSV-2 IgG, EBV IgG, CMV IgG, HHV-6 ve Parvovirus B19 IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı ve karşılaştırma sonuçları Tablo 8-13'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında HSV-1 IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı

	HSV-1				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	81	97.6	2	2.4	83
Kontrol	48	96.0	2	4.0	50
Toplam	129	97.0	4	3.0	133
$\chi^2=0.271$ $p=0.603$					

AS: Ankilozan spondilit

Tablo 9. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında HSV-2 IgG antikoru pozitifliğinin dağılımı

	HSV-2				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	80	96.4	3	3.6	83
Kontrol	48	96.0	2	4.0	50
Toplam	128	96.2	5	3.8	133
$\chi^2=0.013$ $p=0.910$					

AS: Ankilozan spondilit

Tablo 10. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında EBV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	EBV				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	72	86.7	11	13.3	83
Kontrol	47	94.0	3	6.0	50
Toplam	119	89.5	14	10.5	133
$\chi^2=1.743$ $p=0.187$					

AS: Ankilozan spondilit

Tablo 11. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında CMV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	CMV				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	75	90.4	8	9.6	83
Kontrol	41	82.0	9	18.0	50
Toplam	116	88.0	17	12.0	133
$\chi^2=1.957$ $p=0.162$					

AS: Ankilozan spondilit

Tablo 12. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında HHV-6 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	HHV-6				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	63	75.9	20	24.1	83
Kontrol	36	72.0	14	28.0	50
Toplam	99	74.4	34	25.6	133
$\chi^2=0.250$ $p=0.617$					

AS: Ankilozan spondilit

Tablo 13. Ankilozan spondilitli hastalar ve kontrol gruplarında Parvovirus B19 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	Parvovirus B19				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	19	22.9	64	77.1	83
Kontrol	9	18.0	41	82.0	50
Toplam	28	21.1	105	78.9	133
$\chi^2=0.449$ $p=0.503$					

AS: Ankilozan spondilit

Behçet sendromu olan hastalarda %94 HSV-1 IgG, %96 HSV-2 IgG, %78 EBV IgG, %90 CMV IgG, %72 HHV-6 IgG ve %16 Parvovirus B19 IgG antikor pozitifliği tespit edildi. EBV IgG değerlerinde gözlenen seropozitiflik oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha az bulunmuş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Diğer viral etkenlere ait antikor pozitiflik oranları hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildi ($p>0.05$).

Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarının HSV-1 IgG, HSV-2 IgG, EBV IgG, CMV IgG, HHV-6 IgG ve Parvovirus B19 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı ve karşılaştırma sonuçları Tablo 14-19'da gösterilmiştir.

Tablo 14. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında HSV-1 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	HSV-1				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
BS	47	94.0	3	6.0	50
Kontrol	48	96.0	2	4.0	50
Toplam	95	95.0	5	5.0	100
$\chi^2=0.211$ $p=0.646$					

BS: Behçet sendromu

Tablo 15. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında HSV-2 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	HSV-2				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
BS	48	96.0	2	4.0	50
Kontrol	48	96.0	2	4.0	50
Toplam	96	96.0	4	4.0	100
$\chi^2=0.000$ $p=1.000$					

BS: Behçet sendromu

Tablo 16. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında EBV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	EBV				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
BS	39	78.0	11	22.0	50
Kontrol	47	94.0	3	6.0	50
Toplam	86	86.0	14	14.0	100
$\chi^2=5.316$ $p=0.021$					

BS: Behçet sendromu

Tablo 17. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında CMV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	CMV				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
BS	45	90.0	5	10.0	50
Kontrol	41	82.0	9	18.0	50
Toplam	86	86.0	14	14.0	100
$\chi^2=1.329$ $p=0.249$					

BS: Behçet sendromu

Tablo 18. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında HHV-6 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	HHV-6				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
BS	36	72.0	14	28.0	50
Kontrol	36	72.0	14	28.0	50
Toplam	72	72.0	28	28.0	100
$\chi^2=0.000$ $p=1.000$					

BS: Behçet sendromu

Tablo 19. Behçet sendromlu hastalar ve kontrol gruplarında Parvovirus B19 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	Parvovirus B19				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
BS	8	16.0	42	84.0	50
Kontrol	9	18.0	41	82.0	50
Toplam	17	17.0	83	83.0	100
$\chi^2=0.071$ $p=0.790$					

