

T.C.  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

**BEHÇET HASTALARINDA DÜŞME  
RİSKİNİN KANTİTATİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU RİSKE  
ETKİLİ FAKTÖRLERİN BELİRLENMESİ**

Ahmet ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Meltem Alkan MELİKOĞLU

ERZURUM-2017

T.C.  
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

**İLGİ :** 28.09.2017 tarih ve E.1700267479 sayılı yazınız.

**TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Ahmet ÇELİK'in**; "**Behçet Hastalarında Düşme Riskinin Kantitatif Değerlendirilmesi ve Bu Riske Etkili Faktörlerin Belirlenmesi**" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **10 Ekim 2017** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

  
**Prof. Dr. Akın ERDAL**

**Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı Başkanı  
JÜRİ BAŞKANI  
10.10.2017**

**Prof. Dr. Meltem ALKAN MELİKOĞLU**

**Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi  
JÜRİ ÜYESİ  
10.10.2017**

  
**Doç. Dr. Erhan ÇAPKIN**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi  
JÜRİ ÜYESİ  
10.10.2017**

## İÇİNDEKİLER

|  |             |
|--|-------------|
| <b>TABLolar DİZİNİ</b> .....                           | <b>iv</b>   |
| <b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....                          | <b>v</b>    |
| <b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....                        | <b>vi</b>   |
| <b>TEŞEKKÜR</b> .....                                  | <b>viii</b> |
| <b>ÖZET</b> .....                                      | <b>ix</b>   |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....                          | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....                         | <b>3</b>    |
| 2.1. Behçet Hastalığının Tanım ve Tarihçesi .....      | 3           |
| 2.2. Behçet Hastalığının Epidemiyolojisi .....         | 3           |
| 2.3. Etyopatogenez .....                               | 5           |
| 2.3.1. Genetik Yatkınlık .....                         | 5           |
| 2.3.2. Isı Şoku Proteinleri.....                       | 7           |
| 2.3.3. Enfeksiyöz Nedenler .....                       | 8           |
| 2.3.4. Hücreyel İmmünite .....                         | 9           |
| 2.3.5. Humoral İmmünite .....                          | 10          |
| 2.3.6. Otoantikolar .....                              | 10          |
| 2.3.7. Endotel Hücresi ve Oksidatif Hasar .....        | 11          |
| 2.4. Klinik Özellikler.....                            | 12          |
| 2.4.1. Tekrarlayan Oral Aftöz Ülserler .....           | 12          |
| 2.4.2. Genital Ülserler .....                          | 12          |
| 2.4.3. Cilt Belirtileri .....                          | 13          |
| 2.4.3.1. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar (ENBL)..... | 13          |
| 2.4.3.2. Yüzeysel Tromboflebit .....                   | 13          |
| 2.4.3.3. Papülopüstüler Lezyonlar.....                 | 14          |
| 2.4.3.4. Ekstragenital Ülser .....                     | 14          |
| 2.4.3.5. Diğer Cilt Belirtileri .....                  | 14          |
| 2.4.4. Paterji Testi .....                             | 14          |
| 2.4.5. Göz Tutulumu .....                              | 15          |
| 2.4.6. Muskuloskeletal Sistem Tutulumu .....           | 15          |
| 2.4.7. Nörolojik Tutulum .....                         | 16          |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.4.8. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu: .....                        | 16        |
| 2.4.8.1. Kardiyak Tutulum .....                                      | 16        |
| 2.4.8.2. Vasküler Tutulum .....                                      | 17        |
| 2.4.9. Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....                         | 18        |
| 2.4.10. Pulmoner Tutulum .....                                       | 18        |
| 2.4.11. Genitoüriner Sistem Tutulumu.....                            | 19        |
| 2.5. BH'nin Tanı ve Ayırıcı Tanısı .....                             | 19        |
| 2.6.1. Lokal Tedaviler .....   | 22        |
| 2.6.2. Sistemik Tedaviler .....                                      | 22        |
| 2.6.2.1. Kolşisin .....  | 22        |
| 2.6.2.2. Kortikosteroidler .....                                     | 23        |
| 2.6.2.3. Azatiopürin.....  | 23        |
| 2.6.2.4. Siklosporin-A .....   | 23        |
| 2.6.2.5. Siklofosfamid .....   | 24        |
| 2.6.2.6. İnterferon-alfa .....                                       | 24        |
| 2.6.2.7. Tümör Nekroz Faktör Alfa İnhibitörleri (TNF $\alpha$ )..... | 25        |
| 2.6.2.8. Levamizol.....  | 25        |
| 2.6.2.9. Talidomid .....   | 25        |
| 2.6.2.10. Dapson .....   | 26        |
| 2.6.2.11. Pentoksifilin .....  | 26        |
| 2.6.2.12. Metotreksat.....   | 26        |
| 2.6.2.13. Antibiyotikler .....                                       | 26        |
| 2.6.3. Cerrahi Tedavi.....   | 27        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>                                    | <b>28</b> |
| 3.1. Olguların Seçimi .....  | 28        |
| 3.2. Klinik Değerlendirme Parametreleri .....                        | 30        |
| 3.2.1. Hasta Değerlendirme Formu .....                               | 30        |
| 3.2.2. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu-2006 (Ek-3).....        | 30        |
| 3.2.4. Düşme Riski.....  | 31        |
| 3.3. İstatistiksel Analiz.....                                       | 32        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>   | <b>33</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>   | <b>40</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                             | <b>51</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b>                                    | <b>52</b> |
| <b>8. EKLER.....</b>   | <b>68</b> |
| <b>EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU .....</b>               | <b>68</b> |
| <b>EK-2. HASTA DEĞERLENDİRME FORMU .....</b>                 | <b>70</b> |
| <b>EK-3. BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006.....</b> | <b>71</b> |
| <b>EK-4. DÜŞME ETKİNLİK ÖLÇEĞİ .....</b>                     | <b>74</b> |



