

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BEHÇET HASTALARINDA YAŞAM KALİTESİ,
ANKSİYETE VE DEPRESYON**

Dr. Yıldız KILINÇ

**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM

2007-İSPARTA

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BEHÇET HASTALARINDA YAŞAM KALİTESİ,
ANKSİYETE VE DEPRESYON**

Dr. Yıldız KILINÇ

**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM

2007-İSPARTA

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında sonsuz katkısı olan danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Yıldırım'a, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin kurucusu olan hocam Prof. Dr. Vahide Baysal Akkaya'ya, bilgi ve sevgisini bizden esirgemeyen hocam Doç. Dr. Pınar Yüksel Başak'a, asistanlıkları dönemlerinde de yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ali Murat Ceyhan ve Yrd. Doç. Dr. İjlal Erturan'a, beş yılımı zevkle paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalımız çalışanlarına, katkılarından dolayı Psikiyatri Anabilim Dalı hocalarından Yrd. Doç. Dr. Duru Gündoğar'a, Halk Sağlığı Anabilim Dalı asistanlarından Dr. Tufan Nayir'a, Ziraat Fakültesi hocalarından Yrd. Doç. Dr. Hikmet Orhan'a ve her zaman yanımda olarak bugünlere gelmemde büyük emeği olan sevgili babama, anneme ve ailemin diğer fertlerine teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak mesleki olarak varlık sebebimiz olan ve dünyalarını içtenlikle bizimle paylaşan hastalarımıza sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Önsöz	ii
İçindekiler	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Behçet Hastalığı	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyopatogenez	5
2.1.3.1. Genetik ve HLA Tiplemesi	5
2.1.3.2. İnfeksiyöz Ajanlar, Isı Şoku Proteinleri ve $\alpha\beta$ -Kristalin	8
2.1.3.2.1. HSV	8
2.1.3.2.2. Streptokokkus Türleri	9
2.1.3.2.3. Isı Şoku Proteinleri ve $\gamma\delta^+$ T lenfositler	10
2.1.3.2.4. $\alpha\beta$ -Kristalin	11
2.1.3.3. Self Antijenler	11
2.1.3.4. Hüresel ve Humoral İmmünoloji	12
2.1.3.4.1. Th1-Fenotip Lenfositler	13
2.1.3.4.2. Adenozin Deaminaz (ADA)	13
2.1.3.4.3. Th2 Fenotip Lenfositler	14
2.1.3.5. İmmünglobülinler, İmmün Kompleksler ve Antikardiolipinler	14
2.1.3.6. Nötrofiller, Monositler ve Komplemanlar (C ₃ -C ₉)	15
2.1.3.7. Endotel Hücreleri, Nitrik Oksit ve İlişkili Yeni İnflamatuar Moleküller	16
2.1.3.8. Oksidatif stres, Antioksidatif Savunma ve Eser Elementler	18
2.1.3.9. Koagülasyon ve Fibrinolizis	19
2.1.3.9.1. Hiperhomosisteinemi	20
2.1.4. Behçet Hastalığı Kliniği	21
2.1.4.1. Oral Mukoza Ülserleri	22
2.1.4.2. Genital Ülserler	24
2.1.4.3. Deri Belirtileri	25
2.1.4.3.1. Papülopüstüler Lezyonlar	25
2.1.4.3.2. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar	26
2.1.4.3.3. Yüzeysel Tromboflebit	27
2.1.4.3.4. Ekstragenital Ülser	27
2.1.4.3.5. Paterji Reaksiyonu	28
2.1.4.3.6. Diğer Deri Belirtileri	29
2.1.4.4. Göz Tutulumu	30
2.1.4.5. Eklem Tutulumu	31
2.1.4.6. Gastrointestinal Tutulum	32
2.1.4.7. Nörolojik Tutulum	33
2.1.4.8. Kardiyovasküler Tutulum	34
2.1.4.9. Pulmoner Tutulum	35
2.1.4.10. Diğer Organ Tutulumları	36
2.1.5. Juvenil Behçet Hastalığı	36

2.1.6. Gebelikte Behçet Hastalığı	37
2.1.7. Histopatoloji	38
2.1.8. Laboratuvar Bulguları	38
2.1.9. Tanı	39
2.1.10. Prognoz	40
2.1.11. Tedavi	40
2.1.11.1. Mukokütanöz Belirtilerin Tedavisi	41
2.1.11.1.1. Mukokütanöz Belirtilerin Lokal Tedavisi	41
2.1.11.1.2. Mukokütanöz Belirtilerin Sistemik Tedavisi	42
2.1.11.2. Diğer Belirtilerin Tedavisi	45
2.2. Yaşam Kalitesi	47
2.2.1. Yaşam Kalitesinin Tanımı	48
2.2.2. Yaşam Kalitesinin Bileşenleri	49
2.2.3. Dermatolojide Yaşam Kalitesi ve Değerlendirilmesi	50
2.2.4. Sağlıkta Yaşam Kalitesinin Klinik Yararları	51
2.2.5. Kronik Hastalıklarda Yaşam Kalitesi	52
2.3. Anksiyete ve Depresyon	53
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	57
3.1. Yöntem	57
3.2. Gereçler	57
3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Veri Formu	57
3.2.2. Dermatolojik Yaşam Kalite Ölçeği	58
3.2.3. Beck Depresyon Ölçeği	58
3.2.4. Beck Anksiyete Ölçeği	58
3.3. İstatistiksel Analiz	59
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	66
ÖZET	73
SUMMARY	74
KAYNAKLAR	75
EKLER	
Ek 1	
Ek 2	
Ek 3	
Ek (Tablo) 4	
Ek (Tablo) 5	
Ek (Tablo) 6	

1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) ilk kez, dermatolog Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, ‘tekrarlayan oral ülserler’, ‘genital ülserler’ ve ‘hipopiyonlu üveit’ ile karakterize üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (1-6). Günümüzde, hastalığın bu bulgularına ek olarak çok sayıda klinik belirtilerinin bulunduğu, dermatolojik, vasküler, nörolojik, lokomotor, intestinal, ürogenital ve kardiyopulmoner semptomların eşlik edebildiği multisistemik kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (1, 2, 5-7). Behçet hastalığı, kronik alevlenme ve iyilik dönemleri ile hem arteriyel hem de venöz sistemde çok değişik çapta ve yerleşimde damar tutulumları gösteren ve özellikle venöz tromboz eğilimi ile seyreden ancak tipik histopatolojik özelliği tanımlanamayan bir sistemik vaskülit olarak kabul edilmektedir (6, 8-10).

Uzun yıllar ‘sağlıklılığın’ değerlendirilmesinde ya da sağlığın ölçümünde morbidite, mortalite ve beklenen yaşam süresi gibi niceliksel kavramlar esas alınmıştır. Bu terimler fizyolojik veya ruhsal bir hasarın ya da işlev bozukluğunun yalnızca bireyin kendisinde nesnel olarak saptanan etkisini açıklamaya yöneliktir. Son yıllarda bu yaklaşımın sağlıklılığın değerlendirilmesi ve ölçümünde yeterli olmadığı düşüncesi ortaya çıkmış, kişinin fizyolojik ya da ruhsal bir patolojinin olumsuz etkileri hakkında öznel değerlendirmesi ve farkındalığı daha çok önem kazanmıştır. Bu düşünceyle, hastayı daha bütüncül olarak ele alma, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyilik durumunu ölçme girişiminin bir sonucu olarak ‘yaşam kalitesi’ kavramı ortaya çıkmıştır. İzleyen dönemlerde iyilik hali ve yaşam kalitesini ölçülebilir kılma girişimleri artmış, sağlığın ekonomik, sosyal ve benzeri farklı boyutları da değerlendirme kapsamına alınmıştır (11).

Ataklarla giden kronik bir seyir izleyen BH, deri ve mukoza lezyonları, eklem tutulumu ve görme kaybına neden olabilen göz tutulumu ile önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bunun yanında bireyin hem bedensel ve ruhsal sağlığını bozmakta hem de fiziksel fonksiyonlarında engelliliğe yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (12, 13, 14). Günümüzde özellikle kronik hastalıklarda yaşam kalitesini değerlendirmeye yönelik çalışmalar artmakta ve diğer tıp alanlarında olduğu gibi dermatolojide de giderek önem kazanmaktadır. Ancak BH’de yaşam kalitesi ile ilişkili çalışmalar yeterli değildir. Bu araştırmada Behçet hastalığında, hastalığı aktif ve aktif olmayan hastaların dermatolojik yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

2.1.1. Tarihçe

Ağızda ve genital bölgede tekrarlayan aftlar, hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize olan BH, ilk kez 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (1-6). Ortalama 2450 yıl önce Hipokrat'ın BH'ye benzer klinik tabloları kendi yazılarında bildirdiği bilinmektedir. Hulusi Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan en gerçekçi örnekler 1908'de Blüthe, 1923'de Planner ve Remenovskiy ve 1924'te Shigeta tarafından bildirilmiştir. Adamantiades bu semptomla flebit ve hidrartroz eklemiştir. Ancak Behçet öncesi olarak tanımlanan bu dönemdeki tüm araştırmacılar bu semptomların ya tesadüfen birlikteliği ya da tüberküloz, sifiliz, sepsis, stafilokok infeksiyonları ve allerjiye bağlanabileceğini öne sürmüşlerdir (15).

Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet bu tabloyu ayrı bir hastalık olarak bildiren ilk hekimdir. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlayan yayınına temel olan gözlem ve incelemeleri 1924'de başlamıştır. İlk gördüğü ve uzun yıllar izlediği birinci hastada tekrarlayan oral aft, genital ülser, eritema nodosum ve görme bozukluğu olup daha önce sifiliz, tüberküloz ve diğer tanımlar konmuş olmasına rağmen kendisi yeni bir viral hastalığın varlığını düşünmüştür. İkinci hastasını 1930'da, üçüncü hastasını 1936'da görüp inceledikten sonra 1937 yılında bu görüşünü *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* ve *Dermatologische Wochenschrift* dergilerinde yayınlamıştır. Hulusi Behçet birkaç yıl içinde hastalığın ayrı bir 'entité morbide' olduğunu ileri sürmüş ve bu görüşü 1947 yılında Cenevre'de yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresi'nde onaylanmıştır. Bu tarihten itibaren tüm dünyada hastalık 'Üçlü semptom kompleksi', 'Triad' gibi isimler yerine 'Behçet Sendromu', 'Morbus Behçet' ya da çoğunlukla 'Behçet Hastalığı' olarak kabul edilmiştir. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlamasından sonraki dönemde diğer araştırmacıların katkıları ile Uluslararası Behçet Hastalığı Grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir. Her iki yılda bir ulusal ve uluslararası Behçet hastalığı konferansları düzenlenmektedir (15).

2.1.2.Epidemiyoloji

Tüm dünyada ve hemen hemen her ırkta görülebilen BH, kuzey yarım kürede ve dikkat çekici bir şekilde tarihi 'İpek Yolu' üzerinde bulunan ülkelerde oldukça sık görülmektedir. Orta Doğu (İran, Türkiye) ve Uzak Doğu (Japonya, Çin, Kore) ülkeleri hastalığın en sık görüldüğü ülkeler iken, Güney Avrupa (İtalya, Portekiz) ve Kuzey Afrika (Cezayir, Tunus, Fas) ülkelerinde daha az sıklıkla görülmektedir (16-18).

Behçet hastalığı tanısı genellikle üçüncü dekatta konulmakta ve yapılan çalışmalarda tanı anındaki yaş ortalaması 20'li yaşların ikinci yarısı ile 30'lu yaşların ilk yarısı arasında değişmektedir (19, 20). Bölgesel ve etnik faktörler hastalığın tanı süresini etkilemekte ve genellikle BH prevalansının düşük olduğu bölgelerde hastalığın tanısı geç dönemde konulmaktadır. Başlangıç yaşı Kore, Çin gibi Asya ülkelerinde 30'un üzerinde, Türkiye ve Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde ise 30'un altındadır. (20). Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23,3, Almanya'da 26 ve Japonya'da ise 35,7 olarak bildirilmektedir. BH ile ilgili çalışmalar ortalama 28 yaş civarında genç erişkinlerde görüldüğünü göstermektedir (16).

Behçet hastalığının ileri yaşlarda ortaya çıkması nadirdir (20). Sarıcaoğlu ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada, 439 Behçet hastasında 50 yaş üstü Behçet hastalarının özellikleri incelenmiş ve 9 ileri yaş Behçet hastasının klinik bulgularının sık görülen yaş grubu ile benzer özellikler taşıdığı belirtilmiştir (21).

Behçet hastalığının erkeklerde daha sık olduğu bilinirken, yapılan son çalışmalarda hastalığın kadınlarda da erkeklere benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (2, 22). Ancak bölgesel farklılıklar cinsiyet dağılımını anlamlı olarak etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Brezilya, Çin, Singapur ve Kore kaynaklı çalışmalarda, hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Ortadoğu, Akdeniz ve Avrupa kaynaklı çalışmalarda ise, genellikle, erkek üstünlüğü ön plandadır (16, 20). Türkiye'den yapılan bir çalışmada erkek/kadın oranı 1,03 olarak bulunmuştur (23).

Behçet hastalığında cinsiyet, klinik bulgular ve prognozu etkilemektedir (16, 20). Erkek olgularda papülopüstüler lezyonlar, göz bulguları ve vasküler lezyonlar daha alevli seyrederken, kadın olgularda genital ülser ve eritema nodozum daha sık gözlenmektedir (16). BH'de, erken yaşta hastalık başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu ve hastalıkla ilişkili mortalite ve morbiditenin genç erişkin erkeklerde belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (8, 24).

Behçet hastalığı prevalansının en yüksek olduğu ülke Türkiye'dir (16, 19). Türkiye'de görülme sıklığına yakın olan ülkelerin başında İran ve ardından Kore ve Japonya gelmektedir. ABD, Avrupa ve Afrika ülkelerinde ise BH prevalansı oldukça düşüktür. Etnik

köken ya da genetik faktörler dışında, çevresel faktörler de BH sıklığını etkilemektedir (20). Örneğin, BH'nin sık görüldüğü Japon nüfusunun yoğun olarak bulunduğu Havai'de yapılan bir çalışmada BH saptanmamıştır (17, 19, 20). Aynı ülkeden bildirilen, ancak etnik kökenleri değişik gruplarda, hastalık sıklığının farklı oluşu, çevresel faktörlerin sorumlu tek neden olmadığını ve genetik faktörlerin rolünü göstermektedir (20). Kuveyt'ten bildirilen bir çalışmada, Bedevi'lerin hastalıktan korundukları belirtilmiştir (17, 20).

Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda BH prevalansı, 1981'de 8/10 bin (Silivri), 1988'de 37/10 bin (Fatsa, Ordu), 2002'de 11/10 bin (Ankara), 2003'te 42/10 bin (İstanbul) ve 2004'de 2/10 bin (Havsa, Edirne) olarak bildirilmiştir. BH prevalansı, Türkiye içinde de coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekte ve Trakya'da daha düşük gözükmektedir. Prevalans İran'da 1,67/10 bin, Irak'ta 1,7/10 bin, Suudi Arabistan'da 2/10 bin, Çin'de 1,4/10 bin ve Japonya'da 2,2/10 bin oranında bildirilmektedir (16, 20).

Etnik ve çevresel faktörler, BH'nin prevalansını etkilediği gibi, klinik bulguları ve prognozu da etkilemektedir. BH'de oral aft sıklığı bölgesel olarak çok farklılık göstermemekte ve olgularda %96-100 oranında saptanmaktadır. İngiliz ve Amerikalı olgularda artrit, santral sinir sistemi (SSS) vaskülit ve diğer vaskülitik problemler Akdeniz kökenli hastalardan daha azdır. İngiliz hastalara göre Japon hastalarda göz tutulumu daha şiddetli seyretmektedir. Japon BH olgularında gastrointestinal sistem (GİS) tutulum sıklığı hemen hemen 1/3 oranında iken, bu oran Akdeniz ülkelerinde ve Türkiye'de oldukça azdır. Sıklığın yanında, GİS tutulumunun tipi de bölgesel farklılıklardan etkilenmektedir. SSS tutulumu Türkiye'de BH'li olguların %2,2-7,3'ünde görülürken bu oran Suudi Arabistan'da %44, Tunus'ta %31, Lübnan'da %14, İsrail'de %28 ve Japonya'da %11'dir. Özellikle Orta Doğu kaynaklı verilerde SSS tutulumu Türkiye'den oldukça fazladır (20).

Bölgesel farklılıklar hastalığın şiddetini de etkilemektedir. Etnik kökeni aynı olan hastalarda bile coğrafi özellikler hastalık şiddetini etkilemektedir. Örneğin, Almanya'daki Türklerde, Türkiye'dekilere göre göz tutulum oranı daha azdır (20).

Paterji reaksiyonunun pozitiflik oranı, Türkiye, Orta Doğu ve Japon kökenli hastalarda daha yüksektir (16, 20). Orta Doğu kökenli BH olgularında paterji reaksiyonu yaklaşık olarak %60 oranında pozitifdir (19). Buna karşın bu oran, Koreli hastalarda sadece %15-30'dur. Batı Avrupa ve ABD kökenli hastalarda ise paterji reaksiyonu ancak %5 oranında pozitifdir (20). Türkiye'den bildirilen çalışmalarda paterji pozitifliği %42-83 arasında değişmekte iken güncel bir çalışmada bu oran sadece %8 olarak bildirilmiş ve tedavi olmamış olgularda paterji pozitiflik oranının tedavi olanlardan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (25).

2.1.3. Etiyopatogenez

Behçet hastalığının etiyopatogenezini henüz kesin olarak ortaya konamamıştır (26). Hastalığın aralıklı seyreden doğası ve tedaviye cevabın sürekli olmaması altında yatan etiyojolojiyi tanımlamada zorluk yaratmaktadır (1, 3, 27). Günümüzde genetik olarak bu hastalığa duyarlı bir bireyde, uygun çevresel faktörlerin etkisiyle immün sistemin tetiklendiği ve bu süreçte endotel harabiyetinin oluştuğu ve BH'nin klinik bulgularının ortaya çıktığı kabul edilmektedir (6, 26).

2.1.3.1. Genetik ve HLA Tipleme

Behçet hastalığının özel bir coğrafi dağılım göstermesi, sınıf I HLA antijen ile birlikteliği ve ailesel birikimin olması (birinci derece akrabalar arasında birden fazla Behçet hastasının görülebilmesi) BH'nin patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (6, 28). BH Akdeniz'den Japonya'ya uzanan tarihi 'İpek Yolu' üzerinde yer alan ülkelerde yüksek prevalansa ve ailesel birikime sahip bir hastalıktır (6, 7, 10, 28). BH'de aile öyküsü Japon hastalarda %2-3 ve Türk ve Orta Doğu'lu hastalarda %8-34 arasında olduğu bildirilmiştir. Gül ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada BH'nin kardeşlerde görülme oranı %4,2 olarak saptanmıştır. Ayrıca kardeşlerde görülme risk oranı 11,4-52,5 olarak bulunmuş ve bu yüksek oranın güçlü bir genetik yatkınlığı desteklediği belirtilmiştir (28). BH'de, sonraki kuşaklarda daha erken yaşlarda ortaya çıkma ve/veya daha şiddetli seyretme özelliği de (genetic anticipation) vardır (6, 29). Kone-Paut ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada pozitif aile öyküsünün erişkin BH olgularına göre (%2,2), pediatrik olgularda (%12,3) çok daha sık olduğu belirtilmiştir (29). Ayrıca Molinari ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada BH'de ilk genetik heterogenitenin kanıtı ve pediatrik BH alt gruplarında segregasyon analizi ile otozomal resesif kalıtım olarak Mendeliyan bir antijenin varlığı gösterilmiştir (30).

Major histokompatibilite kompleksi (MHC) 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve T hücrelerine antijen sunumunda görevli çok sayıda HLA'nın kodlanmasından sorumludur (10). İlk kez Japonya'dan Ohno, histokompatibilite antijeni sınıf I HLA-B5 ile BH arasındaki genetik ilişkiyi bildirmiş ve HLA-B5'in BH'ye neden olma rölatif riskinin 5 olduğunu belirtmiştir (17). HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 alellerinden oluşmaktadır ve BH ile ilişkili olan alel HLA-B51 ya da HLA-B51'in major alt tipi olan HLA-B5101 alelidir (17, 31). HLA-B51 antijeni etnik gruplar arasında fark olmakla birlikte,

sağlıklı bireylerde yaklaşık %20 oranında bulunmaktadır (10). BH'nin coğrafi dağılımı ile HLA-B51 antijeninin dağılımı kısmen uyum göstermekte ve BH'nin sık görüldüğü toplumlarda, Behçet hastalarında HLA-B51 pozitiflik oranı %50-80 arasında değişmektedir (10, 17). HLA-B51 antijenini taşıyanlar arasında BH'nin rölatif riski taşımayanlar ile karşılaştırıldığında İsrail'de 18,2, Türkiye'de 13,3, Japonya'da 6,7 ve ABD'de 1,3 olarak bildirilmiştir (1, 17). Ancak Behçet hastalığı direk HLA-B51 ile ilişkili olarak ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilmemekte ve Behçet hastalarının önemli bir bölümü HLA-51 antijeni taşımamaktadır. Ayrıca HLA B51'in BH'de saptanan streptokokkal antijenlerle IL-6 stimülasyonu, süperoksit üretimi ve ısı şoku proteinleri ile stimüle edilen $\gamma\delta^+$ T hücrelerinin proliferasyonu gibi çeşitli bulgularla ilişkisi gösterilememiştir (7, 31). HLA-B51 ile BH arasındaki ilişki HLA-B51 transgenik fare modellerinde araştırıldığında deney hayvanlarında nötrofil aktivasyonu bulguları saptanmış ancak hastalığın klinik bulguları oluşturulamamıştır (6, 7, 17, 31). HLA-B51 genotipi hastalığın nedeni olarak BH ile bağlantılı olabilmesine rağmen bu alelin hastalarda yatkınlık ya da şiddetin bir markırı olup olmadığı açık değildir. HLA-B51 genotipi ılımlı hastalığı olanlara göre posterior üveit ya da nörolojik tutulumu olan hastalarda daha sık olmasından dolayı BH'nin şiddetini etkilediği görülmekte ve HLA-B51 antijen pozitifliğinin daha ağır bir BH kliniğine neden olduğu kabul edilmektedir (1, 6). Bugün için HLA-B51 geninin BH ile ilişkili patojenik gen olup olmadığı ya da HLA-B51 ile bağlantı dengesizliğinde bir başka genin olup olmadığı açık değildir (1, 7, 10, 17). Bu nedenle, HLA-B5101 kuramsal olarak 'Behçetogenik' hastalığı indükleyen alel olarak kabul edilmekte ve farklı etnik kökenli hastalarda yapılan genetik çalışmalar HLA-B51'in BH patogenezinde doğrudan rol aldığını desteklemektedir (1, 10).

Tümör nekrozis faktör (TNF)- α çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rolü gösterilmiş olan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. BH'de hem fonksiyonel hem de pozisyonel aday gen gösterilen TNF, HLA-B'ye yakın, HLA kompleksinin sınıf III bölgesinde kodlanmaktadır (10). MHC ilişkili hastalıklara TNF gen polimorfizmlerinin katkısı ayrıntılarıyla araştırılmış ve ilk kez 1992'de Japon Behçet hastalarında ve daha sonra Orta Doğu'lu hastalar arasında BH ile TNF promotör bölgesindeki aleller arasındaki ilişki bildirilmiştir. Promotör bölgede bulunan 2 olası alel TNFB1 ve TNFB2'dir. TNFB2'nin monositler uyarıldığında TNFB1'e göre daha çok TNF sekrete ettikleri gösterilmiştir. Ayrıca TNFB2 lökositlerden daha fazla TNF üretimine neden olmakta ve bu nedenle daha şiddetli ve uzamış inflamatuvar cevaba yol açabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte TNFB2 aleli HLA-B51 ile bağlantıdadır ve hem hastalık riskine hem de organ tutulumun şiddetine katkıda bulunan bu 2 alel bu nedenle birlikte kalıtılabilir (10, 32). Ayrıca BH ile TNF promotör alel TNF-1031C arasında güçlü bir ilişki tanımlanmış ve TNF haplotiplerinden

TNFH2 ve TNFH5'in BH ile ilişkili olarak promoter polimorfizm TNF-1031C'yi taşıdıkları bildirilmiştir (1, 10).

Mukozal immünitede önemli olan MIC (MHC class I chain related) gen ailesi ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır ve son zamanlarda BH ile ilişkisi gösterilmiş immünojenetik lokus olan MICA geninin (MHC sınıf I zincirine bağlı gen A) 6. kromozom üzerinde bulunan HLA-B51 aleli ile TNF- α geninin arasında lokalize olduğu bildirilmiştir (1, 6, 7, 10, 32). MICA lokusu sadece BH patogenezinde rol oynadığı iyi bilinen lenfositler, monositler ve endotelial hücrelerde eksprese edilmekte ve başlıca gastrointestinal epitel hücrelerinde eksprese edilen MHC class I moleküne benzer aminoasit dizilimine sahip bir polipeptidi kodlamaktadır (1, 10, 32). Bu BH'nin oral ve özefagial lezyonları ile ilgili olabilir ve MICA molekülleri $\gamma\delta^+$ T hücreleri ve natural killer (NK) hücreleri tarafından tanınmaktadır (10, 32). MICA hücrede bir stres cevap geni olarak görev almaktadır. Isı şoku sırasında MICA moleküllerinin ekspresyonunda artış saptanmış ve MICA moleküllerinin bakteriyel peptidleri $\gamma\delta^+$ T hücrelerine sunabilme özelliklerine sahip oldukları gösterilmiştir. Son zamanlarda BH ile MICA 6 ve MICA 9 alellerinin ilişkisi bildirilmiştir (7, 10, 32). Ancak değişik etnik gruplarda yapılan çalışmalarda HLA-B ve MICA bölgesi arasında yine de en kuvvetli ilişki HLA-51 ile saptanmış ve MICA geninin HLA-B51 ile kuvvetli bir bağlantı dengesizliği gösterdiği belirtilmiştir (1, 10, 32).

Faktör V geni 1. kromozom üzerinde yer almaktadır ve ilk kez 1994'de Hollanda'nın Leiden kentinde faktör V geninde nokta mutasyonu (Leiden mutasyonu) tanımlanmıştır. Faktör V Leiden mutasyonu pıhtılaşma sisteminin en sık kalıtsal anomalisi olarak kabul edilmektedir (10, 32). Faktör V Leiden mutasyonu idiyopatik sistemik venöz tromboz için bir risk faktörüdür ve %40'dan fazla sistemik venöz tromboz görülen BH ile de ilişkilidir (32). Gül ve ark. nın yaptıkları ve ayrıca Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında faktör V mutasyonunun yüksek olduğu bildirilmiştir (9, 10, 32). Ayrıca bu mutasyonun oküler hastalık ve özellikle oküler vazooklüzyon gelişmesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (10, 32).

BH'nin gelişimi için predispoze faktörler olabilen interlökin (IL)-1 genleri, intersellüler adezyon molekülü (ICAM)-1 geni, endotel nitrik oksit sentetaz geni, killer inhibitör reseptör geni ve ailesel Akdeniz ateşi geni (MEFV) içeren daha yeni genetik araştırmalarda HLA dışı diğer aday genlerde polimorfik varyasyonlar gösterilmiştir (1, 10, 32).

2.1.3.2. İnfeksiyöz Ajanlar, Isı Şoku Proteinleri ve $\alpha\beta$ -Kristalin

Behçet hastalığında bugüne kadar sadece vertikal geçiş görülürken horizontal bir geçiş gösterilememesi hastalığın infeksiyöz bulaşıcı bir hastalık olmadığını ortaya koymaktadır (7, 26). Bunun yanında tüm hastalıklarda olduğu gibi, BH'nin tetiklenme ve gelişmesinde de çevresel faktör olarak infeksiyöz ajanlar sorumlu tutulmuştur (6). BH'de etiyojide anekdotal olarak suçlanan infeksiyöz ajanlar arasında parvovirüs B19, *Streptococcus spp.* (örneğin *S. sanguis*, *S. fecalis*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*), mikobakteriler, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, human Herpes simplex virus (HSV)-6 ve hepatit A, B, C ve E virüsleri bulunmaktadır (1, 2, 6). İnfeksiyöz ajanların BH'nin patogeneğinde rol aldığı histopatolojik ve istatistiksel olarak gösterilmesine rağmen bu infeksiyöz ajanlardan hiçbiri BH nedeni olarak izole edilmemiş ve kanıtlanmamıştır (1, 3). Son yıllarda, BH serumlarında mikoplazma fermentazın lipoproteini olan MALP-404 saptanmıştır. MALP-404'ün, HLA-B51 ile aynı peptid motifini taşıması ve mikoplazmaların mukozal infeksiyonlara sebep olması nedeniyle bu bakterinin de patogeneğinde rol alabileceği ileri sürülmüştür (6, 10, 26). Yakın zamanda anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları BH için yeni bir serolojik markır olarak belirtilmiş ancak bu bulgunun klinik anlamlılığının belirsiz olduğu ifade edilmiştir (1).

2.1.3.2.1. HSV

Ülserde inklüzyon cisimciklerinin gözlenmesi esasına dayanan viral etiyojoloji ilk olarak 1937 yılında orijinal yayımında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüştür (2, 7, 33). Herpetiform ülserler sık görülmemesine rağmen herpes simplex virüs (HSV) BH ile ilişkili olası tek virüs olarak kabul edilmektedir (6, 33). BH'li hastalarda serum antiHSV-1 antikor kontrol grubuna göre Behçet hastalarında daha yüksek bir oranda bulunmuş ve HSV-1 antijen ile birlikte dolaşan immün kompleksler bildirilmiştir (10, 33). HSV-1 genomu Behçet hastalarının lenfositlerinin nükleuslarından ve sıvılarından izole edilmesine rağmen HSV-DNA için tükürük, periferik kan lökositleri ve oral smear PCR testi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiçbir farklılığın olmaması böyle bir teoriyi desteklememiştir (1, 3). Benzer bir biçimde, viral infeksiyonlar hastalığı provoke eden faktörler olarak düşünülmesine rağmen hastadan hastaya geçiş tanımlanmamıştır (1, 2). Bununla birlikte, HSV ile inoküle edilmiş farelerde genital ülserler ve deri ve göz lezyonları ile BH'ye benzer semptomlar gözlenmiştir. Bundan dolayı, bu virüs oral ve genital ülserlerin benzerliğinden

dolayı BH'nin patogenezinde yine de ilişkili olarak gösterilmektedir. Bunun yanında, antiviral tedavinin tedavi edici etkileri, antiHSV immünitinin de normal bireylerde yaygın olmasından dolayı tartışmalıdır ve randomize klinik çalışmalar asiklovirin Behçet hastalarında orogenital ülserlere etkili olmadığını göstermiştir (1). Bugün için genel görüş BH'nin direk olarak HSV-1 infeksiyonu sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olmadığı ancak viral antijenlerin etkisiyle oluşan immün disregülasyona bağlı olabileceği yönündedir (7).

