

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BEHÇET HASTALARI VE SAĞLIKLI BİREYLERDE TÜBERKÜLİN DERİ
TESTİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nurşad ÇİFCİ ASLAN

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Kocaeli-2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BEHÇET HASTALARI VE SAĞLIKLI BİREYLERDE TÜBERKÜLİN DERİ
TESTİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Nurşad ÇİFCİ ASLAN

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Tez danışmanı: Doç. Dr. Dilek Bayramgürler
Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Rebiay Kıran

Etik Kurul Onayı
30.01.2007, İAEK-2/13

Kocaeli-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimim ve tezimin hazırlanmasına hiçbir fedakarlıktan çekinmeyip büyük katkıları olan Doç. Dr. Dilek Bayramgürler'e, bana her zaman destek olan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Nilgün Bilen, Prof. Dr. Rebiay Kıran ve Yrd. Doç. Dr. Aysun Şıkar Aktürk'e;

Tezimin yürütülmesi sırasında bana çok destek olan çalışma arkadaşım Dr. Songul Bulca'ya; diğer çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Evren Demirsoy, Uzm. Dr. Kamile Demirci, Dr. Tuba Dizdar, Dr. Mine Gökdemir, Dr. Selin Tecimer, Dr. Burcu Öztürk, Dr. Nurşah Doğan, Dr. Selma Salman, poliklinik hemşiresi Hülya Pekdemir'e ve birlikte çalıştığım tüm hemşire arkadaşlarıma;

Uzmanlık eğitimim boyunca yaptığım rotasyonlarım sırasında bilgilerinden yararlanma olanağı bulduğum Enfeksiyon Hastalıkları, İç hastalıkları ve Patoloji Anabilim Dalı'ndaki öğretim üyesi tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma; tezimin istatistiki değerlendirmesini yapılmasında bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Cavit Işık Yavuz'a;

Bana her konuda olduğu gibi tezimin hazırlanması konusunda da destek olan Göğüs Hastalıkları uzmanı Dr. Meryem Bakır'a ve tüberkülin deri testlerinin yapılması ve değerlendirilmesi konusunda bana destek olan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın diğer tüm asistanlarına;

Eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen anneme, babama ve kız kardeşime; yakın arkadaşım ve meslektaşım Dr. Ayten Yazıcı'ya;

Tezimin hazırlanışı sırasında bana her konuda destek olan eşim Dr. Levent Aslan'a ve minicik kızım Berra'ya teşekkür ederim.

Dr. Nurşad Çifci Aslan

DİZİNLER BÖLÜMÜ

I- İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	I
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Behçet hastalığı.....	3
2.1.1. Behçet hastalığının tanımı ve epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Behçet hastalığının klinik özellikleri.....	4
2.1.2.1. Mukozal bulgular.....	5
2.1.2.1.1. Oral ülserler.....	5
2.1.2.1.2.Genital ülserler.....	6
2.1.2.1.3.Gastrointestinal sistem mukozası ülserleri.....	6
2.1.2.2. Deri bulguları.....	7
2.1.2.2.1. Eritema nodozum benzeri lezyonlar.....	7
2.1.2.2.2. Akneiform papülopüstüler lezyonlar.....	7
2.1.2.2.3. Yüzeysel tromboflebit.....	7
2.1.2.2.4. Paterji fenomeni.....	8
2.1.2.2.5. Ekstragenital ülser.....	9
2.1.2.2.6. Diğer vaskülitik deri belirtileri.....	9
2.1.2.3. Göz bulguları.....	9
2.1.2.4. Muskuloskeletal sistem bulguları.....	10
2.1.2.5. Nörolojik tutulum.....	10
2.1.2.6. Kardiyovasküler sistem bulguları.....	10
2.1.2.7.Gastrointestinal sistem bulguları.....	11
2.1.2.8. Pulmoner sistem bulguları.....	11
2.1.2.9. Renal tutulum.....	11
2.1.2.10. Diğer klinik bulgular.....	12
2.1.3. Behçet hastalığının tanısı.....	13
2.1.4. Behçet hastalığının etyopatogenezi.....	14

2.1.4.1. Genetik özellikler.....	14
2.1.4.2. Mikrobiyal etkenler.....	14
2.1.4.3. Isı şoku proteinleri.....	15
2.1.4.4. Hücresel immünite.....	16
2.1.4.5. Humoral immünite.....	16
2.1.4.6. Otoantikorlar.....	17
2.1.4.7. Endotel hücreleri, nötrofiller ve oksidatif hasar.....	17
2.1.4.8. Diğerleri.....	18
2.1.5. Behçet hastalığının histopatolojisi.....	19
2.1.6. Behçet hastalığının tedavisi.....	20
2.1.6.1. Topikal tedavi.....	20
2.1.6.2. Sistemik tedavi.....	20
2.1.6.2.1. Kortikosteroidler.....	20
2.1.6.2.2. Kolşisin.....	20
2.1.6.2.3. Azatiopürin.....	20
2.1.6.2.4. Siklosporin A.....	21
2.1.6.2.5. Biyolojik ajanlar.....	21
2.1.6.2.6. Diğer.....	21
2.1.6.3. Cerrahi tedavi.....	21
2.2. Tüberkülin deri testi.....	22
2.2.1. Tüberkülin deri testinin tanımı.....	22
2.2.2. Tüberkülin deri testinin oluşum mekanizması.....	23
2.2.3. Tüberkülin deri testinin değerlendirilmesi.....	25
2.3. Behçet hastalığı ve tüberkülin deri testi ilişkisi.....	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Gereç.....	30
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri.....	30
3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri.....	30
3.2. Yöntem.....	31
3.3. İstatiksel değerlendirme.....	31
4. BULGULAR.....	33
4.1. Behçet hastaları ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması.....	33
4.2. Behçet hastalarına ait PPD değerleri.....	33

4.3. Kontrol grubuna ait PPD değerleri.....	35
4.4. Behçet hastalarının paterji testi sonuçları.....	36
4.5. Behçet hastaları ile kontrol grubuna ait PPD sonuçlarının karşılaştırılması....	36
5.TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	44
7. ÖZET.....	45
8.SUMMARY.....	47
9. KAYNAKLAR.....	49
II- KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
III- ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
IV- TABLOLAR DİZİNİ.....	VII

II- KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	: Anti kardiyolipin antikor
ADA	: Adenozin deaminaz
AECA	: Anti endotel hücre antikor
ANCA	: Anti nötrofil sitoplazmik antikor
α	: Alfa
BCG	: Basille Calmette-Guerin
β	: Beta
BH	: Behçet hastalığı
δ	: Delta
eNOS	: Endotel nitrik oksit sentetaz
γ	: Gamma
GIS	: Gastrointestinal Sistem
GTA	: Geç tip aşırı duyarlılık
HAI	: Hücre aracılı immünite
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HSV	: Herpes simpleks virüs
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü
ICAM	: İntrasellüler adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmüoglobulin
IL	: İnterlökin
IŞP	: Isı şoku proteinleri
KIR	: Killer inhibitör reseptör
KOÜ	: Kocaeli Üniversitesi
LFA	: Lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen
MEFV	: Akdeniz ateşi (Mediterranean Fever)
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
MICA	: Majör histokompatibilite antijen kompleks sınıf 1 ilişkili
mm	: Milimetre
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NO	: Nitrik oksit
PAN	: Poliarteritis nodoza

PMNL.....: Polimorf nüveli lökosit
PPD.....: Pürifiye protein derivesi
RAS.....: Rekürren aftöz stomatit
SLE.....: Sistemik lupus eritematozus
SOD.....: Süperoksit dismutaz
SPSS.....: Statistical Package for Social Science
SS.....: Solunum sistemi
T. C.: Türkiye Cumhuriyeti
TCR.....: T hücre reseptörü
TDT.....: Tüberkülin deri testi
TNF.....: Tümör nekroz faktör
VCAM.....: Vasküler hücre adezyon molekülü
vWF.....: von Willebrand faktör

IV-TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı tanı kriterleri.....	13
Tablo 2 : Behçet hastalığının tedavisi.....	22
Tablo 3 : Ülkemizde tüberkülin deri testi reaksiyonunu değerlendirme kriterleri....	26
Tablo 4 : Tüberkülin deri testi yanıtını azaltan faktörler.....	27
Tablo 5 : Behçet hastaları ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması.....	33
Tablo 6 : Behçet hastalarının demografik özellikleri, klinik özellikleri ve intradermal test sonuçları.....	34
Tablo 7 : Kontrol grubunun demografik özellikleri ve PPD değerleri.....	35
Tablo 8 : Behçet hastaları ve kontrol grubunun PPD değerlerinin karşılaştırılması..	36

III- ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Behçet hastalığı immünopatogenezi.....	19
Şekil 2: Ondokuz numaralı Behçet hastasında 15mm olarak ölçölen PPD pozitifliği ve paterji testi negatifliği.....	37
Şekil 3: Onyeddi numaralı Behçet hastasında 18mm olarak ölçölen PPD pozitifliği ve paterji testi negatifliği.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) etiyolojisi ve patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen tekrarlayan oral ülser, genital ülser ve oküler inflamasyonun yanında deri, eklem, merkezi sinir sistemi (MSS), solunum sistemi (SS) ve gastrointestinal sistem (GIS) tutulumu ile karakterize, kronik inflamatuvar bir vaskülitir (1-8). Türkiye ve Japonya başta olmak üzere Akdeniz ülkeleri hastalığın en sık görüldüğü ülkelerdir (1, 7, 9).

BH'nın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte başta immünolojik fonksiyon bozuklukları olmak üzere genetik özellikler, virüsler ve bakteriler gibi mikrobiyal etkenler, stres proteinleri, otoantikolar, endotel hücreleri, nötrofiller, oksidatif hasar gibi faktörlerin etyopatogenezi de rol oynadığı düşünülmektedir (10-12). Farklı çalışmalarda genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli antijenlere karşı duyarlılık artışı bildirilmiş ve özellikle hücreli immünitinin aktivasyonu üzerinde durulmuştur (10-12). Son yıllarda BH'da anormal T hücre yanıtları ile ilgili kanıtlar elde edilmiş ve sağlıklı kontrollere göre dolaşımda ve etkilenen dokudaki gamma-delta ($\gamma\delta$) T hücrelerinde artış olduğu bildirilmiştir (8, 10-12). Bu hücrelerden salınan Th1 ağırlıklı sitokinlerin etkisiyle de nötrofil hiperaktivitesinin gelişebileceği ileri sürülmüştür (8, 10).

BH'da deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda tedavide genellikle kolşisin kullanılırken, diğer sistem tutulumu olan hastalarda sistemik steroidler ve azatiopürin, siklosporin, siklofosfamid gibi immünespresif ajanlar tedavide önemli yer tutmaktadırlar (13-15).

Ülkemizde ve diğer gelişmekte olan dünya ülkelerinde tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı sık karşılaşılan ciddi sağlık problemlerindedir (16). Özellikle günümüzde sıkça kullanılan immünespresif ajanlarla tedavi planlanan hastalarda tüberküloz enfeksiyonunun taranması ve olmadığına kanıtlanması gerekmektedir. Tüberküloz enfeksiyonu tanısı için standart bir tanı yöntemi olmamakla beraber, pürifiye protein derivesi (PPD) testi enfeksiyonun belirlenmesinde en yaygın kullanılan testtir (17,18). Tüberkülin deri testi (TDT)'nin oluşumunda Th1 tipi sitokinlerin görev aldığı hücre aracılı immünite (HAI) ve geç

tip aşırı duyarlılık (GTA) reaksiyonu rol oynamaktadır (19). Patogenezinde HAI'nin aktivasyonunun rol oynadığı BH'da TDT cevabında, normal bireylerle karşılaştırıldığında değişiklikler olabileceğini, eğer böyle bir değişiklik varsa da, bu durumun immunsupresif tedavi planlanacak ve takipleri yapılacak hastalarda önemli olabileceğini düşünerek Behçet hastalarının intradermal bir test olan PPD'ye karşı yanıtlarını araştırmayı amaçladık. Diğer yandan BH'nda sıkça rastlanan bir bulgu olan üveit, sarkoidoz ve SLE gibi bazı sistemik hastalıkların seyri esnasında da görülebilir (20). BH'na bağlı üveit tedavisi diğer hastalıklardan farklı olup tedavi edilmediği takdirde körlükle sonuçlanabildiğinden BH'nın diğer hastalıklardan ayırt edilmesi önemlidir. Sarkoidoz ve SLE'de intradermal testlere karşı hiporeaktivite izlenmektedir (20). Bu çalışmada bir diğer amacımız da BH'da; bir intradermal test olan PPD'ye karşı elde edilecek yanıtların SLE, sarkoidoz gibi hastalıklardan ayırımında kullanılıp kullanılmayacağını araştırmasıydı. Konuyla ilgili yaptığımız literatür taramasında ise; 1982 yılına ait Japonya'dan yapılmış bir çalışma olduğunu ve bu çalışma sonucunda Behçet hastalarında TDT yanıtının anlamlı olarak yüksek saptandığını gördük (20). Ancak bununla ilgili ülkemizden yapılmış bir çalışma olmadığını gördük.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. BEHÇET HASTALIĞININ TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

BH, ilk olarak 1937 yılında Profesör Doktor Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyonlar, üveit veya hipopiyonlu iridosiklit ve bunlara eşlik edebilen deri lezyonları ile tanınır. MSS, SS, GIS ve eklem tutulumu da izlenebilir. BH patogenezi açısından bakıldığında farklı büyüklük ve lokalizasyonlardaki damarları etkileyen bir vaskülitir (1-6).