## TABLÖLAR DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Uluslar Arası Behçet Hastalığı Çalışma Gurubu Tanı Kriterleri(1990)...   | 20 |
| <b>Tablo 2.2.</b> The European League Against Rheumatism (EULAR)'ın Behçet Hastalığı Tedavi Önerileri (119) .....  | 21 |
| <b>Tablo 3.1.</b> Postürografik ölçüm yapılan sekiz farklı test pozisyonunun tanımlanması .....  | 31 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Behçet hastaları ve kontrol gurubunun son 1 yıl içindeki düşme öyküsü ve düşme korkularının varlığı ve düşme etkinlik ölçeği ortalamalarına ait veriler .....      | 34 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Hasta gurubundaki bireylerde aktif tutulum gösteren komponentlerin ve hasta indeks skoru ortalamasının portable balanse sistem verileriyle karşılaştırılması ..... | 36 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Hasta gurubundaki bireylerin ilaç kullanım durumuna göre portable balanse sistem verileriyle karşılaştırılması.....  | 37 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Hasta Grubundaki Bireylerin Son 1 Yıl İçindeki Düşme Verilerinin, Düşme Korkusu Varlığının Portable Balanse Sistem Verileriyle Korelasyonun Karşılaştırılması..... | 38 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Hasta Gurubundaki Bireylerin Demografik Verilerinin Portable Balanse Sistem Verileriyle Karşılaştırılması.....   | 39 |

## GRAFİKLER DİZİNİ

|   |    |
|---|----|
| <b>Grafik 4.1.</b> Her iki grup arasında portable balanse sistem ölçüm sonuçlarının ortalama değerlerinin karşılaştırmaları ..... | 35 |
| <b>Grafik 4.2.</b> Hasta gurubunda yer alan bireylerin artralji varlığına göre portable balanse sistem puan ortalamaları .....    | 37 |



## KISALTMALAR DİZİNİ

|              |  |
|--------------|--|
| ADA          | : Adenozin Deaminaz                                  |
| AECA         | : Anti Endotelyal Sitoplazmik Antikor                |
| AFA          | : Anti Fosfolipid Antikor                            |
| AKA          | : Anti Kardiyolipid Antikor                          |
| ANCA         | : Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor                  |
| AS           | : Ankilozan Spondilit                                |
| BASDAİ       | : BATH Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi |
| BASFİ        | : BATH Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi       |
| BASMI        | : BATH Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi         |
| BDCAF        | : Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu              |
| BH           | : Behçet Hastalığı                                   |
| BH           | : Behçet Hastalığı                                   |
| DVT          | : Derin Ven Trombozu                                 |
| ENBL         | : Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar                  |
| eNOS         | : Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz                   |
| EULAR        | : European League Against Rheumatism                 |
| FES          | : Falls Efficacy Scale                               |
| HAI          | : Hücre Aracılı İmmünite                             |
| HHV          | : Human Herpes Virüs                                 |
| HLA-B5       | : Human Lökosit Antijen-B5                           |
| HLA-B51      | : Human Lökosit Antijen-B51                          |
| HLA-B5101    | : Human Lökosit Antijen-B5101                        |
| HLA-B5108    | : Human Lökosit Antijen-B5108                        |
| HLA-B52      | : Human Lökosit Antijen-B52                          |
| HSP          | : Heat Shock Protein                                 |
| HSV          | : Herpes Simplex Virüs                               |
| ICAM-1       | : İntercellüler Adezyon Molekülü-1                   |
| IFN $\alpha$ | : İnterferon Alfa                                    |
| IFN $\gamma$ | : İnterferon-gama                                    |
| Ig           | : İmmünglobülin                                      |



|       |   |
|-------|---|
| IL-1  | : İnterlökin-1                              |
| ISG   | : İnternational Study Group                 |
| KIR   | : Killer İnhibitör Reseptör                 |
| LFA-1 | : Lökosit Fonksiyonu İle İlişkili Antijen-1 |
| MALP  | : Makrofaj Aktive Edici Lipopeptid          |
| MHC   | : Majör Histokompatibilite Complex          |
| MÜ    | : Milyon Ünite                              |
| NK    | : Natural Killer                            |
| NO    | : Nitrik Oksit                              |
| SLE   | : Sistemik Lupus Eritematozus               |
| TCR   | : T Hücre Reseptör                          |
| Th    | : T Helper                                  |
| TLR   | : Tall Like Reseptör                        |
| TNF   | : Tümör Nekrozis Faktör                     |
| VCAM  | : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü           |
| VEGF  | : Vasküler Endotelyal Growth Faktör         |
| VKİ   | : Vücut Kitle İndeksi                       |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda destek olan, tez çalışmam süresince bilimsel desteğini ve tecrübelerini benden esirgemeyen, sorumlu tez hocam olmasından mutluluk duyduğum çok değerli hocam Prof.Dr. Meltem Alkan Melikoğlu'na, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım diğer değerli hocalarım Prof.Dr. Mahir UĞUR, Prof.Dr. Akın ERDAL ve Yard. Doç.Dr. Hülya UZKESER'e, istatistiksel analizde değerli katkılarından dolayı Yard. Doç.Dr. Zahide Koşan'a ve rotasyonlarım boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve büyük bir uyum içinde çalıştığımız kliniğimiz hemşireleri, fizyoterapistleri, sekreterleri, personeline ve tıp fakültesinde çalışan tüm çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili aileme ve eşime,

***Sonsuz Teşekkürlerimi Sunarım.***

Dr.Ahmet ÇELİK

Erzurum, 2017

## ÖZET

### **Behçet Hastalarında Düşme Riskinin Kantitatif Değerlendirilmesi ve Bu Riskte Etkili Faktörlerin Belirlenmesi**

Çalışmanın amacı, Behçet hastalığı(BH) olan kişilerde düşme riskinin kantitatif olarak değerlendirilmesi, düşme korkusu, son on iki aydaki düşme sayısı, düşmeye etkili risk faktörleri ve BH'nın hangi komponentinin düşme üzerine risk teşkil ettiğinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya Uluslararası Çalışma Grubu'nun BH tanı kriterlerine göre ilk kez tanı alan veya daha önce tanı almış 30 Behçet hastası ve kontrol gurubu için 30 sağlıklı birey alındı. Hasta grupta yer alan bireylerin, BH Anlık Aktivite Formu-2006 aracılığıyla son bir ay içindeki aktif klinik şikayetleri ve hastalık süreleri ile kullandığı ilaçlar sorgulandı. Ayrıca hem hasta hemde kontrol gurubunda yer alan bireylerin demografik verileri, düşme korkularının varlığı, son bir yıl içindeki düşme öyküleri, Tinetti'nin Düşme Etkinlik Ölçeği (Tinetti's Falls Efficacy Scale-FES) aracılığıyla düşme korkuları, portable balans sistemi (Tetrax sistem) ile düşme riskleri kantitatif olarak değerlendirildi. Tüm değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