BS: Behçet sendromu

Araştırılan virusların antikor değerlerinde tespit edilen pozitiflik oranı AS'li hastalarda BS olan hasta grubundan daha fazlaydı ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Ankilozan spondilitli hastalar ve BS'li grupların HSV-1 IgG, HSV-2 IgG, EBV IgG, CMV IgG, HHV-6 IgG ve Parvovirus B19 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı ve karşılaştırma sonuçları Tablo 20-25'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında HSV-1 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	HSV-1				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	81	97.6	2	2.4	83
BS	47	94.0	3	6.0	50
Toplam	128	96.2	5	3.8	133
$\chi^2=1.112$ $p=0.292$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Tablo 21. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında HSV-2 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	HSV-2				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	80	96.4	3	3.6	83
BS	48	96.0	2	4.0	50
Toplam	128	96.2	5	3.8	133
$\chi^2=0,013$ $p=0,910$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Tablo 22. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında EBV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	EBV				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	72	86.7	11	13.3	83
BS	39	78.0	11	22.0	50
Toplam	111	83.5	22	16.5	133
$\chi^2=1.729$ $p=0.188$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Tablo 23. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında CMV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	CMV				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	75	90.4	8	9.6	83
BS	45	90.0	5	10.0	50
Toplam	120	90.2	13	9.8	133
$\chi^2=0.005$ $p=0.946$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Tablo 24. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında HHV-6 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	HHV-6				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	63	75.9	20	24.1	83
BS	36	72.0	14	28.0	50
Toplam	99	74.4	34	25.6	133
$\chi^2=0.250$ $p=0.617$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Tablo 25. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromu gruplarında Parvovirus B19 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	Parvovirus B19				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	19	22.9	64	77.1	83
BS	8	16.0	42	84.0	50
Toplam	27	20.3	106	79.7	133
$\chi^2=0.916$ $p=0.339$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Antikor pozitifliği açısından çalışma grubunu oluşturan her iki hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Ankilozan spondilitli ve BS'li hastalar ile kontrol gruplarının HSV-1 IgG, HSV-2 IgG, EBV IgG, CMV IgG, HHV-6 IgG ve Parvovirus B19 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı ve karşılaştırma sonuçları Tablo 26-31'de gösterilmiştir.

Tablo 26. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında HSV-1 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	HSV-1				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	81	97.6	2	2.4	83
BS	47	94.0	3	6.0	50
Kontrol	48	96.0	2	4.0	50
Toplam	176	96.2	7	3.8	183
$\chi^2=1.099$ $p=0.577$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Tablo 27. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında HSV-2 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	HSV-2				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	80	96.4	3	3.6	83
BS	48	96.0	2	4.0	50
Kontrol	48	96.0	2	4.0	50
Toplam	176	96.2	7	3.8	183
$\chi^2=0.018$ $p=0.991$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Tablo 28. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında EBV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	EBV				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	72	86.7	11	13.3	83
BS	39	78.0	11	22.0	50
Kontrol	47	94.0	3	6.0	50
Toplam	158	86.3	25	13.7	183
$\chi^2=5.448$ $p=0.066$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Tablo 29. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında CMV IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	CMV				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	75	90.4	8	9.6	83
BS	45	90.0	5	10.0	50
Kontrol	41	82.0	9	18.0	50
Toplam	161	88.0	22	12.0	183
$\chi^2=2.328$ $p=0.312$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Tablo 30. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında HHV-6 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	HHV-6				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	63	75.9	20	24.1	83
BS	36	72.0	14	28.0	50
Kontrol	36	72.0	14	28.0	50
Toplam	135	73.8	48	26.2	183
$\chi^2=0.357$ $p=0.836$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

Tablo 31. Ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalar ile kontrol gruplarında Parvovirus B19 IgG antikorları pozitifliğinin dağılımı

	Parvovirus B19				Toplam
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
AS	19	22,9	64	77,1	83
BS	8	16,0	42	84,0	50
Kontrol	9	18,0	41	82,0	50
Toplam	36	19,7	147	80,3	183
$\chi^2=1,060$ $p=0,589$					

AS: Ankilozan spondilit, BS: Behçet sendromu

5. TARTIŞMA

Spondiloartropatilerin etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte üzerinde en çok durulan konular genetik yatkınlık (HLA B27), infeksiyon ve çevresel etkenlerdir (11).

Ankilozan spondilit, etiyolojisi bilinmeyen, esas olarak aksiyel iskeleti etkileyen, ilerleyici ve inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. İmmunogenetiğiyle ilgili pek çok gelişme kaydedilmiş olmasına rağmen, etiyolojisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmış değildir (4).

Behçet sendromu nökslerle seyreden, inflamatuvar, tekrarlayan oral aftlarla beraber genital ülser, göz ve cilt lezyonları, nörovasküler bulgular ve artrit gibi sistemik belirtilerin eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Patognomonik bir laboratuvar bulgusu olmadığından tanı, klinik ölçütlere göre konulmaktadır. Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir (43). Genetik olarak eğilimli bireylerde infeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıtla bağlı olarak ortaya çıktığı görüşü kabul edilmektedir.