2.1.3.2.2. Streptokokkus Türleri

Behçet hastalarının %70'inde oral aftöz lezyonların ilk bulgu olması oral mikrobiyal floranın patogenezi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Streptokok tonsilliti ve diş tedavisinden sonra oral aftlarda artış görülmesi, oral florada bazı atipik streptokok türlerinin baskın olması, kolşisinle kombine benzatin penisilin ile antibakteriyel tedavinin faydalı olması ve streptokokkal deri testlerine karşı hipersensitivite gibi klinik gözlemler BH'de streptokokların rolüne işaret etmektedir (1-3, 6, 7, 33, 34). Streptokokların 4 farklı türünün (*S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*, *S. salivarius*) BH'nin etiolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir (31). Behçet hastalarının serumlarında *S. sanguis*'a karşı IgA ve daha az oranda IgG yanıtlarında artış gösterilmiştir. İlaveten, Streptokokkal antijenler Behçet hastalarının periferik kan T hücrelerinden interlekin (IL)-6 ve interferon (INF)- γ sekresyonunda artışa neden olmaktadır (1, 7, 33). Ayrıca, aynı streptokokkal antijenler, proinflamatuvar mediyatörler olan IL-6, IL-8 ve TNF- α sekrete eden, Behçet hastalarının $\gamma\delta^+$ T lenfositlerini upregüle etmektedir (1, 10, 33). Çalışmalarda, TNF- α , IL-6 ve kemokin IL-8 (nötrofiller için bir kemoatraktant) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aktif Behçet hastalarında artmış olduğu gösterilmiştir (1). BH'de streptokokkal antijenlerin nötrofil aktivasyonuna neden olarak hastalık aktivasyonuna yol açabilecekleri düşünülmektedir ve Behçet hastalarında saptanan *S. sanguis*'le oral mukoza antijenleri arasında çapraz reaksiyon gösterilmiştir (7). Streptokoklar dışında *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'un da Behçet hastalarının lenfositlerinden IL-6 ve INF- γ sekresyonunda artışa neden oldukları bildirilmiştir (7, 33). BH'de T lenfositler, normal lenfositlere göre, çok daha düşük doz stafilokokkal süperantijenlere yanıt olarak INF- γ sekrete etmektedir (6, 10, 33). Günümüzde, bu bakterilerin etiolojide önemli oldukları ve BH'nin seyrinde tetikleyici olarak rol oynadıkları düşünülmektedir (1).

2.1.3.2.3. Isı Şoku Proteinleri ve $\gamma\delta^+$ T lenfositler

Stres proteinleri olarak da adlandırılan ısı şoku proteinleri (IŞP), tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunan ve enfeksiyon, travma, ısı, PUVA, UVB, hipoksi, ağır metal iyonları, H_2O_2 , nitrogen mustard, soğuk ve sitotoksik prostoglandinler tarafından indüklenebilen stresle ilişkili immünreaktif proteinlerdir (1, 6, 7). IŞP'lerin hücre içi proteinlerin parçalanmasına neden olan durumlarda ortaya çıkan artıkların temizlenmesinde çöpçü rolleri bulunmaktadır (10, 33). IŞP'ler evrim süresince oldukça iyi korunmuş moleküllerdir ve BH'nin patogeneğinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptirler (6, 7, 10). Başta mikobakterilerde gösterilmiş olan 65-kDa IŞP Gr(-) ve Gr(+) bakterilerde bulunan yaygın bir antijendir (7). BH'nin etiopatogeneğinde suçlanan bazı streptokokların 65-kDa IŞP içerdiğinin belirlenmesi, Behçet hastalarının serumlarında mikrobiyal 65-kDa IŞP'ye karşı IgG ve IgA tipi antikorların gösterilmesi ve ayrıca mikrobiyal 65-kDa IŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa IŞP arasında çapraz reaksiyonun saptanması, IŞP'lerin BH'nin patogeneğinde rol oynayabileceğine işaret etmektedir (7, 31). Mikrobiyal 65-kDa IŞP ile insan mitokondriyal 60-kDa IŞP arasındaki (%50'den fazla dizilim homolojisi ile) büyük yapısal benzerlikten dolayı bakteriyel IŞP'ye cevap veren T hücrelerinin çapraz reaktivite mekanizmaları ile otoreaktif T hücrelerini stimüle ettiği düşünülmektedir (1, 7, 33). Ayrıca, mikrobiyal IŞP-65'den ve onların insanlara ait aynı özellikleri gösteren mitokondriyal IŞP-60'dan derive edilen peptidlerin Behçet hastalarında lenfoproliferatif cevabı uyardığı gösterilmiş ve bu peptidlerin spesifik olarak $\gamma\delta^+$ T hücrelerinde belirgin proliferatif yanıtı neden oldukları belirtilmiştir (1, 7, 10). Behçet hastalarının eritema nodosum ve mukokütanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarının epidermal bölgesinde IŞP-60'ın yoğun bir şekilde ekspre olduğu ve ayrıca parankimal tutulumlu nörobekçetli hastaların serebrospinal sıvılarında IŞP-65'e karşı lokal humoral cevapta bir artış bildirilmiştir (7). Hayvan modellerinde, insan mitokondriyal IŞP-60'dan derive edilmiş peptidlerin sıçanlara subkutan inokülasyonunun diğer semptomlar olmaksızın üveite neden olduğu ve bu peptidlerin oral yolla verilmesi de benzer şekilde üveit bulgularının ortaya çıkmasına neden olduğu gösterilmiştir (1, 7, 10). Bu bulguları destekleyen diğer bir veri ise sıcak şokunun farelerde *S. sangius* kolonizasyonunu artırması ve üveite neden olmasıdır. Bu gözlemler stresin, mukozal defansın kırılmasında ve anti-IŞP reaktivitesinde önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (10, 33). Günümüzde bu bulgular doğrultusunda mikrobiyal ve insan IŞP'leri arasındaki çapraz reaksiyonun, enfeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıyı sağladığı düşünülmektedir (6, 10, 26).

BH'de IŞP'lerin rol oynadığını düşündüren diğer bulgu ise IŞP'lerin başlıca deri, akciğer ve bağırsakta yerleşik olarak bulunan $\gamma\delta^+$ T lenfositlerde proliferasyona neden olmalarıdır. Sağlıklı bireylerde dolaşımda bulunan $\gamma\delta^+$ T lenfositlerin oranı %10 civarında iken Behçet hastalarında ise bu oran artmıştır. $\gamma\delta^+$ T lenfositlerin sadece dolaşımda değil aynı zamanda aktif hastalarda oral aftlarda, bronkoalveolar lavajda ve serebrospinal sıvıda da arttığı bulunmuştur. $\gamma\delta^+$ T lenfositler, mikrobiyal antijen, nonpeptid antijen ve IŞP peptidlerini içeren çok çeşitli antijenlere yanıt olarak Th1-Th2 cevaplarının regülasyonunda önemli rol oynarlar. S. sangius $\gamma\delta^+$ T lenfositleri stimüle ederek IL-2 ve IFN- γ oluşumuna neden olmaktadır. Peptid spesifik $\gamma\delta^+$ T lenfositlerinin BH'deki rolleri henüz tam olarak anlaşılmamıştır ancak IL-8 ve TNF- α salgılanmasında artışa yol açtıkları ve bu sitokinler aracılığı ile nötrofil infiltrasyonuna ve nötrofil aktivasyonuna neden olarak akut inflamatuvar doku hasarına neden oldukları ileri sürülmektedir (1, 7).

2.1.3.2.4. $\alpha\beta$ -Kristalin

$\alpha\beta$ -kristalin omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokulardan salgılanan küçük bir stres proteinidir. Nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında, vasküler hastalıktan çok parankimal tutulumu gösteren $\alpha\beta$ -kristaline karşı serum ve serebrospinal sıvıda IgG antikor cevaplarında artış gösterilmiştir (1, 10, 33).

2.1.3.3. Self Antijenler

Retinal-S antijeni protein yapıda olup üveit ile ilgili en potent otoantijendir. İnsanda immünopatojenik olduğu bulunmuştur ve belirli üveit formlarına neden olmaktadır. Bu otoantijen deneysel otoimmün üveite neden olabilen immünolojik olarak ayrıcalıklı bir retinal antijendir ve oküler inflamatuvar hastalık için bir hedef olduğu düşünülmektedir. Bu proteine karşı immün yanıtın sadece üveite bağlı doku hasarından sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir. BH ve benzeri birçok üveitte S antijenine karşı T hücre yanıtı vardır (1, 10, 33).

2.1.3.4. Hücresel ve Humoral İmmünoloji

Behçet hastalarının periferik kanında hücresel immünite aktivitesinde artış olmasına rağmen neonatal Behçet olgu raporları da humoral faktörlerin rolüne işaret etmektedir (1). BH'de hem periferik kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu gözlenmektedir (33). HLA-B51'in bağladığı antijeni yalnızca sitotoksik T hücrelerine (naiv T hücrelerine değil) sunabilmesi, BH'de $\gamma\delta^+$ T hücrelerinin artması, Th1 sitokin sunumunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olması, ayrıca T hücrelerinin çeşitli viral ve bakteriyel antijenlere aşırı duyarlı olması, Paterji reaksiyonunun geç döneminde T hücresinden zengin infiltrasyon izlenmesi ve siklosporin-A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların BH üveitinde etkili olması BH'nin patogeneğinde T lenfositlere bağlı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir (6, 10). BH'de immün cevapta Th1 ile Th2 lenfosit komponentleri arasındaki dengesizlik ile birlikte çeşitli sitokin profilleri ve lenfosit popülasyonlarında artış gösterilmiş ve aktif hastalıkta T hücre dengesizliğinin Th1 lenfosit cevabı yönünde olduğuna işaret edilmiştir (1, 35, 36). BH'de $CD4^+$ T hücrelerinde azalma ve $CD8^+$ T hücrelerinde artışa bağlı olarak $CD4^+/CD8^+$ oranında azalma saptanmıştır ve bu azalma, aktif Behçet hastalarında izlenen $CD4^+CD45RA^+$ (baskılayıcı-indükleyici) T hücrelerindeki azalmaya bağlanmıştır. BH'de T lenfositlerde IFN- γ salgısı için eşik düzey düşmüştür ve düşük doz süperantijen uyarısında bile IFN- γ salgılanması olmaktadır (6, 10).

Periferik kanda $CD3^+$ T hücrelerin inflamatuvar kemokin reseptörler, özellikle CCR5, CCR6 ve CXCR3 ve daha az miktarda CCR1-4'ü sınırlı bir düzende ekspres ettiği gözlenmiştir. Bunlardan CXCR3⁺ CD3⁺ T hücrelerinin BH'de ilişkili baskın inflamatuvar kemokin reseptör olduğu bildirilmektedir (1).

Behçet hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda antijen sunan hücrelerin (APC) de patogeneşte yer alabileceğini göstermiştir. IL-12 başlıca antijen sunan hücrelerden salgılanan ve Th1 cevabını yönlendiren bir sitokindir. Aynı şekilde IL-18'de antijen sunan hücrelerden ekspres edilmekte ve özellikle IL-12 varlığında Th1 polarizasyonuna neden olmaktadır. Behçet hastalarında Th1 polarizasyonuna IL-12'nin eşlik etmesi, IL-18'in düzeyinde artış olması ve IL-1 ve IL-18 genlerinde polimorfizm saptanması antijen sunan hücrelerinde patogeneşte önemli olabileceğini düşündürmektedir (10).

2.1.3.4.1. Th1-Fenotip Lenfositler

Behçet hastalarında proinflamatuvar mediyatörler olarak adlandırılan IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α ve IFN- γ 'yı üreten Th1 lenfositlerin arttığı bildirilmiştir (1, 6, 36, 37). Behçet hastalığı lezyonlarının patogenezinde direkt Th1 fenotip lenfositlerin rolüne işaret eden, IL-8, monosit kemoatraktant protein-1, IFN- γ ve IL-12 mRNA'nın ekspresyonunda belirgin artış gözlenmiştir (1). Behçet hastalarında IL-2'yi inhibe eden çözünür IL-2 reseptörünün (sIL-2R) de yükselmiş olduğu bildirilmiştir (37). Ayrıca, Behçet hastalarında $\gamma\delta^+$ T lenfositlerinin oranının arttığı, CD25, CD69 ve CD29 gibi aktivasyon markırlarını eksprese ettikleri, IFN- γ , TNF- α ve IL-8 sitokin ve kemokinleri salgıladıkları ve hastaların mukokütanöz lezyonları ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (7, 10). Yeni bir çalışma, BH'nin patogenezinde T lenfositlerin Th1 alt kümesinin rolünü de destekleyen, T hücre ekspresyonunda artışı göstermiştir (1).

Behçet hastalarında T hücrelerinin çeşitli antijenlere aşırı duyarlı oldukları ve primer anormalliğin, multipl antijenlere karşı aktivasyon eşliğinin düşmesi ile sonuçlanan, T hücre sinyal iletimindeki bozukluk olduğu gösterilmiştir. İn vitro ve in vivo kanıtlar aktif Behçet hastalarından alınan lenfositlerin spontan olarak TNF- γ , IL-6 ve IL-8 sekrete ettiğini göstermiş ve nötrofil fonksiyonunu aktive ettiği bilinen bu proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerine uygun olarak aktif Behçet hastalarının serumlarında artmış olduğu bulunmuştur (1, 10).

2.1.3.4.2. Adenozin Deaminaz (ADA)

Adenozin deaminaz, pürin katabolizmasının sitoplazmik bir enzimidir. ADA'nın biyolojik aktivitesi özellikle T hücrelerinde saptanmış ve lenfosit proliferasyon, maturasyon ve diferansiyasyonu için gerekli bir enzim olduğu belirtilmiştir. ADA düzeyinin T lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonu ile karakterize inflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinmektedir. ADA enzim aktivitesinin Behçet hastalarında özellikle hastalığın şiddetinin arttığı dönemde arttığı bildirilmiştir. Bu bulgu da T lenfositlerin (özellikle Th1 fenotip) BH'nin seyrine katıldığını desteklemektedir (1).

2.1.3.4.3. Th2 Fenotip Lenfositler

Behçet hastalığı ile ilişkili, Th1 sitokinler tarafından ortaya çıkarılan reaksiyonlara karşıt yanıt veren Th2 lenfositler ve sitokinlere ilişkin sonuçlar tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda CD8⁺ T lenfosit, IL-4 ve IL-10 düzeylerinde azalma gösterilmiş iken bazı otörler dolaşımında bulunan CD4⁺/CD8⁺ oranında azalmaya işaret ederek, serum IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 sitokin konsantrasyonlarında artış ile birlikte CD8⁺ T lenfosit popülasyonundaki artışı da ortaya koymuştur (1). Ancak Th2 sitokinlerdeki bu artış Th1 polarizasyonunu dengeleme çabaları olarak yorumlanmaktadır (10, 35).

Behçet hastalığında, total B lenfosit sayısında ve otoimmün hastalıklarda artması beklenen, CD5⁺ CD19⁺ B lenfosit alt grubunda bir artış gözlenmemektedir. Bununla birlikte, B lenfosit aktivasyonu artmıştır ve buna bağlı olarak poliklonal gammapati vardır ancak BH'ye özgül bir otoantikor yanıtı mevcut değildir (1, 6).

2.1.3.5. İmmünglobülinler, İmmün Kompleksler ve Antikardiolipinler

Behçet hastalığında, özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde, oral mukozal antijenlere karşı gösterilen ve dolaşımında bulunan immün kompleks cevap (genellikle antijen-antikor kompleksleri) ile birlikte hücre aracılı sitotoksosite artışı hem Th1 hem de Th2 tip immün reaksiyonun varlığını desteklemektedir (1). Bu immünkompleksler, inflamasyon bölgesine bazı immün hücrelerin toplanması ile hastalığı tetikleyen başlıca faktörler olabilir ve Behçet hastalarının %44-60'ının serumunda IgG, IgM ve IgA tipi immünkompleksler mevcuttur (1, 7). Ancak bu immünkompleksler genel olarak belli bir antijene özgü olmayıp heterojen yapıda immünkomplekslerdir. Bazı olgularda lezyonlarda perivasküler immünglobülin ve kompleman depolanması saptanmıştır. Aktif Behçet hastalarında saptanan bu bulgular poliklonal B hücre aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Ayrıca hastalarda saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immünkomplekslerin nötrofil hiperaktivasyonuna neden olarak doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmüştür (7).

Putatif (varsayılan) birkaç otoantijene, kostimülatuar moleküllere, oksidize düşük dansiteli lipoproteine, killer immünglobülin benzeri reseptörlere ve tropomyozine immünoinflamatuvar bir cevap ve bu bundan dolayı, nonlitik AECA (antiendotel hücre antikorları), antilenfosit antikorlar ve antikardiolipin antikorlar (özellikle IgA ve IgM izotipleri) BH'nin seyrine katılmaktadır. Bununla birlikte, retinal vaskülit ile antikardiolipin antikorları arasında bir ilişki bulunmasına karşın antifosfolipid antikorların varlığı ile

vasküler komplikasyonlar arasında herhangi bir ilişki bulunmamaktadır. Ayrıca, BH'de C₃, C₄ ve T lenfositlerin CD8⁺ alt grubunun serebrospinal sıvı konsantrasyonlarında artış ile birlikte serebrospinal sıvıda immün kompleksler ve aktif ensefalitte IgM, IgG ve IgA'nın intratekal üretimi bildirilmiştir (1).

Behçet hastalarının serumlarında antiendotel hücre antikorları (AECA) farklı çalışmalarda değişik oranlarda (%18,1, %29, %50) pozitif bulunmuştur ve bu antikorların hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (7). Endotel hücreleri üzerinde bulunan intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'in ekspresyonunu artıran AECA genellikle hem vasküler hem de nonvasküler BH'de mevcuttur (1, 33). BH'de ICAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijenler-1a ve b ve E-selektini içeren bu hücre yüzey moleküllerinin upregüle edildiği gösterilmiştir. Ayrıca, BH'nin patogenezinde adezyon moleküllerin rolünü destekleyen, sistemik immünsupresif tedavi çözünür ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerindeki azalma ile ilişkilidir (1). Bunun yanında, α -enolaz proteininin Behçet hastalarında serum antiendotelial hücre antikorlarının (AECA) hedef proteini olduğu bulunmuş ve Behçet hastalarında yeni ve yararlı tanısal ve tedavi edici değerler olarak α -enolaz ve antikoruna işaret edilmiştir (38).

2.1.3.6. Nötrofiller, Monositler ve Komplemanlar (C₃-C₉)

BH'nin seyirinde lenfosit ve nötrofil gruplarında genel bir bozukluk vardır ve kutanöz ve oküler lezyonlara infiltrasyon ile birlikte periferik beyaz kan hücre sayısında artış, aktive monositler ve PMNL motilitesinde artış ile karakterizedir. Ayrıca C₃, C₄, C₅, IgA, haptoglobülin ve orosomukoid gibi dolaşımda bulunan proteinler artmıştır (1).

Behçet hastalığında aktif olan monositler, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve granüosit makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF) gibi bazı proinflamatuvar sitokinleri üretirler ve olasılıkla başlıca nötrofiller yoluyla doku hasarına neden olan bu sitokinler, endotel hücreleri ile etkileşime girerek PMNL aktivasyonuna katkıda bulunurlar. Behçet hastalarında aktif olan monositlere bağlı proinflamatuvar sitokinlerin salınımindaki artışın kronik inflamasyonda rol oynayabileceği belirtilmiştir. Özellikle lökositleri çektiği ve aktive ettiği bilinen major kemokin olan IL-8'in hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve aktif Behçet hastalarında serum IL-8 düzeyinde artış gösterilmiştir. BH'de bu sitokinler vasküler geçirgenliği artırarak, nötrofil kemotaksisine neden olarak ve akut faz proteinlerini stimüle ederek hastalık patogenezinde rol oynayabilirler (1, 7).

Behçet hastalığında gösterilen immünolojik bozukluklardan biri de nötrofil hiperaktivasyonudur. Behçet hastalarının nötrofillerinin kemotaksis, fagositoz, süperoksit salınımı ve miyeloperoksidaz ekspresyonu gibi fonksiyonlarında ve CD11a, CD10 ve CD14 gibi aktivasyon markırlarında artış gösterilmiştir (1, 7, 10, 35). Nötrofillerin aktivasyonundaki artış hastalarda saptanan doku hasarından sorumlu tutulmaktadır (7). Bu dönemde alınan serum, normal nötrofilleri ve endotel hücrelerini aktive etmekte ve Behçet hastalarının nötrofilleri, invitro ortamda normal endotel hücrelerine toksik etki göstermektedir. Nötrofil hiperaktivitesi HLA-B51 transgenik farede gösterildiği gibi genetik olarak belirlenmiştir ve ayrıca özellikle T hücreleri olmak üzere Th1 kaynaklı IFN- γ , TNF- α , IL-8, IL-12, IL-17 ve IL-18 gibi sitokin ve kemokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (6). Nötrofillerden süperoksit salınımının düzeyindeki artışın HLA-B51 ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (7, 33).

Lenfomononükleer hücreler, endotel hücreleri ve nötrofillerden açığa çıkan IL-8, TNF- α ve IL-1 nötrofil fonksiyonu üzerinde regülatuar rol oynayarak nötrofil aktivasyonundan ve bunun sonucunda gelişecek doku hasarından sorumlu olabilecekleri belirtilmektedir (7).

Nötrofil aktivasyonunu gösteren plazma myeloperoksidaz (MPO) aktivitesinin ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin (AOPP) düzeyleri gibi protein oksidasyonunu yansıtan oksidatif stresin biomarkırlarının özellikle hastalığın aktif dönemlerinde olmak üzere Behçet hastalarında artmış olduğu bulunmuştur. Bu durum BH'nin etiopatogenezinde aktive nötrofillere bir kez daha işaret etmektedir. Otörler hastalığın seyrini ve aktivite şiddetini göstermede olasılıkla yeni bir markır olarak AOPP'yi önermektedir. Ayrıca, BH'de immün sistem aktivasyonunun varlığını gösteren, P ve L selektin, mac-1 ve CD4⁺ gibi lökosit adezyon molekülleri periferik lökositlerde eksprese edilir ve lökosit kemotaksi ve adezyon kaskatına katılmaktadır (1).

2.1.3.7. Endotel Hücreleri, Nitrik Oksit ve İlişkili Yeni İnflamatuvar Moleküller

Behçet hastalığında tüm tip ve ebatlarda vasküler tutulum gözlenmesine rağmen venöz tutulum (%40) hastalığın belirgin özelliğidir ve BH başlıca venöz tutulum ve tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden ayrılmaktadır (9, 10, 26, 31, 32). BH'deki vasküler tutulum ve trombozun temelinde endotel incinmesi ve endotel işlev bozuklukları bulunur ve BH endotel hücre disfonksiyonu ile karakterizedir (1, 6, 27, 39). Endotel hücre disfonksiyonu vasküler geçirgenlik, lökosit migrasyonu ve trombozda önemli rol oynamaktadır (7). Prostatiklin üretiminin bozukluğu, endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selektin

serum düzeylerinin yüksekliği ve fibrinolitik sistem anormallikleri, BH'deki endotel disfonksiyonunun başlıca kanıtlarıdır (6, 10, 35).

Endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak da bilinen nitrik oksit (NO) vücutta en çok bulunan bir serbest oksijen radikalidir ve sitokinler, INF- γ , lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi immünolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar stimuluslar ile endotel hücreleri tarafından üretilmektedir (1, 27, 40). NO immünite ve inflamasyonun önemli bir mediyatörüdür ve trombosit adezyonunun inhibisyonu ve endotelial vazorelaksasyon önemli fonksiyonlarıdır (40).

Günümüzde, BH'nin seyrinde NO'nun rolünü destekleyen kanıtlar artmaktadır. Yeni NO üretiminin bir göstergesi olarak serum nitrit ve nitrat konsantrasyonlarının Behçet hastalarında azaldığı gösterilmiş ve endotel NO sentaz geninin Glu-Asp298 polimorfizmlerinin BH'ye yatkınlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1). Yıldırım ve ark. ise aktif Behçet hastalarının serum NO metabolitlerinin düzeylerinin inaktif hastalara göre yüksek olduğunu belirtmişlerdir (41). Behçet hastalarında serum, eritrosit, hümor aköz ve sinoviyal NO konsantrasyonlarında artış ve bu artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27, 40-42).

Yakın zamanda BH'nin seyrinde ilişkisi gösterilmiş olan çeşitli moleküller ile serum NO düzeyindeki artış açıklanabilir. İlki, BH'de yüksek düzeyde bulunan homosisteindir ve endotel hücrelerinden NO sentezini artırır, serbest oksijen radikalleri ile kemoatraktantların ekspresyonunu indükler ve IL-6, IL-8 ve TNF- α için güçlü bir indükleyicidir. İkincisi, diğer endotele spesifik sitokin olan, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)'dür ve makrofajlar, aktive insan nötrofilleri, monositler ve vasküler endotelial hücreler tarafından üretilir. VEGF sistemik ve retinal vasküler endotel hücreleri üzerinde lokalize olan reseptörleri ile anjiogenez, endotele bağlı vazodilatasyon ve NO üretimini kuvvetli olarak stimüle eder. İnflamasyon ve proinflamatuvar sitokinler VEGF ekspresyonunu indükler ve büyük miktarda NO üretimini ve lökosit mobilizasyonunu indükleyen VEGF endotel hücrelerinde NO sentaz ekspresyonunu upregüle eder. Serum VEGF düzeyinin Behçet hastalarında arttığı ve bildirilen VEGF gen polimorfizmleri ile oküler hastalığın ilişkili olduğu bulunmuştur (1, 40).

Son olarak, yakın zamanda klonlanmış ob (obese) genin bir ürünü olan leptin insan kan damarlarından ve endotel hücrelerinden eksprese edilir, inflamasyonda kritik bir rol oynar ve bozulan endotel fonksiyonunda leptin replasmanı ile düzelme görülür. TNF insanda serum leptin düzeyini artırır ve leptin doğrudan endotel hücrelerinden NO'nun salınımını artırmaktadır. Bu durum leptinin otokrin ve parakrin modülatör rolüne işaret etmektedir.

Serum leptin düzeyinin Behçet hastalarında olduğu gibi akut faz cevabında da yükseldiği gösterilmiştir (1, 39).

2.1.3.8. Oksidatif stres, Antioksidatif Savunma ve Eser Elementler

Behçet hastalarında aşırı süperoksit anyon (O_2^-) üretimi, ADA aktivitesinde artış (aktive nötrofil fonksiyonu, kemotaksi ve fagozitozun bir markırı) ayrıca hidrojen peroksitin (H_2O_2) indüklediği hidroksil radikal (OH) ve malondialdehit üretimi gösterilmiştir. Bu durum özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde olmak üzere, nötrofil aracılı immüniteye ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) miktarında artışa işaret etmektedir. Aktif Behçet hastalarının nötrofillerinin inaktif hastalara göre oksidatif hasara çok daha eğilimli olduğu bilinmektedir (1).

Bunun yanında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen serbest radikalleri temizleyen enzimlerin Behçet hastalarında azaldığı bulunmuştur. Bu durum O_2^- ve H_2O_2 'nin yetersiz yok edilmesi ve bu nedenle hastalarda dolaşımda bulunan prooksidanlar ile ROS' a sınırlı enzimatik adaptasyon ile sonuçlanmaktadır. Aktive T lenfositler Behçet hastalarında NO, O_2^- , H_2O_2 , OH ve ana ROS üretim sisteminden biri olan singlet oksijen (1O_2)'nin aşırı üretimi ile birlikte nötrofil hiperfonksiyonuna neden olmaktadır. Bundan dolayı ADA ve LPO (lipid peroksidasyonu) sistemin üretimindeki artış, bozulmuş lenfosit fonksiyonunu ve ROS üretimini doğrulamaktadır. Bu nedenle, Behçet hastalarının damar duvarında ADA, O_2^- , NO ile peroksinitrit anyon arasındaki etkileşimin antioksidan enzim depleksiyonuna, oksidatif LPO'ya ve bu nedenle bozulmuş oksidan/antioksidan dengesine neden olması olasıdır. Bu durum oksidatif stres olarak bilinen duruma yol açmaktadır (1).

Eser elementler antioksidan enzimler için kofaktör görevi yaparlar. Behçet hastalarında plazma bakır, eritrosit çinko ve manganez düzeyleri yükselmiş iken eritrosit selenyum, plazma demir, manganez ve çinko düzeyleri azalmıştır. Ayrıca, vitamin A, C, E ve β - karoten gibi güçlü nonenzimatik antioksidanların plazma konsantrasyonları bu hastalarda daha düşüktür (1).

2.1.3.9. Koagülasyon ve Fibrinolizis

Behçet hastalığındaki tromboza yatkınlığın temel nedeni immün yanıtta sekonder vasküler yatağın yüzey yapısının bozulması (endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu) olmakla birlikte, koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerdeki bazı anormalliklerinde tromboz gelişmesinde katkısı olabileceği belirtilmektedir (6). BH'nin klinik özelliklerinden biri venöz ve arteriyel tromboz ve artmış kompanseuar fibrinolitik süreç ile aktive olan hemostatik sistemdir. Genellikle, bozulmuş fibrinoliz ile birlikte aşırı bir trombin oluşumu vardır. Koagülasyon yolağının aktivasyonunu gösteren faktörlerden trombin-antitrombin III kompleks (TAT) ve protrombin fragmant₁₊₂'nin düzeylerinin yüksek saptanması, Behçet hastalarında intravasküler trombin yapımının arttığını göstermektedir. Behçet hastalarında plazmin/ α_2 -antiplazmin (PAP) kompleksi gibi fibrinolitik sistem aktivasyonunu gösteren mediyatörlerin düzeyi de yüksek saptanmıştır (1, 10, 35).

Venöz tromboz ile ilişkili olan ve en sık görülen kalıtsal koagülasyon bozukluğu olarak aktive protein C direnci tanımlanmıştır. Aktive protein C direncinin moleküler temelini koagülasyon faktör V genindeki tek nokta mutasyonu (G1691A) olduğu gösterilmiştir (9). Venöz tromboz ve retinal vazooklüsif hastalığı olan Behçet hastalarında artmış faktör V Leiden düzeyi ve protrombin gen G20210A mutasyonları ile trombotik eğilimde gözlenen artış ayrıca desteklenmiştir (1, 7).

Behçet hastalığında fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış ve antitrombin III ve protein S düzeylerinde azalma ya da artış gösterilmiştir. Endotel hücrelerinden açığa çıkan vWF antijeninin plazmada yüksek oranda saptanması endotel hücre hasarını göstermekte ve özellikle vasküler tutulumu olan hastalarda vWf antijeni yüksek düzeyde saptanmaktadır. Behçet hastalarında arttığı saptanan IL-1, TNF ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin endotel hücrelerinin stimülasyonuna neden olarak hastalarda endotelin-1 (ET-1) ve vWf antijen düzeyinde artışa neden olabileceği ileri sürülmektedir. Protein C, çözünür trombomodülün ve plazminojen düzeyleri normal ya da yetersiz olarak rapor edilmiştir. Tüm bu bulgular özellikle oküler BH'de olmak üzere, endotel hücre aktivasyonu ile birlikte generalize bir hiperkoagülabiliteye işaret etmektedir (1, 7).