Çalışma sonucunda her iki grup arasında yapılan düşme riskinin kantitatif ölçümünde anlamlı düzeyde fark saptandı( $p<0,01$ ). Behçet hastalarında düşme riski üzerine etkili aktif hastalık komponentleri yönüyle değerlendirildiğinde artraljinin düşme için risk teşkil ettiği saptandı ( $p<0,05$ ).Her iki grup arasında düşme korkusu varlığı, son bir yıl içindeki düşme öyküsü, FES aracılığıyla saptanan düşme korkularıyla ilişkili anlamlı bir fark saptanmadı( $p>0,05$ ).Behçet hastalarında düşme riski ile hastalık süresi, hasta indeks skoru ortalaması, demografik veri ortalamaları, düşme etkinlik ölçeği ortalaması, son bir yıl içindeki düşme öyküsü ortalaması arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı( $p>0,05$ ).Ayrıca hasta grupta kolşisin kullananlar ile kolşisin ve diğer ilaçları kullananlar, düşme korkusu olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak, çalışmamızda Behçet hastalarında düşme riskinin sağlıklı kişilere oranla anlamlı şekilde yüksek olduğu ve artraljinin düşme için bir risk faktörü olduğunu gösterilmiştir. Behçet hastalarında düşme riski, bu riske etkili faktörler ve denge ile ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet Hastalığı, düşme riski, risk faktörleri



## ABSTRACT

### **Quantitative Evaluation of Falling Risk in Behcet's Patients and Determination of these Risk Factors**

Aim of study, quantitative evaluation of falling risk in Behcet's patients, to assess fear of falling, number of falls over the last twelve months, effective risk factors for falling, which component of Behcet Disease poses a risk to fall.

Taken to work first time diagnosed according to the criteria of Behçet's Disease of International Study Group or previously diagnosed 30 Behcet's patients and 30 healthy individuals for the control group. Individuals in the patient group questioned active clinical complaints within the past month through Behcet's Disease Current Activity Form (BDCAF), duration of illness, drugs used. Also, the individuals involved both the patient and the control group evaluated demographic data, the presence of falling fears, falling stories in the last year, fear of falling through Tinetti's Falls Efficacy Scale(FES), the risk of falling with the portable balancing system (Tetrax system) quantitatively. Statistical tests were conducted at the 0,05 significance level for all outcome measures.

In the results of study, there was a significant difference in the quantitative measurement of the fall risk between the two groups( $p < 0,01$ ). When active disease components affecting the risk of falls in Behcet's disease are evaluated; arthralgia was found to be a risk for falls( $p < 0,05$ ). Between the two groups no significant difference was found associated with fear of falling, fall story in the last year, falling fears detected by FES( $p > 0,05$ ). At the Behçet's disease no significant correlation was found between the risk of falling and the duration of the illness, patient index score average, demographic data averages, Tinetti's Falls Efficacy Scale average, averages of falling stories in the past year( $p > 0,05$ ). In addition, at the patient group no significant difference was detected between patients using colchicine and those using colchicine and other medicines, those who are fear of falling and are not fear of falling( $p > 0,05$ ).

In conclusion, our study showed that the risk of falls in Behçet's patients was significantly higher than that of healthy subjects and that arthralgia was a risk factor for falls. The risk of falls in Behçet's patients, this risk requires further study of effective factors and balance.

**Keywords:** Behcet Disease, risk of falling, risk factors



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), etyolojisi belli olmayan, kompleks bir multisistem hastalığıdır. İlk olarak Dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, 1937 yılında; tekrarlayan oral aft, genital ülserasyon ve hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize trisemptom kompleks olarak tanımlanmıştır (1,2). Günümüzde BH'nın, çok sayıda klinik belirtilerinin olduğu, derinin yanı sıra venler, arterler, gastrointestinal sistem, pulmoner sistem, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, renal ve merkezi sinir sistemi bulgularında görülebildiği kronik, immünoinflamatuvar, vaskülitik bir multisistemik tutulum yapabilen bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (3,4).

BH tarihi "İpek Yolu" üzerindeki ülkelerde daha sık olmakla birlikte hemen hemen tüm dünyada görülmektedir. Hastalığın prevalansının en yüksek olarak bildirildiği ülke Türkiye'dir (5).

Hastalığın tanısı klinik bulgularla konulmaktadır. Tanıya yardımcı spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur (6). BH için günümüzde pek çok sınıflama kriteri tanımlanmış, 1990 Uluslararası BH Çalışma Grubu sınıflama kriterleri en yaygın kullanılan kriterler olmuştur.

Portable balans sistemi; duruş grafiği ölçüm prensibine dayanarak dengenin değerlendirilmesi ve düşme riski analizi yapması yanında çeşitli tedavi programlarını içeren ve bu nedenlerle rehabilitasyon amacıyla da kullanılabilen bir cihazdır. Günümüzde dengeyi etkileyebilecek hastalıklarda denge bozukluğunun kantitatif olarak ölçülmesi ve çeşitli rehabilitasyon programlarında kullanılmaktadır (7, 8).