Başlangıç çoğunlukla 3. dekatta olup hastalık en sık 20-40 yaşları arasında ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde ortalama başlangıç yaşı 27.8 olarak bildirilmiştir (21). Çocuklarda klinik bulguların en sık 7-13 yaş arasında ortaya çıktığı gösterilmiştir (7, 21).

Hastalığın her iki cinsi de etkilediği bilinmekle birlikte çeşitli coğrafik dağılımlara göre erkek ve kadınların etkilenme oranları değişmektedir. İlk çalışmalarda ülkemizde erkeklerin daha sık etkilendiği bildirilmiş olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranının neredeyse birbirine eşit olacak şekilde değiştiği bildirilmiştir (13). Bununla birlikte Kore, Singapur, İsrail gibi ülkelerde kadınların; İspanya, İsraili Araplar, İngiltere, Japonya, Ürdün, İran, Hindistan, Lübnan ve Kuveyt’de erkeklerin daha sık etkilendiği düşünülmektedir (7).

BH tüm dünyada görülebilmekle birlikte Akdeniz’den Japonya’ya kadar tüm ülkeleri kapsayan ve İpek Yolu Ülkeleri olarak adlandırılan ülkelerde daha siktir (1, 5- 7, 9). En sık 80-370/100.000 görülme sıklığıyla Türkiye’de görülürken en az 1/300.000 görülme sıklığıyla Amerika Birleşik Devletleri’nde görüldüğü bildirilmiştir (7, 9, 22).

Hastalık aynı ailede birden fazla kişiyi etkileyebilir. Ailesel olgular daha çok Türkiye ve Japonya’da bildirilmiş olup (21, 23) aile hikayesi pozitifliği Türkiye ve Ortadoğu ülkelerinde ortalama % 8-34, Japon hastalarda % 2-3 olarak bildirilmiştir (21). Çocukluk çağı olgularının ailesel olma ihtimali daha yüksektir (7, 9, 21, 23).

2.1.2. BEHÇET HASTALIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

BH; klinik bulguları çok geniş bir yelpazede yer alan ve önceden tahmin edilemeyen alevlenme ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Değişik organ sistemlerini tutabilmekle beraber genellikle başlangıçta deriye ve mukozalara ait bulgularla kendini gösterip tanı konulan bir hastalıktır.

Oral ülserler, genital ülserler, deri belirtileri, göz belirtileri ve eklem bulguları hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde en sık saptanan semptomlardır. BH’nda görülebilecek klinik bulguların sıklığı şöyle bildirilmiştir (6, 22, 24, 25);

- Oral ülserler (%96-100)
- Genital ülserler (%65-90)
- Akneiform papülopüstüler lezyonlar (%40-50)
- Eritema nodozum benzeri lezyonlar (%25-80)
- Paterji testi pozitifliği (%10-50)
- Göz tutulumu (%35-70)
- Artrit (%30-80)
- Nörolojik tutulum (%2.2-44)
- Gastrointestinal tutulum (%5-60)
- Vasküler tutulum (%5-30)
- Pulmoner tutulum (%1-8)

Hastalığın en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada oral ülserler olarak bildirilmiş olmasına rağmen bazen diğer deri bulguları da başlangıç semptomu olabilir. Klinik bulguların görülme sıklığı ve şiddeti çeşitli etkenlere göre değişiklikler gösterir. Coğrafik, etnik ve genetik faktörler kişiler arası farklılık

yaratabileceği gibi fiziksel ve duygusal stres, gebelik gibi durumlar da aynı kişide farklı klinik bulgulara neden olabilmektedir.

2.1.2.1. Mukozal bulgular

Mukozal tutulum başlıca oral ve genital ülserler şeklinde ortaya çıkarken nadiren gastrointestinal sistemde ortaya çıkan ülserler şeklinde de görülebilir. Oral ve genital ülserler tanıda anahtar rol oynamaları açısından önemlidir (1).

2.1.2.1.1. Oral ülserler

Behçet hastalarının %96-100'ünde tekrarlayan oral ülserler en sık görülen başlangıç semptomudur (4, 7, 13). Genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi ağız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine yerleşirler. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Ülser gelişmeden önce o bölgede hassasiyet ve nodül gelişimi söz konusu olabilir. Oval-yuvarlak şekilli ülserlerin tabanı gri-sarı renkli olup kenarları ödemli ve eritemli halo ile çevrilidir. Ağrı en önemli semptomdur ve bazen beslenme bozukluğuna neden olabilir.

BH'nda görülen oral ülserler; oluşum sıklığı, şiddeti, prognozu, boyutları ve süresi açısından rekürren aftöz stomatit (RAS)'den çok farklı değildirler. Aynı anda sayıca 6'dan fazla ülser oluşumunun, ülserlerin yumuşak damak ve orofarenksde yerleşiminin, ortaya çıkan ülserlerin çeşitli boyut ve lokalizasyonlarda olmasının ve daha sık tekrarlamasının BH lehine yorumlanabileceği bildirilmiştir (4, 13).

BH'nda görülebilecek oral ülserler makroskopik görünümüne göre majör, minör ve herpetiform olmak üzere 3 sınıfa ayrılmaktadır (4, 7).

Minör ülserler: En sık görülen tiptir. Çapları 1cm'den küçük olup 1-2 haftada skarsız iyileşen lezyonlardır. Sayıları oldukça değişken olabilir.

Majör ülserler: Genellikle az sayıda, 1cm'den büyük, daha derin, ağrılı, iyileşmesi 10-30 günü bulan ve sonuçta skar bırakarak iyileşen lezyonlardır.

Herpetiform ülserler: Daha nadir görülen, sayıları 10-100 arasında değişen, 1-2mm çaplı, sarımsı, birleşme eğiliminde lezyonlardır (4, 13). İyileşirken skar bırakabilirler (13).

BH'nda daha çok minör aftöz ülserlerin görüldüğünü bildiren yayınlar olduğu gibi majör tip ülserlerin daha sık görüldüğünü bildiren yazarlar da vardır (7).

2.1.2.1.2. Genital ülserler

Mukozal ülserler genital yerleşimli de olabilirler ve Behçet hastalarının %65-90'ında görülürler. Genital ülserler BH'nın oral ülserlerden sonra ikinci önemli semptomudur ancak nadiren başlangıç lezyonu olabilirler.

Morfolojik olarak oral ülserlere benzemekle birlikte skar bırakarak iyileşmeleri kuraldır. Oral ülserlere göre daha az sıklıkla tekrarlarlar. Papül veya püstül şeklinde başlayıp sonradan ülser halini alan lezyonlar zemini sarı fibrin materyalle kaplı, keskin sınırlı, kenarları ödemli ve ağrılı lezyonlar şeklinde görülürler. Erkeklerde daha çok skrotum, penis, inguinal bölge ve pubis yerleşimli olup kadınlarda vulva, labia major ve minör, serviks ve vajina yerleşimlidirler (4, 7, 13).

2.1.2.1.3. Gastrointestinal sistem mukozası ülserleri

Mukozal ülserler ince bağırsak, mide, anüs ve kolonda bulunabilir ve buldukları alana göre klinik olarak peptik ülser, ülseratif kolit ve Crohn hastalığını taklit edebilir (1).

2.1.2.2. Deri bulguları

Deri belirtileri hastalığın tanısında son derece önemlidir. Hastaların %80'inde deri tutulumuna rastlanmaktadır. BH'nda görülebilecek deri bulguları (4, 13):

- Eritema nodozum benzeri lezyonlar
- Akneiform papülopüstüler lezyonlar
- Yüzeysel tromboflebit
- Paterji fenomeni
- Ekstragenital ülserler
- Diğer; piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, eritema multiforme.

2.1.2.2.1. Eritema nodozum benzeri lezyonlar: Hastaların ortalama %25-80'inde görüldüğü bildirilen, kadınlarda daha sık görülen bir klinik bulgudur. Özellikle bacaklar ve ayak bilek çevresinde görülmekle birlikte üst ekstremiteler, boyun, yüz ve kalçalarda da görülebilir (7, 13). Klinik olarak genellikle nökslerle seyreden, birden fazla sayıda, subkutan yerleşimli, lokal ısı artışı gösteren, eritemli-lividi renkli, ağrılı, ülserleşmeyen, ortalama 2-3 hafta içerisinde iyileşen ve sonrasında pigmentasyon bırakabilen lezyonlardır. Klinik olarak eritema nodozumdan ayırt edilemezler (13).

2.1.2.2.2. Akneiform papülopüstüler lezyonlar: Steril follikülitlerdir ve eritemli papül olarak başlayıp 24-48 saat içinde çevresi eritemli püstül haline gelirler. Olguların %40-50'sinde bulunduğu bildirilmiştir. Papülopüstüler lezyonların foliküler yerleşim göstermemesi, özellikle gövde ve ekstremitelerde lokalize olması ve histopatolojik bulgular akne vulgarisden ayırımında önemlidir (13).

2.1.2.2.3. Yüzeysel tromboflebit: En sık gözlenen venöz damar tutulum şeklidir. Hastaların ortalama %15-78'inde geliştiği bildirilmiştir. Klinik olarak eritemli, hassas, üzerlerinde ısı artışı bulunan subkutan nodüller şeklinde ortaya çıkıp 2-3 hafta içerisinde ülserleşmeden, yerlerinde pigmentasyon ya da skuam bırakarak iyileşirler. Klinik olarak eritema nodozuma benzemekle birlikte lineer yerleşimli ve migratuar olmaları eritema nodozumdan ayırt edilmelerinde önemlidir. Erkek hastalarda daha sık olduğu bildirilmektedir (13).

2.1.2.2.4. Paterji fenomeni: Minör travma sonrası derinin nonspesifik hiperreaktivitesi sonucu oluşur. İşlem sırasında 20 numaralı steril bir iğne ucuyla hastaların önkol fleksör yüzünde deri en az 2 noktadan pikür yapılarak delinir.

Reaksiyonun oluşabilmesi için iğnenin dermise inebilecek derinlikte ve 45 derecelik açı ile uygulanması gerekmektedir. Pozitif reaksiyon durumunda test yapılan bölgede 24-48 saat sonra eritemli halo ile çevrili papül veya püstül oluşur. Papül veya püstül ilk 24 saat içinde belirmeye başlayıp 48 saatte maksimum boyuta ulaşır ve 4-5 günde geriler (13). Paterji fenomeninin başlangıcında tetik çekici olay nötrofil hiperkemotaksisi olup reaksiyonunun tamamlanmasından aktive T lenfositler sorumludur (10, 13, 26).

BH'nda paterji testi sıklıkla pozitiftir (1, 7). Bu testin pozitifliği coğrafik farklılıklar da göstermektedir. Türkiye, Japonya ve diğer Akdeniz ülkelerinde paterji testi pozitifliği %60-80 iken, Avrupa, Amerika ve İngiltere'de ise çok düşük oranda görüldüğü bildirilmektedir (7, 13).

Paterji testinin değerlendirilmesini etkileyen pek çok faktör vardır. Bu reaksiyon aynı hastada döneme göre değişiklikler gösterebileceği gibi sonuçlar testi değerlendiren kişilere göre de değişebilir. İğnenin kalınlığı, iğne ucunun sivriliği, batırılma açısı, testin değerlendirilme süresi test sonucunu etkileyen faktörlerdir (7). Paterji pozitifliği ayrıca hastalığın aktif dönemde olup olmamasına göre değişir; genellikle ataklar sırasında pozitifken remisyon dönemlerinde negatif olabilir (7, 13).

Bunlarla birlikte paterji testi BH için spesifik bir bulgu olmayıp sağlıklı bireylerde ve diğer bazı inflamatuvar deri hastalıklarında da pozitif olabilir (7, 13). Paterji testi, piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, eritema elevatum diutinum, romatoid artrit, RAS, iridosiklit, idiyopatik eritema nodozum, herpes genitalis ve Behçet hastalarının sağlıklı aile yakınlarında da pozitif olarak saptanabilir. Bütün bunlardan dolayı bu test BH için %100 spesifik bir test değildir. Ancak yüksek derecede spesifik olduğundan hastalığın tanı kriterleri arasında yer almaktadır (7, 13).