Plazminojen aktivatör aktivitesi için çelişkili sonuçlar bulunmasına rağmen BH'nin protrombotik durumu için bozulmuş fibrinolitik kinetikler ya da rölatif hipofibrinolitik durum ileri sürülmüştür (1, 43). Doku plazminojen aktivatörünün indüklediği fibrinolizin yeni ve potent bir inhibitörü olan trombinin aktive ettiği fibrinoliz inhibitörü (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) (TAFI), plazmin oluşumunu azaltarak tromboz gelişmesine

yatkınlık yaratan bir enzimdir. TAFİ plazma düzeyinin trombozu olan ile trombozu olmayan alt gruplar arasında fark olmadan tüm Behçet hastalarında anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum ise BH'de yeniden trombotik bir eğilim ile sonuçlanan pıhtının lizisini zayıflatmaktadır (43). Bu nedenle, BH'de trombotik durumun altta yatan nedeninin kompleks olduğu görülmekte ve endotel hasarına neden olabilen tüm bu moleküllere rağmen perivaskülit gelişimi halen tam olarak açıklanamamaktadır (1).

2.1.3.9.1. Hiperhomosisteinemi

Homosistein (Hms), metiyonin metabolizması sırasında oluşan, sülfür içeren ve transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olan bir aminoasittir. Artmış plazma homosistein düzeyi hiperhomosisteinemiye ve hiperhomosisteinemi ise sitokin aktivasyonu, LPO, damar endotel hasarı, protrombotik durum, aterotrombogenez, tromboembolizm ve sistemik ve retinal vasküler oklüsif hastalık kaskatına neden olmaktadır. Pıhtılaşma kaskatının gelişmesinde Hms'nin öne sürülen mekanizmalar: protein C'nin inaktivasyonu, koagülasyon faktör V'in aktivasyonu ve trombomodülünün inhibisyonudur (1, 44, 45). Benzer şekilde, endotel hücrelerinden sentezlenen potent vazokonstiktör bir peptid olan endotelin-1 (ET-1) düzeyinde artış, retinal kapiller iskemi ve oklüzyon gelişmesine neden olur ve damar endotel disfonksiyonunun bir markırıdır (1, 7, 45). Aktif ve vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında ET-1 oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Behçet hastalarında saptanan azalmış prostosiklin sentezi ile birlikte artmış ET-1 düzeyinin hastalarda kuvvetli bir vazokonstrüksiyona neden olabileceği ileri sürülmektedir (7).

Son kanıtlar Hms'nin Behçet hastalarının hiperkoagülabilitate durum ve trombotik komplikasyonlarında yeni bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Behçet hastalarında serum Hms ve ET-1 düzeylerinin artmış olduğu ve oküler hastalık ile ilişkili olduğu bulunmuştur (1, 45). Yeşilova ve ark. tromboz ve oküler tutulumu olan Behçet hastalarında olmayanlara göre daha yüksek plazma Hms konsantrasyonunu ve daha düşük vitamin B12 ve folat düzeyini göstermiştir (46). Benzer bir şekilde, yeni bir çalışmada plazma Hms düzeyi ve hiperhomosisteinemi prevalansının, erkek cinsiyeti, hastalık şiddeti ve üveit ile ilişkili fakat derin ven trombozu, artrit ya da nörolojik hastalık ile ilişkisiz olarak Behçet hastalarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, tromboz ya da hastalık aktivite öyküsü olan Behçet hastalarında artmış plazma Hms düzeyi vWF konsantrasyonu ile koreledir. Bu nedenle, tüm bu bulgular yükselmiş Hms'nin endotel hasarından sorumlu

olabileceğine işaret etmektedir (1). Faktör V Leiden mutasyonunun aksine, hiperhomosisteinemi BH'de venöz tromboz için bağımsız ve düzeltilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (1, 44).

Behçet hastalarında endotel fonksiyonu, koagülasyon ve fibrinoliz sistemini inceleyen çalışmalarda farklı düzeylerde dengesizlikler olduğu ortaya konulmuştur. Ancak BH'de immün yanıtla bağlı inflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyonunun, tromboza eğilimin major belirleyicisi olduğu, BH'ye spesifik diğer bir bozukluğun olmadığı, sözü edilen faktörlerin çoğunun ikincil olarak ortaya çıktığı ve diğer benzer patolojilerde de izlendiği kabul edilmektedir (10, 35).

Sonuç olarak BH etiyolojisi günümüzde tam olarak bilinmeyen bir vaskülitir. BH'nin patogenezinin, genetik yatkınlığı olan bireylerde, özellikle infeksiyöz ajanlar gibi çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle hücrel ve humoral immünitede meydana gelen bozukluklar ve bunun sonucunda efektör mekanizmalarla gelişen immünolojik inflamasyon sorumlu gözükmektedir. Behçet hastalarına spesifik olarak, özellikle $\gamma\delta^+$ T hücrelerinde olmak üzere, lenfosit proliferasyonuna yol açan 65-kDa IŞP peptitlerinin patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalık aktivitesine paralel olarak oligoklonal T hücre ekspansiyonlarının görülmesi de lenfositlerin bir antijen tarafından uyarıldığı görüşünü desteklemektedir. BH patogenezinde önemli rol aldığı düşünülen artmış nötrofil aktivitesinden de, genetik faktörlerle birlikte uyarılmış lenfomononükleer hücrelerden artmış veya kontrolsüz sitokin salınmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Artmış nötrofil ve monosit aktivitesi, endotelde zedelenmeye yol açabileceği gibi değişik dokularda kontrol edilemeyen inflamatuvar yanıtın da sorumlusu olacaktır (47).

2.1.4. Behçet Hastalığı Kliniği

Behçet hastalığının klinik görünümünün karakteristik özelliği değişebilen bulgular içermesi ve süreklilik göstermemesidir. Klinik bulgularından bazıları, tedavi verilsin ya da verilmesin, zaman içinde kaybolup tekrar ortaya çıkabilmektedir. Bu değişkenlik hastalığın doğasında bulunmaktadır (48).

Oral ve genital ülserler, deri, göz ve eklem bulguları hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan semptomlardır. Eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlar ise hastalığın en sık gözlenen deri belirtileridir (13, 22).

Behçet hastalığının deri ve mukoza bulguları, olguların büyük bir kısmında görülmeleri, hastalığın başlangıç semptomlarını oluşturmaları ve tanıda ağırlıklı bir yer

tutmaları nedeni ile hastalığın en önemli bulgularını oluştururlar (13, 49). Hastalığın en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada oral ülser olarak bildirilmiştir (%47-86). Ayrıca genital ülser ve deri belirtilerinden özellikle eritema nodozum benzeri lezyonlar başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir (13, 22).

2.1.4.1. Oral Mukoza Ülseleri

Yılda en az üç kez tekrarlama özelliği gösteren oral ülseler BH için olmazsa olmaz bir tanı kriteridir. Oral ülseler genellikle hastalığın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkmakta ve hastalığın sistemik semptomları ortaya çıkana kadar yıllarca tek bulgu olarak kalabilmektedir (19, 50). Bunun yanında, Behçet hastalarının yaklaşık olarak %1-3'ünde oral ülser olmaksızın hastalığın diğer belirtileri bulunabilmektedir (4).

Behçet hastalığında gözlenen oral ülseler daha ağrılı ve daha sık tekrarlama eğiliminde olmalarına rağmen morfoloji ve lokalizasyon bakımından rekürren aftöz stomatit (RAS)'den ayırt edilmeleri çok zordur. Ancak klinik olarak, daha fazla sayıda olmaları (aynı anda 6 ve daha fazla), lezyon çaplarının birbirinden farklı olması, lezyon çevresinde belirgin eritemli halka gözlenmesi, yumuşak damak ve orofarenks tutulumunun olması BH oral ülselerinin RAS ülselerinden ayırımında önemli kriterlerdir (13, 17, 19, 49). Bang ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada 67 RAS'lı hasta takip edilmiş ve bu hastalardan %52,2'sinde ortalama 7,7 yıl sonra BH bulgularının geliştiği belirtilmiştir. Bu nedenle, özellikle BH'nin sık görüldüğü toplumlarda RAS'lı hastaların BH açısından dikkatle takip edilmesi gerekmektedir (51).

Oral ülseler genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi oral mukozanın nonkeratinize bölgelerine lokalize olurlar. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Tonsil ve farenks yerleşimi nadir de olsa görülebilir. Ağrı en önemli semptomdur ve beslenme güçlüğüne neden olabilir. Bu ülseler yüzeyden hafif kabarık, eritemli lezyonlar şeklinde başlar ve 48 saat içerisinde hızla ülsere olurlar. Sonuçta oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili, tabanı gri-sarı renkte ülser/ler gelişir. Oral ülseler genellikle 1-4 hafta devam eder. Lokal travmalar yeni mukozal lezyonların gelişimini tetikleyebilir (Mukozal paterji reaksiyonu) (3, 13, 19).

Bu ülseler morfolojik olarak minör, majör ve herpetiform olmak üzere üçe ayrılırlar. En sık rastlanan klinik form, tüm oral ülselerin yaklaşık %80-90'ını oluşturan, minör ülselerdir. Minör ülseler tek ya da çok sayıda, çapları 1 cm'den küçük olan (2-6 mm) ve

genellikle 1-2 hafta içerisinde sikatris bırakmadan iyileşen yüzeysel ülserlerdir. Yuvarlak veya oval görünümde, üzerleri gri-sarı bir psödomembranla kaplı ve etrafları eritemli bir hale ile çevrilidir. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzüne daha nadir olarak sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzüne yerleşim gösterirler. Hastalar ağrıdan şikayetçi olabilir ve bazı hastalarda ülser ortaya çıkmadan birkaç gün önce lokal rahatsızlık hissi ve bazen bölgesel adenopati bulunabilir. Bazı kadın hastalarda ise premenstrüel alevlenme görülebilir (2, 13, 17, 50, 52).

Majör ülserler daha nadir görülmesine rağmen (%10), BH'de RAS'a göre daha sık görülmektedir. Majör ülserlerin klinik görüntüsü minör ülserlere benzer fakat çapları 1-3 cm civarındadır ve minör ülserlere göre daha şiddetli bir ağrıya neden olurlar. Oral mukozada herhangi bir lokalizasyonda bulunabilirler. Genellikle az sayıda olan majör ülserler, minör ülserlere göre daha derin yerleşimli ve 2-6 hafta veya daha uzun bir sürede sikatris bırakarak iyileşme eğilimindedir. Ayrıca hastalarda bölgesel ağrılı adenopati, disfaji, malnütrisyon ve hatta ölümlü sonuçlanan faringeal stenozlar gelişebilir. (2, 13, 17, 49, 50, 52). BH'nin seyirinde oral mukozada majör ülserler hâkim ise bu olgularda GIS tutulumunun gelişebileceği belirtilmektedir (52).

Daha nadir görülen herpetiform ülserler oral mukozaya dağılmış, sayıları 100'e ulaşabilen, 2-3 mm çaplı, yüzeysel ülserlerdir. Bu ülserler birbiriyle birleşme eğilimindedir ve geniş erode alanlar oluşturabilirler. En sık yanak ve dudak mukozasında gelişirler ve kısa sürede sikatris bırakmadan iyileşirler (4, 13, 50, 52).

Oral ülserlerin ayırıcı tanısında öncelikle, oral mukozada tekrarlayan ülserlere neden olan diğer hastalıklar düşünülmelidir. Bunların başlıcaları RAS, kompleks aftozis, herpes simpleks virüs infeksiyonu, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonudur. Aftöz stomatit benzeri lezyonlar MAGIC sendromu (oral ve genital ülserler, kıkırdak inflamasyonu), Marshall (PFAPA) sendromu (periyodik ateş, aftöz stomatit, faranjit, servikal adenit), Reiter sendromu ve Sweet sendromunda da gözlenebilir. Ayrıca, demir eksikliği anemisi, vitamin B12 ve folik asit eksikliği, Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarına, sistemik lupus eritematozus, siklik nötropeni, HIV infeksiyonuna sekonder olarak da gelişebilir. Özellikle damağa lokalize ve sıklıkla sikatrisle sonlanan, kenarları düzensiz ve beyaz renkte olabilen 'slit-like'ülserler, sistemik lupus eritematozuslu hastaların yaklaşık yarısında gözlenmektedir (13). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer bir hastalık ise Jorizzo ve ark. tarafından tanımlanmış olan kompleks aftozisdir. Bu tanım BH'nin sistemik belirtilerinin eşlik etmediği, tekrarlayan oral ve genital ülserler ya da multipl (üçten fazla) oral aftı olan hastalar için kullanılmıştır. RAS'ın bir alt

grubu olarak kabul edilen bu hastalarında olası BH gelişimi açısından takip edilmeleri önerilmektedir (3).

Oral ülserler için en önemli tetikleyici faktörlerden biri travmadır (diş çekimi ve cerrahi girişimler) ve lezyonlar genellikle travma alanlarında gelişmektedir (19, 52). Ayrıca duygusal stres, hormonal değişiklikler (gebelik, menstrüel dönem, menstrüasyon bozuklukları, menapoz), viral infeksiyonlar (herpes labialis), beslenme bozuklukları ve bakteriyel infeksiyonlar gibi nedenler tetikleyici olabilmektedir (52). Sigara ile RAS arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalarında da sigaranın bırakılması ile nükslerde artış gözlenmektedir. Ayrıca BH'nin orogenital ülserlerinde kullanılan transdermal nikotin yamalarının başarılı sonuçlar verdiği de belirtilmektedir (19, 50, 53, 54).

2.1.4.2. Genital Ülserler

Behçet hastalarının %57-93'ünde gözlenen genital ülserler morfolojik olarak oral ülserlere benzerler (19, 22). Ancak oral ülserlere göre daha geniş ve daha derin yerleşimli olup daha az nüks eder ve daha zor iyileşirler. Genital ülserler genellikle asemptomatik bir papül veya püstül şeklinde başlar ve kısa bir süre içinde ağrılı ülserlere dönüşürler (3, 13, 50). Bu lezyonlar genellikle zımba ile delinmiş gibi yuvarlak veya oval görünümde, zemini gri-beyaz bir fibrin dokusuyla örtülü ve etrafında ödem ve endürasyonla karakterizedir (50). Ülserlerin iyileşmesi lezyon büyüklüğüne göre değişir ve birkaç hafta-ay içinde, en önemli özellikleri olan atrofik sikatrisler ve fibrotik sertlikler bırakarak, spontan olarak iyileşirler (19, 50, 52). Mat ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada genital ülseri bulunan Behçet hastalarının yaklaşık üçte ikisinde ülserasyon çapı ile orantılı sikatris oluşumu olduğu bildirilmiş ve labium minörde oluşan ülserlerin sikatris bırakmadığına dikkat çekilmiştir (55). Bundan dolayı BH şüphesinde genital sikatris iyi bir kanıttır (3, 13, 50). Genital ülserler kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmekte ve daha derin, daha geniş olma eğilimindedir. Anatomik yapıdan dolayı ise sekonder infeksiyonlara daha yatkın ve iyileşmeleri daha zordur (23, 52).

Genital ülserler kadınlarda bazen semptomsuz seyredebilir ancak erkeklerde hemen hemen her zaman ağrılıdır ve her iki cinste ağrı yanında fiziksel aktivitelerde zorlanmalara neden olabilir (3, 13, 50). Erkeklerde en sık gözlenen lokalizasyon skrotumun alt ve yan yüzleridir (%90) ve daha az sıklıkla glans ve korpus penis yerleşimi görülür. Kadınlarda ise en sık labium majör ve minörde yerleşim gösterip doku kayıplarına neden olabilir. Vajinal ve servikal lezyonlar daha nadir görülür ve bu bölge lezyonları, infeksiyon veya akıntı ile

komplike olmadığı sürece belirti vermemesinden dolayı, BH'den şüphe duyulan tüm kadın hastalarda mutlaka jinekolojik muayene yapılmalıdır. Derin yerleşimli ülserlerde nadiren mesane, üretra ve rektuma fistülizasyon gelişebilir. Disparoniye ve nadiren postkoital kanamaya neden olabilirler. Her iki cinste de ingüinal, perianal ve perineal bölgelerde ülserler görülebilir (13, 19, 50).

Ayrırcı tanıda ilk olarak, genital bölgede yineleyici nitelikte ülser oluşturan hastalıklar düşünülmelidir. Bunlar kompleks aftozis, MAGIC sendromu, herpes simpleks infeksiyonu, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonudur. Ayrıca başta sifiliz olmak üzere, şankroid, lenfogradüloza venerum ve HIV infeksiyonu gibi cinsel ilişki yolu ile bulaşan hastalıklar da ayrırcı tanıda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (13).

2.1.4.3. Deri Belirtileri

Behçet hastalığının deri belirtileri büyük çeşitlilik gösterir. Bunlar arasında papülopüstüler lezyonlar, eritema nodosum benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstrapenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir (13).

2.1.4.3.1. Papülopüstüler Lezyonlar

Hastalığın sık gözlenen deri belirtilerinden biridir (%28-66) ve eritemli bir zeminde follikülit veya akneiform steril püstüllerle karakterizedir. Papül şeklinde başlayan lezyonlar 24-48 saat içinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremiteler ve yüz bölgesine yerleşirler (4, 13, 22, 50). Hastalığın tanı kriterleri arasında sayılan bu püstüllerin steril olması önemli bir özelliktir (50) ancak bunun yanında steril olmadığını bildiren yazarlar da vardır (56).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu, papülopüstüler ve akneiform lezyonları tanı kriteri olarak kabul etmektedir (57). Behçet hastalarında papülopüstüler lezyonların daha yaygın olmalarına, yüz, sırt ve kalçaların yanısıra kol ve bacakları da tutmalarına rağmen morfolojik olarak akne vulgaristen ayrımı oldukça zordur (50). Alpsoy ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada papülopüstüler lezyonların BH'ye özgü bir bulgu olmadığı ve ortalama lezyon sayısı ve anatomik lokalizasyonun (gövde, ekstremiteler) tanıda daha anlamlı olduğu belirtilmiştir (58). İlknur ve ark. nın yaptıkları çalışmada ise hastalarda ortalama lezyon

sayısı kontrollere göre daha düşük bulunmuş ve papülopüstüler lezyonların klinik ayrımının oldukça zor olduğu vurgulanmıştır (59).

Papülopüstüler lezyonların akne vulgaristen ayrımı özellikle ancak bu lezyonların varlığına göre BH tanısı alacak olan hastalar için önemlidir ve bu durumda biyopsi ile tanının kesinleştirilmesi gerekmektedir. Jorizzo ve ark. papülopüstüler lezyonlarda folliküler değil vasküler histopatolojik değişikliklerin BH tanısında kullanılabileceğini belirtmişlerdir (60). Bazı araştırmacılar BH'de, folliküler papülopüstüler lezyonların hastalık için spesifik olmadığını, bu nedenle yalnızca nonfolliküler papülopüstüler lezyonların dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (13). Yapılan bir çalışmada nonfolliküler ve özellikle gövde ve ekstremitelere lokalize olan lezyonların hastalık için spesifik olduğu bildirilmiş ve lökositoklastik vaskülitin temel histopatolojik değişiklik olduğu, lezyon bölgesindeki vasküler yapılarda belirgin bir immünglobülin birikimi bulunduğu gösterilmiştir (61). Papülopüstüler lezyonların histopatolojik özelliklerinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, kontrol grubu olarak follikülit ve akne vulgarisli hastalar kullanılmış ve yalnızca vaskülitik değişikliklerin şüpheli Behçet hastalarında tanı kriteri olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (59). BH'de papülopüstüler lezyonların androjen hipersensitivitesinin göstergesi olduğu tahmin edilmektedir ancak bu düşüncüyü destekleyecek bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır (50). Ayrıca yapılan bir çalışmada, papülopüstüler lezyonların artriti olan Behçet hastalarında daha sık görüldüğü saptanmış ancak bu lezyonların artrit dışında diğer hastalık bulguları ile ilişkisi gösterilememiştir (62).

2.1.4.3.2. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar

Behçet hastalarının yaklaşık %15-78'inde ve kadınlarda daha sık görülen bu lezyonlar, klinik olarak genellikle akut gelişen, yuvarlak veya oval, eritemli, lokal ısı artışı olan, ağrılı subkutan nodüller ile karakterizedir (13, 22, 49, 50, 63). Sayı olarak değişkenlik gösteren nodüller, genellikle alt ekstremitelere ve daha az sıklıkla kalça, kollar, yüz ve boyun bölgesine lokalizedir. Lezyonlar 2-3 hafta içinde ülserleşme göstermeden, yerlerinde pigmentasyon bırakarak kaybolurlar ve sıklıkla tekrarlarlar (2, 13, 17, 19, 49, 50). Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt edilmeleri oldukça zordur. Ancak eritema nodozum benzeri lezyonların, daha derin yerleşimli olmaları, sınırlarının daha belirsiz olması, birleşerek plak oluşturma ve pigmentasyon bırakarak iyileşme eğilimi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Bu pigmentasyon eritrodiyapedez ile ilişkilidir (50, 63). Histopatolojik olarak,

hastalığın diğer deri belirtilerinde olduğu gibi, vaskülit ya da nötrofilik vasküler bir reaksiyon izlenir (3, 13).

2.1.4.3.3. Yüzeysel Tromboflebit

Behçet hastalarının %30'unda vasküler tutulum gözlenmektedir. Koç ve ark. venöz sistemin daha sık tutulduğunu (%88) ve en sık gözlenen tutulum şeklinin ise yüzeysel tromboflebit (%47) olduğunu belirtmişlerdir (64). Yüzeysel tromboflebit genellikle alt ekstremitelerde ve sıklıkla büyük safen venede gözlenmektedir. Klinikte hassas, palpabl, ağrılı, subkutan nodüller veya sicim şeklinde sert lineer kızarıklıklar olarak kendini gösterir ve sıklıkla eritema nodozum ile karıştırılır. Ayrıca ateş, halsizlik ve kırgınlık gibi belirtiler eşlik edebilir (13, 17, 49, 64). Özellikle erkek hastalarda sık gözlenen bu tabloda, tromboz ve zamanla skleroz gelişimine eğilim vardır. Ven sisteminin çok sayıda segmenti aynı anda tutulabildiğinden nodüllerin lokalizasyonu günler içinde değişiklikler gösterebilir (13). Ayrıca yüzeysel tromboflebitin görüldüğü hastaların diğer büyük damar tıkanıklıklarına eğilim ve pulmoner arter anevrizması açısından risk altında oldukları belirtilmektedir (64).

2.1.4.3.4. Ekstragenital Ülser

Hastalığın nadir görülen (%3) deri bulgularından biridir. Behçet hastalığında ülseler genital bölge dışında ingüinal, perianal, rektal, aksiller, servikal, ayak parmak araları ve meme gibi bölgelerde oluşabilir. Klinik olarak genital ülseri andıran ve kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemli, çevresi eritemli, tabanı sarı renkte olan bu derin ülselerin, püstüler lezyonların erode olması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tekrarlama özelliği gösterebilir ve genellikle sikatris bırakarak iyileşir. Çocuk hastalarda da sık görülen ekstragenital ülseler BH'nin en karakteristik ve spesifik lezyonlarından kabul edilmektedir (49, 50, 65).

2.1.4.3.5. Paterji Reaksiyonu

Behçet hastalığı için karakteristik olan paterji reaksiyonu, minör travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik bir hiperreaktivite yanıtıdır (13, 19, 49, 50, 66). Paterji

reaksiyonu ilk kez 1937'de Blobner tarafından tanımlanmıştır (66). Paterji testinin klasik uygulama yöntemi, steril şartlar altında ön kol fleksör bölgesine 20 G'lik bir enjektör iğnesi ile en az 2 ayrı noktaya pikür uygulanması biçimindedir. Reaksiyon oluşabilmesi için iğnesinin dermise kadar inmesi ve 45 derecelik açıyla uygulanması gerekmektedir (13). Uygulama sonrası ilk 24-48 saat içinde travma yerinde eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm çapında bir papül ve çoğu kez 1-5 mm çapında steril bir püstülün görülmesi pozitif cevap olarak değerlendirilir (4, 13, 17, 19, 49, 50). Aynı reaksiyon fizyolojik serum, izozotik fosfat tamponu, insan gama globülini, otolog serum ve Behçet hastalarının genital ülserlerinin aseptik ekstreleri ile de elde edilebilmektedir. Ancak bu yöntemler rutinde kullanılmamaktadır. Bu reaksiyon sonucu oluşan lezyonların Behçet hastalarında spontan olarak gelişen papülopüstüler lezyonlar ile benzer olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çeşitli cerrahi ve kan alma gibi girişimler de paterjik tipte reaksiyona yol açabilmektedir (13, 50).

Eldeki çelişkili verilere rağmen paterji reaksiyonunun hastalığın aktif dönemlerinde pozitif, remisyon dönemlerinde ise negatif ya da zayıf pozitif olduğu bildirilmektedir (17, 49, 50). BH'de paterji reaksiyonunun diğer temel klinik belirtilere benzer şekilde artış ve azalış gösterebileceği ve bundan dolayı tanı amaçlı olarak tekrarlanabileceği vurgulanmaktadır (49, 66). Bunun yanında hastalığın şiddeti ile paterji reaksiyonunun şiddeti arasında bir ilişki yoktur ve reaksiyon erkeklerde kadınlara göre daha güçlüdür (4, 17, 49, 50).

Paterji reaksiyonunun pozitiflik oranı %6-71 arasında değişmekte ve Japonya ve Akdeniz ülkelerinde test pozitifliği ortalama %60-70 iken batı ülkelerinde bu oran düşmektedir (13, 22). Paterji uygulama metotları pozitiflik oranlarını etkilemektedir. Derinin alkol yerine povidon iyot ile cerrahi temizliğinin reaksiyonu baskıladığı saptanmıştır. Temizlik sırasında bazı maddelerin, bakteri ya da deri ürünlerinin uzaklaştırılmasının pozitifliği etkilediği belirtilmekte ve bu durum reaksiyonu açıklamada tek başına travmanın yeterli olmadığını göstermektedir (13, 17, 19, 49, 50). Yapılan çalışmalarda tekli pikür sonrası pozitiflik oranının çoklu pikür sonrası pozitiflik oranına göre daha düşük olduğu ve kullanılan iğne çapı arttıkça pozitiflik oranlarının arttığı gösterilmiştir (13, 17, 49). Ayrıca iğne ucunu küntleştirip sterilize ettikten sonra uygulama yapılması ve iğne ucununun 90 sn dermiste bekletilmesi ile de pozitiflik oranlarının arttığı vurgulanmaktadır. Bunun yanında pozitiflik oranının 1968'den sonra azaldığı belirtilmektedir. Bu azalma daha az travmatik disposibl iğnelerin kullanımının artması ile açıklanmaktadır (17, 49, 50).

Paterji reaksiyonu RAS, idiyopatik eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, herpes genitalis, eritema elavatum diutinum, Sweet sendromu, iridosiklit, romatoid artrit, spondiloartropati ve kronik miyelositer lösemi gibi hastalıklarda da oluşabileceğinden dolayı BH için patognomonik değildir (49, 66). Bu reaksiyonun patogenezi hala tam olarak

bilinmemektedir (49, 50, 66). Yazarların çoğu hücrel immüitenin patogeneizde rol oynadığını işaret etmektedir (13). Behçet hastalarındaki paterji lezyonlarından yapılan histopatolojik değerlendirmelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmalarda başlıca perivasküler lenfohistiyositik infiltrasyon saptanırken bazılarında lökostoklastik vaskülit veya Sweet sendromu benzeri nötrofilik vasküler reaksiyon saptanmıştır. Ayrıca bazı çalışmalarda damarlarda immünglobülin ve/veya kompleman ve/veya fibrin birikimi gösterilirken bazılarında gösterilememiştir (49).

2.1.4.3.6. Diğer Deri Belirtileri

Behçet hastalığı ve Sweet sendromunun oral aft, genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyonlar, artrit ve iridosiklit gibi pek çok benzer klinik özellikler göstermesi bu iki tablonun ayrıca tanısında bazen zorluklara neden olmaktadır (49, 50, 66). BH'de gözlenen diğer deri belirtileri arasında piyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve apseler sayılabilir (13, 49, 66). Ancak hastalığın tipik histopatolojik bulgusu olan lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyonu gösteren hastalıkların deri belirtisi olarak kabul edilmesi gerektiği ileri sürülmektedir (49).

Deri ve mukoza bulguları BH'de hem tanı koydurucu hem de en sık rastlanan bulgulardır. Bu bulgular BH seyrinde diğer ciddi organ tutulumlarına göre prognostik belirleyici özellikler taşımamasına rağmen hastaların yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. BH'nin deri ve mukoza belitilerinin iyi bilinmesi hastalığın erken tanısı ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (13, 50).

2.1.4.4. Göz Tutulumu

Göz, BH seyrinde en sık tutulan ve önemli oranda morbiditeye neden olan organlardan biridir (1, 3, 17, 67). Göz tutulumu hastaların yaklaşık %29-100'ünde görülmekte ve %0-35'inde hastalığın başlangıç bulgusu olarak gözlenmektedir (22). Göz tutulumu erkeklerde daha sık izlenirken, kadın hastalarda prognoz daha iyi olduğu saptanmıştır (23). Kural-Seyahi ve ark. nın yaptıkları çalışmada, mortalite ve morbidite oranlarının genç erkeklerde anlamlı derecede yüksek olduğu ve göz bulgularının başlamasının ve yarattığı hasarın en

fazla hastalığın ilk birkaç yılı içinde geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca göz tutulumunun geç ortaya çıktığı olgularda görme prognozunun daha iyi olduğu belirtilmiştir (24).

Behçet hastalığında en sık karşılaşılan göz bulgusu, hipopiyon ya da panüveitin izlendiği tek taraflı (%20) ya da çift taraflı (%80) iridosiklittir. Hastalığın başlangıcında genellikle alevlenmeler tek taraflı ve ön segmenti tutmaya eğilimli iken takip eden ataklarda çift taraflı tutulum ile birlikte arka segment ve vitreus kavitesi de olaya katılmaktadır. Arka segment tutulumunun kronik, tekrarlayıcı ve inatçı doğası sonucu ilerleyici ve kümülatif bir görme kaybı gelişmektedir. Sıklıkla ön üveit kadınlarda, panüveit ve arka üveit ise erkeklerde görülmekte iken olguların çoğu panüveit tablosu ile kliniğe başvurmaktadır (1, 67).

Ön segment tutulumunda, sıklıkla çift taraflı olan ataklar arasında özellikle akut dönemde bulanık ve az görme, göz ve göz etrafında ağrı, reaktif miyosis, fotofobi ve lakrimasyon görülmektedir. Genellikle nökslerle seyreden bu süreçte akut iridosiklit atağını takiben mevcut inflamasyon 2-3 hafta kadar sürmektedir. Ancak ataklar arasındaki remisyon dönemlerinde bile inflamasyon gerçek anlamda tamamıyla gerilememektedir (1, 67).

Behçet hastalığının en çok korkulan komplikasyonu retinada oluşan vaskülitik ataklardır (1, 39, 40, 67). Arka segment tutumu olan hastalar sıklıkla görme keskinliklerinde ağrısız bir azalmadan ve yüzen cisimler gördüklerinden şikâyetçi olmaktadır. En çok bilinen ve en yaygın arka segment bulguları, süreğen özellikte olabilen vitritis ve perivaskülitir. Sıklıkla gözlenen diğer bir bulguda retinittir (1, 67).