Şu ana kadar literatürlerde romatizmal hastalıklarla ilgili düşme riski, düşme ile ilişkili risk faktörlerini içeren bazı çalışmalar mevcuttur. Örneğin romatid artrit hastalarıyla ilgili yapılmış bir çalışmada düşmeler RA hastalarında oldukça yaygın olarak saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda RA hastalarının % 68'inde düşme riski artmışken yine RA hastalarında düşme insidansı % 33 ile % 54 arasındadır. (9-15).RA hastalarında artmış bu düşme riski; hastalıkla ilişkili ağrı, deformiteler, kas yoğunluğunda azalma, yürüyüş değişiklikleri ve fonksiyonel stabilitedeki azalmadan

kaynaklı olabilir. Ayrıca düşmeye bağlı olarak kalça fraktürleri RA hastalarında 3 kat artmıştır(16). RA dışında diğer romatizmal hastalıklar olan Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Ankilozan Spondilit (AS) ve Fibromiyalji hastalarında düşme riski, düşme korkusu, son 12 ayda düşme sayısını değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Biz de romatizmal bir hastalık olan Behçet hastalarında düşme riski, düşme korkusu ve son on iki aydaki düşme sayısını, düşmeye etkili risk faktörleri ve BH'nın hangi komponentinin düşme üzerine risk teşkil ettiğini değerlendirmeyi planladık. Ayrıca hastalık aktivitesini değerlendirdiğimiz klinik değerlendirme parametreleri sağlık değerlendirme anketi gibi indeksler ile düşme riski arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Behçet Hastalığının Tanım ve Tarihçesi

Behçet hastalığı (BH), etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış, ataklar şeklinde ortaya çıkıp, uzun süreli bir seyir gösteren, vasküitle karakterize multisistemik bir hastalıktır (17). Rekürren oral ve genital ülserasyonlar, üveit, cilt bulguları, eklem tutulumları, nörolojik tutulum ve trombüse yatkınlık gibi klinik patolojilerin görülebildiği hastalıkta, ayrıca körlükle sonuçlanabilen posterior üveit, perforasyona neden olabilen gastrointestinal tutulum gibi önemli mortalite ve morbidite nedenleri de görülebilmektedir (18,19).

İlk defa Türk Dermatolog Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında, tekrarlayan oral aft, genital ülser ve tekrarlayan üveitten oluşan üçlü semptom kompleksi şeklinde tanımlanmıştır (20). Tarihi seyrine bakıldığında BH ile açıklanabilen olgular, Hipokrat zamanında başlamış olup 18. yüzyıldan itibaren 300 yıldır devam etmiştir. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan semptomlara benzer semptomları taşıyan olgular 1980’de Blüthe, 1920 ve 1925 yılları arasında Gilbert, 1930 yılında Adamantiades tarafından da bildirilmiştir (21).

1947 yılında Cenevre’de düzenlenen Uluslararası Dermatoloji Kongresi’nde Zürih Tıp Fakültesi’nden Prof. Mischner’in önerisiyle hastalığa Behçet Hastalığı anlamına gelen ‘‘Morbus Behçet’’ ismi verilmiştir.

### 2.2. Behçet Hastalığının Epidemiyolojisi

BH, tüm dünyada gözlenmekte olup, dünya üzerinde hem klinik bulgular hem de coğrafi dağılım yönünden belirgin farklılıklar göstermektedir (22). Hastalığın en sık görüldüğü ülke Türkiye olup; İran, Çin, Kore, Japonya, Tunus gibi diğer Uzakdoğu, Ortadoğu ve Akdeniz ülkeleride hastalığın sık görüldüğü diğer ülkelerdir (22,23). BH bu bölgelere kıyasla daha düşük prevalansta olmak üzere, Kuzey Avrupa ve ABD’de de gözlenmektedir (22). İlk başlarda hastalığın erkeklerde daha sık olduğu kanısı mevcutken, son dönemlerde kadınlarda da hastalığın benzer sıklıkta

görüldüğü belirtilmektedir (24-26). Türk serisinde erkek, kadın oranı 1,03 olarak bulunmuştur (27). Behçet hastalığının klinik bulgularını ve prognozunu etkileyen önemli faktörlerden biri cinsiyettir. Türkiye’den bildirilmiş serilerde, hastalıkla ilişkili mortalite ve morbidite, genç erkek bireylerde belirgin bir şekilde artmıştır (28). Ve yine Türkiye’den yapılan farklı serilerde, hastalığın erken yaşlarda başlamış olması ve de erkek cinsiyet, hastalığın daha şiddetli seyretmesinde bir faktör olarak gösterilmiştir (28,29).

Araştırmalar hastalığın tanısının daha çok üçüncü dekatta konulduğunu göstermektedir (22,23). Tanı konulduğu andaki yaş ortalaması çoğunlukla 20’li yaşların ikinci yarısı ile 30’lu yaşların ilk yarısı arasında değişim göstermektedir (23). Hastalığın tanı süresi bölgesel ve etnik faktörlerden etkilenmektedir. Genellikle, BH’nın az görüldüğü bölgelerde, hastalığın tanısı geç dönemde konulmaktadır. Hastalığın ileri yaşlarda ortaya çıkması nadiren görülebilen bir durumdur. BH’ında mukokutanöz ve eklem bulguları ve de hastalıkla ilişkili mortalite oranı zaman ve yaşın ilerlemesiyle azalmaktadır (29).

Hastalık sıklığını etkileyen faktörlerden birisi de çevresel faktörlerdir. Hastalığın patogenezinde, üzerinde en çok durulan çevresel faktörlerden birisi infeksiyöz ajanlardır. Şimdiye dek, birçok viral ve bakteriyel ajan üzerinde durulmuş olsada; belirli bir infeksiyöz etkenin rolü kesin olarak kanıtlanamamıştır (23).

BH’de ailesel olgular bildirilmiş olmasına rağmen, hastalığa özgü genetik bir geçiş kanıtlanmış değildir (23). Batı kaynaklı bildirilen serilerde ailesel olgular nadirdir. İtalya’da % 0,7-2,7, Yunanistan’da % 0, İngiltere’de % 3,6, İspanya’da % 4,5 ve Portekiz’de % 2,6 oranında ailesel olgular bildirilmiştir (22). İsrail, Tunus ve Kore’de ise bildirilen ailesel olgu oranları ise % 11,9-13,4 arasında değişmektedir (30,31). Türkiye’deki bir seride ise, Behçet hastalarının kardeşlerinde; hastalığın görülme ihtimali % 3,6 olarak saptanmıştır (32). Birçok etnik toplumda araştırılan ve iyi bilinen konulardan biri olan BH ile Human Lökosit Antijen-B5(HLA-B5) veya onun split antijeni olan Human Lökosit Antijen-B51(HLA-B51) ilişkisidir (23, 26, 33). Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde HLA-B51 antijeninin sıklığı artmıştır. Sağlıklı popülasyonda yaklaşık % 20 oranında HLA-B51 lokusu saptanmakta olup

bu oran etnik kökenler arasında farklılık göstermektedir (26). Behçet hastalarında ise bu oran % 50-80'lere ulaşmaktadır (26). Türkiye'den bildirilen bir çalışmada, hastanedeki Behçet hastalarında HLA-B51 sıklığı % 77 olarak bulunurken, prevalans çalışmasında ise bu oran % 26,3 olarak bulunmuştur (26). Ayrıca bu çalışmada, HLA-B5 varlığının hastalığın varlığından ziyade hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (26).