Behçet sendromuna eğilimde genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerin de etkisi vardır (48). Herpes simpleks virüs tarafından oluşturulan ülserlerin BS'de görülen oro-genital ülserlere morfolojik olarak benzemesi ve BS'li hastaların oral ülserlerinden yapılan biyopsilerde virüs benzeri oluşumların görülmesi nedeniyle, aralarında Hulusi Behçet'in de bulunduğu çok sayıda araştırmacı BS'de viral etiyolojinin rolü üzerinde durmuştur. Geçmişten günümüze BS'de viral etiyoloji açısından hepatit virüslerinden, Parvovirüs B19'a kadar çok sayıda virüs araştırılmıştır (43).

Bu çalışmada, viral ajanlardan HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6 ve Parvovirus B19'un inflamatuvar eklem hastalıklarından ankilozan spondilit ve Behçet sendromunun etiyolojilerindeki yerinin araştırılması hedeflendi.

Çalışmada incelenen 83 ankilozan spondilit hastasının 38'i (%45.8) kadın, 45'i (%54.2) erkek idi. Kontrol grubu olarak seçilen 50 bireyin ise 27'si (%54) kadın, 23'ü (%46) erkek hastalardan oluşuyordu. Çalışmada incelenen AS'li grupta hastalığın başlangıç yaşı literatürde yer alan diğer çalışmalar ile uyumluydu. Bu hastalarda erkek cinsiyetin fazla olması da literatürde bildirilenlerle uyumluydu, buna karşılık cinsiyet ve yaş dağılımı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0.359$ ve $p=0.099$). Bunun nedeni çalışmada değerlendirmeye alınan hedef populasyonun Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran olgular olması olabilir ve tüm popülasyon için geçerli kabul etmek mümkün değildir.

Behçet sendromu her yaşta görülebilmesine karşın, genellikle ikinci on yılın sonlarında başlar ve hastalık en sık olarak 20-40 yaşlarında görülmektedir (8,43,45,46). Türkiye ve Japonya kaynaklı çalışmalarda hastalık erkeklerde daha sık bildirilmişse de, son yirmi yıl içindeki araştırmalar hastalığın neredeyse her iki cinste eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir. Günümüzde yalnızca Arap ülkelerinde erkek hasta fazlalığı göze çarpmaktadır. Bunda bilinen din kuralları ve sosyal etkenler (kadın hastaların erkek doktora muayene olmaması) rol oynuyor olabilir (45,46).

Çalışma grubunda bulunan BS tanısı almış 50 olgunun 17'si (%34) kadın, 33'ü (%66) erkek olup, bu grubun yaş aralığı 18-56 yıl idi. Yaş dağılımı bakımından BS'li grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.005$). Çalışmada incelenen BS'li grupta hastalığın başlangıç yaşı literatürde yer alan diğer çalışmaların sonuçları ile benzerdi. Behçet sendromu bulunan hastalarda erkek cinsiyetin fazla olması literatürde bildirilenlerle uyumluydu. Cinsiyet dağılımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu ($p=0.044$) (5,30,43,45,46).

Çalışmada BS'nin kadınlarda daha az saptanmasının nedeni, hastalığın kadınlarda daha hafif klinik formda seyretmesine, bölgemizde kadın hastaların erkek hastalara göre daha seyrek olarak doktora başvurmalarına veya hedef populasyonun sadece Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Hastanesi Romatoloji polikliniği'ne başvuran olgular olmasına bağlı olabilir.

Viral etkenlere ait antikor sonuçları çalışmaya alınan her iki hastalık grubunda bulunan hastalar ile kontrol grubu olarak seçilen bireylerin sonuçları ile karşılaştırıldı. Antikor pozitifliği yönünden virüslerin AS'li hasta ve kontrol gruplarında dağılımına bakıldığında, AS'li hastaların %97.6'sında HSV-1 IgG, %96.4'ünde HSV-2 IgG, %90.4'ünde CMV IgG, 75.9'unda HHV-6 IgG ve %22.9'unda Parvovirus B19 IgG'nin pozitif olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise HSV-1 IgG %96, HSV-2 IgG %96, CMV IgG %82, HHV-6 IgG %72 ve Parvovirus B19 IgG antikorları ise %18 oranında pozitif olarak gözlemlendi.