Tekrarlayan üveit ataklarını takiben çoğu olguda görsel kayıplara yol açan ve erkeklerde daha sık görülen çeşitli komplikasyonlar oluşmaktadır. Sekonder glokom, katarakt, kistoid maküler ödem, maküla dejenerasyonu, maküler delik, optik atrofi, retina dekolmanı ve fitizis bulbi olgularda izlenen ciddi komplikasyonlardır. Oküler BH'nin son döneminde ise tekrarlayan bu ataklar sonucu total optik sinir ve retina atrofisi/skatriksleşmesi, damarlarda incelmek/kılıflanma ve sklerozan değişiklikler ile tam bir körlük gelişmektedir (1, 67).

2.1.4.5. Eklem Tutulumu

Eklemler, çoğu sistemik hastalıkta olduğu gibi BH'de de hedef organlardan birisidir (68, 69). BH tanı kriterleri arasında bulunmamasına rağmen artrit, oral ve genital ülserlerden sonra en sık görülen klinik bulgulardan birisidir (69, 70). Eklem bulgularının sıklığı %16-84 arasındadır ve hastaların %0-24'ünde BH'nin başlangıç bulgusu olarak gözlenmektedir (22).

Eklem tutulumu sıklıkla monoartiküler veya oligoartiküler tiptedir (68, 69). Oligoartiküler tutulum genelde alt ekstremitte eklemlerinde gözlenmekte ve simetrik olabilmektedir. BH seyrinde en sık etkilenen eklemler dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirseklerdir (69, 70).

Behçet hastalığında görülen artrit patogenezi bilinmemekte ve multisistemik hastalığın bir parçası olarak değerlendirilmektedir (69, 71). Sıklıkla erozyon ve deformiteye yol açmamakta ve tekrarlama eğilimindedir (68, 69, 70). Nadir gözlenen eroziv ve destrüktif tutulum, periferik eklemlerde, sakroiliyak eklemlerde ve entezis bölgelerinde tanımlanmıştır. Özellikle el ve ayağın küçük eklemlerinde eroziv artrit gelişmesi durumunda hastalığın romatoid artritten ayrılması zor olabilmektedir (69).

Eklemde, ödem ve inflamasyonun diğer bulgularına neden olmakta ve genellikle birkaç aydan kısa bir sürede gerilemektedir. Sinovyal sıvı inflamatuvar doğada olup romatoid artrite benzer bir şekilde polimorfonükleer lökosit hâkimiyeti ile karakterizedir. Sinovyal sıvı sitokin ve metalloproteinaz düzeylerinin düşük olmasının, BH’de görülen artrit noneroziv doğasını açıklamaya yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (69, 71). Sinovyal biyopsilerde ortak histopatolojik bulgular, hiperemi, ödem ve hücrel infiltrasyondur. BH patogenezinde humoral faktörlerin rolüne işaret edecek şekilde, immünohistokimyasal çalışmalarda sinovyal venlerin duvarında IgM veya IgG birikimi gösterilmiştir (69).

Behçet hastalığında, romatoid faktörün negatif olması, subkutan (romatid) nodüllerin yokluğu, sakroileit görülebilmesi, ailesel vakaların varlığı ve bazı spondiloartropatiler ile çakışan klinik bulguların olabilmesi nedeniyle, BH’nin spondiloartropati grubu hastalıklar içinde sınıflandırılabilirliği ileri sürülmüştür. Ancak günümüzde BH’nin bu grup hastalıklar arasında sınıflandırılmasının uygun olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (69).

2.1.4.6. Gastrointestinal Tutulum

Behçet hastalığının gastrointestinal (Gİ) tutulumu ‘İntestinal Behçet Hastalığı’ ya da ‘Entero-Behçet’ olarak isimlendirilmektedir. BH’de ağızdan anüse kadar tüm Gİ kanalda tutulum izlenebilir. En sık tutulum yerleri ise ileoçekal bölge ve kolondur. Sık karşılaşılan semptomlar ise karın ağrısı, diare ve melenadır. Ayrıca BH tutulumuna bağlı olarak perforasyon ve obstrüksiyon gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir. Gİ kanalın diğer kısımları, karaciğer (Budd-Chiari sendromu hariç), pankreas ve dalak tutulumu nadirdir (72, 73).

Gastrointestinal tutulum oranları ülkeler arasında farklılıklar göstermekte ve Japon Behçet hastalarında gastrointestinal tutulum hemen hemen 1/3 oranında izlenmekte iken Akdeniz ülkeleri ve Türkiye’de bu oran oldukça az saptanmaktadır (20). Türkiye’den yapılan bir çalışmada GİS tutulumu %1,4 olarak bulunmuş ve cinsiyete göre anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmiştir (23).

Oral aftların en erken ve en sık izlenen semptom olmasından dolayı genellikle Gİ tutulumdan ayrı olarak düşünülmektedir (72). Özefagus tutulumu oldukça nadir olmasına rağmen Behçet hastalarının endoskopik, histopatolojik ve manometrik olarak incelendiği bir çalışmada, özefagus tutulumunun çok daha sık olduğu belirtilmiş ve asemptomatik hastalarda bile izlendiği vurgulanmıştır (74). BH’de genellikle özefagus orta kısmında, tek ya da daha çok sayıda, oral aftlara benzer ülserler izlenmektedir. Ayrıca özefagusta portal ven trombozuna sekonder portal hipertansiyon veya superiyor vena kava obstrüksiyonuna bağlı özefagus varisleri de izlenebilmektedir (72, 73).

Gastroduodenal mukoza genellikle Gİ kanalda en az tutulan bölgedir ve en sık aftöz ülserler şeklinde lezyonlar izlenmektedir. Bunun yanında duodenal BH mide çıkış obstrüksiyonu gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir (72, 73).

Behçet hastalığında intestinal tutulum, mukozal ülser ve iskemi/infarktüsler şeklinde izlenmekte ve mukozal ülserlerin ven ve venüllerin küçük damar vaskülitine sekonder geliştiği düşünülmektedir. BH’de Gİ kanalda ağız dışında en sık tutulum yeri, Asya ülkelerinde ince barsak iken batı ülkelerinde kolon tutulumu daha ön plandadır (72, 73). Yüzeysel ülserler genellikle kendiliğinden iyileşirken daha derin ülserler barsak duvarına penetre olup perforasyona neden olabilmektedir. Bu ülserlerin daha sık kanamaya eğilimli ve kolaylıkla perfore oldukları ve ayrıca ileoçekal bölge ülserlerine yanlışıklı apandisit tanısı koyulabildiği de bildirilmiştir (72).

Behçet hastalığının en sık hepatik komplikasyonu Budd-Chiari sendromudur. Hepatik venöz akımda trombotik veya nontrombotik obstrüksiyona sekonder gelişen karın ağrısı, asit ve hepatomegali ile karakterize bir hastalıktır (72).

2.1.4.7. Nörolojik Tutulum

Nörolojik tutulum BH’nin en ciddi ve yaşam kalitesini düşüren klinik belirtilerinden birisidir ve ‘Nöro-Behçet’ olarak adlandırılmaktadır (75, 76). BH’de nörolojik tutulum oranı %2,5-49 arasında bildirilmesine rağmen bu oranın ülkemiz için yaklaşık %5 ve erkek/kadın

oranının ise 3,4/3,82 olduğu belirtilmiştir (75). Behçet hastalarının yaklaşık %0-12'sinde ise başlangıç bulgusu olarak saptanabilmektedir (22).

Nörolojik tutulum BH tanısından yaklaşık 4-6 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (76). Tutulumun klinik özellikleri iki ana gruba ayrılabilir. İlk SSS'in parankimal tutulumudur ve özellikle beyin sapı, bazal gangliyonlar, diensafalik yapılar ve internal kapsülü etkileyerek, piramidal veya motor bulgular, kognitif değişiklikler, ataksi ve sfinkter kusurlarına neden olmaktadır (75). Yapılan bir çalışmada parankimal tutulum %81 oranında saptanmış ve hastaların %50'sinde bilateral piramidal etkilenme, unilateral hemiparezi, davranış sorunları (apati veya disinhibisyon), sfinkter kusuru, empotans ve baş ağrısının bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %10-40'ında beyin sapı bulguları, piramidoserebellar sendrom, duyu etkilenmeler, ateş, paraparezi, meningeal bulgular, hareket bozuklukları, yoğun gündüz uykusu ve hiperfaji görüldüğü ve hastaların %5'inden azında ise paroksizmal olaylar, nöbet, psikiyatrik etkilenme, işitme kaybı, serebellar sendrom, optik nöropati, hemianopi ve afazi görüldüğü belirtilmiştir (77).

Nörolojik tutulumda en sık görülen klinik bulgulardan birinin davranış sorunları olduğu bildirilmiştir (75, 77). Yapılan bir çalışmada nöropsikolojik testlerle izlenen Behçet hastalarında, dikkat azalması ve bellek sorunları, azalmış motivasyon, kişilik değişiklikleri gibi frontal lob bulguları ile özel bir kognitif etkilenme saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda lisan işlevleri, hesaplama, görsel/uzamsal (mekansal, şekil-uzay), soyutlama ve sorun çözme yetilerinin korunduğu belirtilmiştir (78).

Parankimal nörolojik tutulumda beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları tanıya yardımcıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise SSS'deki lezyonları saptamada önemli bir araçtır (75).

İkinci tip tutulum ise parankim dışı veya vaskülo-Behçet olarak da adlandırılan, parankimal hasarın büyük venler ve ender olarak arterlerdeki patolojiye sekonder geliştiği klinik tablodur (75). En sık, dural sinüs trombozu sonucu gelişen intrakraniyal basınç artışı saptanmaktadır (75-77). Baş ağrısı, papilla ödemi, bulantı, kusma sık görülür ve altıncı sinir felci eşlik edebilir. BH'de parankim dışı tutulum sıklığı yaklaşık %11-35 oranındadır ve başlangıç bulgusu olarak nadir görülmektedir (75).

Behçet hastalığında baş ağrısı, nörolojik tutulum olsun olmasın, özellikle kadınlarda daha sık olmak üzere, hastaların büyük bir kısmında görülmektedir. Nörolojik tutulumun bir belirtisi olup olmadığının saptanması ise önemlidir (75).

Nörolojik tutulumun ataklar ve düzelmeler ile seyreden bir klinik gidişi vardır. Atak sayısı arttıkça prognoz kötüleşmekte ve sekel kalma riski artmaktadır (77). Bazı Behçet hastalarında subklinik nörolojik tutulum bulgularının olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle

semptom göstermeseler bile hastaların nöro-Behçet gelişimi açısından periyodik olarak takip edilmeleri gerekmektedir (75, 76).

2.1.4.8. Kardiyovasküler Tutulum

Behçet hastalığında kardiyak tutulum nadirdir ve sıklığı %2'den azdır (79). Kardiyak tutulum, koroner arteritis, koroner arter anevrizmaları, endokardit, yineleyici ventriküler aritmiler, miyokardit, kapak yetersizlikleri, perikardit, endomiyokardiyal fibrozis, miyokard infarktüsü, kalp içi trombüsler, interatriyal ve ventriküler anevrizmalar ve kalp amiloidozu şeklinde olabilir (79, 80). Genç erişkin bir hastada açıklanamayan kalp kapak yetmezliği ya da koroner arter hastalığı/koroner arter anevrizması durumunda BH etiyolojide diğer nedenler arasında düşünülmelidir (80).

Behçet hastalığında vasküler tutulum hastaların yaklaşık üçte birinde izlenmekte ve genellikle genç erişkin erkek hastalarda görülmektedir (64, 79, 80). Hastalığın başlangıcı ile damar tutulumu arasında geçen süre ortalama 2-18 yıl (ortalama 10 yıl) arasında değişmektedir (64, 79). BH'de hem arteriyel hem de venöz sistemde geniş, orta ve küçük damarlarda inflamasyon ve damar lümeninde trombüs oluşumuna yatkınlık mevcuttur. Venöz lezyonların arteriyel lezyonlara oranla 7 kat daha sık görülmesine rağmen venöz kollaterallerin gelişimi ve rekanalizasyonun gözlenmesi prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Vasküler tutulum venöz/arteriyel oklüzyonlar ve arteriyel anevrizmalar olarak kliniğe yansımaktadır (63, 80).

Venöz tutulum, yüzeysel tromboflebit şeklinde olan yüzeysel ven tutulumu ya da derin ven trombozu (DVT) şeklinde alt ekstremiteler ile batin ve göğüsteki büyük venlerin tutulumu olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Alt ekstremitte venleri (femoral, popliteal) en sık tutulan venlerdir. Büyük ven tutulumları vena kava inferior ve superiorda oklüzyonlara neden olarak vena kava superior ve inferior sendromlarına yol açarlar. Genellikle vena kava inferior tutulumu ya da bazen tek başına gelişen hepatik ven trombozu sonucu Budd-Chiari sendromu gelişebilir (64, 79, 80).

Venöz sistemde en sık yüzeysel tromboflebit (%47) görülmekte ve onu vena kava superior ve inferior oklüzyonları izlemektedir. Morbiditesi en fazla olan durum ise derin ven trombozudur ve yüzeysel ya da derin ven trombozu geçiren hastalarda uzun dönemde venöz yetmezliğe bağlı olarak bacaklarda ödem, staz dermatitleri ve bacak ülserleri gelişebilmektedir (63, 64, 79, 80).

Hastalık seyrinde izlenen arteriyel tutulum önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve sıklığı %1-3,5 arasındadır. Arteriyel tutulum anevrizma ve daha az sıklıkla oklüzyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Anevrizmalar pulmoner arter anevrizması ve periferik arterlerin anevrizması (femoral, popliteal) olarak ikiye ayrılmaktadır. Oklüzyon sıklıkla subklavien arterde izlenmekte ve aynı taraflı ekstremitelerde nabız amplitüdünde azalmaya neden olmaktadır. Periferik arter anevrizmaları genellikle karotis, popliteal ve femoral arterlerde görülmektedir. Hastalar boyun, ingüinal bölge ön yüzü ya da popliteal bölgede pulsatil kitle ile başvurmaktadır. Abdominal aorta anevrizmaları ise bel ve sırt ağrılarına neden olmaktadır (63, 64, 79, 80).

2.1.4.9. Pulmoner Tutulum

Behçet hastalığında pulmoner tutulum sıklığı %1-7,7 arasında değişmektedir. Pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi pulmoner tutulumun temel özellikleridir (81). Pulmoner arter aortadan sonra BH'de en sık tutulan arterdir. Pulmoner arter anevrizması, pulmoner arter/ven trombozu ve pulmoner infarkt izlenebilmektedir. Anevrizmalar trombozlardan daha sık görülme eğilimindedir (80-82).

Pulmoner arter anevrizması, BH'de en iyi tanımlanmış pulmoner hastalık tipidir ve belirgin morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (81). Pulmoner arter anevrizması oranı %1,1 olarak saptanmıştır (83). Pulmoner arter anevrizması genellikle iki taraflıdır, çok sayıda olmaya ve tekrarlamaya eğilimlidir. En sık genç erişkin erkeklerde görülen pulmoner arter anevrizmaları rüptüre olabilir ve hasta kliniğe genellikle hemoptizi şikâyeti ile başvurur. Ayrıca hastalarda nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, ateş ve terleme gibi belirtiler görülmektedir. Ayırıcı tanıda başka hastalıkların (özellikle akciğer embolisi) düşünülmesi tanıda gecikmelere, yanlış tedaviye ve mortalite artışlarına yol açmaktadır. Bu açıdan alt ekstremitte DVT'lerinin pulmoner arter anevrizmasına sıklıkla eşlik etmesine rağmen, BH'de oluşan trombüslerin inflamasyona bağlı olarak damar lümenine oldukça sıkı tutunmuş olmalarından dolayı, tromboemboli yapmadığı düşünülmektedir. Sonuçta antikoagülan tedaviden kaçınılmalı ve görüntüleme yöntemleri ile pulmoner arter anevrizma tanısına hızla ulaşılmalıdır (79-81, 83, 84). Ayrıca pulmoner arter anevrizması gelişen hastalarda paterji testinin pozitifliği ve yüzeyel tromboflebit görülme olasılığı daha yüksektir (84).

2.1.4.10. Diğer Organ Tutulumları

Son yıllarda Behçet hastalığında böbrek tutulumunun da hedef organlardan biri olduğu gösterilmiştir. BH ve böbrek tutulumu 5 ana gruba ayrılarak incelenebilmektedir. Bunlar: glomerülonefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit ve ilaç yan etkileri ve diğer genitoüriner etkilenimlerdir. Böbrek tutulumunun en sık görülen şekli asemptomatik hematüri, proteinüri ve semptomatik amiloidozdur. İnterstisyel nefrit ve böbrek damar tutulumu ise daha nadir görülür ve genellikle hafif seyirlidir. Amiloidoz prognozu etkilemesi açısından önemlidir ve erkeklerde ve damar tutulumu olan hastalarda daha sık görülmektedir. BH’de böbrek tutulumunun akılda tutulması ve rutin idrar incelemesi yapılması önerilmektedir (79, 85, 86).

Genitoüriner sistem tutulumunda ise epididimit, orşit ve sistit görülebilmektedir. Hastalarının %4,5-11’inde gözlenen epididimit tekrarlayıcı nitelikte olup akut inflamasyon 1-2 hafta sürebilmektedir (63).

2.1.5. Juvenil Behçet Hastalığı

Behçet hastalığının çocukluk çağında ortaya çıkması nadirdir ve tanı kriterlerini 16 yaşın altında dolduran olgulara ‘Juvenil BH’ tanısı konulmaktadır (19). Juvenil başlangıç, Tunus ve Türkiye’de %2, İran’da ise %3 oranında gözlenmektedir (17). Juvenil BH’nin kliniği çok değişken olabilmektedir. Başlangıçta genellikle tek semptomludur ve ikinci bir bulgunun eklenmesi bazen yılları alabilmektedir. Çoğu hastada ilk ortaya çıkan lezyonlar oral ülserlerdir ve daha sonra sıklıkla genital ülserler görülmektedir (87).

Çocuklarda gözlenen BH’de klinik bulgular genellikle erişkinlerden farklı değildir (20). Yapılan bir çalışmada, juvenil olguların erişkinlere benzer klinik bulgular göstermesine karşın hastalığın daha hafif seyrettiği belirtilmiştir (88). Karıncaoğlu ve ark. nın çalışmasında, erişkin ve juvenil Behçet hastaları karşılaştırılmış ve en sık saptanan bulguların mukokütanöz ve artiküler semptomlar olduğu ve juvenil olgularda nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (16). Sarıca ve ark. nın çalışmasında ise juvenil Behçet hastalarında sistemik tutulumun ilk 5 yıl içinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (89). Bölgesel farklılıklar juvenil hastalarda da kliniği etkileyebilmektedir. Tunus’dan bildirilen bir çalışmada, juvenil BH olgularında perianal ülserlerin daha sık olduğu belirtilirken, göz tutulumu Fransa ve Türkiye’de daha sık, Tunus da ise daha azdır

(17, 20). Ayrıca bazı juvenil BH' de, ailesel olguların erişkinlere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (20, 29).

Behçet hastalığında çocuklarda prognozu belirlerken organ tutuluş şekli, hasta yaşı ve genel hastalık aktivitesi gibi özellikler yol göstericidir. Erkek çocuk ve SSS tutulumu kötü prognostik faktörler iken anterior üveit ve vital organ tutulumunun olmaması iyi prognostik faktörlerdir. Posterior üveit, retinal vaskülit ve tromboz geçiren hastalar özellikle Türk ve Japon olgularda prognozun ağır olduğu bilinmelidir (1, 87).

2.1.6. Gebelikte Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı, kadınların fertil olduğu dönemde aktif olarak görülmesine rağmen gebelik döneminde meydana gelen fizyolojik ve hormonal değişikliklerin BH'nin seyri üzerine etkisi tam olarak ortaya konulamamıştır (90). Sınırlı sayıda olgu ve çalışmalara rağmen, gebeliğin BH üzerine etkisinde bir değişkenlik olduğu görülmektedir. Remisyon, aktivasyon veya değişken klinik bulgular her hastada ve hatta aynı hastanın farklı gebelikleri sırasında bile bildirilmiştir (91). Gebeliğin BH seyrinde olumsuz bir etkisi olmadığı ancak aft sayısında, göz inflamasyonunda ve artrit bulgularında bir artış olabileceği belirtilmektedir (16). Hamza ve ark. retrospektif olarak 21 BH olan gebede yaptıkları bir çalışmada, 12 gebede tedaviden bağımsız olarak remisyon görüldüğünü ve 9 gebede çoğunlukla ağrılı genital ülserlerle karakterize hastalık aktivasyonu olduğunu bildirmişlerdir (92). Köse ve Marsal yaptıkları çalışmalarda benzer şekilde gebeliğin BH'nin üzerinde kötüleştirici bir etkisinin olmadığını, sistem tutulumlarını aktive etmediğini (90, 93) ve gebelikte görülen iyileşmede bu dönemde artan progesteron hormonunun rolü olabileceğini belirtmiştir (90). Larsson ve Baum gebelikte iyileşen, doğum sonrası ve menstruasyon döneminde kötüleşen olgular sunmuşlar ve bu sonuçlar ile menstruel siklus ve doğumu kontrol eden hormonların BH seyrinde etkili olduğu görüşünü ileri sürmüşlerdir (94).

BH tedavisinde kullanılan kolşisin anne sütüne düşük konsantrasyonda geçmesinden dolayı emzirme güvenli kabul edilmektedir. Ayrıca, kolşisin kullanırken gebe kalan kadınların, antenatal takibinde sorun olmadığı görülünce, amniyosentez yapılması koşuluyla, düzenli kolşisin kullanılmasına izin verilmiştir (95). Ancak daha geniş hasta grubu ile yapılan yeni çalışmalardan elde edilen sonuçlar kolşisinin kromozomal anomaliye neden olmadığını göstermekte ve bu nedenle gebe iken kolşisin kullanan hastalara rutin olarak amniyosentez önerilmesinin gerekli olmadığı belirtilmektedir (96).

2.1.7. Histopatoloji

Behçet hastalığında histopatolojik bulgular nonspesifik olup, özellikle küçük boy damarlar olmak üzere, her tipte, çapta ve lokalizasyonda arter ve venleri tutan bir vaskülit tablosu gözlenmektedir. Lezyonların histopatolojik incelemelerinde karışık bir hücre infiltrasyonu gözlenmekte ve lezyon tipi ve dönemi hücre tipini etkilemektedir. Örneğin lezyonların erken döneminden yapılan biyopsilerde genellikle lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon saptanmaktadır. Geç döneminde ise hâkim görünüm lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon şeklindedir. Ayrıca paterji reaksiyonunda ilk 6-8 saat içinde test bölgesinde baskın hücre tipi nötrofiller iken 24 saat sonra monosit ve mast hücreleri ortama göç etmektedir. Deri ve mukoza lezyonlarında ise tam tersi olup erken dönemde lenfosit ve monosit hâkimiyeti gözlenmekte iken eski lezyonlarda nötrofiller egemendir (13, 63).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

Behçet hastalığına özgü spesifik bir laboratuvar tetkiki ya da hastalık aktivasyonu ile kesin korelasyon gösteren bir aktivite belirleyicisi mevcut değildir. Bununla birlikte organ tutulumlarına veya ilaç toksisitelerine bağlı laboratuvar değişiklikleri ve ayırıcı tanı açısından önemli bazı seroimmünolojik tetkiklerin yapılması (RF, ANA ve ANCA gibi) gereklilik göstermektedir (97).

Behçet hastalığında hafif şiddette kronik hastalık anemisi sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık %15'inde nötrofilik lökositoz mevcuttur. Bu bulgu özellikle hastalık aktivasyon dönemlerinde belirgin olmaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanlarında da hastalık aktivasyon dönemlerinde artış gözlenebilir. Ancak akut faz reaktanları hastalık aktivitesi ile doğrudan korelasyon göstermemekte ve CRP ve ESH gibi akut faz reaktanları aktif orogenital ülser, oküler veya SSS tutulumu gibi bulguların varlığına rağmen normal sınırlarda kalabilmektedir (63, 97).

2.1.9. Tanı

Behçet hastalığında kesin tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulgular yoktur. Tanı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Klinik ve patogenez ile ilgili bilgiler

ışığında ilk kez 1972 yılında Japon araştırma komitesince hastalık tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bunu takip eden yıllar içinde birçok araştırmacı tarafından farklı tanı kriterleri öne sürülmüştür (63). Günümüzde tanısalla amaçla ortaya konan değişik tanı kriterlerinden en çok tercih edileni 1990 yılında tanımlanmış olan ‘Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu’ kriterleridir. Temel kriterlerini mukokütanöz bulgular oluşturmakta ve tanı için rekürren oral ülserlerin yanında tabloda belirtilen kriterlerden en az ikisinin daha bulunması gerekmektedir (Tablo 1) (98).

Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri* (1990) (98)

Tekrarlayan oral ülser	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan, 1 yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan minör, majör ya da herpetiform ülser
Yukarıdaki kritere ek olarak aşağıdaki 4 kriterden en az 2'sinin varlığı	
Tekrarlayan genital ülser	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan ülser veya sikatriks
Göz lezyonları	Ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması
Deri lezyonları	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan eritema nodozum benzeri lezyonlar; kortikosteroid tedavisi almayan erişkin hastalarda doktorun tanımladığı psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar veya akneiform lezyonlar
Paterji testi pozitifliği	24-48 saat sonra doktor tarafından değerlendirilen test pozitifliği

* Bulgular herhangi başka bir klinik açıklama yoksa anlamlıdır.

2.1.10. Prognoz

Behçet hastalığında erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA-B51 pozitifliğinin kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmektedir. Hastalıkta prognozu etkileyen en önemli faktörler göz, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum, derin ven trombozu veya anevrizma varlığıdır. Ayrıca hastaların uzun süreli ilaç kullanmalarına bağlı ilaç yan etkileri de prognozu önemli ölçüde etkilemektedir (16).

Behçet hastalığında yaş ilerledikçe, mukokütanöz ve eklem bulgularının ve hastalıkla ilişkili mortalite oranının azalma eğiliminde olduğu bilinmektedir (8). BH'de vasküler tutulum ölüm nedenlerinin %25'inden sorumlu olarak görülmektedir (64). İmmünespresif tedavi ile pulmoner arter anevrizmalarının gerilediği bilirse de hastaların %30'u 2 yıl içinde kaybedilmektedir (80, 81). Nörolojik tutulumda, anormal BOS bulgusu, parankimal tutulum ve atak sayısının ikiden fazla olması kötü prognostik özellikler iken serebral venöz sinüs trombozu ile ilişkili tutulum ve tek bir atakla sınırlı etkilenme olumlu prognostik özellikler olarak sayılmaktadır (77).

Behçet hastalığı genç erkek hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Kural-Seyahi ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada 20 yıllık bir takip sonunda, hastalığın aktivitesinin ilk yıllarda belirlendiği ve başlangıçta deri mukoza tutulumu olanların çoğunda bu durumun korunduğu ancak göz tutulumunda morbiditenin ilk yıllarda belirgin olduğu gözlenmiştir. Büyük damar tutulumu ve SSS tutulumu hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Ölümcüllüğün erkeklerde (%14) kadınlara (%2) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda daha fazla göz, büyük damar ve nörolojik tutulum olduğu ve başlıca ölüm sebeplerinin ise büyük damar tutulumu (%40) ve parankimal nörolojik tutulum (%12) olduğu belirtilmiştir (24).

2.1.11. Tedavi

Behçet hastalığında tedavi planlanırken dikkat edilmesi gereken ana noktalar, mukokütanöz lezyonları tedavi etmek ve kontrol altında tutmak, ağrıyı kontrol ederek fonksiyonel bozukluğu düzeltmek, aktif inflamasyonu kontrol altında tutmak, relapsların sayı ve ağırlığını azaltmak ve hedef organ hasarını önlemektir (1, 87). Uygulanacak tedavi tutulan organın özelliğine ve klinik şiddetine, hastanın yaşına ve cinsiyetine göre değişmektedir. Özellikle genç erişkin erkek hastalarda göz ve damar tutulumu gibi ciddi organ tutulumu olduğunda immüsupresif tedavi uygulanması önerilmektedir (1, 99, 100).

2.1.11.1. Mukokütanöz Belirtilerin Tedavisi

Deri ve mukoza bulguları, BH'nin diğer organ tutulumları kadar önemli görünmese de hastaların yaşam kalitesini ciddi olarak bozabilmektedir. Bu bulguların tedavisindeki amaç semptomları azaltarak hastaların yaşam kalitesini düzeltmektir (99, 100).

2.1.11.1.1. Mukokütanöz Belirtilerin Lokal Tedavisi

Lokal tedavide kostik amaçlı gümüş nitrat kalemler yıllardır kullanılmakta ancak iyileşme süresine olan etkilerinin sınırlı olduğu belirtilmektedir. Son yıllarda %5'lik solüsyonları, pamuk uçlu çubuklarla uygulanmakta ve hastalarda daha az rahatsızlık hissi yaratması nedeni ile tercih edilmektedir (101).

Benzidamin hidroklorür gargara ve sprej formunda antiinflamatuvar ve analjezik amaçlı kullanılmaktadır. Ancak genelde geçici bir analjezi sağlamak ve dilde geçici uyuşukluk ve karıncalanmaya neden olabilmektedir (101).

Oral ülserlerin ağız florası ile ilişkisinden dolayı ağız hijyeni ülserlerin önlenmesinde çok önemlidir (100). Heksidin ve klorheksidin gargara ve sprej formunda antiseptik ve bakterisidal amaçlı kullanılmaktadır. İyileşme süresine olan etkileri tartışmalıdır. Yan etkileri ise lokal irritasyon, parotiste ödem, oral mukozal floranın bozulması ve klorheksidinde tedavinin 2. haftasından itibaren gelişen dişlerde ve dilde kahverengi renk değişikliğidir (3, 99, 101).

Antibiyotiklerden tetrasiklin ve safaleksın lokal tedavide kullanılmaktadır. Tetrasiklin 250 mg kapsül 5 ml su içerisinde günde 4-6 kez ağız içinde 1-2 dk tutulma şeklinde uygulanabilir. Tetrasiklin antibakteriyel, antimikoplazmal ve antiviral etkilerinin yanında antiinflamatuvar olarak kemotaksisi de baskılamaktadır. Tetrasiklinin RAS'da yapılmış kontrollü çalışmalarında oral ülser süresi ve ağrısı üzerine plaseboya göre etkili sıklığı üzerine ise etkisiz bulunmuştur. Ancak 5 günden uzun süre kullanımında oral mukozal fungal infeksiyon riski artmaktadır (3, 101).

Mukoza lezyonlarında steroidlerin nazal sprej formu ve yapışkan baz (plastibaz) içindeki formları kullanılabilir. Plastibaz içerisinde %0,1 triamsinolon krem ya da triamsinolonun nazal sprejleri sık kullanılmaktadır. Ayrıca büyük ülserlerde triamsinolon süspansiyon (0,5 mg/ml), ülser komşu alandan ülser tabanına doğru, intralezyonel uygulanabilir. Prednizolon 5 mg tablet 20 ml su içerisinde günde 4 kez gargara şeklinde kullanılabilir (3, 99, 101).

Potent topikal kortikosteroidli kremler genital ülserlerde etkilidir. Ayrıca kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonlarının genital ülser ataklarının şiddetini azaltmada etkili olabileceği belirtilmektedir (3, 101).