2.1.2.2.5. Ekstragenital ülserler: Hastaların ortalama %3'ünde görülür. Klinik olarak aftöz lezyonlara benzerler, tekrarlayan ataklar gösterir ve skar bırakarak iyileşirler. Bacaklar, aksilla, meme üzerleri, ayaklarda interdijital bölgeler, inguinal bölge ve boyunda görülebilirler (4, 7, 13). Ekstragenital ülserlerin daha çok çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir (13).

2.1.2.2.6. Diğer vaskülitik deri belirtileri: Sweet sendromu, piyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve abseler BH'nın diğer deri belirtileri arasında yer almaktadır (13).

2.1.2.3. Göz bulguları

BH'nın seyri sırasında göz tutulum oranı ortalama %35-70'dir ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Genel olarak inflamatuvar göz hastalığı, oral aft oluşumundan en az 3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (7). Nadiren göz tutulumu ilk bulgu olabilmektedir (1, 7). BH'nın seyri sırasında görülebilecek göz bulguları; panüveit, anterior üveit veya posterior üveit şeklinde görülebilecek üveit, hipopiyon, retinal vaskülit, konjunktivit ve episklerit olabilir (1, 7).

Göz tutulumu nökslerle seyreder ve ataklar genellikle 2-4 hafta kadar sürer. Hastaların yakınması bulanık görme, şiddetli ağrı veya görme kaybı şeklinde olabilir (7). Ağrı ve fotofobi anterior üveite, görme bulanıklığı vitröz opasiteye, görme kaybı ise retinal vaskülitte bağlı gelişmektedir. Genellikle erkek hastalarda prognoz daha kötüdür (1, 7). Oküler tutulum eğer tedavi edilmezse 5 yıl içinde görme kaybına neden olabildiğinden önemli bir morbidite nedenidir (7).

2.1.2.4. Muskuloskeletal sistem bulguları

Eklem tutulumu artralji şeklinde olabileceği gibi başlıca artrit şeklinde kendini göstermektedir. Hastaların %50'sinde eroziv olmayan, deformite bırakmayan, seronegatif artrit görülmektedir (7). En sık monoartrit şeklinde tutulum olurken asimetrik poliartrit de görülebilir. Diz, dirsek, el ve ayak bileği en sık tutulan eklemlerdir (1, 7).

2.1.2.5. Nörolojik tutulum

BH'nda nörolojik tutulum oranı %2,2-44 arasında değişir (6, 7, 24). Nörolojik belirtiler hastalığın başlangıcından ortalama 5 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (24). Öncelikle SSS'i tutulmakla birlikte periferik sinir tutulumu da olabilir (7, 24, 26). Nörolojik tutulum primer olarak nöral parankimal lezyon şeklinde olabileceği gibi majör vasküler tutulumla ikincil de gelişebilir (26).

Baş ağrısı en sık görülen bulgudur ve hastaların yaklaşık yarısında görülür. Ayrıca kafa içi basınç artışı, meningo-ensefalit, konvülsiyon, epileptik nöbetler, genellikle unilateral olan hemiparezi, sfinkter disfonksiyonu, kranial sinir tutulumu, psikiyatrik bozukluklar ve ekstrapiramidal bulgular izlenebilir (4, 6-8).

2.1.2.6. Kardiyovasküler sistem bulguları

BH çeşitli boyutlarda arter ve venlerin tutulduğu sistemik bir vaskülit olup hastaların % 9-25'inde vasküler tutulum izlenir (7). Hastalığın patolojisinden küçük damar vaskülitini sorumlu olmakla birlikte klinikte büyük damar tutulumu da görülebilir (1, 7).

Venöz tutulum arteryel tutulumla göre daha sıktır. Yüzeysel ve derin ven trombozları, emboli atakları olabilir. Venöz trombozların Behçet hastalarının %7-33'ünde görüldüğü ve derin ven trombozlarının daha çok erkeklerde ve paterji pozitifliği ile beraber olduğu bildirilmiştir (26). Deri bulguları içerisinde yer alan tekrarlayan yüzeysel tromboflebit tablosunun klinik olarak hafif seyirli olduğu ve pulmoner emboliye neden olmadığı bildirilmiştir. Trombozlar superior ve inferior vena kava, dural sinüs, femoral, subklavian, kommon iliak, hepatik ve büyük safen venede de görülebilir (1, 7).

Arteryel tutulum daha az sıklıkla görülmekle birlikte daha fazla morbiditeye neden olur. Sırasıyla en sık pulmoner, femoral, popliteal, subklavian, karotid arterler etkilenebilir (7, 26).

Behçet hastalarında kardiyak tutulum nadir olmakla birlikte miyokard infarktüsü, perikardit, endokardit, kapak hastalıkları ve proksimal aort dilatasyonu gelişen olgular bildirilmiştir (7).

2.1.2.7. Gastrointestinal sistem bulguları

Etkilenme oranı coğrafik farklılıklar gösterir ki en sık Japon, en az Suudi Arabistan, Ürdün ve Türk kökenli hastalarda bildirilmiştir (7). Gastrointestinal sistem tutulumu, en sık ileoçekal bölgede mukozal ülserler şeklindedir (7). Bu ülserlerin lokalizasyonlarına göre disfaji, karın ağrısı, diyare, intestinal perforasyon, perianal fistül gibi belirtiler görülebilir (7).

2.1.2.8. Pulmoner sistem bulguları

İntratorasik tutulum nadirdir; literatürde bildirilmiş 200 civarı pulmoner tutulum olgusu bulunmaktadır. Pulmoner emboli ve pulmoner arter anevrizmasına bağlı hemoptizi, vaskülitte bağlı tekrarlayan pnömoni, plevral efüzyon, pulmoner fibrozis, obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon görülebilir (1, 22).

2.1.2.9. Renal tutulum

BH sistemik bir vaskülit olmasına rağmen böbrek tutulumu karakteristik değildir ve BH'ndaki böbrek tutulumu glomerulonefrit, amiloidoz, vasküler tutulum, interstisyel nefrit veya tedavide kullanılan ilaçlara bağlı komplikasyonlar şeklinde olabilir (7, 27). Böbrek tutulum sıklığı %0-55 arasında değişmektedir ki bu kadar farklı tutulum oranlarının, bulguların asemptomatik olmasına ve gözden kaçmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (7).

2.1.2.10. Diğer klinik bulgular

BH'nda ayrıca, periodental hastalık, tekrarlayan epididimoorşit, pankreatit, fazla terleme, bölgesel lenfadenopati gibi klinik bulgular da gelişebilir. Epididimit şiddetli BH'nın bulgusu olup multiorgan tutulumu ile ilişkilidir ve hastaların %5-10'unda görüldüğü bildirilmektedir (7).

2.1.3. BEHÇET HASTALIĞININ TANISI

Kabul edilmiş spesifik bir tanısal laboratuvar testi veya histolojik bulguları olmayan BH'nda tanı, Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun 1990'da kabul edilen tanı kriterleri esas alınarak konulur (4, 6, 7). Bu kriterler Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet hastalığı tanı kriterleri (6, 7)

Tekrarlayan oral ülserler	Doktor veya hasta tarafından gözlenen, 1 yılda en az 3 kez tekrarlayan minör, majör veya herpetiform aftlar
Tekrarlayan genital ülserler	Doktor veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya skatris
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre veya doktorun saptadığı retinal vaskülit
Deri lezyonları	Doktor veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum, doktorun saptadığı psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya steroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	24-48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması

Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için tekrarlayan oral ülserlere ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin bulunması gereklidir.

Hastalığa spesifik laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte hafif derecede kronik hastalık anemisi, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein'de artma gibi nonspesifik bulgular da tespit edilebilir (28). Teşhis için kullanılan bir başka araç ise insan lökosit antijeni (HLA) kan tipidir. Bazı HLA tipleri Behçet hastalarında daha sık görülmektedir. Bu tipler HLA-B5 ve HLA-B51'dir (8, 10, 11).

2.1.4. BEHÇET HASTALIĞININ ETYOPATOGENEZİ

Hastalığın etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte aşağıdaki etkenlerin suçlu olduğu düşünülmektedir (11);

- Genetik özellikler
- Mikrobiyal etkenler (virüsler, bakteriler)
- Isı şoku proteinleri
- Hücresel immünite
- Humoral immünite
- Otoantikorlar
- Endotel hücreleri, nötrofiller, oksidatif hasar
- Diğerleri: Hormonlar, pıhtılaşma faktörleri

2.1.4.1. Genetik özellikler

BH'nda güçlü bir genetik yatkınlık olduğu düşünülmektedir. HLA-B genleri, tümör nekroz faktör (TNF) geni, major histokompatibilite antijen kompleks sınıf I ilişkili (MICA) geni, interlökin (IL)-1 genleri, Faktör 5 geni, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM)-1 geni, killer inhibitör reseptör (KIR) geni, endotel nitrikoksit sentetaz (eNOS) geni, ailesel Akdeniz ateşi (MEFV) geni patogeneizde rol oynadığı düşünülen genlerdir (10).

HLA-B5 ve özellikle onun bir alt grubu olan HLA-B51'in BH patogenezinde rol aldığı bildirilmiştir (9-11). HLA-B51 pozitifliği göz ve SSS tutulumu olanlarda daha yüksektir. HLA-B12 mukokutanöz form, HLA-B5 ve DR7 oküler form, HLA-B27 eklem tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (11, 29). Son yıllarda MICA gen HLA-Cw1602 genlerin hastalığın oluşumunda ilişkili olduğu savunulmuştur (11).

2.1.4.2. Mikrobiyal etkenler

BH etiolojisinde viral antijenlerin rolü olabileceği ilk kez Profesör Doktor Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüştür (11). Günümüze kadar BH etyopatogenezinde sorumlu olabileceği öne sürülen ajanlar; herpes virüsler (tip1, 2,

6) streptokoklar (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus salivarius*), *Helicobacter pylori*, *Borelia burgdorferi*, Parvovirus B19 ve Hepatit A, B, C, E virüsleridir. Hastalarda anti Herpes simpleks virüs (HSV) antikorları normal kontrollere göre artmış oranda saptanmakta ve HSV spesifik immün kompleksler artmış bulunmaktadır (10, 11). BH'nda HSV'nin direkt olarak hastalığı oluşturmadığı HAI'yi etkilediği düşünülmektedir (11). Behçet hastalarının lenfositlerinin streptokokal antijenlerle inokülasyonu sonucu interferon (IFN)- γ , IL-1, IL-6, IL-8 gibi polimorf nüveli lökosit (PMNL) aktive edici faktörleri salgıladığı gösterilmiştir. Behçet hastalarında streptokoklar veya hücre duvarlarından hazırlanan preparatla yapılan deri testinde 48. saatte şiddetli pozitiflik saptanmış, test sonrası kısa dönemde göz, mukokütanöz ve eklem yakınmalarında artış olduğu bildirilmiştir (11). Ayrıca *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'un BH'nda lenfositleri aktive ederek IFN- γ ve IL-6 salgılanmasına neden olduğu ve Behçet hastalarının T lenfositlerinin stafilokok süperantijenlerinin daha düşük dozlarına yanıt verdiği bildirilmiştir (10).

2.1.4.3. Isı şoku proteinleri

Stres ya da ısı şoku proteinleri (İŞP) enfeksiyon, hipoksi, travma, ilaç toksisitesi gibi stres durumlarında üretilen ve hücre içi proteinleri denatüre olmaktan koruyan, immün reaktif proteinlerdir. BH etyopatogenezinde sorumlu olduğu düşünülen dört farklı tip streptokokun da İŞP 65 kd içerdiği gösterilmiştir. İnsan mitokondrial İŞP 60 kd'nin streptokokal İŞP 65 kd ile arasında büyük bir yapısal benzerlik ve buna bağlı antijenik çapraz reaksiyon vardır. Bu yapısal benzerlik *Mycobacterium tuberculosis*'de bulunan İŞP 65 için de geçerlidir (10, 11, 30, 31, 33).

Bu bulgu Behçet hastalarında başlangıçta İŞP 65 kd'ye karşı gelişen immün yanıtın zaman içinde kendi İŞP 60 kd'ye yönelebileceğini ve otoimmün mekanizmayı başlatarak BH'ndaki patolojik değişikliklere yol açabileceğini düşündürmektedir. BH patogenezinde rol oynadığı düşünülen diğer İŞP'leri İŞP 70 kd ve alfa-beta ($\alpha\beta$) kristalindir (10, 11).