Çalışmada incelenen virüslerin seropozitiflik oranları AS'li hastalarda kontrol grubundan daha fazlaydı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Farkın AS'li hasta sayısının kontrol grubuna göre daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Çalışmada AS'li hastalarda EBV IgG antikor oranı %86.7, kontrol grubunda ise %94 oranında pozitif olarak bulundu, ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Duftner ve ark. (87) yaptıkları bir çalışmada AS'li hastalarda farklı HLA-B27 subtipleri, aynı EBV peptidlerini gösterdiği için AS patogenezinde EBV'nin olası bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Schirmer ve ark. (88) tarafından yapılan benzer bir çalışmada da aynı sonuçlara dikkat çekilmektedir. Bu araştırmada elde edilen sonuçlara göre, AS hastalığının patogenezinde EBV'nin ve çalışmaya alınan diğer virüslerin rolü olabileceği görüşü desteklenmemektedir.

Behçet sendromu olan hastalarda yapılan çalışmada %94 HSV-1 IgG, %96 HSV-2 IgG, %78 EBV IgG, %90 CMV IgG, %72 HHV-6 IgG ve %16 Parvovirus B19 IgG antikor pozitifliği tespit edildi. HSV-1 IgG değerlerinde gözlenen seropozitiflik oranı BS olan grupta kontrol grubuna göre daha az olmakla beraber, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.646$). HSV-2 IgG pozitifliği her iki grupta da %96 olarak tespit edildi ($p=1.000$). CMV IgG oranları BS olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildi ($p=0.249$). HHV-6 IgG değerleri her iki grupta da %72 olarak gözlemlendi ($p=1.000$). EBV IgG değerlerinde gözlenen seropozitiflik oranı BS'li hastalarda kontrol grubundan daha az sıklıkta bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı

($p=0.021$). EBV dışındaki diğer çalışılan viral etkenlere ait antikor oranları BS'li hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa sahip değildi ($p>0.05$).

Tojo ve ark. (89) Herpesvirüsler ve BS arasındaki ilişkiye yönelik olarak yaptıkları çalışmada, lezyonlu doku örneklerinde HSV-1, HSV-2, HHV-6 ve HHV-7 DNA'larını PCR yöntemini kullanarak araştırmışlar ve çalışma sonuçlarına göre HSV-1 ve/veya HSV-2 DNA'sının varlığı ile BS arasında bir bağlantı olabileceği, bununla birlikte HHV-6 ve HHV-7'nin BS patogenezinde rol almadığı sonucuna varmışlardır, fakat HSV-1 ve HSV-2 DNA'sının BS dışı lezyonlarda da tespit edilmesi üzerine HSV-1 ve/veya HSV-2'nin BS patogenezi ile direkt ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Studd ve ark. (90) periferik kan lökositlerinden PCR yöntemiyle yaptıkları çalışmada HSV-1 DNA'sını ve anti-HSV-1 antikorlarını BS'li olgularda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlar, bununla birlikte BS olan hastalarda oral ülserlerden alınan biyopsi örneklerinde virusa spesifik DNA'yı tespit edememişlerdir.

Sohn ve ark.'nın (91) fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 258 fareye HSV-1 inoküle edildikten sonra 86 (%33.3) farenin öldüğü, 77'sinin (%29.8) BS'ye benzer semptomlar gösterdiği ve 95'inin (%36.8) sağlıklı veya sadece tek bir semptomunun olduğu tespit edilmiştir. Bu deneklerde saptanan BS benzeri semptomların, BS tanısında önemli olan ülser, üveit ve artrit gibi belirtilere benzediği görülerek, HSV-1 infeksiyonunun hastalığın multisistemik tutulum özelliğini etkileyen önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

Sanchez ve ark.'nın (92) BS ve virüsler arasındaki olası bir ilişkiyi değerlendirmek üzere İspanya'da yaptıkları bir çalışmada, HSV-1 ve CMV antikorlarına ELISA yöntemiyle bakılmış ve anti HSV-1 antikorları BS'li grupta kontrol grubuna göre daha yüksek ve anlamlı bulunmuştur. Buna karşılık, CMV pozitifliğinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Lee ve ark. (93) rekürren aftöz ülserlerin CMV ile bağlantılı olduğunu düşünerek BS'de olası CMV rolünü araştırmak için indirekt immunofloresan yöntemiyle bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada CMV IgG ve IgA antikor cevabı kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.0001$).

Sun ve ark. (94) da rekürren aftöz ülserli ve BS'li olgularda preülseratif oral aftöz lezyonlardan PCR ve in situ hibridizasyon yöntemleri ile yaptıkları çalışmada, preülseratif oral aftöz lezyonların %38.5'unda CMV DNA'sını tespit etmişler ve bu bulgulara göre CMV'nin rekürren aftöz ülser ve BS'nin bazı olgularında etiyolojik bir ajan olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Başkan ve ark. (95) BS'li hastaların deri lezyonlarında Parvovirus B19 varlığını inceleyip, sağlıklı kontrollerin deri örnekleriyle karşılaştırmış ve patogenezdaki rolünü araştırmışlar. Yapılan çalışma sonucunda Parvovirus B19 DNA'sının özellikle BS'nin sağlam, nonülseratif deri lezyonlarında bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Yazarlar bu çalışmayı sınırlayan etkenlerin, incelenen olguların az sayıda olması ve Parvovirus B19'un gerçek kaynağının saptanmaması olarak belirtmişlerdir.