### **2.3. Etyopatogenez**

BH etyolojisi ve patogenezi kesin olarak bilinmeyen sistemik tutulumlu bir vaskülitir (27). Hastalığın alevlenmeler ve remisyonlar şeklinde seyir gösteren yapısı, tedaviye tutarlı bir yanıtının olmayışı altta yatan etyolojiyi ortaya koymayı zorlaştırmaktadır. Günümüzde hastalığın gelişimi yönünde üstünde en çok durulan hipotez; viral, bakteriyel vb çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen, genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (28, 29).

#### **2.3.1. Genetik Yatkınlık**

Behçet hastalığında genetik faktör önemli bir rol üstlenmekte olup; bunu destekleyen çok sayıda kanıt mevcuttur. Hastalığın belirgin şekilde bazı etnik gruplar ve coğrafi bölgelerde daha baskın olarak görülmesi genetik geçişli bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (30). Hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülen çok çeşitli genler tanımlanmıştır.

Behçet hastalığı ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk olarak 1982 yılında Ohno ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (31). Hastalığa yatkınlık oluşturan en güçlü genetik faktörün HLA-B51 olduğu farklı çalışmalarda bildirilmiştir (31). HLA-B51 lokusu HLA-B51 ve Human Lökosit Antijen-B52 (HLA-B52) olmak üzere 2 allelden oluşmuş olup; HLA-B52'nin Behçet hastalığı ile ilişkisi yoktur (31). HLA-B51'in ise farklı allellerinden olan Human Lökosit Antijen-B5101 (HLA-B5101) ve Human Lökosit Antijen-B5108(HLA-B5108) ile daha sık birliktelik bildirilmiştir (32,33). HLA-B51 sıklığı toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte bu oran %50–80

arasında değişmektedir (29,31). Sağlıklı bireylerdeki oranı ise %20 civarındadır (29). HLA-B51, Türk ve Japon kökenli Behçet hastalarında sık görülürken; İngiliz kökenli hastalarda bu oran daha düşük seviyelerdedir (29). Yapılmış bazı çalışmalarda BH için karakteristik olan T lenfosit ve nötrofil fonksiyon bozukluğunun HLA-B51 pozitifliği ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (28,34). Bazı çalışmalarda; hastalığın daha şiddetli klinik formları ve göz tutulum sıklığı ile HLA-B51 pozitifliği arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (34).

Proinflamatuvar sitokinlerden biri olan tümör nekrozis faktör (TNF) üretiminden sorumlu gen polimorfizmlerinin, MHC ile ilgili hastalıkların patogenezinde katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (35,36). Bazı çalışmalarda, BH ile TNF promotor bölgesindeki alleller arasındaki ilişki gösterilmiş ve bu genin promotor bölgesinde çok sayıda polimorfizm saptanmıştır (35,36). TNFB1 ve TNFB2 allelleri incelendiğinde, Behçet hastalarında TNFB2'nin daha sık olarak görüldüğü ayrıca göz tutulumunda kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (36). Akut ve kronik inflamasyonda rol alan diğer bir sitokin olan IL-1'in üretiminden sorumlu genler, 2. kromozomda birbirine yakın bir şekilde yer alırlar. Bir çalışmada IL-1A-889C alleli ve IL-1A-889/IL-1B-5887 haplotipi ile BH ilişkili bulunmuştur (39).

Epitel hücrelerinde ısı şok proteinleri (Heat Shock Proteins, HSP) tarafından regüle edilen, antijen sunumunda ve T hücre fonksiyonlarında önemli rol oynadığı düşünülen MIC-A geninde BH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (37). MIC gen ailesi HLA-B ve TNF genleri arasında bir bölgede yer almaktadır. Behçet hastalarında mukozal lezyonların sık görülmesi ve de genin yerleşim bölgesi nedeniyle MIC-A geninin hastalığın patogenezinde rol alabileceği düşünülmüştür. Behçet hastalığı ile MIC-A geni arasındaki ilişki ilk olarak Japon kökenli hastalarda gösterilmiştir (38). Sonradan yapılan çalışmalarda MIC-A009 ile hastalık arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir (29).

Behçet hastalığında faktör V geninde var olan mutasyonların hastalığın patolojilerinden olan trombotik olaylarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu genlerde

mutasyonun yüksek olarak görüldüğü tespit edilmiş çalışmaların yanı sıra ilişkisiz olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (40,41).

Aktive vasküler endotel yüzeyinde eksprese olan ve lökosit fonksiyonları için önemli bir medyatör olan ICAM-1'in üretiminden sorumlu genlerin de BH ile ilişkisi bildirilmiştir (42).

Killer inhibitör reseptör (KIR) başlıca NK ve gama delta T hücrelerinde eksprese olmakta ve bu hücrelere bağlı toksisiteyi baskılamaktadır. Behçet hastalığında NK hücrelerindeki KIR ekspresyonunda defekt olduğu gösterilmiştir (43).

Nitrik oksit (NO) vazodilatasyon ve trombosit ile lökosit adezyonunun inhibisyonunu gerçekleştirerek antitrombotik etki gösterir. NO sentezinde endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi görev alır. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde, eNOS geninden kaynaklı nedenlerle NO düzeyinin azaldığı ve antioksidan enzim aktivitesinin tüm Behçet hastalarında normal gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür (44). Düşük NO düzeyi, Behçet hastalarındaki tromboz eğilimi ile ilişkilendirilmektedir (45).

Ailesel Akdeniz Ateşi'nden sorumlu genlerdeki mutasyonlarla Behçet hastalığı ilişkilendirilmeye çalışılmış; neticede bu iki hastalığın birlikteliğinin olmadığı belirtilmiştir (46).