Topikal tedavide lidokain (%2-5), mepivakain (%1,5), tetrakain (%0,5-1) jel veya mukozal merhemler anestejik ajanlar olarak günde 2-3 kez kullanılabilir. Daha çok oral ülserlerin yarattığı ağrı ve rahatsızlık hissini gidermede yardımcıdır. Kontakt dermatit en sık görülen yan etkileridir (101).

Sükralfat süspansiyon ile yapılan kontrollü bir çalışmada, günde 4 kez 1 g/5 ml süspansiyonu oral ve genital ülserlere uygulanmıştır. Oral ülserlerin sıklığı, iyileşme süresi ve ağrısı tedavi öncesi dönemle karşılaştırıldığında belirgin derecede azaldığı ve etkinliğinin tedavi sonrası giderek azalmakla birlikte devam ettiği bildirilmiştir. Genital ülserlerin ise iyileşme süresi ve ağrısı belirgin derecede azalmış ancak bu etkinlik tedavi sonrası dönemde devam etmemiştir (102).

Ayrıca oral ülserlerde azelastin, alfa-2-IFN, siklosporin, 5-aminosalisilik asit ve prostaglandin E2 gibi immünmodulator etkisi olan ilaçların topikal kullanımlarının etkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (103-107). Bir lökotrien ve histamin antagonisti olan amleksonoksun %5'lik oral past şeklinin RAS'ta ağrıyı azaltırken ülser iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (108). Hematopoetik büyüme faktörü ve yara iyileşmesinde etkili olan granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF)'ün oral ve genital ülserlerde ağrı ve iyileşme süresinde ve lokal intralezyonel olarak uygulanan granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF)'ün ise geniş genital ülser tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (109, 110). Pimekrolimus kremin dirençli genital ülserlerde iyileşme süresini kısaltarak tedaviye yardımcı olabileceği de belirtilmektedir (111).

Eritema nodozum benzeri lezyonlar klasik eritema nodozum gibi tedavi edilebilir. Topikal olarak ıslak pansumanlar uygulanabilir. Papülopüstüler lezyonlar için ise antibakteriyel ilaçlar tek başına ya da kortikosteroidli kremlerle kombine edilerek kullanılabilir (101).

2.1.11.1.2. Mukokütanöz Belirtilerin Sistemik Tedavisi

Sistemik tedaviye gerek duyulan olgularda tedavi şeklini belirlemede hastanın cinsiyeti ve lezyonların şiddeti önemlidir (100, 101). Bu amaçla kullanılan ajanlardan biri kortikosteroidlerdir. Başlangıç dozu prednizolon eşdeğeri olarak 20-60 mg/g arasında ve en az 4 hafta süre ile tek başına ya da kolşisin (1-2 mg/gün) ile kombine edilerek kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalı olmaktadır. Ayrıca bu ajanlar hastalığın nüks ve gelişebilecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır (101).

Kolşisin 1975'lerden beri özellikle mukokütanöz lezyonların kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır (99, 100, 101). Ancak yapılan ilk kontrollü çalışmada sadece eritema nodozum benzeri lezyonlar ve artralji sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (112). Yurdakul ve ark. nın yaptıkları kontrollü bir çalışmada kadın hastalarda genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve artrit, erkek hastalarda ise sadece artrit sıklığını azalttığı bildirilmiştir (113). Bu etkinlik farkının ilacın etki mekanizmasında iki cins arasında fark olmasından mı, yoksa kadınlarda hastalığın daha hafif seyirli olmasından mı kaynaklandığı bilinmemektedir (100). BH'de nötrofillerin kemotaksisi, fagositik aktivitesi ve serbest oksijen radikal üretimi artmıştır. Kolşisin BH'de nötrofillerdeki kemotaksis aktivitesindeki artışı inhibe ederek ve artan süperoksit seviyelerini düşürmek için nötrofillerin süperoksitleri

temizleme aktivitesini artırarak etki göstermektedir. Dozu günde 0,5-2 mg arasındadır. Oligoazospermi ve GİS şikâyetleri (bulantı, kusma, diare) bilinen yan etkileridir (99, 101).

Çeşitli çalışmalarda antibiyotiklerin mukokütanöz belirtilerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (34, 114). Çalgüneri ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada kolşisin ve 1,2 MU benzatin penisilin kullanımının tek başına kolşisin kullanımına göre orogenital ülser ve eritema nodozum benzeri lezyonların sıklığında azalmaya ve iyileşme sürelerinde kısalmaya neden olduğu bildirilmiştir (34). Azitromisin ile yapılan bir çalışmada oral ülserlerin iyileşmesini kısalttığı ve follikülitler üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (114). BH'nin papülopüstüler lezyonlarında S. aureus ve Provetella türlerinin gösterilmesi antibiyotiklerin bu belirtilerin tedavisindeki etkinliğini desteklemektedir (56, 99).

Bir antihelmintik olan levamizol, BH'de immünomodülatör etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. Yan etkileri lökopeni ve agranülositozdur. Levamizol ile kolşisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, levamizolün orogenital ülser ve akneiform lezyonlar üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada levamizol 2 haftada 1 kez ardışık 3 gün boyunca 3x40 mg ve 12 ay kullanılmıştır (115).

Azatioprin 2,5 mg/kg/gün dozunda mukokütanöz bulguların sıklığını ve şiddetini azaltmaktadır (100, 101). Yazıcı ve ark. nın yaptığı kontrollü bir çalışmada azatioprin ile orogenital ülser ve artrit sıklığında belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (116). Mukokütanöz semptomlar için ilacın olası yan etkilerinden dolayı (hepatoksisite ve kemik iliği depresyonu) yalnızca şiddetli olgularda kullanılması ve toksisite açısından yakın takibi önerilmektedir (100).

İnterferon alfa antiviral ve immünomodülatör etkileri yanında BH'de azalmış natural killer hücre aktivitesini artırarak ve IL-8'in vasküler endotel hücrelerince sentez ve sekresyonu inhibe ederek etkili olduğu düşünülmektedir. Mukokütanöz belirtiler ve göz tutulumunda maksimum etkinliği tedavinin 1-4 ayları içerisinde saptanmıştır. Tedavi sonrası ilk 6 ay içerisinde nüks oranı %40 civarındadır. Semptomlar ilacın yeniden başlanması ile genellikle tekrar baskılanmaktadır. Haftada 3 kez 3-9 MU arasında değişen dozlar önerilmektedir. Başlıca yan etkileri grip benzeri semptomlar (ateş, üşüme, başağrısı ve miyalji), bulantı, kusma, iştahsızlık, diare, kilo kaybı, kan tablosu değişiklikleri, karaciğer enzimlerinde geçici yükselme, depresyon ve psikozdur (3, 101). BH'de interferon alfanın etkinliği ile ilgili literatürü değerlendiren bir çalışmada mukokütanöz semptomlarda %74 oranında etkili olduğu bildirilmiştir (117).

Talidomid seçici olarak monositlerden TNF- α sentezini inhibe eden bir ajandır. Hamuryudan ve ark. nın yaptıkları kontrollü bir çalışmada 96 erkek hastanın %22'sinde 8 hafta ve daha uzun süreli kullanımının orogenital ülserler ve folliküler lezyonları baskıladığı

gösterilmiştir. Ayrıca 100-300 mg/gün arasında kullanımının etkinlik açısından belirgin fark taşımadığı ve tedavi sonrası aftöz lezyonlarda nüks gözlenmesi üzerine 50 mg/gün ile haftada 2 kez 50 mg'lık dozların remisyona devamı için gerekli olduğu belirtilmiştir (118). Talidomidin etkinliği tedaviden yaklaşık 20 gün sonra hızla kaybolmaktadır. Yan etkileri polinöropati, elektrofizyolojik bozukluklar, SSS bulguları (uyku hali, baş ağrısı), kserostomi ve konstipasyondur. Ayrıca eritema nodozum benzeri lezyonların sıklığını artırmakta ve yüzeysel gezeici tromboflebiti tetikleyebilmektedir. Teratojenitesi nedeniyle hamilelikte kontrendikedir (3, 99-101, 118).

Siklosporinin mukokütanöz lezyonlarda belirgin iyileşmeye yol açtığı belirtilmekte ancak ciddi yan etkileri nedeniyle (nefrotoksisite, hipertansiyon, nörotoksisite ve hemolitik üremik sendrom) dikkatle kullanılması önerilmektedir (101). Kontrollü bir çalışmada 1 mg/gün kolşisininin etkinliği 10 mg/kg/gün siklosporin ile karşılaştırılmış ve kolşisin grubuna göre siklosporin grubunun orogenital ülser ve deri lezyonlarının sıklık ve şiddetinde belirgin azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (119). Siklosporinin 5 mg/kg/gün dozunda hastaların %75-80'inde oral ve genital ülser sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar ve tromboflebit sıklığında da azalma olduğu belirtilmiştir. Ayrıca böbrek fonksiyon testlerinde bozulma varsa (serum kreatinini %33 oranında yükselirse) dozun 2,5 mg/gün'e inilmesi önerilmiştir (120).

Ciddi mukokütanöz belirtilerde metotreksatın haftalık 7,5-20 mg dozlarında, 4 hafta ve üzeri kullanımında yararlı olduğu belirtilmektedir. Hamilelik ve laktasyonda kullanımı önerilmemektedir. Ciddi kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonlar, Gİ ülser ve böbrek yetmezliği önemli yan etkileri arasındadır (3, 101).

Pentoksifilin antiinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- α) üretimini azaltan ve bu sitokinlerin nötrofiller üzerindeki etkilerini düzenleyen bir ajandır. Önerilen tedavi dozu 3x400 mg/gün'dür. Yapılan bir çalışmada oral ülserlerde 264 hastanın 16'sında tam 115'inde kısmi remisyona, genital ülserde ise hastaların %9'unda tam %30'unda kısmi remisyona bildirilmiş. Kolşisin ile birlikte kullanıldığında ise orogenital ülserlerde %50 oranında düzelme gözlemlendiği belirtilmiştir (121).

TNF- α blokerlerinden etanercept ile yapılan 4 haftalık kontrollü bir çalışmada, haftada 2 kez 25 mg dozunda kullanılmış ve oral ülser, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlar üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu etkisinin birinci haftadan itibaren başladığı ve paterji reaksiyonunu baskılamadığı belirtilmiştir (122). İnfliximab ise 3-5-10 mg/kg dozunda infüzyonla kullanılmış, 1-2 infüzyondan sonra özellikle tromboflebit, papülopüstüler lezyonlar ve orogenital ülserlerde hızla iyileşme ve atak sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (123). Etanercept ile özellikle deri ve mukoza

tutulumunda kontrol sağlansa da bu etkinin infliximab kadar belirgin olmadığı vurgulanmaktadır (1, 87).

Bir PABA analogu olan dapson nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etki göstermektedir. Yapılan kontrollü bir çalışmada 100 mg'lık dozunda mukokütanöz semptomlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca dapson ile paterji testinin negatifleştiği belirtilmiştir. Tedavi sırasında hemoliz, methemoglobinemi ve agranülositoz gibi yan etkilerinden dolayı hastaların düzenli takibi gereklidir (3, 99, 124).

Bir gastroprotektif ajan olan rebamipid ile yapılan kontrollü bir çalışmada (oral 300 mg/gün 12-24 hafta) mukozal ülserlerin ağrısında ve sayısında belirgin azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (125).

2.1.11.2. Diğer Belirtilerin Tedavisi

Eklem tutulumunda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve düşük doz steroidler sıklıkla kullanılmasına rağmen NSAİİ'lerin etkisinin sınırlı olduğu belirtilmektedir (100). Yapılan kontrollü bir çalışmada kolşisinin hem erkek hem de kadınlarda artrit üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (113). Kolşisin ile eklem bulgularının kontrol altına alınmadığı durumlarda sulfasalazin ve azatioprin de kullanılabilir. Düşük doz kortikosteroid ile azatioprin kullanımının artriti hızlı ve etkili bir şekilde kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Kolşisin ve/veya azatioprine yanıt vermeyen artrit olgularında interferon alfa kullanılabilir (100). İnterferon alfanın BH'de etkinliği ile ilgili literatürü değerlendiren bir çalışmada artritte %93 oranında etkili olduğu bildirilmiştir (117). Ayrıca etanercept ve infliximab BH artritinde etkili bulunmuştur (111).

Göz tutulumunda atakların önlenmesi, inflamasyonun baskılanması, görme keskinliğinin korunması ve yapısal değişiklikler ortaya çıkmadan etkin tedaviye başlanması önemlidir. Göz tutulumu sadece hafif panüveit şeklinde olduğunda tek başına lokal kortikosteroidler yeterli olabilir (100). Akut optik nörit, maküler ödem ve retinal vaskülit ataklarının tedavisinde ise akut inflamasyonun baskılanmasında sistemik yüksek doz kortikosteroidler ve immüsupresif ajanların kullanımı gereklidir. Tutulum hafif olduğunda tek başına azatioprin (2,5 mg/kg/gün) daha şiddetli olduğunda ise azatioprin ile birlikte siklosporin (5 mg/kg/gün) sık kullanılan immüsupresif ajanlardır. Ataklar sırasında lokal midriyatik kullanımı sineşi gelişimini önleyerek ve ağrıyı azaltarak etkili olmaktadır (99, 100). Yazıcı ve ark. nın yaptıkları 73 erkek hastadan oluşan kontrollü bir çalışmada azatioprin ile oral ve genital ülser sıklığının azaldığı ve ilacın özellikle göz belirtilerinde

etkili olduğu bildirilmiştir (116). Daha sonra ise aynı hastalarda azatioprinin uzun dönemdeki etkileri değerlendirilmiş ve azatioprinin daha az körlük ve görme keskinliğinde daha az düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (126). Azatioprine ne kadar erken başlanırsa göz tutulumunun o kadar iyi tedavi edilebileceği ve bu nedenle mukokütanöz belirtilerle başlayan genç erkek hastalarda göz tutulumunun gelişimini önlemek için profilaktik amaçlı azatioprin kullanılabilirliği belirtilmektedir (100, 101, 116, 126). Siklosporinin BH'de akut üveit ataklarının tedavisine en hızlı etki eden ajan olduğu düşünülmekte ancak bu ilacın yan etkileri açısından hastaların dikkatli takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Siklosporin nörotoksitesini BH'nin SSS tutulum bulgularından ayırmanın zorluğundan dolayı nörolojik tutulumu olan hastalarda siklosporin kullanımı önerilmemektedir. Göz tutulumunda ayrıca takrolimus, interferon alfa, infliksimab ve etanercept kullanımına dair çalışmalar mevcuttur (100).

Behçet hastalığında oluşan trombüslerin inflamasyona bağlı olarak damar lümenine oldukça sıkı tutunmuş olmalarından dolayı bu hastalarda DVT sık görülmesine rağmen trombüslerin pulmoner emboliye neden olmadığı belirtilmektedir. Bu açıdan özellikle pulmoner arter anevrizması şüphesi olduğunda ölümcül kanamalara yol açabileceğinden BH'de tromboflebitin tedavisinde antikoagülasyon önerilmemekte hatta kontrendike olduğu vurgulanmaktadır. Tromboflebit tedavisinde immüsupresif ajanlar (azatioprin 2,5 mg/kg/gün) ve aspirin kullanılmaktadır (100). Tromboflebit varlığının sıklıkla pulmoner arter anevrizması ile ilişkili olduğunun bildirilmesi tromboflebit tedavisinde immüsupresiflerin kullanımının gerekli olduğunu desteklemektedir (64, 83, 100).

Periferik arter anevrizmalarının tedavisinde genellikle cerrahi işlem gerekmektedir. Ancak bypass greftlerinin uygulandığı tromboz ve anastomoz yerinde yaklaşık %30 oranında anevrizmalar tekrarlamaktadır (100).

Pulmoner arter anevrizmalarında tedaviye rağmen mortalite riski çok yüksektir (83, 100). Sıklıkla uygulanan tedavi 3 kez 1 g pulse metilprednizolon ve günde 1 mg/kg/gün prednizolon ve aylık 1 g pulse siklofosfamid ile tedaviye devam edilmesi şeklindedir (84, 100).

Gastrointestinal tutulumun tedavisinde sulfasalazin, azatioprin ve steroid kullanımı etkilidir (63, 100). Tedaviye dirençli olgularda infliksimab, talidomid, mezenterik artere prednizolon injeksiyonu, otolog hematopoetik kök hücre naklinin başarılı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ülserlerin tedavisinde, özellikle perforasyon ortaya çıktığında, cerrahi işlem gerekebilir. Ancak anastomoz yerindeki kaçaktan dolayı olguların %50'sinden fazlasında yeniden cerrahi işleme gerek duyulmaktadır. Ülserlerin tekrarlama olasılığı nedeni ile hastaların endoskopik ve radyolojik takibi önerilmektedir (99, 100).

Nörolojik sistemde damar tutulumunda (venöz sinüs trombozuna bağlı) genel uygulama gūnaşırı 3 kez 1 g metilprednizolon ile pulse tedaviden sonra prednizolonun 40-60 mg/gūn dozlarında oral tedavinin devamı ve aylar içinde steroid dozunun azaltılması şeklindedir. Parankim tutulumunda ise morbidite ve mortalite oranının yüksek olmasından dolayı agresif tedavi uygulanmaktadır. Gūnlük 1 g prednizolon ile 5-7 kez pulse steroid uygulamasının ardından oral steroidlerle idame tedavisi ve immünsupresifler kullanılmaktadır (99, 100).

2.2. Yaşam Kalitesi

Uzun yıllar ‘sağlıklılığın’ geleneksel değerdendirilmesinde ya da sağlığın ölçümünde morbidite, mortalite ve beklenen yaşam süresi gibi niceliksel kavramlar esas alınmıştır. Bu terimler fizyolojik veya ruhsal bir hasarın ya da işlev bozukluğun yalnızca bireyin kendisinde nesnel olarak saptanan etkisini açıklamaya yöneliktir. Son yıllarda bu yaklaşımın sağlıklılığın değerdendirilmesi ve ölçümünde yeterli olmadığı düşüncesi ortaya çıkmış, kişinin fizyolojik ya da ruhsal bir patolojinin olumsuz etkileri hakkında öznel değerdendirmesi ve farkındalığı daha çok önem kazanmıştır. Bu düşünceyle, hastayı daha bütüncül olarak ele alma, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyilik durumunu ölçme girişiminin bir sonucu olarak ‘yaşam kalitesi’ kavramı ortaya çıkmıştır. İzleyen dönemlerde iyilik hali ve yaşam kalitesini ölçülebilir kılma girişimleri artmış, sağlığın ekonomik, sosyal ve benzeri farklı boyutları da değerdendirme kapsamına alınmıştır (11).

2.2.1. Yaşam Kalitesinin Tanımı

Bireyin toplumun bir parçası olarak yaşamını sürdürmesinde sağlık anahtar role sahiptir. Aynı zamanda bireyin toplumdaki aldığı desteğı de yansıtmaktadır (127). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlığı ‘sadece bir hastalığın veya sakatlığın olmaması değil, aynı zamanda fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir huzur ve iyilik hali içinde olmaktır’ şeklinde tanımlamaktadır. Bu tanımda yer alan ‘tam bir huzur ve iyilik hali içinde olma’ vurgusu yaşam kalitesi ile ilişkilidir (128, 129).

Yaşam kalitesi kavramı farklı şekillerde tanımlanabilmektedir. Yaşamın niceliksel değerdendirilmesinin aksine, yaşam kalitesi kişinin öznel olarak yaşamdan memnuniyetini, genel iyilik halini ve işlevselliğini yansıtan bir kavramdır (130). Farklı kişilere hayatlarının

değişik dönemlerinde farklı şeyler ifade eden bir kavram olmasından dolayı belki de en basit tanımı hasta gözüyle hastalık yaşantısı olabilir (127, 131, 132). DSÖ Yaşam Kalitesi Grubu'nun tanımı 'kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılayış biçimi' şeklindedir (132). Bu kavram içinde fiziksel sağlık, ruh sağlığı, bağımsızlık düzeyi, sosyal ilişkiler, çevre etkenleri ve kişisel inançlar yer almaktadır (133). DSÖ'ye göre hastalık 'vücudun yapı ve işlevinin bir patoloji veya bozukluk sonucu değişime uğraması hali' olarak tanımlanmıştır (134). Hastalık kavramında fizyolojik ya da ruhsal bir patolojinin olumsuz etkilerine olan farkındalık yani öznel değerlendirme esastır. Yaşam kalitesi kavramı hastalık ve onun oluşturduğu işlevsellik kaybı ile ilişkili olmakla birlikte daha kapsayıcı ve ondan bağımsız olabilmektedir (133).

Sağlık alanı çalışmalarıyla yaşam kalitesinin birleştirilmesi ve 'sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi' kavramına ilk kez DSÖ Anayasasında (1948) yer alan sağlığın tanımı içinde rastlanmaktadır (129). Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi yaklaşımı, 'hastalık yoktur hasta vardır' ilkesinden hareketle, hastayı bütüncül olarak ele alma, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan etkilenme durumunu ölçme girişimi olarak gelişmiştir (133). Değerlendirilmesi özellikle kronik hastalıklarda çok önemlidir. Kişinin, hastalığını ve uygulanan tedavilerin fonksiyonel etkilerini nasıl algıladığı ile ilişkilidir (127, 131).

2.2.2. Yaşam Kalitesinin Bileşenleri

Yaşam kalitesinin dört temel bileşeni bulunmaktadır. Bunlar ruhsal sağlık, sosyal işlevsellik, fiziksel durum ve hastalık/televi ile ilişkili belirti ya da bulgulardır. Bu alanlar hem hastanın anlaşılmasında çok yol gösterici olmakta hem de hastalığın çok boyutlu değerlendirilmesine katkıda bulunmaktadır (132).

Ruhsal sağlık alanı üç temel öğeden oluşmaktadır. Bunlardan ilki olumlu duygulardır. Olumlu duygular bireyin kendi içinde hissettiği mutluluk ve huzurdur. Kendi durumundan hoşnut olması, doyum sağlaması, kendi durumunu beğenmesi ve benimsemesi bunlar arasında sayılabilir. İkinci öğesi olumsuz duygulardır. Olumsuz duygular arasında suçluluk, ümitsizlik, karamsarlık, öfke, üzüntü, kaygı sayılabilir. Bu da hastalık yaşantısı ile birlikte kişinin kendine ve hastalığına bakışında ortaya çıkan duyguların bileşeni gibidir. Üçüncü öğe ise bilişsel yapılarıdır ve hastanın düşünce ve yargılarını kapsamaktadır. Burada hem hastanın bilişsel işlevleri hem de durumuyla ilgili atıfları, düşünsel değerlendirmeleri ele alınmaktadır. Hastanın zihinsel işlevleri içinde dikkati, belleği, soyut ve organize düşünme

yetileri önemlidir. Durumuyla ilgili değerlendirmede ise hastalığına bakış açısı, dış görünümü ya da beden imgesiyle ilgili yargısı, hastalığın yarattığı kendilik saygısı değişiklikleri dikkate alınmaktadır. Sonuç olarak bunların bir karışımı halinde kişinin psikolojik esenliği (well-being) ve başka insanlarla ilişkide duygusal işlevselliği önemlidir. (132, 135).

Sosyal alan hastanın kişilerarası ilişkilerine ve sosyal destek sistemlerine dayanmaktadır. Kişilerarası ilişkilerde arkadaş ilişkileri, akraba ilişkileri ve diğer insanlara duyduğu yakınlık, ilgi ve sorumluluk ele alınır. Burada sevme, sevilme, fiziksel ve ruhsal olarak başka insanlarla yakınlık kurabilme beceri ve olanakları değerlendirilir. Sevgi ilişkisinde cinsellik de ayrı bir başlık olarak dikkate alınmalıdır. Sosyal destek ise bireyin sorunlarının çözümü için başvurduğu kaynakları kapsamaktadır. Sorunlarını ne ölçüde paylaşabildiği, başkalarına ne ölçüde güvenebildiği, başkalarından aldığı destek konusunda neler hissettiği önemlidir. Burada tam tersi olarak olumsuz deneyimleri, uğradığı istismarlar, kötü muameleler de ayrıca incelenmektedir (132, 135).

Fiziksel alanda asıl dikkate alınan kavram fiziksel işlevsellikdir. Fiziksel işlevsellikte bireyin hastalıkla birlikte fiziksel hareketliliği, ne yapıp ne yapamadığı, gündelik işlerini yürütebilme yetisi, çalışabilme gücü bulunmaktadır. Fiziksel hareketliliğinde yardımcı bir cihaza (baston, tekerlekli sandalye) gereksinim duyup duymadığı, kendi alışveriş eşyalarını taşıyıp taşıyamadığı, merdiven çıkıp çıkamadığı gibi ölçütler göz önüne alınmaktadır. Alışveriş, fatura yatırma, temizlik gibi gündelik iş ve gereksinimlerinin ne kadarını yapabildiğini ve başkalarına ne ölçüde muhtaç olduğunu değerlendirir. Çalışabilmede ise hastanın hastalık öncesi işini ne düzeyde yerine getirebildiğine ve ekonomik olarak ne ölçüde girdi sağlayabildiğine bakılır. Burada zihinsel işlevler de etkilidir (132, 135).

Hastalığın kendisinin ya da tedavisinin yarattığı belirti ve bulgulardan en iyi bilineni ağrıdır. Hastanın hangi düzeyde, sıklıkta, durumda ve bölgede ağrı hissettiği, kısaca ağrının ne ölçüde kısıtlayıcı olduğu önemlidir. Bireysel duyarlılıklar ve ağrıya dayanıklılık bireyler arası değişkenliğe neden olmaktadır. Ayrıca hastalığın yol açtığı yorgunluk ya da bitkinlik, uyku düzensizlikleri, iştah düzensizlikleri hastalıkların diğer genel sağlık sorunlarıdır. Bunun yanında hastalıkların her birinin kendine özgü belirti ve bulguları ve bunlara bağlı sağlık sorunları da unutulmaması gereken özelliklerdir. Örneğin sürekli hapşırın, burnu akan ve gözü yaşaran bir allerji hastası içine kapanıklık gösterebilmektedir (132, 135).

2.2.3. Dermatolojide Yaşam Kalitesi ve Değerlendirilmesi

Deri hastalıklarının birçoğu yaşamı tehdit etmediği ve fonksiyonel bir bozukluğa yol açmadığı halde, hastanın özellikle dış görünüşü olmak üzere psikososyal durumunu, kişisel ilişkilerini ve günlük aktivitelerini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Dermatoloji ile ‘iyi yaşam kalitesi’ diğer medikal alanlardan çok daha ilgilidir. Çünkü deri hastalıklarının çoğu kronik seyretmekte, sık nüksetmekte ve tedaviye dirençli özellik göstermektedir (136-138).

Yaşam kalitesi ölçüm yöntemlerin temel ortak özellikleri güvenilir, geçerli ve duyarlı yöntemler olmalarıdır (139). Dermatolojide yaşam kalitesinin belirlenmesinde kullanılan testler 3 ana grupta toplanabilir. Bunlar,

1- Genel Sağlığa Özgü Testler: Dermatoloji dışındaki hastalıklara da uygulanan ve genel sağlık politikalarının belirlenmesine yardımcı olabilecek testlerdir. En sık kullanılan Hastalık Etki Profili (Sickness Impact Profile, SIP) olup hastalıkların zaman içinde yaşam kalitesine olan etkileri araştırılmaktadır. Bunun dışında genel sağlık ile ilgili değişik testler mevcuttur (14, 137, 139, 140).

2- Dermatolojiye Özgü Testler: Tüm dermatolojik hastalıklarda kullanılacak çok sayıda testler bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili ilk kez Finlay tarafından Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index, DLQI) adıyla hazırlanmış olan indeks oldukça pratik olarak kullanılan bir yaşam kalite indeksidir (14, 137, 139, 140). Benzer güncel bir ölçek ise Gürel ve ark. tarafından Türk toplumu için geliştirilmiş ve geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan yeni Türkçe Dermatolojik Yaşam Kalitesi (DYK) ölçeğidir (141).

3- Hastalıklara Özgü Testler: Dermatolojideki bazı hastalıklarla ilgili olarak geliştirilen hastalıklara ait yaşam kalitesinin değişkenlerini belirler. Dermatolojik hastalıklar içinde en çok psöriasis, akne vulgaris, atopik dermatit ve ekzema ile ilgili klinik testler hazırlanmıştır (14, 137, 139, 140).

Yaşam kalitesi ile ilgili ölçümler, bireysel ve hasta grupları ile ilgili gerçek gereksinimleri ortaya çıkarmakta ve son yıllarda ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır (137).

2.2.4. Sağlıkta Yaşam Kalitesinin Klinik Yararları

Hekimler için yaşam kalitesi konularının günlük uygulamaları içine dâhil edilmesi ile rutin pratikte göz ardı edilen hasta gözüyle hastalık yaşantısı daha iyi anlaşılabilir. Böylece

tıpta hüküm süren paternalistik (babacıl) bakış açısının terk edilerek daha bütünsel (holistik) bir bakış açısına ulaşılabilir. Hasta-hekim işbirliği ile hastanın beklentilerine daha fazla yaklaşmış ve hastanın yaşamının diğer alanlarına odaklanması sağlanarak hastalıkla aşırı uğraşı içine girmesi önlenmiş olacaktır. Bu sayede, hasta başvuru odaklı olarak iyileştirilirken, yeni gelişebilecek diğer sorunlardan (örneğin psikososyal sorunlar) da uzaklaşması sağlanabilir. Hasta ile hekim arasındaki ilişki gelişir ve daha gerçekçi bir zemine oturması sağlanır. Ayrıca hastalıkla ilişkili yaygın ama göz ardı edilen sorunlar ortaya konularak hastanın öncelikleri belirlenir ve bu durum hekimle hastanın uyumunu artırır (132).

Yaşam kalitesinin ölçülmesi öncelikle hastalıkların kişinin psikolojik ve sosyal yaşantısına etkilerinin saptanması, hastaların hastalığı nasıl algıladıklarının anlaşılması, tedavi sonuçlarının hastanın psikososyal durumu üzerinde yaptığı değişikliklerin belirlenmesi için uygulanmaktadır. Bu yöntemlerin kullanım alanları arasında sağlık ekonomisi, klinik araştırma/değerlendirme çalışmaları, hastaların gereksinimlerine yanıt verebilme ve denetleme yer almaktadır. Ayrıca hesap denetimi, finansal ve politik amaçlıda kullanılmaktadır (14, 137, 139).

Klinik değerlendirme ise en sık kullanım alanıdır. Hasta sorunlarının daha iyi anlaşılmasında, tedavinin takibinde, klinik gelişmelerin saptanmasında ve kronik hastalıklarda hastanın durumundaki değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Klinik araştırmalarda yaşam kalitesinin ölçülmesi tedavi seçeneklerinin ve özellikle yeni tedavi yöntemlerinin yaşam kalitesine etkilerinin değerlendirilmesinde çok önemlidir. Tedavi seçeneklerinin hastaların yaşam kalitesi üzerine etkilerinin bilinmesi hastaları çok daha fazla tatmin edecektir. Bu çerçevede hasta elde edeceği iyilik durumunu, ulaşacağı sonucu bilecek ve tedavi onun bireysel gereksinimlerine de cevap verecektir (127, 132, 133, 139, 142).