2.1.4.4. Hücresel İmmünite

BH ile ilgili yapılan çalışmalarda çok sayıda immünolojik bozukluk bildirilmiş olmakla birlikte özellikle HAI'nin aktivasyonu üzerinde durulmaktadır. BH'da T hücrelerinin virüsler, bakteriler, süperantijenler ve otoantijenler gibi çeşitli antijenler tarafından uyarılmaya duyarlı oldukları düşünülmektedir (10). Çok sayıda proinflamatuvar sitokin, kemokin, ve özellikle T hepler 1 tipindeki sitokinlerin hastalık aktivitesi ile alakalı olduğu gösterilmiştir. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-8, IL-12 ve IL-18 BH'nda yükselmiş olarak bulunmuştur (11, 12). T hepler 2 sitokinlerinden sadece IL-10 yüksek olarak saptanmış, ancak bu inhibitör sitokinin yüksekliğinin daha ciddi inflamatuvar reaksiyon oluşumunu engellemek için olduğu düşünülmüştür (11, 12). BH'nda CD4+/CD8+ T hücresi oranı düşük olarak saptanmıştır. Bu durum esas olarak CD4 hücrelerde azalma ve buna reaktif CD8 hücrelerinde artış ile yorumlanmıştır (12). BH'nda saptanan diğer bir bulgu da dolaşımda CD4+ ve CD8+ hücrelerinin büyük bir kısmının T hücre reseptörü (TCR) $\gamma\delta$ reseptörü taşıdığıdır. TCR $\gamma\delta$ pozitif T hücreler sadece dolaşımda değil ayrıca oral aflarda, bronkoalveolar lavajda, serebrospinal sıvıda da artmış bulunmaktadır (11).

2.1.4.5. Hümorale İmmünite

Behçet hastalarında genellikle immünglobulin (Ig) düzeyinde poliklonal artış saptanmakta kompleman düzeyleri ise normal kalmaktadır. BH'nda gelişen antikorlar anti HSV antikor ve streptokokal antijenlere karşı gelişen antikorlar dışında nonspesifiktir. Behçet hastalarında saptanan poliklonal B hücre aktivasyonunun, supresör T hücre disfonksiyonu veya B hücre aktivasyonunun IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Behçet hastalarının %44-60'ında IgG, IgA, IgM tipinde immün kompleksler bulunmaktadır. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu oluşan immün komplekslerin ise nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmektedir (11). Klinikte oral ve genital lezyonların ön planda olması etyopatogenezde IgA'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Serum IgA düzeyi yüksek bulunurken tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur. Lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vücuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülebilir. Doğal öldürücü hücrelerle yapılan çalışmalarda,

dolaşımında doğal öldürücü hücre sayısının arttığı ancak fonksiyonlarında belirgin azalma olduğu görülmektedir (11).

2.1.4.6. Otoantikörler

Primer vaskülitlerde anti fosfolipid antikörler, anti nötrofil sitoplazmik antikör (ANCA)'lar ve anti endotel hücre antikör (AECA)'lar üç önemli otoantikör olarak düşünülmektedir. BH'nda gözlenen arteriyel ve venöz trombüslerin ve nörolojik tutulumun anti fosfolipid antikörleri ile açıklanabileceği düşüncesiyle yapılan çalışmalarda; Behçet hastalarında saptanan anti kardiyolipin antikör (ACA)'un IgM tipinde olduğu ve trombotik olaylarla korelasyon göstermediği bildirilmiştir (11). ANCA pozitifliğinin ise Behçet hastalarında nadir olup patogeneizde rol oynamadığına inanılmaktadır (11). AECA Behçet hastalarında %17-%50 arasında pozitifdir. AECA bulunan hastalarda %80, AECA bulunmayanlarda %33 oranında aktif hastalık olduğu bildirilmiştir (11). Ayrıca AECA ile birlikte endotelde intrasellüler adezyon molekülü (ICAM)-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) -1 ekspresyonunda da artış gösterilmiştir (11).

2.1.4.7. Endotel Hücreleri, Nötrofiller ve Oksidatif Hasar

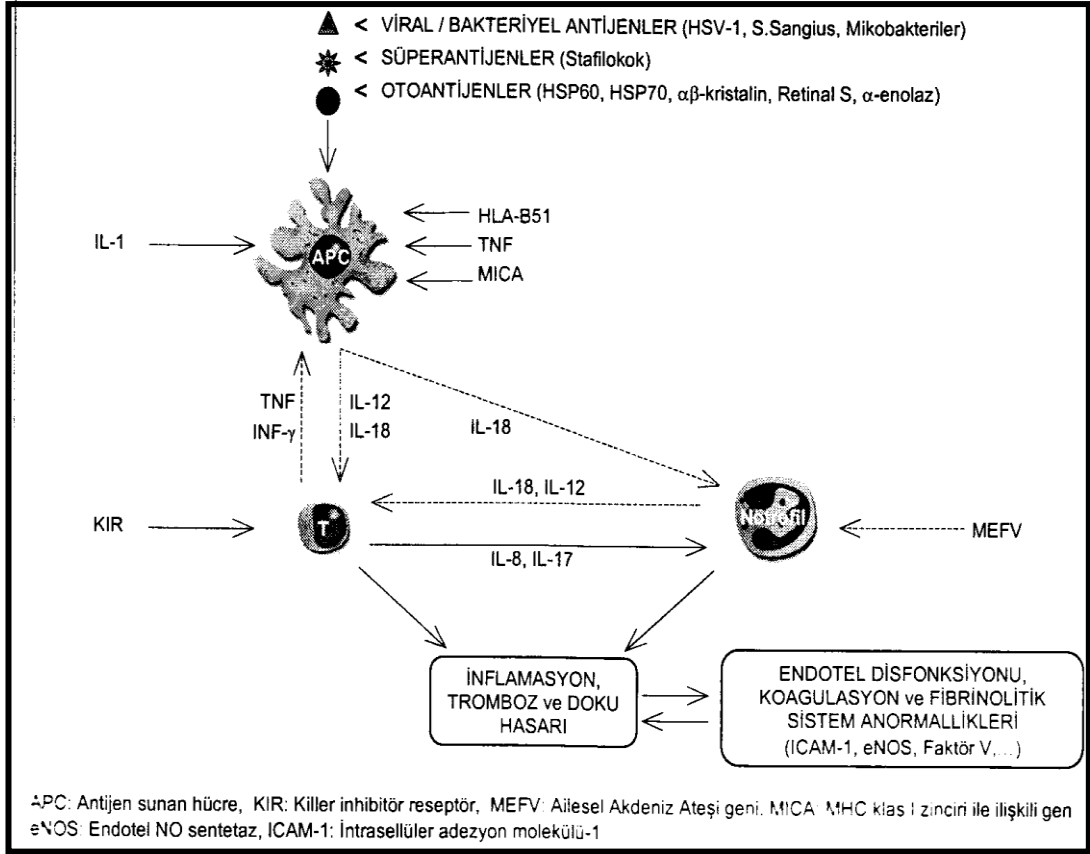
BH'nda damar duvarındaki hasarın oluşumunda serbest oksijen radikalleri suçlanmaktadır. Behçet hastalarında oksidatif stresin artmasına bağlı olarak süperoksitler, adenozin deaminaz (ADA) ve hidrojen peroksit düzeylerinde artış, anti oksidatif fonksiyonlarda azalmaya bağlı olarak süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz düzeylerinde ise azalma bildirilmiştir (11). Behçet hastalarında PMNL hücre fonksiyonlarında, enzimatik aktivitede, kemotaksiste, fagositozda ve süperoksit salınımında normale göre artış bildirilmiştir. Mononükleer hücrelerde, T ve B lenfositlerde ise SOD düzeyinin normale göre azaldığı, oksijen radikallerinin yeteri kadar ortadan kaldırılamadığı ve bu nedenle doku hasarının geliştiği düşünülmektedir (11). Bunlarla beraber antioksidan vitaminlerden A, C, E ve β -karotenin Behçet hastalarında azalmış olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır. Antioksidan sistemin kofaktörü olan selenyum, demir, manganez ve çinko gibi elementlerin serum düzeylerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (11). Nötrofillerin

endotele adezyonu incelendiğinde Behçet hastalarında nötrofillerde lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen (LFA)-1 (CD11aCD18+) ekspresyonunda ve endotelde ICAM-1 ekspresyonunda, ayrıca trombosit-lökosit selektinde artış saptanmıştır (11). Endotoksinler ve IFN- γ gibi sitokin salınımına paralel olarak arttığı düşünülen nitrik oksit (NO)'in Behçet hastalarının serum, eritrositler ve sinoviyal sıvılarında arttığı gösterilmiştir (11).

2.1.4.8. Diğerleri

Vasküler tutulum BH'nın önemli bir özelliği olup venöz sistem tutulumu ve tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden farklılık gösterir (10). Behçet hastalarında tromboz oluşumunu artıran trombin-antitrombin III kompleksi, plazmin-antiplazmin kompleksi, trombomodulin ve protrombin düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Yine Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonları da artmış olarak bulunmuştur. Behçet hastalarında trombotik olaylarda etkili olduğu düşünülen fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol, trigliserid değerleri yükselmiş; antitrombin III ve protein S, protein C düzeyleri azalmış olarak bulunmuştur (10, 11). Ayrıca Behçet hastalarında hiperhomosisteinemi ve trombotik olaylarla olan pozitif ilişkisi üzerinde durulmaktadır (10, 11).

Özet olarak BH'nın etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli antijenler tarafından tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıtı bağlı olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir (8, 10, 11). Şekil 1'de Behçet hastalığının immünopatogenezini şematik olarak özetlenmektedir.



Şekil 1: Behçet hastalığı immünopatogenezi (10)

2.1.5. BEHÇET HASTALIĞININ HİSTOPATOLOJİSİ

BH'nın kutanöz lezyonlarında primer histopatolojik bulgu vaskülit ve trombozdur. Erken lezyonların histopatolojisi lökositoklastik vaskülit ve nötrofilik infiltrasyonla karakterizedir. Nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstravazasyonu, postkapiller venüllerde fibrinoid nekrozun görüldüğü lökositoklastik vaskülit veya daha az oranda nötrofilik vasküler reaksiyon görülebilir ki burada fibrinoid nekroz, nükleer ürünler ve eritrosit ekstravazasyonu yoktur. Kronik lezyonlarda ise lenfositik perivaskülit izlenir. Deri lezyonlarının histopatolojisinde nötrofilik vasküler reaksiyonun daha belirgin olduğu yönünde bir fikir birlikteliği vardır (13).

2.1.6. BEHÇET HASTALIĞININ TEDAVİSİ

BH'nın etiyolojisi tam olarak bilinmediğinden hastalığa özgü bir tedavi rejimi yoktur. Semptomları kontrol ve tedavi etmeye yönelik kullanılan topikal ve sistemik çeşitli ilaçlar bulunmaktadır. Tedavide amaç geri dönüşümsüz organ hasarını önlemektir.

2.1.6.1. Topikal tedavi

Topikal veya intralezyoner kortikosteroidler, antimikrobiyal ajanlar, sukralfat, antiinflamatuvar preparatlar, anestezipler, gümüş nitrat ve Burrow solüsyonu gibi topikal ajanlar başta oral ve genital ülserler olmak üzere bazı deri lezyonlarının semptomatik tedavisinde kullanılabilir. Üveit gibi göz inflamasyonu durumlarında da kortikosteroidler ve topikal miyotikler birlikte kullanılmaktadır (14, 15, 32).

2.1.6.2. Sistemik tedavi

2.1.6.2.1. Kortikosteroidler: Özellikle deri ve mukoza lezyonları, üveit ve nörolojik tutulumda etkilidirler. Yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanılmamaları ve hastalığın gelişebilecek ataklarını ve sekellerini önleyememeleri dezavantajlarıdır. (14, 15, 32).

2.1.6.2.2. Kolşisin: En sık kullanılan ilaçtır. Nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etki gösterir. Mukokutanöz bulguların ve artrit sıklık ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Oligoazospermi, amenore, dismonore, bulantı, kusma, ishal, halsizlik ve saç kaybı gibi yan etkileri bulunmaktadır (14, 15, 32).

2.1.6.2.3. Azatiopürin: Hümorale ve hücresele immüniteyi baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. Oral ülser, genital ülser, artrit, göz belirtileri ve tromboflebit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Göz yakınmalarının oluşumunu engelleme özelliğine sahiptir. Sterilite, miyelotoksite, immünsupresyon, fırsatçı infeksiyonlar ve karaciğer hastalığı gibi yan etkiler bildirilmiştir (14, 15, 32).

2.1.6.2.4. Siklosporin A: T lenfositleri inhibe ederek etki eder. Özellikle gözde üveit ataklarının sayısı ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir. Deri ve mukoza belirtilerinde de belirgin bir iyileşmeye yol açar; ancak ilaç kesildiğinde hastalığın tekrarlaması, böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hirsutismus, gingival hiperplazi ve nörotoksisite gibi yan etkiler nedeniyle dikkatle kullanılması gerekmektedir (14, 15, 32).