### **2.3.2. Isı Şoku Proteinleri**

Isı şoku proteinleri (heat shock protein: HSP) HSP; immünreaktif proteinler olup; ısı, enfeksiyon ve travma gibi çevresel faktörler tarafından uyarılarak hücre içi proteinleri denatüre olmaktan korumakla görevlidir. Stres proteinleri olarak da adlandırılmakta olup bütün prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunmaktadır (28).

BH patogenezinde rol aldığı düşünülen streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile HSP'ler ortak antijenik epitoplara sahiptir. HSP65

mikobakteriyel kaynaklı bir ısı şoku proteini olup ve HSP60 ise insandaki karşılığı olup, BH'da epidermal bölgede, mukokutanöz ülser ve eritema nodosum gibi aktif lezyonlarda yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir (35). Hayvan modelleriyle yapılan deneylerde, HSP'nin farelerin cilt altına inokulasyonu sonrası, diğer semptomlar gelişmeden üveite yol açtığı gözlenmiştir (46).

Bir diğer stres proteinide  $\alpha\beta$  kristalin olup, omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokulardan salgılanmaktadır (47). Bu stres proteinine karşı geliştirilmiş olan anti- $\alpha\beta$  kristalin antikorlarının; parankimal tipte nörolojik sistem tutulumu olan Behçet hastalarının incelenen serum ve beyin omurilik sıvılarında yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (47).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, HSP60 ile immün sistemde Th1'lerin sitokin salınımını uyaran Toll-like reseptörlerin (TLR-2, TLR-4) ligand oluşturduğu saptanmıştır (48). Muhtemelen, mikrobik ve insan kökenli HSP'ler arasında gelişen çapraz reaksiyonun; enfeksiyon ile otoimmünite arasında bir bağlantı sağladığı kabul edilmektedir (49).

### **2.3.3. Enfeksiyöz Nedenler**

BH'nın etiyojisinde birçok viral ajan araştırılmış olup; bunlardan Herpes simplex virüs (HSV), Epstein-Barr virüs, Sitomegalovirüs, Varisella-zoster virüs, Parvovirüs B19, Human herpes virüs (HHV) 6 ve 7 başlıca olanlarıdır. Ancak, HSV ile ilgili veriler BH ile olası bir birlikteliği düşündürmektedir. BH olan olgularda yapılan araştırmalarda, bu hastaların serumlarında yüksek düzeyde anti-HSV1 antikorları tespit edilmiş ayrıca HSV1 ile birlikte dolaşan immün komplekslerde bildirilmiştir (50, 51).Yapılan deneylerde farelere HSV inokulasyonu sonrası BH benzeri bulguların ortaya çıktığı gösterilmiştir (52). Ayrıca, Behçet hastalarının genital ve intestinal ülser lezyonlarında HSV-DNA varlığına rastlanmıştır (53). Mukokutanöz lezyonlarda Parvovirus B19 varlığıda tespit edilmiştir (54).

Mukokutanöz lezyonlardan oral aftöz lezyonlar Behçet hastalarının % 70'inde rastlanan ilk klinik bulgu olması nedeniyle, başını streptokokların çektiği

oral flora bakterileri en çok araştırılan bakteri grubu olmuştur. Mukokutanöz lezyonların diş tedavilerinden sonra artış göstermesi ve benzatin penisilin tedavisi sonrası bazı klinik bulguların ortaya çıkışının azalması gibi nedenler oral floranın patogeneze rolü olabileceğini düşündürmektedir (55). Behçet hastalarının oral florasında, bazı atipik streptokok bakteri türlerinin baskın olduğu görülmüş, yapılan streptokok deri testlerine duyarlı oldukları saptanmıştır (56). Yapılan bazı deneysel çalışmalarda, *Streptokokus sanguis* partiküllerinin, hastaların periferik kan T hücrelerinden IL-6 ve IFN- $\gamma$  sekresyonunu ve T hücresi kültürlerinde  $\gamma\delta$  T hücrelerinin sayısını artırdığı tespit edilmiştir(57). Bir diğer oral flora ajanlarından olan *Streptokok mutans* 'ında BH patogenezi rol oynayabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Behçet hastalarının serumlarında makrofaj aktive edici lipopeptid (MALP)-404 olarak isimlendirilen bir mikoplazma fermentaz lipoproteini tespit edilmiştir (58). Mikoplazmaların mukozal enfeksiyonlara sebep olması ve MALP-404 ile HLA-B51'in aynı peptid motifini taşıması nedeniyle bu bakterinin de BH patogenezi rol alabileceği düşünülmüştür (58). Hastalığın patogenezi araştırılan diğer bakteri türleri; *Borrelia burgdorferi*, *Streptokokus mitis*, *Streptokokus salivarius*, püstüler cilt lezyonlarında bulunan *Stafilokok aureus*, *Prevotella*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Chlamydia pneumonia* ve *Helicobakter pylori* 'dir. Enfeksiyöz ajanlarla yapılmış olan araştırmalara rağmen, günümüzde viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan BH'ye neden olmadığı düşünülmektedir (59).

#### 2.3.4. Hücresel İmmünite

BH ile ilgili yapılmış olan birçok çalışmada, çok sayıda immünolojik bozukluk bildirilmiş olup, bunlardan özellikle Hücre aracılı immünite (HAİ)'nin aktivasyonu üzerinde durulmuştur. BH'da; virüsler, bakteriler, süperantijenler ve otoantijenler gibi çeşitli antijenler aracılığıyla T hücrelerinin uyarılmaya duyarlı hale geldikleri düşünülmektedir (31). Birçok kemokin, proinflamatuvar sitokin; özellikle Th 1 oluşumuna sebep olan sitokinlerin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (60, 61). TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-8, IL-12 ve IL-18'in BH'nda yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür (60, 61). Th 2 sitokinlerinden sadece IL-10 yüksek olarak saptanmış; ancak inhibitör bir sitokin olan IL-10 'un yükselme sebebinin ise daha ciddi bir inflamatuvar reaksiyon oluşumunu engellemek için olduğu

düşünülmüştür (60, 61). BH'nda CD4+/CD8+ T hücresi oranı düşük olarak saptanmıştır (61). Bu durum esas olarak CD4 hücrelerde azalma ve buna reaktif CD8 hücrelerinde artış şeklinde yorumlanmıştır (61). BH'nda saptanan diğer bir bulgu da dolaşımda CD4+ ve CD8+ hücrelerinin büyük bir kısmının T hücre reseptörü gama delta (TCR  $\gamma\delta$ ) taşıdığıdır (60). TCR  $\gamma\delta$  pozitif T hücreler sadece dolaşımda değil ayrıca oral aftlarda, bronkoalveolar lavajda, serebrospinal sıvıda da artmış bulunmaktadır (60).