Hekimlerle hastaların düştüğü ayrılıklar yaşam kalitesi parametrelerinin sorgulanmasının ne kadar gerekli olduğunu da ortaya koymaktadır. Örneğin göz hekimleri maküla hastalıklarının hasta üzerinde yarattığı etkisini, allerji hekimleri rinit belirtilerinin hastalar üzerinde toplumdaki kaçınmaya yol açan etkisini ya da allerjik rinokonjonktivit belirtilerinin hastaların cinsel hayatını ne kadar etkilediğine dair yeterince değerlendirme yapamamaktadır. Sonuçta yaşam kalitesi parametreleri ilgili kliniğin hekimi tarafından etkili bir biçimde araştırılırsa, hastaların biyopsikososyal bütünlük içinde değerlendirilmesi sağlanmış olacaktır. Yaşam kalitesini doğru biçimde ve zamanında sorgulamak hastayı bir bütün olarak ele almak için gereklidir. Hastalıklar hastaların kendilerine özgü biricik deneyimleri olduğu için tek çeşitli bir klinik tablo oluşturmaktan çok her hastaya özgü değişik tablolara neden olabilmektedirler (132).

2.2.5. Kronik Hastalıklarda Yaşam Kalitesi

Sağlık alanında hızla gerçekleşen gelişmeler hastaların hastalıklarıyla birlikte yaşam süresini uzatmıştır. Buna bağlı olarak kronik hastalıklar ile daha uzun süre birlikte yaşama zorunluluğu doğmuştur (132). Kronik hastalıklar insan yaşamını ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Kronik hastalığın türü ne olursa olsun bireylerin günlük yaşam aktivitelerini yapamaması, güçsüzlük, hastalık semptomları hastaların fiziksel iyilik halinde bozulmalara ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır (143).

Son yıllarda yaşam kalitesi kavramı üzerinde durulmasının başlıca iki nedeni vardır. İlki yeni ekonomik sınırlılıklar ve maliyet-etkinlik gereksinimidir (buna göre tedavide en az maliyetle en iyi bakımın sağlanması amaçlanmıştır). İkincisi ise klinik etkinliğin hastanın nasıl hissettiği konusunda hassas bir göstere olmadığına dair düşüncelerdir. Bu durum özellikle tedavinin yalnızca belirtileri kontrol edebildiği ve tedavinin yan etkileri nedeniyle yaşam kalitesinin bozulduğu kronik durumlarda önemlidir. Hastalar genelde gerçek belirtiler yerine kronik hastalıkların yol açtığı bu belirtilerin yaşamlarını nasıl etkilediğine önem vermektedir (144).

Kronik hastalıklar yaşam kalitesinde kısa dönemde fiziksel etkinliği bozmakta uzun dönemde ise ruhsal işlevselliği etkilemektedir. Ancak yine de hastalarda genel yaşam kalitesi kişiden kişiye değişiklik göstermektedir. Gerçekte çoğu kronik hastalıkta genel yaşam kalitesi normal toplumdaki çok farklı değildir. Burada kronik hastalıklara uyum süreci yaşam kalitesinin ilerleyici biçimde bozulmasına engel olmaktadır. Bununla birlikte genel yaşam kalitesi çok bozulmamış olsa bile her hastalık kendi özellikleri gereği yaşam kalitesi alt alanlarını belirgin biçimde bozabilmektedir. Fakat hastalık çok şiddetliyse hem genel yaşam kalitesi hem de alt alanlar aynı düzeyde ve belirgin bir biçimde bozulabilmektedir (132).

Kronik hastalıklarda duygusal durum tüm yaşam kalitesi ve alanları için belirleyici olmaktadır. Hastalığın niteliği yaşam kalitesi alanlarındaki etkiyi belirlemektedir. Semptom vermeyen hastalıklarda yaşam kalitesi normal toplum ile aynı düzeydedir. Görünür semptomları olan hastalıklarda ise sosyal işlevsellik daha fazla bozulurken, kısıtlayıcı belirtileri olan hastalıklarda öncelikli olarak fiziksel işlevsellik bozulmaktadır. Kronik hastalıklar açısından uluslararası karşılaştırmalı çalışmalarda büyük fark bulunmadığı ortaya konmuştur. Diğer yandan alan çalışmalarında yaşam kalitesi daha iyi düzeyde iken klinik çalışmalarda aynı hastalıkların daha ağır formlarının bulunması nedeni ile yaşam kalitesi daha fazla bozulma göstermektedir (132).

Sonuç olarak tıbbın giderek ilerlediği günümüzde, sadece hastalıkların ortadan kaldırılması değil, kişilerin yaşam kalitelerinin artırılması da hedeflenmektedir. Bu nedenle

de iyilik hali ve yaşam kalitesinin ölçülebilmesi konusunda giderek artan bir çaba gösterilmektedir (142).

2.3. Anksiyete ve Depresyon

Hastalık tıbbi açıdan öncelikle fizyolojik ve organik süreçleri içeren, hasta için ise biyolojik, ruhsal, sosyal, çevresel, ailesel, psikososyal, psikoseksüel çok boyutlu bir olgu, yaşam, kimlik ve varoluş krizidir. Fiziksel hastalıklara en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar anksiyete ve depresyondur. Bu psikiyatrik bozukluklar hastanın uyumunu ve yaşam kalitesini bozmakta ayrıca hastalığın gidişini, tedaviye cevabını, komplikasyonlarını, seyrini ve hastanın yaşam süresini etkilemektedir. Hastalara uygulanan psikolojik tedaviler ile hastalığın semptomları, şiddeti, nüksü ve komplikasyonları azalmakta, hastanın güven duygusu, hastalığa ve tedavi programına uyumu ve yaşam kalitesi artmaktadır. Bunun yanında olumsuz alışkanlıklar, hastanın hastalıkla ilgili yaşadığı yas, elem, ayrılık yaşantılamasının ve adaptif olmayan davranışlarının azaldığı da belirtilmiştir (144-146).

Günlük yaşamında sağlıklı bir biçimde yaşamını sürdüren birey sağlığın kaybıyla birlikte hasta rolünü üstlenmektedir. Bu yeni rol fiziksel hastalığın, hastanın kendisine özgü anlamları nedeniyle ruhsal durumun etkilenmesine neden olmaktadır. Hastalık ister basit, isterse yaşamı tehdit eder nitelikte olsun bireyde, birçok etkinliklerinde başkalarına bağımlı olma ya da bağımsızlığını tamamen kaybedeceği korkusu, ayrılık ve gelecek endişesi, ölüm korkusu, beden organ ve bölümlerinin zedeleneceği korkusu, pişmanlık ve suçluluk duygusu gibi değişik etkilenmeler olabilmektedir. Bu etkilenme sonucunda hastaya ve hastalığa göre değişmekle beraber anksiyete, depresyon, regresyon, kızgınlık, yas tepkisi ve yadsıma gibi duygusal tepkiler görülmektedir. Bu tepkiler arasında ise en sık depresyon ve anksiyete görülmektedir (145-146).

Bireyin kendisi için stres oluşturan olay ya da etkenlere karşı direnmesi ve bu durumlara karşı dayanma amacıyla gösterdiği bilişsel, duygusal ve davranışsal tepkilerin tümü 'başa çıkma' olarak tanımlanabilir. Kişinin kullandığı başa çıkma tutumları yaş, cinsiyet, kültür ve hastalık gibi çok çeşitli etkenlere bağlı olarak değişebilmektedir. Hastalık şiddeti daha az iken başa çıkma konusunda etkili olan tutumlar hastalık şiddetlendikçe etkinliğini kaybetmekte ve kişi yeni çare arayışlarına girebilmektedir (133).

Bireyin hastalığa gösterdiği anksiyete ve depresyon gibi tepkiler onun hastalıkla baş etme tarzını ve gücünü doğrudan etkilemektedir. Ayrıca sağlığın kaybı ya da tehditi bireyden bireye değişmekle birlikte yoğun strese neden olmakta ve hastalıkla başa çıkmayı

zorlaştırmaktadır. Stres organizmanın bedensel ve ruhsal sınırlarının tehdit edilmesi ve zorlanması ile ortaya çıkan bir durumdur. Bireylerin strese karşı vermiş oldukları bedensel tepkileri aynı basamaktan geçmesine karşın, ruhsal düzeyde olaylar, kişilik ve çevre gibi bireysel koşullara bağlı birçok değişiklikler göstermektedir. Bu farklılıklara bağlı olarak her bireyin stresle başa çıkma biçimi de farklı olmaktadır. Başa çıkmaları yetersiz olan bireylerde davranışsal düzeyde belirtiler, anksiyete ve depresyon ortaya çıkmaktadır (146).

Depresyon, günlük etkinlikleri ilgi ve istekle yapma, bunlardan ve yaşamdan zevk alma yerine üzüntü, keder, mutsuzluk, isteksizlik, karamsarlık, umutsuzluk ve suçluluk gibi duyguların yer almasıdır. Düşünce, konuşma, hareketler ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama görülürken çaresizlik, değersizlik ve karar verme güçlüğü gibi duygu ve düşünceleri içeren özellikler bireyin bedensel, ruhsal ve sosyal alanlarını olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalığa karşı hissedilen çaresizlik duygusu, hastalığın yol açtığı fiziksel belirtiler ve tedavi yan etkileri hastalara bedenlerini kontrol edemedikleri duygusunu yaşatmaktadır. Yaşanan kontrol kaybı sonucunda ise benlik saygısı düşebilmekte ve depresyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırabilmektedir. Fiziksel hastalığı olanlarda depresyon gerek belirti, gerekse sendrom düzeyinde sık görülmektedir. Depresyon yaşayan hasta birey kendi içine kapanarak kendisini sosyal çevresinden izole eder ve değersizlik hissi yaşayabilir. Bu durumda hasta hem fiziksel hem de ruhsal yönden beklenenden daha fazla etkilenebilir, iş performansında düşme, günlük yaşam aktivitelerinde azalma ve sosyal izolasyon görülebilir. Sonuçta hastanın yaşam kalitesi de olumsuz etkilenebilir (146-147).

Depresyon kolaylıkla tedavi edilen bir hastalık olmasına rağmen aynı kolaylıkla tanınmamaktadır. Psikiyatrik bozuklukların tanınmasında ve tedavisindeki eksikliklerin başlıca nedenleri arasında bu hastaların bedensel belirtileri vurgulayıp duygudurumla ilgili ve bilişsel belirtileri gözardı etmesi, bazı hastaların hafif ya da özgül olmayan belirtilerini bildirmesi, hekimlerin fiziksel belirti ve bulgulara odaklanması ve fiziksel hastalığı olanlarda psikiyatrik belirtilerin ve bozuklukların çoğunlukla normal bir tepki olarak değerlendirilmesi sayılabilir (148). Fiziksel hastalıklarda yorgunluk, uyku bozukluğu, kilo kaybı, suçluluk hissi, irritabilite gibi vejetatif bulgular ve somatik yakınmalar sıklıkla tanımlanmaktadır. Bu açıdan ağlama, ilgi kaybı, zevk alamama, ümitsizlik, ölüm düşüncesi, çaresizlik, değersizlik, suçluluk, güvensizlik ve kararsızlık gibi duygulanım ve bilişsel bulgular, depresyonun tanınmasında daha geçerli ve değerli sayılmalıdır (144).

Anksiyete çoğu zaman bilinç dışı çatışmaya bağlı, nesnesi belli olmayan ve birey tarafından tanınamayan içsel tehdit ya da tehlikeye karşı yaşanan bunaltıdır. Anksiyete evrensel, subjektif ve gözlemlenebilen bir deneyimdir. Bu nedenle, anksiyetenin varlığı, belirtilerin fark edilmesi ve gözlemlenen davranışlarla anlaşılabilir. Anksiyete hafif ve

orta şiddetli ve şiddetli olabilir. Orta şiddette anksiyete motivasyonu sağlamada yararlıdır. Anksiyeteli bir kişi belirsizlik ve yardımsızlık duygusuna eşlik eden belli olmayan bir gelecek korkusu ya da endişe duygusu yaşamaktadır. Literatürde de belirsizlik ile anksiyete arasındaki ilişkiden söz edilmektedir. Belirsiz olayların bilişsel değerlendirilmesiyle anksiyeteye verilen tepki arasında ilişki olduğunu vurgulayan bazı çalışmalar da mevcuttur. Anksiyete yaşayan bireyde belirsizlik bir tehlike olarak algılanabilir. Böylece, belirsizlik durumu anksiyeteyi, anksiyete düzeyinin yüksek olması da belirsizliği artırabilir. Anksiyete yaşayan birey hastalığını olduğundan daha olumsuz algılayabildiği gibi hastalığına ilişkin bilgileri öğrenmesi de engellenebilir. Bu durumda hastalığın belirtileri daha şiddetli yaşanabilir (147).

Anksiyete ve depresyon belirtileri ayrı olarak yaşanabildiği gibi hastalık durumlarında birlikte de görülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, gerek klinik ve epidemiyolojik özellikleri gerekse tedaviye yanıtları yönünden depresyon ve anksiyete bozukluklarının ortak özelliklerini ortaya çıkarmıştır. Anksiyete ve depresyonun birlikte görülme oranı %9-40'dır. Her iki bozukluğun bir arada bulunması hastalarda ortaya çıkabilecek güçlükleri daha da artırabilmektedir (146, 147).

Kronik hastalıklarda da hastalığın seyri, zaman içinde oluşturduğu fonksiyonel kısıtlılık ve tedavide kullanılan ilaçlar hastaların zorlanmalarına ve çeşitli psikiyatrik yakınmalara neden olabilmektedir. Kronik hastalıklarda depresyon ve anksiyete sıklığı artmakta ve kronik hastalık depresyon ve anksiyete için bir risk faktörü olarak görülmektedir. Böylece depresyon ve anksiyete kronik hastalığın ortaya çıkardığı yaşam kalitesinde ki azalmayı daha da artırmaktadır (149).

Sonuç olarak fiziksel ve kronik hastalıklara en sık eşlik eden anksiyete ve depresyonun hastanın uyumunu, bakımını, yaşam kalitesini, tedavi süresini ve giderlerini, düzelme ve iyilik durumunu, hastalığın gidişini, mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir (146). Sağlık çalışanlarının hastaların anksiyete ve depresyona yol açabilecek fiziksel ve psikososyal gereksinimlerini iyi tanımaları, anksiyete ve depresyon gözlemlenmiş ise düzeylerini değerlendirip hastalara uygun tedavi ve bakım standardı geliştirmeleri gerektiği vurgulanmaktadır (147).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Yöntem

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Behçet Polikliniği'ne Haziran 2006-Aralık 2006 tarihleri arasında kontrole gelen ve Uluslararası Behçet Hastalığı Grubu'nun tanı kriterlerine göre BH tanısı almış 72 gönüllü hasta alındı. Behçet hastalığı dışında sistemik hastalığı olanlar, BH'ye bağlı merkezi sinir sistemi tutulumu olanlar ve daha önce psikiyatrik tedavi almış ya da son 3 ay içinde herhangi bir psikotrop ilaç kullanmış olan hastalar çalışmaya alınmadı. Oral aft, genital ülser, deri bulguları, artrit, damar bulguları (tromboflebit, DVT), üveit ve GİS bulgularından en az ikisini içeren hastalar aktif dönemde kabul edildi. Kontrol grubu ise herhangi bir sistemik, dermatolojik ve psikiyatrik hastalığı olmayan hastane personeli ve yakınlarından rasgele seçilen ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, meslek, ekonomik durum ve sosyal güvence yönünden Behçet hastaları ile benzer özelliklere sahip 69 gönüllü sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Hasta grubuna Dermatolojik Yaşam Kalite Ölçeği (DYKÖ), hasta ve kontrol grubuna tarafımızdan hazırlanan sosyodemografik ve klinik bilgi veri formu, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ) uygulandı. Ölçekler hasta ve kontrol grubu tarafından yaklaşık 30 dakikalık bir süre içinde dolduruldu ve hastalardan kendilerine en uygun gelen seçeneğin işaretlenmesi istendi. Hasta ve kontrol grubuna araştırmanın konusu ve amacı hakkında bilgi verildi ve araştırmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler çalışmaya dâhil edildi.

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Veri Formu

Tarafımızdan hazırlanan bu forma hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum, eğitim düzeyi, ekonomik durumu ve sosyal güvence) ve hastaların BH ile ilişkili klinik özellikleri, hastalığın aktif olup olmadığı, hastalık süresi, aile öyküsü ve halen kullandığı ilaçlar kaydedildi.

3.2.2. Dermatolojik Yaşam Kalite Ölçeği

Hastalara Türk toplumu için Gürel ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan yeni Türkçe Dermatolojik Yaşam Kalitesi Ölçeği (DYKÖ) uygulandı. Ankette 11 soru ve her soru için 5 seçenekli aynı yanıtlar bulunmaktadır. Sorulara verilen yanıtlar 0 ile 4 puan arasında değişmekte ve 0: hiçbir zaman-asla, 1: nadiren, 2: arasıra-bazen, 3: sıklıkla-çoğunlukla ve 4: her zaman–daima olarak değerlendirilmektedir. Toplam 11 soruya verilen yanıt 0-44 puanları arasında değişmekte ve toplam puanın yüksek oluşu hastaların yaşam kalitesindeki azalmayı göstermektedir. Ölçekte deri hastalıklarının etkilediği sosyal yaşam (5. ve 7. sorular), duygusal yaşam (1., 2. ve 4. sorular), günlük aktiviteler (3. ve 11. sorular), semptomlar (6. soru), kognitif işlevler (9. ve 10. sorulara) ve cinsel yaşam (8. soru) olmak üzere 6 ayrı alan bulunmaktadır (141), Ek 1.

3.2.3. Beck Depresyon Ölçeği

Depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Kendini değerlendirme ölçeğidir. Sağlıklı ve hasta gruplarına uygulanmaktadır. Ölçeğin amacı depresyon tanısı koymak değil depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmektir. Yirmi bir belirti kategorisinin her birinde 4 seçenek bulunmaktadır. Her madde 0 ile 3 arasında puan almaktadır. Bu puanların toplanmasıyla depresyon puanı elde edilmektedir. Toplam puanın yüksek oluşu depresyon şiddetinin yüksekliğini göstermektedir. Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve Türk toplumu için uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (150), Ek 2.

3.2.4. Beck Anksiyete Ölçeği

Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını belirlenmesi amacıyla kullanılan bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Yirmi bir maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan likert (derecelemeler toplamı) tipi bir ölçektir. Ölçekten alınan puanın yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini göstermektedir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (150), Ek 3.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında t testi, isimli ve sıralı değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, üç ve daha üzeri grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Anova testi kullanıldı. Depresyon, anksiyete ve hastalık süresi ile yaşam kalitesi ilişkisinde Pearson korelasyon testi ve klinik bulgulara göre yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 72 Behçet hastasının 38'i (%52,8) kadın ve 34'ü (%47,2) erkekti. Altmış dokuz sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun ise 40'ı (%58) kadın ve 29'u (%42) erkekti. Hasta grubunun yaşları 16-65 arasında değişmekte ve ortalaması $38,23 \pm 11,44$ 'tü. Kontrol grubunun ise yaşları 16-63 arasında değişmekte ve ortalaması $37,94 \pm 11,81$ 'di. Hasta ve kontrol grubu arasında sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, medeni durum, meslek ve sosyal güvence) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Hasta		Kontrol		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet					0,61
Erkek	34	47,2	29	42,0	
Kadın	38	52,8	40	58,0	
Eğitim Düzeyi					0,75
İlköğretim	40	55,6	34	49,3	
Lise	14	19,4	15	21,7	
Üniversite	18	25,0	20	29,0	
Medeni Durum					0,73
Evli	50	69,4	46	66,7	
Bekâr	21	29,2	22	31,9	
Eşini kaybetmiş/boşanmış	1	1,4	1	1,4	
Meslek					0,43
Memur	11	15,3	16	23,2	
Emekli	13	18,1	8	11,6	
İşçi	12	16,7	11	15,9	
Ev hanımı	30	41,7	24	34,8	
Öğrenci	6	8,3	10	14,5	
Ekonomik Durum					1,00
< 500	18	25,0	18	26,1	
500-1500	54	75,0	51	73,9	
Sosyal Güvence					0,20
Var	71	98,6	65	94,2	
Yok	1	1,4	4	5,8	
Yaş (Ort. \pm SD)		$38,23 \pm 11,44$		$37,94 \pm 11,81$	0,88

Çalışmaya katılan tüm Behçet hastalarının %61,1'inde oral aft, %26,4'ünde genital ülser, %18,1'inde eritema nodozum benzeri lezyonlar (ENBL), %16,7'sinde papülopüstüler lezyonlar (PPL), %12,5'inde göz tutulumu, %6,9'unda artrit, %2,8'inde GİS tutulumu, %5,6'sında damar tutulumu (tromboflebit, DVT) mevcuttu ve hastaların %15,3'ünde paterji reaksiyonu pozitifti. Tedavi almayan hastaların oranı %20,8 iken kolşisin kullananların oranı %66,7 ve kolşisin+steroid kullananların oranı %12,5'di. Hastaların hastalık süresi 4 ay ile 36

yıl arasında değişmekte ve ortalaması $11,22 \pm 8,68$ yıldır. Hastaların %18,1'inde ise hastalıkla ilgili aile öykü pozitif (Tablo 3). Ayrıca klinik bulgulara göre hastaların %50'si aktif dönemde olarak belirlendi [Tablo3, Ek (Tablo) 4].

Tablo 3. Tüm Behçet Hastalarında Pozitif Aile Öyküsü, Tedavi, Aktif Klinik Bulgular, Hastalık Aktivasyonu ve Ortalama Hastalık Süresi

	Sayı n = 72	%
Pozitif Aile Öyküsü	13	18,1
Tedavi		
Tedavi almıyor	15	20,8
Kolşisin	48	66,7
Kolşisin+steroid	9	12,5
Genel Semptomlar		
Oral aft	44	61,1
Genital ülser	19	26,4
ENBL	13	18,1
PPL	12	16,7
Göz tutulumu	9	12,5
Paterji testi	11	15,3
Artrit	5	6,9
Gastrointestinal ülser	2	2,8
Vasküler lezyonlar (DVT, tromboflebit)	4	5,6
Behçet Hastalığı Aktifliği	36	50,0
Ortalama Hastalık Süresi (Ort. \pm SD)	$11,22 \pm 8,68$	

Çalışmamız sonuçlarına göre: Behçet hastalığı aktif olan hastaların olmayanlara göre DYKÖ toplam puanında ve alt alanları olan duygusal yaşam, günlük aktiviteler, semptomlar ve kognitif işlevlerde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik mevcuttu. Aktif ve aktif olmayan hastaların BAÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu. Bunun yanında BDÖ puanları ise aktif hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4).

Tablo 4. Behçet Hastalığı Aktif Olan ve Olmayanların DYKÖ, BDÖ ve BAÖ Puanlarının Karşılaştırılması

	Aktif Hasta Grubu Ort. \pm SD	Aktif Olmayan Hasta Grubu Ort. \pm SD	p
DYKÖ	$16,83 \pm 8,23$	$8,88 \pm 7,58$	0,00
Sosyal yaşam	$1,08 \pm 1,82$	$0,44 \pm 0,96$	0,06
Duygusal yaşam	$4,77 \pm 2,73$	$2,22 \pm 2,02$	0,00
Günlük aktiviteler	$3,86 \pm 2,41$	$1,94 \pm 2,46$	0,00
Semptomlar	$2,25 \pm 1,36$	$1,08 \pm 1,20$	0,00
Kognitif işlevler	$3,30 \pm 2,09$	$2,19 \pm 2,45$	0,04
Cinsel yaşam	$1,55 \pm 1,52$	$1,00 \pm 1,37$	0,10
BDÖ	$10,38 \pm 9,78$	$7,66 \pm 7,61$	0,19
BAÖ	$12,66 \pm 10,30$	$12,58 \pm 13,86$	0,97

Tüm Behçet hastalarının BDÖ ve BAÖ puanlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik mevcuttu (sırasıyla $p=0,00$ ve $p=0,03$) (Tablo5).

Tablo 5. Tüm Behçet Hastalarının ve Kontrol Grubunun BDÖ ve BAÖ Puanlarının Karşılaştırılması

	Hasta Grubu Ort. \pm SD	Kontrol Grubu Ort. \pm SD	p
BDÖ	9,02 \pm 8,81	5,17 \pm 6,86	0,00
BAÖ	12,62 \pm 12,13	8,53 \pm 10,88	0,03

Tüm Behçet hastalarında, DYKÖ toplam ve alt alan puanlarında cinsiyetler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, BAÖ puanları kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik mevcuttu ($p=0,01$). BDÖ puanları ise kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 6).

Tablo 6. Tüm Behçet Hastalarında DYKÖ, BDÖ ve BAÖ Puanlarının Cinsiyetler ile Karşılaştırılması

	Kadın Ort. \pm SD	Erkek Ort. \pm SD	p
DYKÖ	13,36 \pm 8,66	12,29 \pm 9,08	0,60
Sosyal yaşam	0,78 \pm 1,63	0,73 \pm 1,33	0,87
Duygusal yaşam	3,55 \pm 2,69	3,44 \pm 2,77	0,86
Günlük aktiviteler	2,94 \pm 2,67	2,85 \pm 2,57	0,87
Semptomlar	1,57 \pm 1,38	1,76 \pm 1,43	0,57
Kognitif işlevler	3,18 \pm 2,36	2,26 \pm 2,23	0,09
Cinsel yaşam	1,31 \pm 1,56	1,23 \pm 1,37	0,81
BDÖ	10,44 \pm 9,27	7,44 \pm 8,10	0,15
BAÖ	16,00 \pm 13,29	8,85 \pm 9,53	0,01

Aktif hasta grubunda, DYKÖ toplam puanı ve BDÖ ve BAÖ puanları kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 7).

Tablo 7. Aktif Hasta Grubunda DYKÖ, BDÖ ve BAÖ Puanlarının Cinsiyetler ile Karşılaştırılması

	Kadın Ort. \pm SD	Erkek Ort. \pm SD	p
DYKÖ	18,05 \pm 8,74	15,73 \pm 7,82	0,40
Sosyal yaşam	1,29 \pm 2,22	0,89 \pm 1,41	0,52
Duygusal yaşam	4,64 \pm 2,91	4,89 \pm 2,64	0,79
Günlük aktiviteler	4,47 \pm 2,57	3,31 \pm 2,18	0,15
Semptomlar	2,35 \pm 1,41	2,15 \pm 1,34	0,67
Kognitif işlevler	3,52 \pm 1,94	3,10 \pm 2,25	0,55
Cinsel yaşam	1,76 \pm 1,78	1,36 \pm 1,25	0,44
BDÖ	12,64 \pm 11,70	8,36 \pm 7,43	0,19
BAÖ	15,47 \pm 9,92	10,15 \pm 10,24	0,12

Tüm Behçet hastalarında BDÖ puanları ile DYKÖ toplam puanı ve alt alanları olan sosyal yaşam, duygusal yaşam, günlük aktiviteler, kognitif işlevler ve cinsel yaşam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttu. BAÖ puanları ile DYKÖ toplam puanı, duygusal yaşam, kognitif işlevler ve cinsel yaşam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttu. Hastalık süresi ile ise yalnızca kognitif işlevler puanı arasında negatif bir korelasyon mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm Behçet Hastalarında BDÖ, BAÖ ve Hastalık Süresinin Yaşam Kalitesi ile İlişkisi

	Sosyal Yaşam		Duygusal Yaşam		Günlük Aktiviteler		Semptomlar		Kognitif İşlevler		Cinsel Yaşam		Toplam Yaşam Kalitesi	
	r	p	r	P	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BDÖ	0,25	0,03	0,42	0,00	0,29	0,01	0,22	0,05	0,35	0,00	0,32	0,00	0,53	0,00
BAÖ	0,12	0,31	0,31	0,00	0,22	0,05	0,19	0,10	0,25	0,02	0,25	0,02	0,40	0,00
Hastalık süresi (yıl)	0,18	0,12	0,00	0,96	0,04	0,69	0,08	0,46	-0,02	0,87	0,13	0,25	0,07	0,51

Aktif hasta grubunda BDÖ puanları ile DYKÖ toplam puanı ve alt alanları olan sosyal yaşam, duygusal yaşam, günlük aktiviteler, kognitif işlevler ve cinsel yaşam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttu. BAÖ puanları ile DYKÖ toplam puanı ve cinsel yaşam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon mevcuttu. Hastalık süresi ile ise hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcut değildi (Tablo 9).

Tablo 9. Aktif Hasta Grubunda BDÖ, BAÖ ve Hastalık Süresinin Yaşam Kalitesi ile İlişkisi

	Sosyal Yaşam		Duygusal Yaşam		Günlük Aktiviteler		Semptomlar		Kognitif İşlevler		Cinsel Yaşam		Toplam Yaşam Kalitesi	
	r	p	r	P	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
BDÖ	0,54	0,00	0,38	0,02	0,38	0,02	0,29	0,07	0,34	0,04	0,43	0,00	0,57	0,00
BAÖ	0,32	0,05	0,26	0,12	0,30	0,06	0,31	0,06	0,30	0,07	0,45	0,00	0,46	0,00
Hastalık süresi (yıl)	0,15	0,37	0,07	0,66	0,30	0,07	0,30	0,06	0,14	0,39	0,30	0,07	0,29	0,08

Tedavi grupları ile tüm Behçet hastalarında ve aktif hasta grubunda DYKÖ toplam puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta Grubunda Tedaviler ile DYKÖ Toplam Puanlarının Karşılaştırılması

	Tüm Behçet Hastalarında Toplam DYKÖ			Aktif Hasta Grubunda Toplam DYKÖ		
	n	Ort. ± SD	p	n	Ort. ± SD	p
Tedavi almıyor	15	11,86 ± 7,07	0,83	9	12,33 ± 4,71	0,16
Kolşisin	48	12,93 ± 8,53		21	18,47 ± 7,40	
Kolşisin + Steroid	9	14,11 ± 13,09		6	17,83 ± 13,07	

Tüm Behçet hastalarında DYKÖ toplam puanları oral aft, genital ülser ve ENBL'dan; sosyal yaşam puanları ENBL'dan; duygusal yaşam puanları oral aft ve genital ülserden; günlük aktiviteler ve semptomlar puanları genital ülser ve ENBL'dan ve cinsel yaşam puanları genital ülser, ENBL'dan ve Gİ ülserden etkilenmektedir (Tablo 11).

Tablo 11. Tüm Behçet Hastalarında Aktif Klinik Bulgulara Göre Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

	Sosyal Yaşam	Duygusal Yaşam	Günlük Aktiviteler	Semptomlar	Kognitif İşlevler	Cinsel Yaşam	Toplam Yaşam Kalitesi
	p	p	p	p	p	p	p
Oral aft	0,05	0,00	0,12	0,13	0,24	0,25	0,02
Genital ülser	0,16	0,00	0,04	0,00	0,06	0,02	0,00
ENBL	0,01	0,24	0,00	0,00	0,12	0,00	0,00
PPL	0,21	0,32	0,07	0,09	0,25	0,08	0,09
Göz tutulumu	0,31	0,31	0,62	0,47	0,83	0,20	0,95
Artrit	0,73	0,10	0,33	0,13	0,11	0,45	0,12
Gİ ülser	0,30	0,55	0,06	0,19	0,48	0,02	0,06
Vasküler lezyonlar (DVT, tromboflebit)	0,80	0,67	0,77	0,83	1,00	0,57	0,94

Aktif hasta grubunda DYKÖ toplam puanı ve sosyal yaşam puanı ENBL'dan; günlük aktiviteler ve semptomlar puanları göz tutulumundan ve cinsel yaşam puanı göz tutulumu ve Gİ ülserden etkilenmektedir (Tablo 12).