2.1.6.2.5. Biyolojik ajanlar: TNF- α antagonistleri gibi biyolojik ajanlar şiddetli ve geleneksel immünespresif tedavilere dirençli ya da bu tedavileri tolere edemeyen Behçet hastalarında tedaviye eklenebilir. Etanersept, adalimumab ve infliksimab BH'nın tedavisinde denenmiş ve etkili bulunmuş biyolojik ajanlardır (14, 15, 32).

2.1.6.2.6. Diğer: Dapson, levamizol, INF- α 2a, siklofosfamid, talidomid, metotreksat, takrolimus, çinko sülfat, pentoksifilin, warfarin, aspirin, penisilin, minosiklin, sulfasalazin ve nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar BH'nın semptomatik tedavisinde kullanılabilir diğer ilaçlardır (14, 15, 32).

2.1.6.3. Cerrahi tedavi

Gastrointestinal perforasyon, enterokutanöz fistüller, arteriyel anevrizmalar, büyük damarlarda tromboz, kardiyak tutulum gibi ağır klinik tablolar cerrahi tedavi gerektirebilecek durumlardır (15, 32).

Klinik bulgulara göre uygulanabilecek tedavi ajanları Tablo 2'de özetlenmiştir

Tablo 2: Behçet hastalığının tedavisi (15, 34)

Klinik	Tedavi
Deri ve mukoza tutulumu	Kolşisin, azatiopürin, siklosporin, dapson, talidomid, interferon
Eklem tutulumu	Kolşisin, antiinflamatuvar ilaçlar, sulfasalazin, kortikosteroid, azatiopürin, interferon, TNF- α antagonistleri
Göz tutulumu	Topikal kortikosteroid, sistemik kortikosteroid, siklosporin, azatiopürin, TNF- α antagonisti, interferon
Gastrointestinal tutulum	Sulfasalazin, kortikosteroid, TNF- α antagonistleri, cerrahi tedavi
Büyük damar ve nörolojik tutulum	Sistemik kortikosteroid, azatiopürin, TNF- α antagonistleri, cerrahi tedavi

2.2. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ

2.2.1. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİNİN TANIMI

Ülkemizde ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı halen sık karşılaşılan ciddi sağlık problemlerindedir (15). Toplumdaki tüberküloz hastalarının saptanması ve etkin biçimde tedavi edilmesi tüberkülozla savaşta en önemli ilkedir. Tüberküloz enfeksiyonunun belirlenmesinde standart bir tanı yöntemi bulunmamakla beraber PPD testi en yaygın kullanılan testtir. Ancak PPD testinin pozitifliğinin tüberküloz hastalığı tanısı konulmasında yeterli olmadığı düşünülmektedir. Çünkü PPD testi doğru uygulanması ve değerlendirilmesi durumunda bile yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verebilmektedir (16-18). Ayrıca tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ve Bacille Calmette-Guerin (BCG) aşısının rutin uygulandığı ülkemiz gibi toplumlarda testin tüberküloz lehine yorumlanması yanlış olabilir. Buna karşın klinik bulgular, radyolojik bulgular ve temas öyküsü gibi parametreler ile birlikte yorumlandığında PPD testi tüberküloz tanısı için hala anlamlı bir yere sahiptir (16-18).

TDT tüberküloz enfeksiyonunu gösteren deri testlerinin genel ismidir. Bu testler tüberküloz basili ile enfekte olan kişilerde basilin belirli antijenik

bileşenlerinin GTA duyarlılık yapması temeline dayanır. Bu nedenle kişinin tüberküloz basili ile enfekte olduğunu göstermekle birlikte doğrudan hastalık tanısı koydurmaz. TDT için en sık kullanılan antijen PPD'dir. PPD solüsyonu, tüberküloz basili kültüründen protein presipitatlarının filtrasyonu ile elde edilir. Elde edilen protein presipitatlarına "tüberkülinler" denir. Solüsyonda ayrıca bazı polisakkarit ve lipidler de bulunur (35). Solüsyon ışık ve ısıya dayanıksız olduğundan karanlıkta bulundurulmalı ve buzdolabında +2 ila +8 °C'de saklanmalı ancak donmamasına özen gösterilmelidir (35).

TDT uygulamasında Mantoux yöntemi kullanılır. PPD solüsyonuyla sol önkolun 2/3 üst iç kısmına, mümkün olduğunca kılsız ve venlerden uzak bir bölgeye yapılmalıdır. Solüsyondan 0.1 ml (5 tüberkülin ünitesi) insülin enjektörüyle (27 numaralı iğne) deri içine (intrakutan) verilmelidir. Enjeksiyon yapılırken iğnenin kesik ucunun yukarı gelmesine özen gösterilmelidir. Enjeksiyondan sonra test deri içine yapıldıysa 6-10 mm'lik beyaz renkli bir kabarıklık oluşur (17, 18, 35).

2.2.2. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİNİN OLUŞUM MEKANİZMASI

Primer tüberküloz enfeksiyonunun başlangıcında konakta karmaşık bir yanıt ortaya çıkar. *Mycobacterium tuberculosis* hücre içi bir patojendir ve buna karşı polimorfonükleer lökositlerden çok makrofajları ve lenfosit serisini içeren immünolojik yanıtlar ortaya çıkar. Diğer adi bakteri patojenlerine karşı savunmada merkezi rol alan hümmoral immün cevabın ve antikor yanıtlarının tüberküloza karşı korunmada rolü ihmal edilebilir düzeydedir (19).

Vücuda tüberküloz basili girdiğinde ilk olarak makrofaj tarafından fagosite edilir. Fagositoz sonrasında HAI ve GTA gelişimine yol açan bazı olaylar başlar:

- Makrofaj TNF- α serbestleştirir; bu otokrin aktiviteyle makrofajın kendi kendini uyarmasına neden olur.
- Makrofajlar IL-1 ve IL-12 sitokinlerini serbestleştirir; bunlar CD4 ve CD8 $\alpha\beta$ T lenfositleri ve $\gamma\delta$ T lenfositleri uyarır ve olay yerine çeker.

- Makrofajlar aynı zamanda kanda bulunan çeşitli hücrelerin yerel endotele tutunmasına neden olan çeşitli kemokinler serbestleştirir; sonra bu hücreler enfeksiyon yerine göç eder.

Mikobakteri proteinleri peptit antijenlerine parçalanırlar, bunlar iki farklı şekilde makrofaj hücre zarına taşınırlar ve T lenfositlere sunulurlar. Eğer antijenler fagozomların içinde kalırlarsa majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf II biyosentezi olur ve antijen bunun aracılığıyla hücre zarına taşınır. Böylece antijenler CD4+ T lenfositlere sunulurlar. Eğer antijenler fagozomlardan makrofaj hücre içine kaçarlarsa MHC sınıf I biyosentezi olur ve bununla hücre zarına taşınırlar. Bu durumda antijenler CD8+ T lenfositlere sunulurlar (19).

Antijen sunumundan sonra T hücreleri, IL-2 serbestleştirmek üzere uyarılırlar. IL-2 hem kendisinin otokrin uyararı hem de diğer T hücrelerinin olay yerine çekilmeleri, çoğalmaları ve aktivasyonu için bir uyarıcı olarak işlev görür (19).

Aktifleşen T hücreleri IFN- γ serbestleştirir, bu makrofajları daha da aktifleştirir. Aktifleşmiş makrofajlar hücre içi mikobakteri çoğalmasını inhibe etmede daha yetkin hale gelirler. Bu arada hızlı basil çoğalmasına izin veren yetersiz makrofajlar yıkılır, mikobakterileri daha yetkin fagositlerce yutulması için serbestleştirir. Makrofajların aktivasyonu tüberkülostatik veya tüberkülosidal etkiyi başlattığı gibi tüberküloproteinlere karşı gelişen GTA gibi değişik morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel değişiklikleri de başlatır (19).

PPD testi yapıldıktan sonra da tüberküloproteinlere karşı geç tip hücresel yanıtın tetiği çekilmiş olur. Tüberküloz basiliyle daha önceden karşılaşan kişilerde bellek T hücreleri oluşmuştur. Bu bellek hücreleri PPD solüsyonunun enjekte edilmesiyle ortama gelir ve lenfokin salgılamaya başlarlar. Vazodilatasyon, ödem, fibrin birikimi ve diğer inflamatuvar hücrelerin toplanmasına bağlı olarak test bölgesinde endurasyon oluşur. Reaksiyon ortalama 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. İlk 24 saatte ortaya çıkan ve kendini deride kızarıklık olarak gösteren reaksiyonlar aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak algılanmalı, geç tip yanıtla karıştırılmamalıdır (35).

2.2.3. TÜBERKÜLİN DERİ TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

PPD testi ideal olarak 48-72 saatte değerlendirilmelidir ve değerlendirme sırasında test bölgesindeki eritem değil endürasyon incelenmelidir. Eğer bu süre içinde ölçülemediyse 96 saate kadar ölçüm yapılabilir. Endürasyon varlığı inspeksiyon ve palpasyonla saptanabilirse de kalem ucuyla endürasyonun sınırlarının belirlenmesi daha duyarlı bir yöntemdir. Kalem deriye 45 derece açıyla test yapılan bölgeye doğru ilerletilir. Endürasyon sınırına gelindiğinde kalem ucu deriye takılır. Bu nokta endürasyon sınırı olarak kabul edilir. Test çevresinde bu işlem tekrarlanır. Şeffaf bir cetvelle kalemin takıldığı noktalar ölçülerek TDT sonucu milimetre (mm) cinsinden rapor edilir. Endürasyonun dikey ve yatay çaplarının rapor edilmesi önerilmektedir. Endürasyon oluşmadıysa "negatif" yerine " sıfır mm" olarak belirtilmesi daha doğrudur. Test yerinde bül, vezikül gibi klinik olarak önemli olmayan lezyonlar oluşabilir. PPD testinin değerlendirilmesinde bugün kabul edilen kriterler Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı tarafından belirlenmiştir. Değerlendirme kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir (35).

Tablo 3: Ülkemizde tüberkülin deri testi reaksiyonunu değerlendirme kriterleri (35)

(BCG) (+)		BCG (-)	
0-5 mm	Negatif	0-5 mm	Negatif
6-14 mm	BCG pozitifliği	6-9 mm	-Şüpheli reaksiyon; 1 hafta sonra test tekrarı, -6-9 mm negatif ->10mm Booster fenomeni*
≥15 mm	Pozitif, enfeksiyon	≥10mm	Pozitif

Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir**

* Booster Fenomeni (Hatırlatma fenomeni): Uzun süre tüberküloz antijeniyle karşılaşmayan bellek hücreleri antijeni unuttur. Yapılan ilk PPD antijeni hatırlatır. Bir hafta sonra yapılan PPD gerçek reaksiyonun oluşmasına neden olur.

** Bağışıklığı baskılanmış kişiler: Anergizan viral hastalık geçirenler, İnsan Bağışıklık Yetmezlik virüsü (HIV) pozitifliği, kontrolsüz diabetes mellitus, hematolojik maligniteler, beslenme bozuklukları, peptik ülser, gastrektomi, barsak rezeksiyonu, baş, boyun ve üst gastrointestinal sistem kanserleri, malabsorbsiyon sendromları, silikozis, pnömokonyoz, kronik böbrek yetmezliği, 15 mg veya üzerinde 2 haftadan uzun kortikosteroid kullanımı.

TDT; yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları yüksek olduğu için spesifitesi ve sensitivitesi düşük bir testtir (17, 18). Yalancı pozitifliğe neden olan en önemli faktörler tüberküloz dışı mikobakterilerle enfeksiyon ve BCG aşılmasıdır. Ülkemizde bu faktörlerden BCG aşılmasının daha fazla etkili olduğu düşünülmektedir. Yalancı pozitiflik oranları dünyanın değişik bölgelerine göre farklılık göstermekle birlikte %17-25 gibi oranlar verilebilir (17, 18). TDT'nde

yalancı negatiflik oranlarının da %17-32 düzeyinde olduğu görülmektedir. Ülkemizde akut tüberkülozlu hastalarda %25 oranında yalancı negatiflik bildirilmiştir (35). TDT testine yanıtı azaltan nedenler Tablo 4'de özetlenmiştir (35).