### **2.3.5. Humoral İmmünite**

Behçet hastalarında genellikle immunglobulin (Ig) düzeyinde poliklonal artış saptanırken, kompleman düzeyleri ise normal saptanmaktadır (60). Hastalıkta oluşan antikorlar; anti HSV antikor ve streptokokal antijenlere karşı oluşanlar dışında spesifik değildir. Behçet hastalarında saptanan poliklonal B hücre aktivasyonunun; supresör T hücre disfonksiyonuna veya IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması sonucu B hücre aktivasyonunun gerçekleşmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (60). Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu oluşan immün komplekslerin ise nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmektedir (60). Klinikte ön planda oral ve genital lezyonların olması, etyopatogeneizde IgA'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. IgA düzeyi serumda yüksek bulunurken, tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur (60). Buradan hareketle lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vücuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülebilir. Doğal öldürücü hücrelerle yapılan çalışmalarda, dolaşımda doğal öldürücü hücre sayısının arttığı ancak fonksiyonlarında belirgin azalma olduğu görülmektedir (60).

### **2.3.6. Otoantikorlar**

BH, dolaşım sisteminde saptanan antikorlar ve damar duvarında saptanan immün kompleksler nedeniyle birçok yönden otoimmün hastalıklara benzemektedir. Isı şoku proteinleri başta olmak üzere, alfa-tropomyozin, alfa-enolaz, kinektin, retinal S antijeni,  $\alpha\beta$  kristalin gibi çok sayıda otoantijene karşı antikor oluştuğu saptanmıştır (62, 63, 64).



BH'nda antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), anti endotel hücre antikor (AECA) ve antifosfolipid antikor (AFA) gibi primer vaskülitlerde üzerinde durulan üç önemli antikor araştırılmıştır. Anti kardiyolipin antikor (AKA)'un, BH'da trombotik olaylarla korelasyon göstermediği; ANCA pozitifliğinin ise nadir görülüp, patogeneizde rol almadığı düşünülmektedir (28,65).

AECA, BH'nda %17-50 oranında pozitif bulunmuş, endotelde interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM1) ekspresyonunda artış gösterilmiştir (65) .

### **2.3.7. Endotel Hücresi ve Oksidatif Hasar**

BH'nda tüm patolojilerin oluşmasında primer rol oynayan vaskülitin temelinde, endotel hücre hasarı ve sonrasında gelişen tromboz en önemli rolü oynamaktadır. Damar duvarındaki patolojilerin oluşumunda serbest oksijen radikalleri suçlanmıştır. Oksidatif stresin artmasına delil olarak adenozin deaminaz (ADA) ve ksantin oksidaz düzeylerinde artış, antioksidatif fonksiyonlarda azalma olduğu bildirilmiştir (28).

BH'nda endotel aktivasyonu göstergelerinden olan; endotelial kökenli von Willebrant faktör, trombomodulin ve E-selektin serum düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (31).

BH'nda nötrofillerin endotele adezyonu incelendiğinde; nötrofillerde Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 (LFA-1), endotelde ICAM-1 ekspresyonunda, ayrıca P ve L selektinde artış saptanmıştır (66), BH'de serum, eritrosit ve sinovyal sıvılarında arttığı gösterilen nitrik oksit (NO)'nun; endotoksinler ve IFN- $\alpha$  gibi sitokin salınımına paralel olarak arttığı düşünülmektedir (67). NO'in artmasıyla birlikte beraberinde kanda homosistein ve vasküler endotelial growth faktör (VEGF) düzeyleride artmaktadır (67).

## **2.4. Klinik Özellikler**

### **2.4.1. Tekrarlayan Oral Aftöz Ülserler**

Oral aft çoğunlukla hastalığın ilk bulgusu olarak görülmekte olup ayrıca sistemik semptomlar ortaya çıkıncaya kadar yıllarca tek semptom olarak kalabilmektedir. (23). Bununla birlikte hastaların % 1-3'ünde oral ülser ortaya çıkmadan hastalığın diğer belirtilerine rastlanabilmektedir (68). BH olan bireylerde, oral aftöz lezyonlar daha fazla sayıda ve daha ağrılı ve daha sık nüks etmekte olup; görüntü ve lokalizasyon bakımından klasik aftöz ülserlerden pek ayırt edilemezler. Bu ülserler yüzeyden hafif kabarıklık olup, eritemli lezyonlar şeklinde belirir ve 48 saat sonra çeşitli büyüklükte ve sayıda, oval veya yuvarlak ülserlere dönüşürler (23,68). En sık lokalize oldukları bölgeler dil, dudaklar, gingiva ve yanak mukozası olup daha nadir olarak damak, tonsillalar ve farinks de görülmektedirler (23). Bu ülserler; majör, minör ve herpetiform ülserler olmak üzere üç morfolojik görünüme sahiptirler. En sık görülen klinik form, tüm oral ülserlerin % 90'ını oluşturan minör formdur. Çapları 10 mm'den küçük olup, üzeri gri-beyaz bir psödomembranla kaplıdır, kenarları düzenli ve etrafları eritemli bir hale ile çevrilidir. Genellikle iki haftada skar bırakmadan iyileşirler. İdiyopatik rekürren aftöz stomatit, populasyonun % 5-25'inde görülen bir hastalık olup, bu hastaların % 2.8'lik bir kısmının Behçet hastası olduğu (68) veya uzun yıllar takip edildiklerinde, yarıdan fazlasında (% 52.2) BH geliştiğine dair yayınlar mevcuttur (68,69).