Tablo 12. Aktif Hasta Grubunda Aktif Klinik Bulgulara Göre Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

	Sosyal Yaşam	Duygusal Yaşam	Günlük Aktiviteler	Semptomlar	Kognitif İşlevler	Cinsel Yaşam	Toplam Yaşam Kalitesi
	p	p	p	p	p	p	p
Oral aft	0,52	0,83	0,53	0,58	0,64	0,81	0,76
Genital ülser	0,41	0,16	0,96	0,18	0,19	0,19	0,26
ENBL	0,01	0,91	0,08	0,12	0,25	0,08	0,04
PPL	0,47	0,22	0,78	0,86	0,86	0,30	0,94
Göz tutulumu	0,88	1,00	0,02	0,04	0,24	0,02	0,11
Artrit	0,29	0,97	0,64	0,45	0,83	0,83	0,94
Gİ ülser	0,37	0,78	0,10	0,45	0,86	0,03	0,11
Vasküler lezyonlar (DVT, tromboflebit)	0,57	0,09	0,57	0,46	0,62	0,29	0,27

Hastalık süresi ile BDÖ ve BAÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmazken, BDÖ puanı ile BAÖ puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttu (Tablo 13).

Tablo 13. Tüm Behçet Hastalarında BDÖ ve BAÖ'nün Hastalık Süresi ve BAÖ'nün BDÖ ile İlişkisi

	BDÖ		BAÖ	
	r	p	r	p
Hastalık süresi (yıl)	0,03	0,74	0,01	0,90
BDÖ			0,76	0,00

Tüm Behçet hastalarında tedavi grupları ile BDÖ ve BAÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut değildi (Tablo 14).

Tablo 14. Tüm Behçet Hastalarında Tedaviler ile BDÖ ve BAÖ'nün Karşılaştırılması

	n	BDÖ		BAÖ	
		Ort. ± SD	p	Ort. ± SD	p
Tedavi almıyor	15	7,93 ± 8,89		12,66 ± 10,72	
Kolşisin	48	9,25 ± 8,68	0,86	12,18 ± 11,70	0,83
Kolşisin + Steroid	9	9,66 ± 10,19		14,88 ± 17,13	

Ayrıca tüm Behçet hastalarının DYKÖ alt alan ve toplam puanları Ek (Tablo) 5'de ve tüm Behçet hastalarının ve kontrol grubunun BDÖ ve BAÖ puanları Ek (Tablo) 6'da verilmiştir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Behçet hastalığı, arter ve venlerin sistemik vaskülitisi ile karakterize genç erişkinlerin kronik multisistemik bir hastalığıdır. Klasik belirti üçlüsünde tekrarlayıcı orogenital ülserler ve hipopiyonlu üveit yer almakta ayrıca multisistemik doğasından dolayı eklem, GİS, kardiyovasküler, solunum, SSS ve diğer organ tutulumları da görülebilmektedir. BH etiyojisinde genetik yatkınlık, viral ve bakteriyel infeksiyonlar suçlanmakta ve hastalığın immünoinflamatuvar olaylar sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir. Ancak hastalığın etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (12, 150, 151).

Alevlenmeler ve remisyonlar ile birlikte kronik bir seyir izleyen BH, organlarda geçici veya kalıcı işlev bozukluklarına yol açarak bireyin hem bedensel ve ruhsal sağlığını bozmakta hem de fiziksel fonksiyonlarında engelliliğe yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (12, 13). Yaşam kalitesi, bir yandan kişinin beden sağlığı, ruhsal durumu, sosyal ilişkileri, bağımsızlık düzeyi ve kişisel inançlarından diğer yandan çevresiyle olan ilişkilerinden karmaşık bir şekilde etkilenen geniş bir kavramdır (12).

Behçet hastalığında en sık psikosomatik belirtiler, anksiyete ve depresyon olmak üzere çeşitli psikiyatrik belirtiler izlenmektedir. Ayrıca psikiyatrik belirti görülme sıklığının %8-50 arasında olduğu ve hastaların %86'sında eşzamanlı psikosomatik belirtiler görüldüğü bildirilmiştir (152-153).

Yapılan bazı çalışmalarda hastalığın etiopatogenezinde ruhsal etkenlerin rolü üzerinde durulmuş ve BH'de ruhsal etkenlerin birincil (etiyojik) rolü olabileceği gibi hastalığa ikincil olarak da ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (152-154). Bununla birlikte hastalığın ortaya çıkışında ruhsal etkenler önemli olsa da, bunlara hastalığın 'kesin' etkeninden çok, ortaya çıkışını 'kolaylaştırıcı' etken olarak bakılmasının daha doğru olacağı vurgulanmaktadır (154).

Behçet hastalarında anksiyete ve depresyonun sık görüldüğü bildirilmektedir. Aslan ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada, anksiyete ve depresyon düzeyinin aktivasyon döneminde olan, sık/şiddetli atak geçiren ve kortikosteroid kullanan hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirtilmiştir (154). Bazı çalışmalarda Behçet hastalarının anksiyete ve depresyon düzeyi kontrol grubu (sağlıklı kontrol ve psoriasis hastaları) ile karşılaştırılmış ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12, 150, 151, 155, 156). Bizim çalışmamızda da Behçet hastalarının anksiyete ve depresyon düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak, anksiyete ve depresyon düzeyinde hastalığı aktif olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark mevcut değildi. Ayrıca hastalık süresi ve tedavi gruplarına göre [tedavi almayan, kolşisin (0,5-1,5 mg/gün) ve

kolşisin+steroid (≤ 40 mg prednizolon)] de hasta grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bununla birlikte kadın hastaların anksiyete düzeyleri erkek hastalara göre daha yüksekti ve Behçet hastalarının depresyon ve anksiyete düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttu.

Behçet hastalığında izlenen psikiyatrik belirtilerin beyindeki organik patolojilere ya da steroid kullanımına bağlı olarak geliştiği ileri sürülmektedir (151-154, 157). Ayrıca Behçet hastalarında izlenen depresyon ve anksiyete belirtilerinin hastalığa özgü belirtiler olmasından çok kronik bir hastalığa bağlı olarak gelişmiş belirtiler olduğu ya da hastalık sonrası stresle başa çıkma mekanizmaları ile ilişkili olduğu da belirtilmektedir (155-157). İlâveten bazı araştırmacılar Behçet hastalarında artmış IL-1 beta, IL-8 ve TNF- α gibi bazı proinflamatuvar sitokinlerin nöroendokrin aktiviteyi etkileyip merkezi nörotransmitter sistemde değişikliklere yol açarak ruhsal belirtilerin gelişmesine yakınlık oluşturabileceğini öne sürmüşlerdir (12).

Karlıdağ ve ark. nın yaptıkları bir çalışmada BH karşısında hastaların yaşadıkları duyguların öncelikle korku, üzüntü, endişe, ümitsizlik ve merak olduğu (%74,9) ve hastalıkla başa çıkmak için ise daha çok aktif rahatlama stratejisi (%36,1), ilgiyi dağıtma stratejisi (%25,0) ve kaçınma stratejisine (%25,0) başvurdukları belirtilmiştir. Ayrıca sorunlarıyla başa çıkmakta güçlük çekenlerde daha sık psikiyatrik belirti görüldüğü vurgulanmıştır (157). Koptagel-İlal ve ark. kişilik testi uygulayarak yaptıkları bir çalışmada ise Behçet hastalarının sosyal ilişkilerinin kısıtlı ve yüzeysel olduğu, gerçeklere nesnel, mantıklı ve çok yönlü bakamadıklarını bildirmişlerdir (152). Çalışmamızda, Behçet hastalarının anksiyete ve depresyon düzeyleri diğer çalışmalara paralel olarak kontrol grubuna göre daha yüksekti. Ancak hastaların anksiyete ve depresyon düzeyi hastalık aktivasyonundan (aktif-aktif değil) ve süresinden etkilenmemekteydi. Bu bulgu bize anksiyete ve depresyonun fiziksel hastalığın semptomlarına bağlı olarak gelişmiş belirtiler olmadığını, hastaların genel kişilik yapılarından ya da bu iyileşmeyen-kronik hastalığa bakış açılarının doğurduğu gelecek ile ilgili endişelerinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bunun yanında yapılan iki çalışmada aktif bedensel yakınması olan ve olmayan hastaların arasında da benzer şekilde anksiyete ve depresyon düzeyi arasında fark saptanmadığı vurgulanmış ancak hastalar için bir aktivasyon kriteri belirtilmemiş ya da klinik şiddeti derecelendirilmemiştir (12, 150). Çalışmamızda tedavi grupları arasında farkın saptanmaması çalışma gruplarının sayısal orantısızlığına, tek başına steroid kullanan hasta grubunun bulunmamasına, tedavide kullanılan steroidin dozuna ya da tedaviye yeni başlanmış ve hala aktif lezyonları olan hastaların varlığına bağlı olabilir.

Behçet hastalarında cinsiyet ile ruhsal belirtiler arasındaki ilişki yeterince araştırılmamıştır. BAÖ ve BDÖ kullanılarak yapılan çalışmalarda, kadın Behçet

hastalarında anksiyete düzeyinin erkeklere göre daha yüksek olduğu ancak depresyon düzeyinin ise cinsiyetler açısından farklı olmadığı bildirilmiştir (12, 150, 158). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara paralel olarak kadın Behçet hastalarında anksiyete düzeyi erkeklere göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak aktif Behçet hastalarında anksiyete ve depresyon düzeylerinin cinsiyetler açısından karşılaştırılmasında fark saptanmadı. Behçet hastalığı bilindiği gibi erkek hastalarda daha şiddetli seyreden ve klinik yükü daha ağır olan bir hastalıktır. Eğer anksiyete düzeyi fiziksel hastalığın semptomlarına bağlı olsaydı özellikle aktif hastalarda olmak üzere tüm Behçet hastalarında anksiyete ve depresyon düzeyinin erkek hastalarda kadın hastalara göre yüksek olması beklenirdi. Kadın Behçet hastalarında anksiyete düzeyinin hastalık aktivasyonundan bağımsız olarak (aktif-aktif değil) erkeklere göre yüksek olması, fiziksel hastalığın klinik yükünden daha çok kadın hastaların kişilik yapıları, hastalıklarına bakış açıları ve hastalıklarıyla ilgili duydukları endişe ile açıklanabilir. Ayrıca kadın hastaların aynı anda anne, eş, iş kadını ve ev kadını rollerini üstlenmeleri sonucu daha fazla strese maruz kalmalarının da bu bulguya önemli bir katkısı olabilir.

Çalışmamız sonuçlarından biri de Behçet hastalarının depresyon düzeyi ile anksiyete düzeyi arasında saptanan pozitif ilişkiydi. Depresyon ve anksiyete düzeylerindeki paralelliği gösteren bu ilişkide, anksiyete ve depresyon belirtileri arasındaki belirgin bir benzerliğin bulunması ve bu iki durumun çok sık bir arada görülmesi etkili olabilir.

Behçet hastalığının yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, yaşam kalitesi genellikle farklı ölçeklerle değerlendirilmekte ve bundan dolayı karşılaştırılmaları büyük güçlük yaratmaktadır. Blackford ve ark. ilk kez 1997 yılında Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DLQI)'ni kullanarak 335 Behçet hastasında kutanöz bulguların yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştırmışlar ve en çok etkilenen alt kategorilerin ağırlı orogenital ülserleri yansıtan 'semptomlar ve duygular' ile 'kişisel ilişkiler' alanları olduğunu bildirmişlerdir (159). İzleyen dönemlerde, Tanrıverdi ve ark. (2003), göz tutulumu olan 45 Behçet hastasının yaşam kalitesini Short Form (SF)-36 ile değerlendirmişler ve hastaların yaşam kalitesi düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (158). Mumcu ve ark. (2006), yine SF-36'yı kullanarak yaptıkları çalışmada aktif Behçet hastalarında aktif olmayanlara göre yaşam kalitesinde, fiziksel ve duygusal rol güçlüğü ve enerji (canlılık) alanlarındaki azalmayı göstermişlerdir (160). Gür ve ark. (2006), 63 Behçet hastasının 'artrit' bulgularını ve ağrı şiddetini Nottingham Sağlık Profili (NHP) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ile değerlendirmişler ve artrit sık rastlanan bir bulgu olduğunu ve hastanın ağrı ve hayat kalitesi düzeyini önemli ölçüde etkilediğini bildirmişlerdir (70). Bodur ve ark. (2006), NHP kullanılarak 41 Behçet hastasında yaptıkları

bir çalışmada da benzer bulgular elde etmiş ve en çok orogenital ülser ve artritın psikososyal durumu etkilediğini vurgulamışlardır (161). Uğuz ve ark. (2006), 73 Behçet hastasını WHOQOL-Brief ile değerlendirdikleri çalışmada, hastaların yaşam kalitesi düzeyinin sosyal ilişkiler ve çevre alanlarında kontrol grubuna yakın, fiziksel ve psikolojik sağlık alanlarında ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (12). Eren ve ark. (2006), 54 Behçet hastasını SF-36 ile değerlendirmişler ve fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel sağlıktan kaynaklanan rol güçlükleri, vücut ağrısı, duygusal problemlerden kaynaklanan rol güçlükleri ve genel sağlık algıları alt alanlarında kontrol grubuna göre düşük olduğunu bildirmişlerdir (150).

Yaşam kalitesi ölçümü tıbbın birçok alanında olduğu gibi dermatolojide de giderek önem kazanmaktadır. Kronik dermatolojik hastalıklar bireylerin duygusal, sosyal ve gündelik ilişki ve aktivitelerini önemli ölçüde etkilemektedir. Behçet hastalarında kontrol grubuna göre yaşam kalitesi düzeyindeki azalma genellikle ‘genel sağlığa özgü testler’ kullanılarak gösterilmiştir. Biz buradan yola çıkarak özellikle Behçet hastalarının hastalık dönemine göre (aktif-aktif değil) dermatolojik yaşam kalite düzeyini değerlendirmek istediğimiz bu çalışmada, henüz Türk toplumu için geliştirilmiş ya da toplumumuza uyarlanmış bir BH’ye özgü yaşam kalitesi ölçeği bulunmadığından dolayı, yakın tarihte Gürel ve ark. tarafından toplumumuz için geliştirilmiş olan yeni DYKÖ’yü kullanmayı uygun bulduk. Günümüzde yaşam kalitesine yönelik birçok ölçek geliştirilmiş olmasına rağmen sağlıklı bir değerlendirme yapabilmek için ‘yaşam tarzı-hastalık’ ilişkisini sorgulayan bu tür ölçeklerin toplum yaşam biçimine uygun olması gerekmektedir. DYKÖ geçerli ve güvenilir bir şekilde yaşam kalitesi ölçümlerini gerçekleştirebilmekte ve böylece çeşitli dermatolojik hastalıklarda hastaların tedaviden beklentilerini/memnuniyetlerini değerlendirmeyi ve değişik hastalıkların hastaların yaşamlarındaki etkilerini ölçmeyi mümkün kılmaktadır (141).

Çalışmamızın sonuçlarına göre Behçet hastalığı aktif olan hastaların, aktif olmayan hastalara göre DYKÖ’nün duygusal yaşam, günlük aktiviteler, semptomlar ve kognitif yaşam (işlevler) alan puanlarında anlamlı bir yükseklik mevcuttu. Bu bulgu bize hastalığın aktif döneminde olan hastaların aktif dönemde olmayan hastalara göre yaşam kalitesindeki belirgin azalmayı ve hastalıklarıyla ilgili olarak daha çok olumsuz değerlendirme/düşünceler içinde olduklarını; günlük aktivitelerini yapmakta zorlandıklarını (ev işi, okul/iş hayatı, giyinme ve vücut temizliği gibi); BH’nin yarattığı semptomların (yara, ağrı, kanama, kaşıntı ve leke gibi) günlük aktivitelerini engellediğini ve hastalıkları/gelecekleri konusunda daha çok düşündüklerini ve umutsuzluğa kapıldıklarını göstermektedir. Bunun yanında hastalığın aktif döneminde olan hastaların sosyal yaşam ve cinsel yaşam alan düzeyleri, aktif dönemde olmayan hastalara göre farklılık göstermemekteydi. Bu veri bize hastalığın aktif döneminde

olan hastaların, daha çok olumsuz düşünce içinde olmalarına, günlük aktivitelerini yapmakta zorlanmalarına, hastalığın semptomlarından etkilenmelerine ve hastalıklarıyla ilgili daha çok düşünce uğraşısı içinde olmalarına rağmen, hastalığın aktif döneminde olmayan hastalar kadar diğer bireylerle ilişki kurmaktan ve sosyal ortamlara katılmaktan çekinmediklerini ve cinsel hayatlarının etkilenmediğini göstermektedir.

Çalışmamızda aktif hasta grubunda ve tüm Behçet hastalarında DYKÖ toplam ve alt alan puanlarında cinsiyetler açısından anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuç bize aktif dönemde olan hem kadın hem erkek hastaların DYKÖ alt alanları olan duygusal yaşam, günlük aktiviteler, semptomlar ve kognitif yaşam alanlarından aktif dönemde olmayan hastalara göre benzer oranlarda etkilendiklerini göstermektedir.

Mumcu ve ark. SF-36'yı kullanarak yaptıkları çalışmada aktif Behçet hastalarında aktif olmayanlara göre yaşam kalitesinde, fiziksel ve duygusal rol güçlüğü ve enerji (canlılık) alanlarındaki azalma olduğunu bildirmişlerdir (160). Eren ve ark. yine SF-36 ile semptomu olan ve olmayan hastaların hayat kalitesini değerlendirmişler ve semptomu olan hastalarda benzer şekilde fiziksel sağlıktan ve ruhsal problemlerden kaynaklanan rol güçlüklerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca kadın Behçet hastalarında erkek hastalara göre SF-36'nın fiziksel sağlıktan kaynaklanan rol güçlükleri, vücut ağrısı, duygusal problemlerden kaynaklanan rol güçlükleri ve enerji (canlılık) alan düzeylerinde azalma olduğunu vurgulamışlardır (150). Uğuz ve ark ise aktif bedensel yakınması olan ve olmayan Behçet hastalarını WHOQOL-Brief ile değerlendirmişler ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Ancak kadın Behçet hastalarında yaşam kalite ölçeğinin fiziksel sağlık alanında azalma olduğunu belirtmişlerdir (12). Bu sonuçlara göre bizim bulgularımızın farklı olmasının nedeni kullandığımız ölçeğin genel dermatolojik hastalıklara yönelik olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda tüm Behçet hastalarının depresyon düzeyi ile DYK'nın sosyal yaşam, duygusal yaşam, günlük aktiviteler, kognitif işlevler ve cinsel yaşam alan düzeylerinde anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttu. Bu sonuç bize Behçet hastalarında depresyon düzeyinin DYK'nın semptomlar dışında diğer alanlarını etkilediğini göstermektedir. Yani hastaların depresyon düzeyi arttıkça diğer bireylerle ilişkisi bozulmakta, çevresindeki insanlardan uzaklaşmakta, olumsuz düşünceler içine girmekte, günlük aktivitelerini yerine getirmekte zorlanmakta, gelecek ile ilgili endişeleri artmakta, cinsel hayatları olumsuz yönde etkilenmekte ve sonuçta hastaların hayat kalitesi azalmaktadır. Ancak depresyon düzeyinin semptomlar alanını etkilememesi, hastanın fiziksel hastalığının getirdiği klinik yüke ilgisiz kalması ve başka düşüncelere odaklanması (çevresindeki insanlardan, sosyal ortamlardan uzaklaşarak, kronik-iyileşmeyen bu hastalıklığın neden olduğu gelecek endişesiyle uğraşma

gibi) ile açıklanabilir. Daha önce Behçet hastalarında depresyonun fiziksel hastalığın semptomlarına bağlı olarak gelişmiş belirtiler olmadığını, hastaların genel kişilik yapılarından ya da bu iyileşmeyen-kronik hastalığa bakış açılarının doğurduğu gelecek ile ilgili endişelerinden kaynaklandığını düşündüğümüzü belirtmiştik. İlişkili bir şekilde depresyon düzeyinin hayat kalitesinin semptomlar alanını etkilememesi, BH'de gelişen depresyon ve fiziksel hastalık semptomlarının birbirini etkilemediği şeklinde yorumlanabilir. Eren ve ark. SF-36'yı ve BDÖ kullanarak yaptıkları çalışmada depresyon düzeyi ile fiziksel fonksiyon, vücut ağrısı ve enerji (canlılık) düzeyinde bir ilişki saptanmıştır (150). Bu durum muhtemelen uygulanan ölçeklerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca çalışmamızda Behçet hastalarının anksiyete düzeyleri ile DYK'nın duygusal yaşam, kognitif işlevler ve cinsel yaşam alan düzeylerinde anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttu. Bu durum bize hastaların anksiyete düzeyi arttıkça, yaşam kalitesinin bu alanlarında azalma ya da bozulma olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bir başka sonucu ise hastalık süresi ile depresyon, anksiyete ve DYK alt alanları arasında herhangi bir ilişkinin mevcut olmamasıydı. BH'de hastalığın kronik seyirinden dolayı hastalık süresi ile depresyon ve anksiyete düzeyinde artma ve yaşam kalitesi düzeyinde azalma olabileceği düşünülürken herhangi bir ilişki bulunmadı. Benzer bir şekilde Uğuz ve ark. BDÖ, BAÖ ve WHOQOL-Brief ölçeklerini kullanarak yaptıkları çalışmada da aynı sonuca ulaşmışlardır (12).

Tüm Behçet hastalarında tedavi grupları ile DYK düzeyleri arasında anlamlı bir fark mevcut değildi. Bu veri bize tedavi almayan, kolşisin kullanan ve kolşisin+steroid kullanan hastaların yaşam kalitelerinin birbirine yakın olduğunu göstermektedir. Tedavi almayan hasta grubunun yaşam kalitesinin daha iyi olması ve kolşisin+steroid kullanan hasta grubunun yaşam kalitesinin azalmış olması beklenirken aralarında farkın olmaması, hastaların tedavilerin yan etkilerini tolere edebildikleri ya da yan etkilerine rağmen tedavi ile sağlanan klinik düzelme ile hayat kalitelerinin tedavi almayan gruba yaklaştığı söylenebilir. Ancak bu sonuç bizim hasta gruplarımızın sayısal olarak orantısızlığından da kaynaklanmış olabilir. Yaşam kalitesinde tedavi etkinliklerinin sayısal olarak orantılı ve daha geniş hasta gruplarıyla değerlendirileceği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tüm Behçet hastalarının dermatolojik yaşam kalitesi en çok oral aft, genital ülser ve ENBL'den ve ayrıca DYKÖ'nün sosyal yaşam alanı ENBL'dan; duygusal yaşam alanı orogenital ülserlerden; günlük aktiviteler ve semptomlar alanı genital ülser ve ENBL'dan ve cinsel yaşam alanları ise genital ülser, ENBL'dan ve GİS tutulumundan etkilenmekteydi. Semptomlar ve etkiledikleri alanlara bakılınca sonuçların oldukça tutarlı olduğu görülmektedir. Bodur ve ark. NHP kullanarak yaptıkları çalışmada hayat kalitesinin

en çok yorgunluk, eklem tutulumu ve genital ülserlerden etkilendiğini bildirmişlerdir (161). Blackford ve ark. ise DYKİ ile kutanöz belirtilerin hayat kalitesi üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında ağrılı orogenital ülserlerin en çok ‘semptomlar ve duygular’ ile ‘kişisel ilişkiler’ alanlarını etkilediğini belirtmişlerdir (159). Elde edilen farklı sonuçlar hem kullanılan ölçeklerin aynı olmamasından hem de hastaların klinik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

Sonuç olarak aktif dönemde bulunan Behçet hastalarının dermatolojik yaşam kalitesi anlamlı oranda azalmıştır. Ayrıca Behçet hastalarının anksiyete ve depresyon düzeyi yüksektir ve bu durum dermatolojik yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle, Behçet hastalarının takip ve tedavi sürecinde psikiyatrik semptomlar açısından değerlendirilmesi ve desteklenmesinin, hastaların yaşam kalitesi ve prognozunu olumlu yönde etkileyeceği düşüncesindeyiz.

ÖZET

Behçet Hastalarında Yaşam Kalitesi, Anksiyete Ve Depresyon

Bu araştırmada, Behçet hastalığı aktif olan ve olmayan hastaların dermatolojik yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Behçet Polikliniği'ne kontrole gelen 72 gönüllü Behçet hastası ve sosyodemografik özellikleri yönünden (yaş, cins, eğitim düzeyi, medeni durum, meslek, ekonomik durum ve sosyal güvence) benzer 69 sağlıklı birey alındı. Hasta grubuna Dermatolojik Yaşam Kalite Ölçeği, hasta ve kontrol grubuna Beck Depresyon Ölçeği ve Beck Anksiyete Ölçeği uygulandı.

Hasta ve kontrol grubu arasında sosyodemografik özellikler yönünden anlamlı bir fark yoktu. Aktif Behçet hastalarının dermatolojik yaşam kalitesi düzeyi aktif olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca Behçet hastalarının anksiyete ve depresyon düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak aktif Behçet hastalarının aktif olmayan hastalara göre depresyon ve anksiyete düzeylerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı. Benzer şekilde tüm Behçet hastalarının cinsiyetlere göre dermatolojik yaşam kalitesi ve alt alan düzeylerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Bu araştırma Behçet hastalarının anksiyete ve depresyon düzeylerinin yüksek olduğunu ve aktif Behçet hastalarının aktif olmayan hastalara göre dermatolojik yaşam kalitesi düzeyinde belirgin azalma olduğunu göstermektedir. Anksiyete ve depresyon Behçet hastalarının yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle tüm Behçet hastalarına, hastalığın takip ve tedavi süreci boyunca periyodik olarak psikiyatrik değerlendirme yapılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar sözcükler: Anksiyete, Behçet hastalığı, depresyon, yaşam kalitesi

SUMMARY

Quality Of Life, Anxiety And Depression İn Patients With Behçet's Disease

The aim of this study is to evaluate dermatological quality of life, anxiety and depression levels of the patients with active or not active Behçet's disease.

In this study 72 volunteer patients with Behçet's disease who come to outpatient Dermatology Clinic of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine for routine control and 69 healthy people with similar sociodemographical properties (age, sex, education level, marital status, occupation, economical status and social insurance) were included. Dermatological Quality of Life Instrument were applied to the patient group. Beck Depression Inventory and Beck Anxiety Inventory were applied to both patient and control groups.

There was no significant difference between the patient and control groups about the sociodemographical properties. The dermatological quality of life level of patients with active Behçet's disease were significantly lower than the patients with not active disease. In addition, anxiety and depression levels of the patients with Behçet's disease were significantly higher compared with the control group. But there was no significant difference between the anxiety and depression levels of the patients with active or not active disease. Similarly there was no difference about dermatological quality of life and its subgroups levels between the two sexes in all of the patients with Behçet's disease.

In this study it is shown that anxiety and depression levels of the patients with Behçet's disease were high and the dermatological quality of life level of patients with active Behçet's disease was significantly lower compared to the patients with not active disease. Anxiety and depression negatively effect the quality of life of the patients with Behçet's disease. For this reason, all of the patients with Behçet's disease should be taken under psychiatric evaluation.

Key word: Anxiety, Behçet's disease, depression, quality of life

KAYNAKLAR

1. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
2. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:126-136.
3. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
4. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, (eds). *Dermatoloji*. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri:1994, p.393-399.
5. Arca E, Gür AR. Behçet Hastalığı. *T Klin J Med Sci* 2003;23:261-268.
6. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:80-91.
7. Boyvat A. Behçet hastalığının etiopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004;1415-1421.
8. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behcet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:38-42.
9. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:1178-1180.
10. Pay S. Behçet hastalığı: etioloji ve patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:10-18.
11. Beşiroğlu L, Uğuz F, Sağlam M, Yılmaz E, Ağargün MY, Aşkın R. Obsesif kompulsif bozuklukta yaşam kalitesi ile ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007;8:5-13.
12. Uğuz F, Dursun R, Kaya N, Cilli AS. Behçet hastalarında ruhsal belirtiler ve yaşam kalitesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2006;7:133-139.
13. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *TÜRKDERM* 2003;37:92-99.
14. Köse O, Gür AR. Dermatolojide yaşam kalitesi ve ölçümü. *T Klin Dermatol* 2000;10:270-274.
15. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*. Behçet Hastalığı sayısı 1997;2:62-65.
16. Önder M, Gürer MA. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:4-7.
17. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behcet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17:209-223.
18. Doğanavşargil E, Keser G, Behçet hastalığı. In: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E, (eds). *Klinik Romatoloji*, 1nd ed. İstanbul: Deniz matbaası: 1999, p.423-439.
19. Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
20. Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:3-9.
21. Saricaoğlu H, Karadogan SK, Bayazit N, Yucel A, Dilek K, Tunali S. Clinical features of late-onset Behcet's disease: report of nine cases. *Int J Dermatol* 2006;45:1284-1287.
22. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:488-498.
23. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-351.
24. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazıcı H. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center *Medicine (Baltimore)* 2003;82:60-76.
25. Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behcet's disease in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:228-229.
26. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:161-171.
27. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005;24:324-330.
28. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000;59:622-625.
29. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, Touitou I. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999;135:89-93.

30. Molinari N, Kone Paut I, Manna R, Demaille J, Daures JP, Touitou I. Identification of an autosomal recessive mode of inheritance in paediatric Behcet's families by segregation analysis. *Am J Med Genet A* 2003;122:115-118.
31. Lehner T. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150:483-487.
32. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1175-1183.
33. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
34. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Dermatology* 1996;192:125-128.
35. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K, Isogai E. Immunology and functional genomics of Behcet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1903-1922.
36. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hazma M, Ayed K. Cytokine profile in Behcet's disease patients. *Scand J Rheumatol* 2002;31:205-210.
37. Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11:87-93.
38. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, Lee S, Bang D. Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:2025-2035.
39. Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, Doganay S, Bulbul M, Ozerol E, Er H, Ozbek E. Serum leptin concentration is increased in patients with Behcet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147:331-336.
40. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-54.
41. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol* 2004;31:983-988.
42. Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease. *Retina* 2002;22:330-335.
43. Donmez A, Aksu K, Celik HA, Keser G, Cagircan S, Omay SB, Inal V, Aydin HH, Tombuloglu M, Doganavsargil E. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Behcet's disease. *Thromb Res* 2005;115:287-292.
44. Aksu K, Turgan N, Oksel F, Keser G, Ozmen D, Kitapcioglu G, Gumusdis G, Bayindir O, Doganavsargil E. Hyperhomocysteinaemia in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:687-690.
45. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Turkoz Y, Ozerol E, Sahin K, Doganay S. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002;86:653-657.
46. Yesilova Z, Pay S, Oktenli C, Musabak U, Saglam K, Sanisoglu SY, Dagalp K, Erbil MK, Kocar IH. Hyperhomocysteinemia in patients with Behcet's disease: is it due to inflammation or therapy? *Rheumatol Int* 2005;25:423-428.
47. Gül A. Behçet hastalığının immünolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi. Behçet Hastalığı Sayısı* 1997;2:76-79.
48. Özyazgan Y. Behçet hastalığında göz tutulumu. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:24-31.
49. Aktan Ş, İlknur T. Behçet hastalığı mukokutan bulguları. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:15-20.
50. Kalayciyan A, Arzuhal N. Deri ve mukoza belirtileri. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:19-23.
51. Bang D, Hur W, Lee ES, Lee S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behcet's disease. *J Dermatol* 1995;22:926-929.
52. Gürler A. Oral ve genital aftlar. *Aktüel Tıp Dergisi. Behçet Hastalığı Sayısı* 1997;2:87-88.
53. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000;39:358-360.
54. Kanekura T, Kanzaki T. Successful treatment of orogenital ulceration with transdermal nicotine patches. *Br J Dermatol* 1999;141:1140-1141.
55. MC, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behcet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol* 2006;45:554-556.
56. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, Altas K, Yazici H. The pustular skin lesions in Behcet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1450-1452.