Kiraz ve ark. (96) 41 Behçet hastası ile ELISA yöntemini kullanarak serumda Parvovirus B19'a karşı antikor araştırdıkları çalışmalarında, 6 (%15.7) hastanın serumunda anti-B19 IgM antikorlarının var olduğunu ve kontrol grubunda IgM antikorları için hiç pozitiflik saptanmadığını görmüşlerdir. Çalışmada elde edilen bulguların, BS'nin patogenezinde Parvovirus B19 enfeksiyonunun rolünü çok kuvvetli desteklemediğini, BS'nin artiküler ve vasküler belirtileriyle hiçbir pozitif korelasyon olmadığını ve 6 hastadaki akut enfeksiyona ait serolojik bulguların tamamen tesadüf sonucu ortaya çıkmış olabileceği sonucuna varmışlardır.

Bu çalışmada, Parvovirus B19 IgG antikor pozitifliği BS olan grupta %16, kontrol grubunda ise %18 oranında tespit edildi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Yaptığımız çalışmada, AS ve BS ile çalışmaya alınan virüsler arasındaki ilişki incelendiğinde, AS'li hasta grubuyla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Çalışmaya alınan tüm virüslere ait antikor pozitifliği AS'li hastalarda BS'li hasta grubuna göre daha fazlaydı, ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu farkın çalışmada incelenen AS'li hasta sayısının BS'li hastalardan daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre, AS ve BS'nin patogeneğinde HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6 ile Parvovirus B19'un rolünün bulunabileceği görüşü desteklenmemektedir. Çalışmada ele alınan viral etkenlerin AS ve BS ile diğer romatizmal hastalıkların etiolojisindeki rollerinin tespit edilebilmesi için daha çok sayıda örnekle çalışılması gerekmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, ankilozan spondilit ve Behçet sendromlu hastalara ait serum örneklerinde anti-HSV-1 IgG, anti-HSV-2 IgG, anti-EBNA IgG, anti-CMV IgG, anti HHV-6 IgG, ve anti-Parvovirus B19 IgG antikor pozitifliğinin kontrol grubunda bulunan bireylerin serumlarında tespit edilen antikor pozitifliğinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini ortaya çıkardı.

Araştırılan tüm virüslere ait antikor pozitifliği, AS'li hastalarda BS bulunan hastalara göre daha fazlaydı, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu çalışmada elde edilen veriler, literatürde bazı çalışmaların sonuçları ile korelasyon gösterirken, çalışmanın bulgularını desteklemeyen araştırmalar da bulunmaktaydı. Bu bulgular ışığında çalışmanın sonuçlarına göre, AS ve BS'nin etiolojisinde HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HHV-6 ve Parvovirus B19'un rolü bulunabileceği görüşü desteklenmemiştir.

Elde edilen veriler ile AS ve BS'nin etiolojilerinde çalışmaya alınan virüslerin rolü yoktur gibi kesin ifadelerin kullanılması doğru görünmemektedir. Yukarıda sözü edilen virüslerin AS ve BS'nin etiolojilerindeki rollerinin daha iyi anlaşılması için, çok merkezli ve daha geniş hasta grubunu kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca bu virüslere ait diğer antikorların da tespit edilmesi ve ileri araştırma yöntemlerinin kullanılması doğru bir yaklaşım olacaktır. Bu çalışma, toplumumuzda sık görülen romatizmal hastalıklardan AS ve BS'nin etiolojilerinin aydınlatılması açısından önemli veriler sağlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Ersoy Y, Ersoy Y, Otlu B, Karatutlu İ, Altay Z, Sönmez E ve ark. İnflamatuvar romatizmal hastalıklarda Epstein-Barr ve cytomegalovirus antikor pozitifliği. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 2000;7(2):141-143.
- 2) Perl A. Mechanisms of viral pathogenesis in rheumatic disease. Ann Rheum Dis. 1999;58;454-461.
- 3) Askari A, Al-Bdour MD, Saadeh A, Sawalha AH. Ankylosing spondylitis in north Jordan: descriptive and analytical study. Ann Rheum Dis. 2000;59:571-573.
- 4) Gürçay E, Ekşioğlu E, Yüzer S, Bal A, Çakıcı A. Ankilozan Spondilitli Hastalarda İlaç Uyumunu ve Uyumsuzluğunu Etkileyen Faktörler. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2006;52:163-167.
- 5) Yıldız H, İçağasıoğlu A, Reyhanoğlu S, Moral F, Güran S. Geç tanıli bir ankilozan spondilit olgusu. Romatizma Dergisi. 2003;3(18):159-164.
- 6) Altan L. Ankilozan Spondilitte Güncel Tedavi Seçenekleri. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2005;51(Özel Ek A):A33-A39.
- 7) Sivrioğlu K. Ankilozan Spondilitte Sınıflama, Etiyopatogenez ve Değerlendirme. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2005;51(Özel Ek B):B44-B50.
- 8) Şahin MA, Öz K, Akay T, Bingöl H, Bolcal C, Demirkılıç U ve ark. Behçet Hastalığına Bağlı Sağ İliak Arterden Gelişen Dev Psödoanevrizma. Damar Cerrahi Dergisi. 2006;15 (1):37-40.
- 9) Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. JEADV. 2001;15:126-136.