Tablo 4: Tüberkülin deri testi yanıtını azaltan faktörler (35)

Kişiye ait faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Anergizan hastalık (Kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV, tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın tüberküloz, tüberküloz plörezisi)• Canlı virüs aşılıarı (Kızamık, kabakulak, polio, suçiçeği)• Metabolik bozukluklar (Kronik böbrek yetmezliği)• Protein eksikliği (Afibrinojenemi, ciddi protein eksikliği)• Lenfoid organ hastalıkları (Lenfoma, lösemi, sarkoidoz)• İlaçlar (Kemoterapi ilaçları, kortikosteroid)• Yaş (Yenidoğan, yaşlı hastalar)• Stres (Cerrahi, yanık, mental hastalık, graft versus host reaksiyonları)
Kullanılan tüberküline ait faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Uygunsuz depolama (Isı ve ışığa maruziyet)• Uygunsuz sulandırmalar• Kimyasal denatürasyon• Kontaminasyon• Yapışma (Tween 80 ile engellenmektedir)
Uygulama yöntemine ait faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Çok az antijen enjekte etmek• Cilt altına enjeksiyon• Enjektörde solüsyonun beklemesi• Diğer cilt testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Deneyimsiz okuyucu• Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar• Kayıt hataları

Daha önce tüberküloz basili ile karşılaştığı bilinen kişilerde PPD testine yanıt alınamamasına ‘anergi’ adı verilir (36). BCG aşısı yapılmış bireylerde veya aktif tüberküloz enfeksiyonu geçirdiği bilinen kişilerde elde edilen anerjik sonuçlar, ilerlemiş yaş, aşırı kilo kaybı, akut bir enfeksiyon, malnutrüsyon, immüsupresyon, çok ağır veya yaygın tüberküloz gibi durumlarda görülebilir (17, 18, 36). Ayrıca PPD testinin uygulanması sırasında oluşabilecek hatalar veya test solusyonuna ait sorunlar nedeniyle de anergi ortaya çıkabilir (17, 18).

2.3. BEHÇET HASTALIĞI VE TÜBERKÜLİN DERİ TESTİ İLİŞKİSİ

BH olanlarda T hücrelerinin çeşitli antijenlere aşırı duyarlı oldukları gösterilmiştir (8, 10, 11). Streptokok antijenleri, *Escherichia coli*'den elde edilen peptitler, stafilokok enterotoksinleri, 65-kDa mikobakteriyel IŞP ve bunun insandaki karşılığı olan 60-kDa IŞP'den elde edilen 4 peptite karşı T hücre cevabında artış vardır. Bu peptitlerin spesifik olarak $\gamma\delta$ T hücrelerinde belirgin proliferatif yanıtı yol açtıkları gösterilmiştir. Bütün bunlar Behçet hastalarında T hücrelerinin çeşitli antijenler tarafından uyarılmaya duyarlı oldukları şeklinde yorumlanmaktadır (10).

İntradermal testlerin oluşum mekanizması HAI'ye bağlıdır. PPD testi sırasında da daha önceden bahsedildiği gibi T hücre aracılı bir mekanizma rol oynamaktadır. Paterji reaksiyonu da BH immünopatogenezini basitçe özetlemektedir. Paterji reaksiyonunun ilk 4 saatlik erken döneminde iğnenin neden olduğu travmayı erken nötrofil cevabı izlenirken, geç dönemde başlıca T lenfositler ve monosit/makrofajlardan oluşan infiltrasyon izlenir. Sonuç olarak paterji reaksiyonunda nötrofillerin hiperkemotaksisi tetik çekici olup reaksiyonun tamamlanması için yine aktif T lenfositleri gerekmektedir (10, 13, 26).

BH'nda sıkça rastlanan bir bulgu olan üveit; sarkoidoz ve SLE gibi bazı sistemik hastalıkların seyri esnasında da görülebilir. BH'na bağlı üveit tedavisi diğer hastalıklarda olandan farklı olup tedavi edilmediği takdirde körlükle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle bu hastalığın diğerlerinden ayırt edilmesi önemlidir. İntradermal testler SLE, sarkoidoz gibi hastalıklarda HAI'yi değerlendirmek amaçlı kullanılabilir (20). Bu hastalarda intradermal testlere karşı hiporeaktivite izlenir (20). Biz Behçet hastalarında intradermal testlere karşı farklı bir yanıt oluşabileceğini ve bir intradermal test olan PPD testinin BH'nın ayırıcı tanısında yardımcı olabileceğini düşündük.

Ayrıca ülkemizde sık görülen BH tedavisinde kolşisin her zaman yeterli olmamaktadır. Günümüzde immünsüpressif tedavi ajanları dirençli ve ağır olgularda tercih edilebilmektedir. Bunların da yetersiz kaldığı durumlarda biyolojik ajanların kullanımı söz konusu olmaktadır. Ancak bu ilaçların kullanımını açısından kontrendike olan durumlar tedavi öncesinde mutlaka araştırılmalıdır. Özellikle ülkemizde hala sık

olarak görülen tüberküloz enfeksiyonunun immünsüpressif tedavi başlanacak hastalarda mutlaka taranması ve bu enfeksiyona ait herhangi bir odağın bulunmadığının gösterilmesi gerekmektedir. PPD testi bu hastalığın teşhisinde hala en sık kullanılan testtir ve patogeneğinde HAI'nin rol oynadığı bilinmektedir (15, 19). HAI'nin artmış olduğu bilinen BH'nda bir intradermal test olan ve ortaya çıkışında HAI'nin önemli rolü bulunan PPD testinin normal bireylerle karşılaştırıldığında farklılıklar olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇ

Bu deneysel çalışma 30.01.2007 tarih ve İAEK 2/13 sayılı kararı ile Kocaeli Üniversitesi (KOÜ) Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan etik kurul ön onayı alınarak Ocak 2007 - Aralık 2007 tarihleri arasında KOÜ Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı BH polikliniğinde yürütülmüş ve tamamlanmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- a) Uluslararası BH Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı alan
- b) Herhangi bir immüno-supresif ilaç (sistemik steroid, azatiopürin, siklosporin ve/veya siklofosfamid) almayan
- c) Herhangi bir sistemik hastalığı ve kolşisin dışında sistemik ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.1.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- a) Yirmi yaş altı ve 40 yaş üstü hastalar
- b) İmmüno-supresif tedavi alan hastalar
- c) Gebe ve emziren hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Yukarıdaki kriterlere uyan, 19-44 yaş arası 11 erkek ve 10 kadın Behçet hastası ile çalışma grubu oluşturuldu. Tüm hastalar kolşisin tedavisi almaktaydı ve BCG aşıları pozitif.

Aynı tarihlerde dermatoloji polikliniğine başvuran ve tinea pedis tanısı konulan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve sistemik ilaç kullanmayan, 19-42 yaş arası 11 erkek ve 16 kadın sağlıklı gönüllü bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Tüm gönüllü bireylerde de BCG aşısı pozitif.

3.2. YÖNTEM

Hem hasta hem de kontrol grubundaki tüm hastalardan, yazılı izinleri alındıktan sonra TDT; PPD solüsyonu sol önkolun 2/3 üst iç kısmına, mümkün olduğunca kılsız ve venlerden uzak bir bölgeye enjekte edildi. Solüsyonun 5 TÛ'ye eşdeğer olan 0.1 ml'si insülin enjektörüyle (27 numaralı iğne) deri içine (intrakutan) 6-10 mm'lik beyaz renkli bir papül oluşturacak şekilde verildi. Sonuçlar 48.-72. saatlerde KOÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilimdalı'nda görev yapan bir doktor tarafından değerlendirildi. Test sonucunda test bölgesinde endürasyon oluşmadıysa sonuç "sıfır mm" olarak rapor edildi. PPD testinin değerlendirilmesi, T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı tarafından belirlenmiş değerlendirme kriterlerine göre yapıldı (Tablo 3). PPD değeri 15 mm'den büyük olan hastalar akciğer filmi çektilerilerek Göğüs Hastalıkları polikliniğinde akciğer tüberkülozu açısından değerlendirildi. Bu hastalarımızın hiçbirinde herhangi bir diğer organ tüberkülozu düşündürecek klinik bulgu bulunmamaktaydı.

Çalışma grubunu oluşturan Behçet hastalarına PPD testi ile eş zamanlı olarak PPD testinin uygulandığı alana mümkün olduğunca uzak olacak şekilde paterji testi de yapıldı. İşlem sırasında 20 numaralı steril bir iğne ucuyla hastaların önkol fleksör yüzlerindeki deri 6 noktadan pikür yapılarak delindi. Bu test için iğnenin dermise inebilecek derinlikte ve 45 derecelik açı ile uygulanmasına özen gösterildi. Değerlendirmeler 24.-48. saatlerde yapıldı. Bu testi yaparken amaç PPD testinde aldığımız cevabın bir paterji reaksiyonu olup olmadığını anlayabilmek olduğu için sağlıklı gönüllü bireylere bu test uygulanmadı.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde "SPSS (Statistical Package for Social Science) 13.0 for Windows Version" programı kullanıldı. Çalışma grubu ve kontrol grubuna ait olguların PPD sonuçları (sayısal veriler) Student-t testi kullanılarak birbiriyle karşılaştırıldı. Gruplara göre cinsiyet dağılımı Chi-Square testi kullanılarak hesaplandı. İstatiksel karşılaştırmalar sonucunda $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 20-40 yaş arası 11 erkek ve 10 kadın Behçet hastası ve kontrol grubu olarak 11 erkek ve 16 kadın sağlıklı birey alındı. PPD testi yapılan kişilerin hiçbirinde beklenmeyen bir yan etki ile karşılaşılmadı.

4.1.BEHÇET HASTALARI İLE KONTROL GRUBUNUN YAŞ VE CİNSİYET AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya katılan Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Behçet hastaları ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırılması

	Behçet hastaları	Kontrol	p
Yaş (yıl)	33,3 ± 8,3	31,3 ± 6,5	0,348
Cinsiyet (K/E)	10/11	16/11	0,561

4.2. BEHÇET HASTALARINA AİT PPD DEĞERLERİ

Behçet hastalarında 72. saatte elde edilen PPD testi sonuçlarının aritmetik ortalaması $13,1 \pm 7,5$ 'dir. Hastalarımızın 72. saatte elde edilen PPD değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Behçet hastalarının demografik özellikleri, klinik özellikleri ve intradermal test sonuçları

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Oral aft	Genital ülser	Deri bulgusu	Göz bulgusu	Tanı sırasındaki paterji testi	PPD ile eş zamanlı yapılan paterji testi	PPD değeri (mm)
1	E	31	+	Skar	Tromboflebit, Pseudofolikülit	-	+	-	16
2	E	45	+	Skar	Pseudofolikülit	-	+	-	17
3	E	23	+	+	-	-	+	-	12
4	K	20	+	Skar	Tromboflebit, eritema nodozum	-	-	-	15
5	K	41	+	Skar	Eritema nodozum	Üveit	-	-	25
6	K	39	+	-	Ekstragenital ülser	Koriyoretinit	-	-	23
7	K	24	+	+	Pseudofolikülit	-	-	-	13
8	E	19	+	+	Pseudofolikülit	-	+	-	13
9	E	35	+	-	Pseudofolikülit	-	+	-	16
10	E	42	+	Skar	Pseudofolikülit	-	-	-	21
11	E	40	+	-	Pseudofolikülit	-	+	-	18
12	K	27	+	Skar	Pseudofolikülit, eritema nodozum	-	+	-	11
13	K	44	+	+	Eritema nodozum	-	+	-	0
14	E	32	+	Skar	Pseudofolikülit, tromboflebit	Üveit	-	-	0
15	K	35	+	+	Eritema nodozum	Üveit	+	-	0
16	K	37	+	-	Eritema nodozum	-	+	-	11
17	E	36	+	-	Pseudofolikülit	Üveit	-	-	18
18	E	38	+	Skar	Eritema nodozum	-	-	-	0
19	E	25	+	-	Tromboflebit	Üveit	+	-	15
20	K	24	+	+	-	-	+	-	19
21	K	39	+	+	Pseudofolikülit	-	+	-	11

4.3. KONTROL GRUBUNA AİT PPD DEĞERLERİ

Kontrol grubunda 72. saatte elde edilen PPD testi sonuçlarının aritmetik ortalaması $6,2 \pm 4,2$ 'dir. Kontrol grubunun 72. saatte ölçülen PPD testi değerleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Kontrol grubunun demografik özellikleri ve PPD değerleri

Kontrol grubu no	Yaş	Cinsiyet	PPD (mm)
1	27	K	2
2	29	K	7
3	23	K	8
4	19	K	3
5	25	K	8
6	37	K	11
7	38	K	7
8	33	K	4
9	35	K	4
10	26	E	6
11	35	E	8
12	35	E	0
13	40	E	8
14	27	K	2
15	25	K	9
16	35	E	9
17	40	K	7
18	28	K	0
19	25	K	0
20	39	K	14
21	42	E	16
22	37	E	3
23	37	E	10
24	22	E	5
25	34	K	0
26	25	E	10
27	26	E	7

4.4. BEHÇET HASTALARININ PATERJİ TESTİ SONUÇLARI

Çalışmaya dahil edilen tüm Behçet hastalarına PPD testi ile eş zamanlı paterji testi yapıldı. Bütün hastalarda paterji testi negatif olarak değerlendirildi.