57. Azizlerli G. Behçet hastalığında deri bulguları. *Aktüel Tıp Dergisi*. Behçet Hastalığı Sayısı 1997;2:94.
58. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998;37:839-842.
59. Ilknur T, Pabuccuoglu U, Akin C, Lebe B, Gunes AT. Histopathologic and direct immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behçet's disease. *Eur J Dermatol* 2006;16:146-150.
60. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, Gaffney K, Mat C, Yazici H, al Ialaan A, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:968-976.
61. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memisoglu HR, Basaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:521-524.
62. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1074-1076.
63. Erturan I. Neopterin Behçet hastalığında yeni bir aktivasyon göstergesi olabilir mi? Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Isparta, 2005.
64. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-410.
65. Baykal C. Konnektif doku hastalıkları ve Behçet hastalığı. *Dermatoloji Atlası*. 1nd ed. İstanbul: ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret AŞ;2000, p:228-242.
66. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:380-389.
67. Evereklioglu C, İlhan Ö. Okular Behçet Hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:21-25.
68. Lee SK, Lee J. Behçet's disease--a rheumatologic perspective. *Yonsei Med J* 1997;38:395-400.
69. Akar S. Behçet hastalığında eklem tutulumu. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:26-28.
70. Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behçet's disease:relationship between arthritis and these factors.*Clin Rheumatol* 2006;25:524-531.
71. Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M, Celik I, Erman M, Haznedaroglu IC, Kirazli S. Synovial fluid cytokine levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S37-41.
72. Akbaylar H. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Entero-Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:29-32.
73. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:144-154.
74. Housman MH, Ben Ghorbel I, Lamoum M, Khanfir M, Braham A, Haouet S, Sayem N, Lassoued H, Miled M. Esophageal involvement in Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2002;43:457-460.
75. Akdal G. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Nöro-Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:33-35.
76. Serdaroglu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245:197-205.
77. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, and The Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171-2182.
78. Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Akman-Demir G, Serdaroglu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. *J Neurol* 1999;246:113-119.
79. Korkmaz C. Behçet hastalığında damar ve diğer organ tutulumları. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:42-47.
80. Kırımlı Ö, Pabucu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: kardiyovasküler Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:36-39.
81. İtil BO. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: pulmoner Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:40-43.
82. Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* 2001;56:572-578.
83. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Yazici H. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48-51.

84. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I, Yurdakul S, Numan F, Yazici H. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. *Am J Med* 2004;117:867-870.
85. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behcet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:317-337.
86. Sağlam F, Çamsarı T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı:böbrek tutulumuyla Behçet hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:44-46.
87. Ünsal E. Çocukluk çağında Behçet hastalığı. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:47-49.
88. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, Weinberger A. Childhood Behcet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:457-462.
89. Sarica R, Azizlerli G, Kose A, Disci R, Ovul C, Kural Z. Juvenile Behcet's disease among 1784 Turkish Behcet's patients. *Int J Dermatol* 1996;35:109-111.
90. Köse AA. Behçet hastalığının gebelikte seyri. *TÜRKDERM* 2003;37:37-40.
91. Gul U. Pregnancy and Behcet disease. *Arch Dermatol* 2000;136:1063-1064.
92. Hamza M, Elleuch M, Zribi A. Behcet's disease and pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1988;47:350.
93. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behcet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997;36:234-238.
94. Larsson LG, Baum J. Behçet's syndrome in pregnancy and after the delivery. *J Rheumatol* 1987;14:183.
95. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
96. Mijatovic V, Hompes PG, Wouters MG. Familial Mediterranean fever and its implications for fertility and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:171-176.
97. Öztürk MA. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:55-58.
98. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
99. Mat C. Behçet hastalığı tedavisinde yeni yaklaşımlar. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:50-54.
100. Hatemi G, Melikoğlu M. Tedavi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:64-69.
101. Alpsoy E. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtilerinin tedavisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:66-70.
102. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behcet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999;135:529-532.
103. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Kato I. A clinical trial of Azelastine in recurrent aphthous ulceration, with an analysis of its actions on leukocytes. *J Oral Pathol Med* 1994;23:123-129.
104. Hamuryudan V, Yurdakul S, Serdaroglu S, Tuzun Y, Rosenkaimer F, Yazici H. Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behcet's syndrome: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:51-54.
105. Eisen D, Ellis CN. Topical cyclosporine for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1259-1263.
106. Collier PM, Neill SM, Copeman PW. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 1992;126:185-188.
107. Taylor LJ, Walker DM, Bagg J. A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1993;175:125-129.
108. Binnie WH, Curro FA, Khandwala A, Van Inwegan RG. Amlexanox oral paste: a novel treatment that accelerates the healing of aphthous ulcers. *Compend Contin Educ Dent* 1997;18:1116-1124.
109. Bacanlı A, Yerebakan Dicle O, Parmaksizoglu B, Yilmaz E, Alpsoy E. Topical granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:931-935.
110. Alli N, Karakayali G, Kahraman I, Artuz F. Local intralesional therapy with rhGM-CSF for a large genital ulcer in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1997;136:639-640.
111. Davatchi F. New and innovative therapies for Behcet's disease. *J Rheumatol* 2004;7:141-145.
112. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y, Yalcin B, Yazici H, Yurdakul S. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica* 1980;65:399-402.
113. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686-2692.

- 114.Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, Direskeneli H. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behçet's disease. J Oral Pathol Med 2005;34:13-16.
- 115.Turanlı AY, Mengü K, Cantürk T, Koral D. Behçet hastalığında levamizol ve kolşisin tedavisi ile elde edilen sonuçlar. TURKDERM 1991; 25: 103-111.
- 116.Yazici H, Pazarlı H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. N Engl J Med 1990;322:281-285.
- 117.Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. Arch Dermatol 1998;134:1010-1016.
- 118.Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998;128:443-450.
- 119.Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G.Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. Lancet 1989;1:1093-1096.
- 120.Avci O, Gurler N, Gunes AT. Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. J Am Acad Dermatol 1997;36:796-797.
- 121.Liang GC, Chang EM. Pentoxifylline use for Behçet's disease. The result of a survey among rheumatologists in North America. Adv Exp Med Biol 2003;528:591-594.
- 122.Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 2005;32:98-105.
- 123.Goossens PH, Verburg RJ, Breedveld FC. Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factor alpha blocking therapy. Ann Rheum Dis 2001;60:637.
- 124.Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghib AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Dermatol 2002;29:267-279.
- 125.Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M, Mizushima Y. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Drugs R D 2003;4:19-28.
- 126.Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y, Senocak M, Yazici H. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. Arthritis Rheum 1997;40:769-774.
- 127.Arslan Ş, Gökçe-Kutsal Y. Geriatriye yaşam kalitesinin değerlendirimi. Geriatri 1999;2:173-178.
- 128.Soygür H. Şizofreni ve yaşam niteliği. Klinik Psikiyatri 2003;1:9-14.
- 129.Arsantaş D, Metintaş S, Ünsal A, Kalyoncu C. Eskişehir Mahmudiye ilçesi yaşlılarında yaşam kalitesi. Osmangazi Tıp Dergisi 2006;28:81-89.
- 130.Kıvırcık Akdede BB, Alptekin K, Akvardar Y, Kitiş A. Obsesif kompulsif bozuklukta yaşam kalitesi: bilişsel işlevler ve klinik bulgular ile ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi 2005;16:13-19.
- 131.Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. Romatizma 2005;20:55-63.
- 132.Aydemir Ö. Konsültasyon liyezon psikiyatrisi ve yaşam kalitesi. T Klin J Int Med Sci 2006;2:85-88.
- 133.Beşiroğlu L, Ağargün MY. Obsesif kompulsif bozuklukta sağlık yardımı arama davranışı ile ilişkili etmenler: hastalık ile ilişkili ve genel etmenlerin rolü. Türk Psikiyatri Dergisi 2006;17:213-222.
- 134.Akyüz G. Geriatrik hastalarda yaşam kalitesi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52:A57-A59.
- 135.Eser SY, Fidaner H, Fidaner C, Elbi H, Eser E. Yaşam kalitesinin ölçülmesi, WHOQOL-100 ve WHOQOL-Bref. 3P Dergisi 1999;7: 5-13.
- 136.Yıldırım M, Akkaya VB, Tenekeci HÖ. Yüzeysel mantar hastalıklarında yaşam kalitesi. SDÜ Tıp Fak Derg 2004;11:15-17.
- 137.Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide yaşam kalitesi. TÜRKDERM 2003;37:16-23.
- 138.Başak PY. Sık görülen bazı deri hastalıklarının yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması. T Klin Dermatol 2000;10:171-174.
- 139.Bilaç C, Öztürkcan S. Dermatolojide yaşam kalitesi. Sağlıkta Birikim 2006;1:48-58.
- 140.Aydemir EH. Kronik deri hastalıklarında yaşam kalitesi. T Klin J Dermatol 2004;14:4-7.
- 141.Gürel MS, Yanik M, Simsek Z, Kati M, Karaman A. Quality of life instrument for Turkish people with skin diseases. Int J Dermatol 2005;44:933-938.

- 142.Şenol Y, Türkay M. Yaşam kalitesi ölçütlerinde: cevap kayması. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2006;5:382- 389.
- 143.Eşit Üstün M, Karadeniz G. Hemodiyaliz tedavisi gören hastaların yaşam kalitesi ve bilgilendirici hemşirelik yaklaşımının önemi. FSHD 2006;1:33-43.
- 144.Atacanlı MF, Dilbaz N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve depresyon. Klinik Psikiyatri 2001;4:147-153.
145. Özkan S. Genel tıpta psikiyatrik morbidite. İstanbul: Roche 1994, p:17-70.
- 146.Kayahan M, Serbaş G. Dahili ve cerrahi kliniklerde yatan hastalarda anksiyete-depresyon düzeyleri ile stresle başa çıkma tarzları arasındaki ilişki. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2007;8:52-61.
- 147.Beser NG, Öz F. Kemoterapi alan lenfomalı hastaların anksiyete-depresyon düzeyleri ve yaşam kalitesi. C.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2003;7:47-58.
- 148.Yazıcı K, Tot Ş, Yazıcı A, Erdem P, Butarak V, Okyay Y, Şimşek Y. Bedensel hastalığı olan kişiler arasında psikiyatrik yardıma ihtiyacı olanlar tanınabiliyor mu? Klinik Psikiyatri 2003;6:27-31.
- 149.Eren İ, Şahin M, Cüre E, İnanlı İÇ, Tunç ŞE, Küçük A. Ankilozan spondilit hastalarında psikiyatrik belirtilerin yetiyitimi ve yaşam kalitesi ile ilişkileri. NöroPsikiyatri Arşivi 2007;44:1-9
- 150.Eren I, Sahin M, Tunc SE, Cure E, Civi II. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with Behçet's disease. Neurol Psychiatr Brain Res 2006;13:169-174.
- 151.Taner E, Burhanoğlu S, Coşar B, Önder M. Behçet hastalığı olan hastalarda anksiyete ve depresyonun psöriasis hastalarıyla karşılaştırılması
- 152.Koptagel-İlal G, Tuncer O, Enbiyaoglu G, Bayramoglu Z. A psychosomatic investigation of Behçet's disease. Psychother Psychosom 1983;40:263-271.
- 153.Epstein RS, Cummings NA, Sherwood EB, Bergsma DR. Psychiatric aspects of Behçet's syndrome. J Psychosom Res 1970;14:161-172.
- 154.Aslan SH, Soylu MB, Alparslan ZN, Ünal M. Behçet hastalığında psikososyal etkenler ve ruhsal bulgular. Türk Psikiyatri Dergisi 1996;7:215-221.
- 155.Calikoglu E, Onder M, Cosar B, Candansayar S. Depression, anxiety levels and general psychological profile in Behçet's disease. Dermatology 2001;203:238-240.
- 156.Karlıdag R, Unal S, Evereklioglu C, Sipahi B, Er H, Yologlu S. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behçet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:670-675.
- 157.Karlıdağ R, Evereklioglu C, Ünal S, Sipahi B, Er H, Yologlu S. Behçet hastalarında stresli yaşam olayları ve başa çıkma yöntemleri ile hastalık belirtileri arasındaki ilişkinin araştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi 2001;12:203-209.
- 158.Tanriverdi N, Taskintuna, Duru C, Ozdal P, Ortac S, Firat E. Health-related quality of life in Behçet patients with ocular involvement. Jpn J Ophthalmol 2003;47:85-92.
- 159.Blackford S, Finlay AY, Roberts DL. Quality of life in Behçet's syndrome: 335 patients surveyed. Br J Dermatol 1997;13:293.
- 160.Mumcu G, Inanc N, Ergun T, İkiz K, Gunes M, Islek U, Yavuz S, Sur H, Atalay T, Direskeneli H. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behçet's disease. Oral Dis 2006;12:145-151. Erratum in: Oral Dis. 2006;12:356.
- 161.Bodur H, Borman P, Ozdemir Y, Atan C, Kural G. Quality of life and life satisfaction in patients with Behçet's disease: relationship with disease activity. Clin Rheumatol 2006;25:329-333.

Ek 1. Dermatolojik Yaşam Kalite Ölçeği. Aşağıdaki soruları okurken son bir aylık dönemi düşünerek size uyan cevap seçeneğini işaretleyiniz. Eğer soru sizin durumunuzla ilgili değilse (Hiçbir zaman-Asla) seçeneğini işaretleyiniz. Burada belirttiğiniz bilgiler araştırma amaçlıdır. Başka bir amaçla kullanılmayacaktır. Bize yardımcı olduğunuz için teşekkür ederiz.

-
- | | |
|--|--|
| <p>1. Cilt hastalığınızdan dolayı kendinizi rahatsız, sinirli ve stresli hissediyor musunuz?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla
c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> | <p>c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> |
| <p>2. Cilt hastalığınızdan dolayı fiziksel görünümünüzün bozulduğunu düşündüğünüz, aynaya aşırı baktığımız veya bakmaktan kaçındığımız oluyor mu?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla
c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> | <p>7. Cilt hastalığınızdan dolayı insanların sizden uzak durduğunu, el sıkışmak, öpüşmek gibi yakın temasa girmediğinizi düşünüyor musunuz? Bundan dolayı çevrenizdeki insanlardan uzaklaşıyor musunuz?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla
c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> |
| <p>3. Cilt hastalığınız ev işlerinizi yapmanıza engel oluyor, okul/iş hayatınızı olumsuz yönde etkiliyor mu?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla
c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> | <p>8. Cilt hastalığınızdan dolayı cinsel yaşantınız etkileniyor mu?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla
c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> |
| <p>4. Cilt hastalığınızın çevrenizdeki kişiler tarafından sorular sorularak hatırlatılmasından dolayı kendinizi rahatsız hissediyor musunuz?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla
c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> | <p>9. Cilt hastalığınızın düzelmeyeceği veya tekrarlayacağını düşünerek umutsuzluğa kapıldığınız oluyor mu?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla
c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> |
| <p>5. Cilt hastalığınızdan dolayı arkadaşlarınızdan uzak durduğunuz, sosyal ortamlara giremediğiniz oluyor mu?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla
c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> | <p>10. Cilt hastalığınızın tedavisi ile uğraşırken zaman ve para kaybınız olduğunu düşünüyor musunuz?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla
c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> |
| <p>6. Cilt hastalığınızdan dolayı ortaya çıkan (kanama, yara, ağrı, kaşıntı, leke gibi) şikayetleriniz yaşantınızı kısıtlıyor mu?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla</p> | <p>11. Cilt hastalığınızın istediğinizi yemenize, giyinmenize, makyaj yapmanıza, vücudunuzu temizlenize engel oluyor mu?</p> <p>a. Her zaman- daima
b. Sıklıkla- çoğunlukla
c. Ara sıra- bazen
d. Nadiren
e. Hiçbir zaman- asla</p> |

Değerlendirme (0-44): Her zaman-daima=4, Sıklıkla-çoğunlukla=3, Ara sıra-bazen=2, Nadiren=1, Hiçbir zaman-asla=0
Quality of life instrument for Turkish people with skin diseases. Gurel MS, Yanik M, Simsek Z, Kati M, Karaman A. Int J Dermatol 2005;44:933-938.

Ek 2. Beck Depresyon Ölçeği. Sayın katılımcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğinizi en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

0 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum. 1 Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum. 2 Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum. 3 O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.	0 Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum. 1 Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum. 2 Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum. 3 Artık hiç karar veremiyorum.
0 Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim. 1 Gelecek hakkında karamsarım. 2 Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok. 3 Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.	0 Aynada kendime baktığımda bir değişiklik görmüyorum. 1 Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmiş gibi geliyor. 2 Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum. 3 Kendimi çok çirkin buluyorum.
0 Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum. 1 Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum. 2 Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum. 3 Kendimi tümüyle başarısız bir kişi olarak görüyorum.	0 Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum. 1 Birşeyler yapamak için gayret göstermek gerekiyor. 2 Herhangi birşeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamama gerekiyor. 3 Hiçbir şey yapamıyorum.
0 Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum. 1 Eskiden olduğu gibi herşeyden hoşlanmıyorum. 2 Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor. 3 Herşeyden sıkılıyorum.	0 Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum. 1 Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum. 2 Her zamankinden bir-iki saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum. 3 Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
0 Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum. 1 Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum. 2 Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum. 3 Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.	0 Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum. 1 Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum. 2 Yaptığım hemen herşey beni yoruyor. 3 Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
0 Kendimden memnunum. 1 Kendi kendimden pek memnun değilim. 2 Kendime çok kızıyorum. 3 Kendimden nefret ediyorum.	0 İştahım her zamanki gibi 1 İştahım eskisi kadar iyi değil 2 İştahım çok azaldı. 3 Artık hiç iştahım yok.
0 Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum. 1 Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm. 2 Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum. 3 Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.	0 Son zamanlarda kilo vermedim. 1 İki kilodan fazla kilo verdim. 2 Dört kilodan fazla kilo verdim. 3 Altı kilodan fazla kilo verdim.
0 Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok. 1 Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor, fakat yapmıyorum. 2 Kendimi öldürmek isterdim. 3 Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.	0 Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor. 1 Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor. 2 Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyler düşünmek zorlaşıyor. 3 Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
0 Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor. 1 Zaman zaman içimden ağlamak geliyor. 2 Çoğu zaman ağlıyorum. 3 Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.	0 Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme farketmedim. 1 Cinsel konularda eskisinden daha az ilgiliyim. 2 Cinsel konularda şimdi çok daha az ilgiliyim. 3 Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
0 Şimdi her zaman olduğumdan sinirli değilim. 1 Eskisine kıyasla daha kolay kızıyorum. 2 Şimdi hep sinirliyim. 3 Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.	0 Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor. 1 Cezalandırılabileceğimi seziyorum. 2 Cezalandırılmayı bekliyorum. 3 Cezalandırıldığımı hissediyorum.
0 Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim. 1 Başkaları ile eskisinden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum. 2 Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybettim. 3 Hiç kimseyle görüşüp, konuşmak istemiyorum.	

Ek 3. Beck Anksiyete Ölçeği. Sayın katılımcı, Aşağıda insanların kaygılı yada endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandaki uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz. Her maddeyi yanıtlayınız.

	Hiç 0	Hafif 1	Orta 2	Ciddi 3
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak / ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme korkusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olamayan)				

Ek (Tablo) 4. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cins, Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Sıra	Hasta Grubu					Kontrol Grubu		
	Yaş	Cins	Klinik Bulgular	PR	Hastalık Aktivasyonu	Tedavi	Yaş	Cins
1	34	E	ENBL	-	---	Klş	47	K
2	43	E	OA	-	---	Klş	30	K
3	16	K	OA, GÜ	-	Aktif	Klş +KS	28	K
4	16	K	OA, GÜ	-	Aktif	Klş + KS	24	K
5	38	E	OA, GÜ	-	Aktif	Klş	29	K
6	32	K	OA	-	---	Klş	22	K
7	46	E	OA	-	---	Klş	16	K
8	34	K	OA, ENBL, PPL, GİS	-	Aktif	Klş	21	K
9	38	E	OA, GÜ, Artrit	+	Aktif	Klş	16	K
10	50	E	PPL, Üveit	-	Aktif	---	17	K
11	41	K	OA, GÜ, ENBL, PPL	-	Aktif	Klş	28	K
12	33	E	OA, ENBL, PPL, Dm	-	Aktif	Klş	25	K
13	43	K	OA, GÜ, ENBL	-	Aktif	Klş +Ste	36	K
14	56	E	OA	-	---	Klş	43	K
15	34	E	OA, PPL	-	Aktif	Klş + KS	33	K
16	26	K	OA, ENBL	+	Aktif	---	38	K
17	22	E	OA, PPL, Üveit	+	Aktif	---	38	K
18	42	E	OA, GÜ, ENBL, PPL	-	Aktif	Klş	28	K
19	42	K	OA, GÜ	-	Aktif	---	47	K
20	20	E	OA, GÜ	-	Aktif	Klş	46	K
21	29	E	OA, Dm	-	Aktif	---	21	K
22	25	K	OA, GÜ, ENBL, Üveit	-	Aktif	Klş + KS	30	K
23	27	K	OA, GÜ, ENBL	+	Aktif	---	37	K
24	33	K	OA, GÜ	-	Aktif	Klş	49	K
25	24	E	OA, GÜ	-	Aktif	Klş	50	K
26	32	K	---	-	---	Klş	42	K
27	17	K	---	-	---	---	43	K
28	65	E	---	-	---	Klş + KS	49	K
29	40	E	---	-	---	---	62	K
30	30	E	OA, Üveit	+	Aktif	Klş	58	K
31	41	K	OA	-	---	Klş	31	K
32	35	E	Artrit	-	---	Klş	53	K
33	59	E	---	-	---	Klş	34	K
34	42	E	OA, Üveit, Dm	-	Aktif	Klş	35	K
35	43	K	Üveit	-	---	Klş	46	K
36	46	K	---	-	---	---	38	K
37	32	K	---	-	---	Klş	59	K
38	47	K	OA	-	---	Klş	32	K
39	22	E	---	-	---	Klş	43	K
40	36	K	OA	-	---	Klş	27	K
41	47	E	---	-	---	Klş	31	E
42	28	E	OA	-	---	---	27	E
43	37	K	---	-	---	Klş	33	E
44	35	E	OA, PPL	+	Aktif	Klş	58	E
45	42	K	---	-	---	Klş	45	E
46	46	K	OA	-	---	Klş	49	E
47	58	E	OA	-	---	Klş	25	E
48	44	K	OA	-	---	Klş	22	E
49	58	K	OA	-	---	---	28	E
50	47	K	OA, GÜ	-	Aktif	Klş	28	E
51	47	E	GÜ, Artrit	+	Aktif	Klş	32	E
52	37	K	---	-	---	Klş + KS	43	E
53	47	K	OA, Artrit	+	Aktif	Klş	42	E

Ek (Tablo) 4 Devamı. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cins, Hasta Grubunun Klinik Özellikleri

Sıra	Yaş	Cins	Hasta Grubu			Kontrol Grubu		
			Klinik Bulgular	PR	Hastalık Aktivasyonu	Tedavi	Yaş	Cins
54	43	K	GÜ	-	---	Klş	34	E
55	44	E	OA, GÜ	-	Aktif	Klş + KS	33	E
56	38	E	OA, Üveit	+	Aktif	Klş	58	E
57	49	E	---	-	---	Klş	47	E
58	25	K	---	-	---	Klş	37	E
59	26	K	PPL, GİS	+	Aktif	Klş	32	E
60	40	K	---	-	---	Klş	60	E
61	21	K	PPL, Üveit	-	Aktif	---	38	E
62	59	E	---	-	---	Klş	63	E
63	28	K	OA, GÜ, ENBL, PPL, Üveit	+	Aktif	---	49	E
64	33	E	---	-	---	---	34	E
65	41	K	ENBL, Artrit	-	Aktif	Klş	55	E
66	46	K	---	-	---	Klş	42	E
67	37	E	OA, ENBL	-	Aktif	Klş	46	E
68	56	E	OA, PPL	-	Aktif	---	32	E
69	33	K	OA, GÜ, ENBL	-	Aktif	Klş	44	E
70	50	K	---	-	---	Klş + KS		
71	20	K	OA	-	---	Klş		
72	60	E	OA, Dm	-	Aktif	Klş		

OA: Oral aft, GÜ: Genital ülser, ENBL: Eritema nodozum benzeri lezyonlar, PPL: Papülopüstüler lezyonlar, GİS: GİS tutulumu, Dm: Damar tutulumu, PR: Paterji reaksiyonu, Klş: kolşisin, KS: Oral kortikosteroid

Ek (Tablo) 5. Tüm Behçet Hastalarının DYKÖ Alt Alan ve Toplam Puanları

Sıra	Sosyal Yaşam	Duygusal Yaşam	Günlük Aktiviteler	Semptomlar	Kognitif İşlevler	Cinsel Yaşam	DYKÖ Toplamı
1	0	0	6	4	0	4	14
2	0	2	0	0	0	0	2
3	0	0	1	0	4	0	5
4	1	4	1	1	3	0	10
5	0	8	3	3	0	2	16
6	1	5	4	2	3	2	17
7	0	1	0	1	1	0	3
8	7	4	7	4	4	4	30
9	0	4	2	2	2	1	11
10	0	2	1	1	3	0	7
11	5	7	7	3	4	3	29
12	2	1	3	3	4	1	14
13	5	11	7	3	8	4	38
14	3	3	6	3	2	3	20
15	0	2	1	0	4	1	8
16	0	2	3	2	2	0	9
17	1	5	2	2	2	0	12
18	4	6	6	3	4	3	26
19	0	3	0	4	2	0	9
20	1	10	6	4	5	3	29
21	0	4	4	1	6	0	15
22	2	10	1	0	4	0	17
23	0	2	4	2	0	3	11
24	0	6	7	4	4	4	25
25	0	7	2	2	5	0	16
26	0	1	0	0	1	0	2
27	0	3	6	1	2	1	13
28	0	0	0	0	0	0	0
29	4	5	8	3	6	4	30
30	3	6	1	0	0	0	10
31	0	3	1	0	5	0	9
32	0	3	1	2	2	2	10
33	0	4	7	3	4	0	18
34	0	2	0	0	0	0	2
35	0	0	0	0	0	0	0
36	1	2	0	0	1	0	4
37	0	2	0	2	8	3	15
38	0	0	0	0	3	0	3
39	0	1	2	0	1	0	4
40	0	2	6	2	2	2	14
41	0	1	1	0	0	2	4
42	1	3	3	1	1	0	9
43	0	8	4	2	6	0	20
44	0	5	1	1	2	1	10
45	0	2	2	3	1	0	8
46	0	0	0	1	0	1	2
47	0	0	0	2	0	0	2
48	0	5	2	2	8	3	20
49	3	5	0	0	0	2	10
50	2	2	5	2	2	1	14
51	4	8	6	3	5	2	28
52	1	3	3	2	7	4	20
53	0	7	8	0	4	0	19
54	0	0	3	2	0	2	7

Ek (Tablo) Devamı 5. Tüm Behçet Hastalarının DYKÖ Alt Alan ve Toplam Puanları

Sıra	Sosyal Yaşam	Duygusal Yaşam	Günlük Aktiviteler	Semptomlar	Kognitif İşlevler	Cinsel Yaşam	DYKÖ Toplamı
55	0	8	6	4	7	4	29
56	0	7	2	4	6	3	22
57	0	0	0	0	0	0	0
58	1	5	0	0	4	0	10
59	0	4	6	2	3	4	19
60	0	2	0	1	2	0	5
61	0	3	6	3	2	0	14
62	0	1	0	0	0	1	2
63	0	6	3	3	7	4	23
64	0	0	0	0	1	0	1
65	0	5	4	4	5	1	19
66	0	3	1	0	3	0	7
67	2	2	6	3	3	1	17
68	0	2	5	2	0	2	11
69	0	3	6	3	2	2	16
70	0	0	0	0	0	0	0
71	1	5	4	0	5	0	15
72	0	4	6	3	1	2	16

Ek (Tablo) 6. Tüm Behçet Hastalarının ve Kontrol Grubunun BDÖ ve BAÖ puanları

Sıra	Tüm Behçet Hastaları		Kontrol Grubu	
	BDÖ	BAÖ	BDÖ	BAÖ
1	0	0	2	3
2	4	3	0	0
3	2	2	24	30
4	1	3	11	8
5	3	4	2	5
6	11	7	16	35
7	3	2	11	14
8	46	40	9	7
9	20	21	7	8
10	4	8	9	9
11	20	14	2	0
12	2	3	0	0
13	9	9	5	11
14	1	1	5	3
15	1	2	0	4
16	10	13	0	4
17	2	2	0	0
18	14	9	11	2
19	7	16	18	13
20	12	6	12	5
21	3	1	6	8
22	19	18	0	0
23	8	20	0	7
24	14	14	1	8
25	0	7	2	24
26	3	10	10	11
27	11	12	1	13
28	4	4	0	0
29	33	34	4	3
30	13	12	0	1
31	8	13	11	45
32	5	6	20	28
33	2	4	0	6
34	2	9	1	13
35	3	5	2	11
36	4	2	0	2
37	13	25	0	0
38	0	0	0	13
39	3	3	11	25
40	18	54	4	5
41	4	9	13	32
42	4	4	0	1
43	11	48	8	12
44	9	4	4	4
45	11	21	5	8
46	7	4	6	10
47	1	4	4	8
48	2	1	2	2
49	3	23	5	6
50	10	21	0	0
51	23	31	4	3
52	26	48	0	0
53	24	22	39	56
54	4	10	5	0

Ek (Tablo 6) Devamı. Tüm Behçet Hastalarının ve Kontrol Grubunun BDÖ ve BAÖ puanları

Sıra	Tüm Behçet Hastaları		Kontrol Grubu	
	BDÖ	BAÖ	BDÖ	BAÖ
55	23	39	5	5
56	12	17	15	12
57	22	18	4	12
58	8	8	0	0
59	1	13	0	0
60	14	21	0	1
61	0	11	6	7
62	6	9	3	4
63	23	33	0	0
64	2	7	0	0
65	18	9	1	8
66	17	15	4	2
67	6	10	7	4
68	5	4	0	6
69	3	5	0	2
70	2	9		
71	6	9		
72	5	4		