- 10)** Stahl HD, Hubner B, Seidl B, Liebert UG, van der Heijden IM, Wilbrink B, et al. Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000;59:342–346.
- 11)** Şendur ÖF, Aydeniz A. Spondiloartropatilerin Temel Özellikleri ve Ayırıcı Tanı ve Tedavisinin Genel Kriterleri. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001;2(2):31-35.
- 12)** Tan AK. Spondilartropatilerin Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri. *Romatizma Dergisi*. 2000;1(15):1-8.
- 13)** Özaltın F, Özen S. Jüvenil Spondiloartritler. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi*. 2004;4:58-67.
- 14)** Ay SS, Özçakar BA, Dinçer G. Andiferansiye Spondiloartropati. Bir olgu sunumu. *Romatizma Dergisi*. 2003;2(18):99-103.
- 15)** Koehler L, Kuipers JG, Zeidler H. Managing seronegative spondarthritis. *Rheumatology*. 2000;39:360-368.
- 16)** Çeliker R. Ankilozan Spondilit: Klinik Özellikleri. *Romatizma Dergisi* 2000;1(15):15-21.
- 17)** Schachna L. The anti-TNF revolution in ankylosing spondylitis. *Med J Aust*. 2004;181(10):529-530.
- 18)** Davis JC, Jr. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ, Moreland LW (eds). *Arthritis and Allied Conditions* (15th ed). Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005:1319-1334.
- 19)** McMichael A, Bowness P. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondyloarthritis. *Arthritis Res*. 2002;4 (suppl 3):153-158.
- 20)** Erdem LO, Erdem CZ, Sarıkaya S. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Sakroiliit Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları. *Romatizma Dergisi*. 2004;3(19):153-158.

- 21)** Kataria RK, Brent LH. Spondyloarthropathies. Am Fam Physician. 2004;69(12):2853-2860.
- 22)** Güney N, Öğüt T, Kesmezacar H, Bayram S. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Primer Total Kalça Artroplastisi Sonuçlarımız. Artroplastisi Artroskopik Cerrahi Dergisi. 2002;4(13):195-201.
- 23)** Gündüz B, Erhan B, Baran S, Toklu M. Atipik Periferik Eklem Tutulumlu Bir Ankilozan Spondilit Olgusu. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2006;52:188-90.
- 24)** Toussiro E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. Rheumatology. 2001;40:882-888.
- 25)** Paker N, Tekdöş D, Erbil M, Soy D, Bardak A. Ankilozan Spondilitte Kemik Kaybı: Kontrollü Çalışma, Osteoporoz Dünyasından. 2006;12:81-83.
- 26)** Hitchon PW, From AM, Brenton MD, Glaser JA, Torner JC. Fractures of the thoracolumbar spine complicating ankylosing spondylitis J Neurosurg. 2002;97(2 suppl):218-222.
- 27)** Dinçer K. Seronegatif Artritlerin Ekstraartiküler Bulguları. Romatizma Dergisi. 2000;1(15):47-52.
- 28)** Patel SJ, Lundy DC. Ocular Manifestations of Autoimmune Disease. Am Fam Physician. 2002;66(6):991-998.
- 29)** Cammelli D. Extra-articular manifestations of seronegative spondylarthritis. Recenti Prog Med. 2006;97(5):280-289.
- 30)** Erdem CZ, Erdem LO, Tor M. Ankilozan Spondilitin Solunum Sistemi Tutulumu: Radyolojik Yaklaşım. Toraks Dergisi. 2005;6(1):73-76.
- 31)** Şendur F, Karadağ F, Çildağ O, Başar A, Yıldırım T. Ankilozan Spondilitli Olgularda Akciğer Tutulumununun Akciğer Grafisi, Solunum Fonksiyon Testi ve Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi ile Araştırılması. Toraks Dergisi. 2001;2(1):50-52.