4.5. BEHÇET HASTALARI İLE KONTROL GRUBUNA AİT PPD SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Her iki grup PPD ölçümleri açısından karşılaştırıldıklarında Behçet hastalarında PPD değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.000$) (Tablo 5).

Tablo 8: Behçet hastaları ve kontrol grubunun PPD değerlerinin karşılaştırılması

	Behçet hastaları	Kontrol	p
PPD(mm)	13,1 ± 7,5	6,2 ± 4,2	0,000*



Şekil 2: Ondokuz numaralı Behçet hastasında 15mm olarak ölçülen PPD testi pozitifliği ve paterji testi negatifliği



Şekil 3: Onyeddi numaralı Behçet hastasında 18mm olarak ölçülen PPD testi pozitifliği ve paterji testi negatifliği

5. TARTIŞMA

BH tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyonlar, üveit veya hipopiyonlu iridosiklit ve bunlara eşlik edebilen çeşitli deri lezyonları ile tanınan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, multisistemik, inflamatuvar bir vaskülitir. Hastalığın seyri esnasında MSS, SS, GIS ve eklem tutulumu da izlenebilir (7, 9).

Türkiye ve Japonya başta olmak üzere Akdeniz ülkeleri hastalığın en sık görüldüğü ülkelerdir (1, 7, 9). Genellikle 20-40 yaşları arasında ortaya çıktığı bildirilmiştir (21). Ülkemizde yapılan ilk çalışmalarda erkeklerin daha sık etkilendiği bildirilmiş olmasına rağmen son yıllarda yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranının nerdeyse birbirine eşit olacak şekilde değiştiği görülmektedir (9, 13).

Hastalığın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte başta immünolojik fonksiyon bozuklukları olmak üzere genetik özellikler, virüsler ve bakteriler gibi mikrobiyal etkenler, IŞP, otoantikolar, endotel hücreleri, nötrofiller, oksidatif hasar gibi faktörlerin etyopatogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (10, 11).

Bugüne kadar BH'nın patogenezi aydınlatmak üzere yapılmış olan çalışmalarda özellikle HAI'nin aktivasyonu ile ilgili kanıtlar ortaya konmuştur. T hücre bozukluğu özellikle Th1/Th2 oranında değişme şeklinde olup, sitokinler üzerinde yapılan çalışmalarda Th1 sitokinlerin etkisinin Behçet hastalarında ön planda olduğu düşünülmektedir. Lezyonlardan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde erken dönemde yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmakta ve bu dönemde saptanan mononükleer infiltrasyonun immunohistokimyasal incelemesinde ise infiltrasyondaki lenfositlerin başlıca CD4+ T hücreleri olduğu bildirilmektedir (11). Behçet hastalarının uyarılmış T lenfositlerinden IFN- γ salınımı ve dolaşımında IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler artmış düzeyde bulunmaktadır. Bunlardan IL-6 CD8+ hücelere etki ederek CD8+ hücre proliferasyonuna ve poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olmakta sonuçta nötrofil hiperfonksiyonuna yol açmaktadır (11). BH'nda saptanan diğer bir bulgu da dolaşımında CD4+ ve CD8+ hücrelerinin büyük bir kısmının TCR $\gamma\delta$ reseptörü taşıdığıdır. TCR $\gamma\delta$ pozitif T hücreler sadece dolaşımında artmış bulunmamakta ayrıca

oral aflarda, bronkoalveolar lavajda, serebrospinal sıvıda da artmış bulunmaktadır (11).

BH'nda deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda tedavide genellikle kolşisin kullanılırken, diğer sistem tutulumu olan hastalarda sistemik steroidler ve azatiopürin, siklosporin, siklofosfamid gibi immunsupresif ajanlar tedavide önemli yer tutmaktadırlar. Tedaviye dirençli olgularda son yıllarda INF- α ve bir TNF- α inhibitörü olan infliksimab gibi biyolojik ajanların kullanımı da gündeme gelmiştir (7, 14, 15, 26, 28, 32, 34).

Tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde sık karşılaşılan ciddi sağlık problemlerindedir (16). Önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına karşın, tüm dünyada ve ülkemizde halen sorun olmaya devam etmektedir. Toplumdaki tüberküloz hastalarının saptanması ve etkin biçimde tedavi edilmesi tüberkülozla savaşta en önemli ilkedir. Tüberküloz enfeksiyonu tanısı için standart bir tanı yöntemi mevcut olmayıp PPD testi enfeksiyonun belirlenmesinde en yaygın kullanılan testtir. Ancak PPD testi doğru uygulansa ve doğru yorumlansa bile yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar verebileceğinden tek başına tüberküloz hastalığı tanısı konulmasında yeterli olmadığı, beraberinde temas öyküsünün ve anlamlı klinik bulguların varlığı gerektiği bildirilmektedir (17, 18). Özellikle tüberküloz prevelansının yüksek olduğu ve ülkemiz gibi BCG aşısının rutin uygulandığı toplumlarda testin tüberküloz lehine yorumlanması yanlış olabilir. Buna karşın diğer parametreler ile birlikte yorumlandığında tüberküloz tanısı için hala anlamlı bir yere sahiptir (16).

Mikobakteri proteinleri vücuda girdiğinde makrofajlar tarafından fagosite edilir, bunlar makrofaj hücre zarına taşınır ve makrofajlar TNF- α serbestleştirir; bu otokrin aktivite makrofajın kendi kendini uyarmasına neden olur. Makrofajların antijenleri fagositozu sonrası HAİ devreye girer. Makrofajlar IL-1 ve IL-12 sitokinlerini serbestleştirir; bunlar CD4 ve CD8 $\alpha\beta$ T lenfositleri ve $\gamma\delta$ T lenfositleri uyarır ve olay yerine çeker. Böylece antijenler CD4 lenfosit aracılı MHC sınıf II ve CD8 lenfosit aracılı MHC sınıf I yolu ile T lenfositlere sunulurlar. Antijen sunumundan sonra T hücreleri, IL-2 serbestleştirmek üzere uyarılırlar. IL-2 hem kendisinin otokrin uyarını hem de diğer T hücrelerinin olay yerine çekilmeleri,

çoğalmaları ve aktivasyonu için bir uyarıcı olarak işlev görür. T hücreleri aktifleştikten sonra GTA gelişimine yol açan bazı olaylar başlar: Aktifleşen T hücreleri IFN- γ serbestleştirir ve bu makrofajları daha da aktifleştirir. Aktifleşmiş makrofajlar hücre içi mikobakteri çoğalmasını inhibe etmede daha yetkin hale gelirler. Makrofajların aktivasyonu tüberkülostatik veya tüberkülosidal etkiyi başlattığı gibi tüberküloproteinlere karşı gelişen GTA gibi değişik morfolojik, biyokimyasal ve fonksiyonel değişiklikleri de başlatır (35).

PPD testi yapıldıktan sonra da tüberküloproteinlere karşı GTA'nın tetiği çekilmiş olur. Tüberküloz basiliyle daha önceden karşılaşan kişilerde bellek T hücreleri oluşmuştur. Bu bellek hücreleri PPD solüsyonunun enjekte edilmesiyle ortama gelir ve lenfokin salgılamaya başlarlar. TDT, tüberküloz basiline karşı gelişen GTA reaksiyonu olup oluşumunda hem CD4+ hem de CD8+ T hücrelerinin rolü bulunmaktadır (35).

T hücre sayısında değişikliğe yol açan bir hastalık olan BH'nda TDT cevabında, normal bireylerle karşılaştırıldığında değişiklikler olabileceğini, eğer böyle bir değişiklik varsa da, bu durumun immunsupresif ilaçlar ve biyolojik ajanlarla tedavi planlanacak ve takipleri yapılacak hastalarda önemli olabileceğini düşündük. Konuyla ilgili yaptığımız literatür taramasında 1982 yılına ait Japonya'da yapılmış bir çalışmada BH'da intradermal testlere karşı artmış cevap olabileceğinin bildirildiğini gördük (20). Ülkemizde ise bu konuda yapılmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

BH'da sıkça rastlanan bir bulgu olan üveit, sarkoidoz ve SLE gibi bazı sistemik hastalıkların seyri esnasında da görülebilir. BH'nın bu hastalıklardan ayırt edilmesi BH'na bağlı üveitin erken ve doğru tedavisi açısından önemlidir. İntradermal testler SLE, sarkoidoz gibi hastalıklarda HAI'yi değerlendirmek amaçlı kullanılabilir (20). Genel olarak bu hastalarda intradermal testlere karşı hiporeaktivite izlenir (20). BH olanlarda ise T hücrelerinin *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus salivarius*, *Helicobacter pylori*, *Borelia burgdorferi*, HSV, Parvovirus B19, Hepatit A, B, C, E virüsleri gibi çeşitli antijenlere aşırı duyarlı oldukları gösterilmiştir (10). PPD testi sırasında da daha önceden bahsedildiği gibi T hücre aracılı bir mekanizma rol

oynamaktadır. (35). Bu nedenlerle BH'nda intradermal testlere karşı yanıtta bir değişiklik olabileceğini düşündük. Çalışma grubumuzu Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre BH tanısı alan, bunun dışında bir sistemik hastalığı olmayan, herhangi bir immüno-supresif ilaç (sistemik steroid, azatiopürin, siklosporin ve/veya siklofosfamid) kullanmayan ve kolşisin dışında sistemik ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar oluşturmaktaydı. Kontrol grubu ise aynı tarihlerde dermatoloji polikliniğine başvuran, tinea pedis tanısı konulan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve sistemik ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllü bireyler ile oluşturuldu. Çalışma grubunu oluşturan Behçet hastalarının ve kontrol grubunu oluşturan gönüllü bireylerin hepsi BCG pozitif. Her iki grup PPD ölçümleri açısından karşılaştırıldıklarında Behçet hastalarında PPD değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.000$) (Tablo 5). PPD testinin Behçet hastalarında yüksek bulunmasının her zaman hastada tüberküloz enfeksiyonu olduğu anlamına gelmeyebileceğini, bu durumun yalancı pozitiflik olarak değerlendirilebileceğini düşündük. Ayrıca bu bulguya dayanarak multisistemik bir hastalık olan BH'nın SLE ve sarkoidoz gibi hastalıklardan ayırımında PPD testinin faydalı olabileceğini düşündük.

Tüberküloz basili ile daha önceden karşılaştığı bilinen kişilerin tüberkülin deri testine yanıt vermemelerine anerji denilir ve bu durum ileri yaş, aşırı kilo kaybı, çok ağır veya yaygın tüberküloz enfeksiyonu durumlarında görülebilir (36). Behçet hastalarından oluşan çalışma grubunda 4 hastanın PPD sonucu anerjik olarak değerlendirildi. Bu durumun PPD testinin yapılış tekniği veya PPD solusyonunun kendisi ile ilgili bir probleme bağlı olabileceğini ya da bilinen immüno-supresif bir hastalık veya ilaç kullanım hikayesi olmayan hastalarımızın 4'ünde izlenen anerjik yanıtın henüz tespit edilmemiş bir viral enfeksiyon veya stres gibi immüno-supresif başka bir duruma bağlı gelişebileceğini düşündük.

Paterji fenomeni, minör travma sonrası derinin nonspesifik hiperreaktivite reaksiyonudur ve bu reaksiyonun oluşum mekanizmasında HAI rol oynamakla birlikte reaksiyonun başlangıcında tetik çekici olayın nötrofil kemotaksisi olduğu düşünülmektedir (10, 13, 26). BH'nda paterji testi sıklıkla pozitifdir (1, 7) ve bu testin pozitifliği coğrafik farklılıklar göstermektedir. Türkiye, Japonya ve diğer Akdeniz ülkelerinde en yüksek oranda pozitiflik görülürken diğer ülkelerde bu oran daha azdır

(7, 13). Bunlarla birlikte paterji testi BH için spesifik bir bulgu olmayıp sağlıklı bireylerde ve piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, eritema elevatum diutinum, romatoid artrit, RAS, iridosiklit, idyopatik eritema nodozum, herpes genitalis gibi bazı inflamatuvar deri hastalıklarında da pozitif olabilir (7). Bu test BH için %100 olmamakla beraber yine de yüksek derecede spesifik olduğundan hastalığın tanı kriterleri arasında yer almaktadır (7).