32) Kaya T, Karatepe AG, Günaydın R, Ürper S. Ankilozan Spondilit'li Olgularda, Hastalık Aktivitesinin Fonksiyonel Durum ve Yaşam Kalitesini Belirlemedeki Rolü. Romatizma Dergisi. 2006;21:9-12.

33) Şirikci A, Özkur A, Bayram M, Kervancıoğlu S, Kervancıoğlu R. Ankilozan spondilitin akciğer tutulumunda yüksek rezolüsyonlu BT bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji. 2001;7:55-60.

34) Strobel ES, Fritschka E. Renal diseases in ankylosing spondylitis:Review of the literature illustrated by case reports. Clin Rheumatol. 1998;17(6):524-530.

35) Karatepe AG, Kaya T, Gedizoğlu M, Günaydın R, Ürper S. Ankilozan Spondilit ve Multipl Skleroz Birlikteliği: Olgu Sunumu. Romatizma Dergisi. 2006;21(3):114-117.

36) Özdemir HM, Erkoçak Ö, Demirayak M, Ögün T. Ankilozan spondilitli bir olguda travma sonrası servikal Chance kırığı: Olgu sunumu. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi. 2006;12(1):79-82.

37) Öztürk C, Genel F, Aksu G, Bakiler AR, Kütükçüler N. Jüvenil ankilozan spondilit ve enflamatuvar bağırsak hastalığı olan bir hastada anti-tümör nekrozis faktör-alfa monoklonal antikor tedavisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2002;46:203-206.

38) Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis. 2002;61(Suppl III):8-18.

39) Akyar GŞ. Seronegatif Spondiloartropatilerde İleri Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri. Romatizma Dergisi. 2000;1(15):71-79.

40) Gladman DD. Established criteria for disease controlling drugs in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2003;62:793-794.

41) Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S, Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2002;61(Suppl 3):40-50.

- 42)** Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, et al. BSR guidelines for prescribing TNF- α blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology*. 2005;44(7):939–947.
- 43)** Dođanavřargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi*. 2005;1(43):80-91.
- 44)** Verim S, Gülsün M, Taşçı İ. Nörobeçet Hastalığı ve İlk Atak Psikoz: Bir Olgu Sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2006;16:114-117.
- 45)** Ceylan S: Behçet Hastalığında Eozinofil Aktivitesi ve Atopi. Uzmanlık Tezi, Haseki Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği. İstanbul 2005, s.7-22.
- 46)** Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm*. 2003;37(2):92-99.
- 47)** Avcı A: Behçet Hastalığında Serum Prolaktin Düzeyleri. Uzmanlık Tezi, Haseki Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği. İstanbul 2004, s.5-21.
- 48)** Özbalkan Z, Bilgen řA. Behçet hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2006;37:14-20.
- 49)** Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet Hastalığı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi*. 2005;1(43):3-9.
- 50)** Fessler BJ. Behçet's Syndrome. In Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions* (15th ed). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1835-1844.
- 51)** Soy M. Behçet Hastalığı. *Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2001;16(2):57-63.
- 52)** Pay S. Behçet Hastalığı: Etyoloji Ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi*. 2005;1(25):10-18.

- 53)** Alpsoy E. Behçet Hastalığı'nda Deri Ve Mukoza Belirtilerinin Tedavisi. Türkiye Klinikleri Dermatoloji Dergisi. 2005;1(48):66-70.
- 54)** Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A. Behçet's Disease. Acta Medica Iranica. 2005;43(4):233-242.
- 55)** Kalayciyan A, Arzuhal N. Deri Ve Mukoza Belirtileri. Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi. 2005;1(25):19-23.
- 56)** Arca E, Gür AR. Behçet Hastalığı. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2003;23:261-268.
- 57)** Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. Postgrad Med J. 2000;76:629-637.
- 58)** Saip S, Siva A. Nöro-behçet Sendromu. Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi. 2005;1(25):32-41.
- 59)** Wechsler B, Sbaï A, Du-Boutin LTH, Piette JC. Neurological manifestations of Behçet's disease. Schweiz Arch Neurol Psychiatr. 2003;154:186–190.
- 60)** Çelik AF, Hatemi İ. Behçet Sendromunda Gastrointestinal Tutulum Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi. 2005;1(25):48-54.
- 61)** Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcets disease. N Engl J Med. 1999;341:1284-1291.
- 62)** Korkmaz C. Behçet Hastalığında Damar ve Diğer Organ Tutulumları. Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi. 2005;1(25):42-47.
- 63)** Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behçet's Disease: A Review. J Dent Res. 2005;84(3):209-222.
- 64)** Öztürk MA. Behçet Hastalığında Laboratuvar Bulguları. Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi. 2005;1(25):55-58.