Bir intradermal test olan PPD testinin Behçet hastalarında bir çeşit paterji reaksiyonu olabileceği düşünülebilir. Ancak iki testin patogenezi birbirinden farklıdır. Paterji reaksiyonunun başlangıcında iğne ile oluşturulan travma nedeniyle nötrofil kemotaksisi uyarılır. Bundan sonra HAI'nin devreye girmesi ile reaksiyon tamamlanır (10, 11). PPD testinde ise iğne ile oluşturulan travmayla beraber deri altına enjekte edilen bakteri antijenleri vardır ki bu antijenler direk olarak HAI'nin uyarılmasına neden olur. Paterji testinin değerlendirilmesini etkileyen pek çok faktör vardır. Bu reaksiyon aynı hastada döneme göre değişiklikler gösterebileceği gibi sonuçlar testi değerlendiren kişilere göre de değişebilir (7, 13). Çalışma grubumuzu oluşturan tüm hastalar nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etki eden kolşisin tedavisi altında ve remisyon döneminde olan hastalardı. Hastalarımızda kırksekizinci saatte yapılan paterji testi değerlendirmesi sonucu hastalarımızın hepsinde negatif olduğu halde PPD test sonuçları kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulundu. Paterji negatiflikleri hastalarımızın kolşisin tedavisi altında olmasına bağlandı.

Özetle çalışma grubumuzu oluşturan Behçet hastalarında PPD test sonuçları kontrol grubuna göre daha yüksek olarak değerlendirildi. PPD değeri yüksek tespit edilen tüm hastalar Göğüs Hastalıkları polikliniğinde akciğer tüberkülozu açısından değerlendirildi ancak hiçbir hastada aktif veya geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonu düşündürecek herhangi bir klinik bulgu olmadığı için hastalarda ileri tetkikler yapılmadı.

Sonuç olarak, HAI'nin hiperaktif olduğu Behçet hastalarında elde edilen yüksek PPD değerlerinin her zaman tüberküloz enfeksiyonu anlamına gelmeyeceği, bu durumun yalancı pozitiflik olarak değerlendirilebileceğini düşündük. Ayrıca göz tutulumu sarkoidoz, SLE gibi sistemik hastalıklarla benzer özellikler gösteren

BH'nda PPD testine karşı elde ettiğimiz artmış reaktivitenin, intradermal testlere yanıtın azaldığı bu diğer hastalıklardan ayırımında önemli olabileceğini de düşündük.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmamızda Behçet hastalarının PPD testine verdiği yanıtlar sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu.
- 2- PPD testinin Behçet hastalarında yüksek bulunması her zaman hastada tüberküloz enfeksiyonu olduğu anlamına gelmeyebilir. Diğer bir deyişle yüksek PPD değeri yalancı pozitiflik olarak değerlendirilebilir.
- 3- Üveit gibi sistemik tutulumu olan BH, SLE, sarkoidoz gibi hastalıklarla benzer özellikler gösterebilmektedir. SLE ve sarkoidozda intradermal testlere karşı alınan yanıtın hiporeaktif olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada ise Behçet hastalarında bir intradermal test olan PPD'ye karşı artmış reaktivite izlendi. BH'nda PPD'ye karşı artmış yanıtın SLE, sarkoidoz gibi diğer hastalıklardan ayırımında önemli olabileceği ve üveit etyolojisi araştırılan hastalarda SLE ve sarkoidozu dışlamak için PPD testinin yapılabilmesi düşünüldü.

7. ÖZET

Behçet hastalığı tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyonlar, üveit veya hipopiyonlu iridosiklit ve bunlara eşlik edebilen çeşitli deri lezyonları ile tanınan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, multisistemik, inflamatuvar bir vaskülitir. Hastalığın etiyojisi ve patogenezi henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte özellikle HAI'nin aktivasyonu ile ilgili kanıtlar ortaya konmuştur. T hücre değişikliği özellikle Th1/Th2 oranında değişme şeklinde olup, sitokinler üzerinde yapılan çalışmalarda Th1 sitokinlerin etkisinin Behçet hastalarında ön planda olduğu düşünülmektedir. Deri ve mukoza tutulumu olan hastalarda tedavide genellikle kolşisin kullanılırken, diğer sistem tutulumu olan hastalarda sistemik steroidler ve immunsupresif ajanlar tedavide önemli yer tutmaktadırlar. İmmüsupressif tedavi verilecek hastalarda tüberküloz enfeksiyonunun olmadığı gösterilmelidir. Tüberküloz enfeksiyonu tanısı için standart bir tanı yöntemi mevcut olmayıp, PPD testi enfeksiyonun belirlenmesinde hala en yaygın kullanılan testtir. PPD testi yapıldıktan sonra tüberküloproteine karşı HAI ve GTA'nın tetiği çekilmiş olur ve burada da Th1 tipi sitokinler rol oynar. T hücre sayısında değişikliğe yol açan bir hastalık olan BH'nda tüberkülin deri testi cevabında, normal bireylerle karşılaştırıldığında değişiklikler olabileceğini, bu durumun da immunsupresif tedavi planlanacak hastalarda önemli olabileceğini düşündük. Konuyla ilgili ülkemizde yapılmış bir çalışma bulunmadığını gördük.

Uluslararası BH Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı alan, 19-44 yaş arası 11 erkek ve 10 kadın Behçet hastası çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların hiçbirinde herhangi bir sistemik hastalık ve kolşisin dışında sistemik ilaç kullanım öyküsü yoktu. Tüm hastalar kolşisin tedavisi almaktaydı ve BCG aşılı pozitif. Aynı tarihlerde dermatoloji polikliniğine başvuran, tinea pedis tanısı konulan, 19-42 yaş arası 11 erkek ve 16 kadın sağlıklı gönüllü bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Bunların hiçbirinde sistemik hastalık ve sistemik ilaç kullanımı hikayesi yoktu. Tüm gönüllü bireylerde de BCG aşısı pozitif.

Çalışmamızın sonucunda BH'nın PPD testine verdiği yanıt kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu. PPD testinin Behçet hastalarında yüksek bulunması, yalancı pozitiflik olarak değerlendirilebilir. Diğer bir

deyişle yüksek PPD değeri hastada her zaman tüberkuloz enfeksiyonunu işaret etmeyebilir. Ayrıca sistemik tutulumu olan BH, SLE ve sarkoidoz ile benzer özellikler gösterebilmektedir. BH'nda SLE ve sarkoidozdan farklı olarak bir intradermal test olan PPD'ye karşı artmış reaktivite izlenmektedir. BH'nda PPD'ye karşı artmış bu yanıtın SLE, sarkoidoz gibi diğer hastalıklardan ayırımında önemli olabileceği düşünöldü.

8. ABSTRACT

Behçet's disease is relapsing-remitting, multisystemic, inflammatory vasculitis diagnosed by oral ulcers, genital ulcers, uveitis or iridocyclitis with hypopyon and concomitant various skin lesions. Although the aetiology and pathogenesis of this disease do not exactly known yet, proofs about activation of cell mediated immunity have especially been considered. Alteration in T cells is mainly about a change in Th1/Th2 proportion, studies on cytokines showed the effects of TH1 type cytokines in Behçet's disease. In patients with skin and mucosal involvement colchicum is generally used in the treatment, but in patients with systemic involvement systemic corticosteroids and immunosuppressive agents have an important place in the treatment. In patients that will take immunosuppressive drugs tuberculosis infection must be excluded. There is still no standardized diagnostic test for tuberculosis infection, PPD test is still most prevalent test in diagnosis. After PPD test is applied, cellular immunity and delayed type hypersensitivity against tuberculo proteins are triggered, in which Th1 type cytokines play role. We thought that, in Behçet's disease which causes alteration in T cell numbers there might be some differences in tuberculin skin test results when compared to healthy individuals and this would be important in patients in whom immunosuppressive drugs will be used. In our country there was no study related to this subject.

Eleven male and 10 female patients aged between 19-44 years-old that were diagnosed as Behçet's disease according to International Behçet's Disease Study Group were included in this study. None of these patients were using any systemic drug except colchicum and had any immunosuppressive disease. All patients were under colchicum treatment and all had BCG vaccination. Control group was formed by 11 male and 16 female healthy volunteers aged between 19-42 years-old that have applied to dermatology outpatient clinic at the same dates and had a diagnosis of tinea pedis. None of them were using any immunosuppressive drug and had any immunosuppressive disease. All of them were also BCG positive.

It was found that results of PPD tests in patients with Behçet's disease were higher when compared to control group. Increased PPD test results in patients with Behçet's disease might be accepted as a false positive result. In other words, high PPD test results may not always indicate a tuberculosis infection. In addition Behçet's disease with systemic involvement may show similar features with sarcoidosis and SLE. Unlike SLE and sarcoidosis increased reactivity is seen in response to PPD tests which is an intradermal test in Behçet's disease. This increased reactivity against PPD test might be important in distinguishing Behçet's disease from SLE and sarcoidosis.

9. KAYNAKLAR

1. James DG. Silk Route Disease' (Behçet's Disease). *West J Med* 1988; **148**: 433-437.
2. Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an Analysis of 2147 Patients. *Yonsei Med J* 1997; **38**: 423-427.
3. Önder M, Gürer M A. Behçet's disease: an enigmatic vasculitis. *Clin Dermatol* 1999; **17**: 571-576.
4. Kontogiannis V, Powel R J. Behçet's Disease. *Postgrad Med J* 2000; **76**: 629-637.
5. Önder M, Gürer M A. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001; **15**: 126-136.
6. Soy M. Behçet Hastalığı. *Ç Ü Sağlık Bil Derg* 2001; **16**: 57-63.
7. Al-Otaibi L.M . Behçet's Disease: a review. *J Dent Res* 2005; **84**: 209-222.
8. Özbalkan Z, Bilgen S A. Behçet hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; **37**: 14-20.
9. Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet Hastalığı epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; **1**: 3-9.
10. Pay S. Behçet Hastalığı: Etyoloji ve patogenez. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; **1**:10-18.
11. Borlu M. Behçet Hastalığında etyopatogenez. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007; **16**: 63-72.
12. Öztaş P, Polat M, Gür G, Allı N. Behçet hastalığı etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006; **16**:181-185.
13. Alpsyoy E, Zouuboulis C C, Ehrlich G E. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007; **48**: 573-585.
14. Sfıkakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 51-53.
15. Seyahi E, Fresko I, Melikoğlu M, Yazıcı H. The management of Behçet's syndrome. *Acta Reum Port* 2006; **31**: 125-131.
16. Kurt A, Poyrazoğlu G, Turgut M, Akarsu S, Kurt ANŞ, Aydın M et al. Tüberküloz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri. *Fırat Tıp Dergisi* 2006; **11**: 55-57.

17. Ursavaş A, Karadağ M, Sağlam A, Yavuz Z, Yıldız F, Rodoplu E et al. Tüberküloz tanısında tüberkülin deri testinin güvenilirliği ve bazı parametreler ile ilişkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; **30**: 11-15.
18. Soysal A, Bakır M. Tüberküloz enfeksiyonunda tanı: Tüberkülin Deri Testi. *J Ped Inf* 2007; **1**: 27-32.
19. İmmünite ve Patogenez. In: Özkara Ş, ed. *Klinisyenler için tüberküloz kılavuzu*. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2002: 67-96.
20. Isobe T, Matsumoto J, Tomita M, Itoh T, Fujita T, Takahashi T. Intradermal tests in Behçet's disease. *Jap J Med* 1982; **21**: 86-88.
21. Gül A, İnanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; **59**: 622-625.
22. Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* 2001; **56**: 572-578.
23. Neeraj-Rivastava N, Chand S, Bansal M, Srivastava K, Singh S. Familial Behçet's disease. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 2007; **73**: 260-261.
24. Ergil G, Atalay F, Atalay H, Çalışkan M. Psikotik belirtilerle komplike olmuş bir Behçet hastalığı olgusu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005; **6**: 281-284.
25. Whallett A J, Thurararajan G, Hamburger J, Palmer RG, Murray RI. Behçet's syndrome: a multidisciplinary approach to clinical care. *Q J Med* 1999; **92**: 727-740.
26. Hirohata S, Kikuchi H. Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2003, **5**: 139-146.
27. Akpolat T, Diri B, Oğuz Y, Yılmaz E, Yavuz M, Dilek M. Behçet's disease and renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 888-891.
28. Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet sendromu. *Türk Ped Arş* 2008; **43**: 21-27.
29. Diseases of the lips and oral mucosa. In: Falco O B, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf W H C, editors. *Dermatology*, Second edition. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg Newyork; 2000:1187.
30. Direskeneli GS, Çelet B, Demiralp EE, Direskeneli H. Human HSP 60 peptide responsive T cell lines are similarly present in both Behçet's disease patients and healthy controls. *Immunology Letters* 2001; **79**: 203-208.
31. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; **60**: 996-1002.
32. Alpsoy E. Behçet hastalığında tedavi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007; **1**: 1-7.

33. Ergun T, İnce Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbüz O, Gürses L et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; **45**: 904-909.
34. Barnes CG. Treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2006; **45**: 245-247.
35. Tüberkulin cilt testi. In: Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H, ed. *Türkiye'de Tüberküloz kontrolü İçin Başvuru Kitabı*. Ankara, Rekmay; 2003: 55-57.
36. Klinik özellikler. In: Özkara Ş, ed. *Klinisyenler için tüberküloz kılavuzu*. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2002: 134.