- 65)** Hatemi G, Melikođlu M. Tedavi. Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi. 2005;1(25):64-69.
- 66)** Seyahi E. Behçet Hastalığında Prognoz. Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji Dergisi. 2005;1(25):59-63.
- 67)** Straus ES. Human Introduction to Herpesviridae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (5th ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000:1557-1564.
- 68)** Çolak D, Mutlu D. Herpesvirüsler. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (ed). Moleküler, klinik ve tanısal viroloji (1. Baskı). Ankara, Güneş Kitabevi, 2004:113-144.
- 69)** Corey L. Herpes simplex virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (5th ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000:1564-1580.
- 70)** Yarkın F. Deri ve mukoz membranlarda infeksiyon oluşturan viruslar. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S ed. Moleküler, klinik ve tanısal viroloji. 1. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi, 2004:145-174.
- 71)** Çetin BD, Hasman H. Herpes Ensefalitleri. Klimik Dergisi. 2004;2(17):68-71.
- 72)** Serter D. Herpes Simpleks Virüs Enfeksiyonları. Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Dergisi. 2006;2(28):19-24.
- 73)** Yılmaz Ş, Bayan K, Altıntaş A, Dursun M, Canoruç F. İmmünkompetan Bir Erişkinde Akut Herpes Simplex Virüs Hepatiti. Dicle Tıp Dergisi. 2006;1(33):42-44.
- 74)** Koray M. Herpes Virüs İnfeksiyonlarının Klinik, Laboratuar Teşhisi ve Tedavisi. İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Dergisi. 2004;38(1):1-8.
- 75)** Özbal Y. Epstein-Barr Virüsü. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçelebi Ş ed. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 843-848.

76) Schooley RT. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (5th ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000:1599-1613.

77) Bilgiç A, Özacar T. İnsan Sitomegalovirusu. Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:835-841.

78) Erdoğan AG: Mikozis Fungoides Hastalarında Sitomegalovirus İmmüoglobulin-G Düzeyi ve Etiyolojideki Rolü. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği. İstanbul 2005, s.25-34.

79) Horasanlı SD. Santral Sinir Sistemi Viral İnfeksiyonları. Ustaçelebi Ş, Badur S, Abacıoğlu H (ed). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:149-180.

80) Clyde S, Crumpacker. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (5th ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000:1586-1599.

81) Ertürk M. Human Herpes Virus 6-7-8. Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:849-854.

82) Straus E.S. Human Herpesvirus Types 6 and 7. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (5th ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000:1613-1618.

83) Fotheringham J. Association of Human Herpesvirus-6B with Mesial Temporal Lobe Epilepsy. PLoS Med. 2007;4(5):180.

84) Yarkın F. İnsan Parvovirusları. Ustaçelebi Ş (ed). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 791-796.

85) Berilgen MS, Bulut S, Akbulut H, Kansız F, Kamanlı A. Artralji Yakınlı Multiple Sklerosis Hastalarında Serum Human Parvovirus B19 Seropozitifliği. Fırat Tıp Dergisi. 2004;9(4):127-129.

- 86)** Brown KE. Parvovirus B19. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* (5th ed). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 1685-1693.
- 87)** Duftner C, Goldberger C, Falkenbach A, Würzner R, Falkensammer B, Pfeiffer KP, et al. Prevalence, clinical relevance and characterization of circulating cytotoxic CD4+CD28- T cells in ankylosing spondylitis. *Arthritis. Res Ther.* 2003;5(5):292-300.
- 88)** Schirmer M, Goldberger C, Würzner R, Duftner C, Pfeiffer KP, Clausen J, et al. Circulating cytotoxic CD8+ CD28- T cells in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res.* 2002;4(1):71-76.
- 89)** Tojo M, Zheng X, Yanagihori H, Oyama N, Takahashi K, Nakamura K, et al. Detection of Herpes Virus Genomes in Skin Lesions from Patients with Behçet's Disease and Other Related Inflammatory Diseases. *Acta Dermatovenereologica.* 2003;83(2):124-127.
- 90)** Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol.* 1991;34(1):39-43.
- 91)** Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behçet's disease-like symptoms induced by the herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol.* 1998;8:21-23.
- 92)** Sanchez RJ, Castillo PMJ, Torronteras SR, Varela AJM, Lopez CF, Sanchez GF. Type I herpes virus, HLA phenotype and Behçet disease. *Med Clin (Barc).* 1992;98(10):366-368.
- 93)** Lee EB, Kwon YJ, Shin KC, Song YW, Park CG, Hwang ES, et al. Decreased serum level of antibody against human cytomegalovirus in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2005;25(1):33-36.
- 94)** Sun A, Chang JG, Kao CL, Liu BY, Wang JT, Chu CT, et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *J Oral Pathol Med.* 1996;25(5):212-218.

95) Başkan EB, Yılmaz E, Sarıcaoğlu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(2):186-190.

96) Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Çalgüneri M. Parvovirus B19 infection in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14(1):71-73.