### **2.4.2. Genital Ülserler**

Genital ülserler, genellikle asemptomatik bir papül ve püstül olarak başlayıp, kısa bir süre içinde ağrılı bir ülsere dönüşen lezyonlar olarak tanımlanabilir (70). Ülserler genellikle yuvarlak veya oval şekilli olup, zımba ile delinmiş gibi görünmekte ve zeminleri gri-beyaz bir fibrinle örtülüdür. Lezyon etrafında ödem ve endürasyon bulunmaktadır (68). Genital ülserler, oral ülserlere kıyasla daha geniş ve daha derin olup, daha sık nükseder ve daha zor iyileşirler (23). En karakteristik özellikleri ise skar bırakarak iyileşmeleridir (68). Erkeklerde, en sık skrotumda yerleşirken, peniste nadir görülürler. Kadınlarda ise sıklıkla majör ve minör labiumda

yerleşirler. Her iki cinste de kasık, perianal ve perineal bölgelerde ülser görülebilir(23,68).

### **2.4.3. Cilt Belirtileri**

Yapılmış olan bazı çalışmalarda Behçet hastalarında deri lezyonları %39-90 sıklığında gözlenmektedir (71,72). Behçet hastalarında başlıca gözlenebilecek deri bulguları; eritema nodosum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstrasjenital ülser, piyoderma gangrenozum, eritema multiforme ve diğer vaskülitik deri lezyonları olarak sayılabilir (23, 68, 73).

#### **2.4.3.1. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar (ENBL)**

Yapılan değişik çalışmalarda ENBL Behçet hastalarının %15-78'inde görülür (74, 75).Erkeklere nazaran kadınlarda daha sık gözlenen bu lezyonlar, özellikle alt ekstremitelerde görülmekle birlikte daha nadir olarak yüz, boyun ve üst ekstremitelerde de görülebilir (23,20, 76). Klinik olarak ağırlı nodüller olup, eritemli bölgede lokal ısı artışı mevcuttur. Ülserleşmeyen bu lezyonlar, ortalama 10-15 gün içerisinde lezyon yerinde pigmentasyon bırakarak iyileşir (69).

#### **2.4.3.2. Yüzeysel Tromboflebit**

Erkeklerde kadınlara göre daha sık gözlenen bu lezyonlar, hastaların % 7,7-60'ında gözlendiği belirtilmiştir. Klinik görünüm olarak eritemli ve ağırlı olduğundan eritema nodozuma benzer ve bu yüzden ayırıcı tanıda önemlidir (77, 78). Behçet hastalığının da en sık gözlenen damar tutulum şeklidir (% 47,3) (69). En sık olarak vena safena magna'yı tutmaktadır (79). Ven'in pekçok segmentini aynı anda tutabileceğinden dolayı nodülün lokalizasyonu gün içerisinde değişiklik gösterebilmektedir (80,81). Lezyonlar eritemli, ağırlı ve lineer dizilimli subkutan nodüller şeklinde bir görünüme sahiptir. Öncelikle tromboze damar görünümünde olan lezyonlar ileriki dönemlerde skleroz gelişimi yönünde bir eğilim gösterir.

### **2.4.3.3. Papülopüstüler Lezyonlar**

Klinik olarak en sık gözlenen deri bulgusudur. Hastaların %65-96'sında görüldüğü bildirilmiştir (82). Eritemli zeminde yerleşmiş folikülit veya akneye benzer steril püstüllerle karakterizedir. Papül halinde başlayan lezyonlar 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremitte ve yüz bölgesine yerleşirler. Papülopüstüler lezyonların akne vulgaris'ten ayırımı BH tanısı için önemlidir. Papülopüstüler lezyonlar foliküler yerleşim göstermez ve özellikle gövde ve ekstremitteye lokalizedirler (83).

### **2.4.3.4. Ekstragenital Ülser**

Hastaların %3'ünde gözlenen ekstragenital ülseler, klinik olarak aftöz ülselere benzerlik gösterir. Kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemli, çevresi eritemli, tabanı sarı renkte derin ülselerdir. Tekrarlayıcı özellik gösteren ekstragenital ülseler genellikle skatrisle sonlanır. Bacaklar, koltuk altları, meme, ayak parmak araları, inguinal bölge ve boyun gibi alanlara lokalize olabilirler (84).

### **2.4.3.5. Diğer Cilt Belirtileri**

BH'de; Sweet sendromu benzeri lezyonlar, pyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar, purpuralar, hemorajik büller, fronküller ve abseler diğer deri belirtileri arasında yer almaktadır (76, 77, 85, 86).

### **2.4.4. Paterji Testi**

Derinin nonspesifik hiperreaktivitesi olarak bilinen Paterji testi ilk kez 1937'de Blobner tarafından tanımlanmıştır (22). BH'nin sınıflama kriterleri arasında yer alır ve hastalığın aktif döneminde % 50-80 oranında pozitifdir (87). Paterji testinin uygulama biçimi, steril şartlar altında ön kol derisinde damarsız bir alana kalın uçlu bir enjektör ile 45 derecelik açıyla pikür yapılarak uygulanır. Reaksiyon meydana gelebilmesi için enjektörün dermise kadar ulaşması gerekir. İşlem çift

tarafli olarak uygulanir. Her iki kola, yaklasik 3 cm arayla, ucer adet pikur yapilir. Pikurlerin cenvresine bir kalemle, 1-2 cm caplil bir halka cizilir ve yerleri belirlenir. Bu bolgede 24-48 saat sonra gelismesi olasi papul, pustul veya papulopustuler lezyon degerlendirilir. Uygulama alaninda gozlenen papul, pustul veya papulopustuler lezyon pozitif olarak degerlendirilir. Sadece eritemin gozlenmesi ise negatif cevap olarak degerlendirilir (87). Pozitif paterji testi normal bireylerde gozlenebilecegi gibi losemi, Sweet sendromu gibi degisik hastalik gruplarinda da gozlenebilir (19, 88, 89). Hastaligin siddeti ile paterji reaksiyonu arasında bir iliski yoktur. Paterji testinin pozitifligi bolgesel farklılik gösterir. Turkiye ve Japonya pozitiflik oranil % 60 iken, Kore'de % 15, Avrupa koekenli insanlarda ise % 5 pozitiflik gorulmuestur (23, 90).

#### **2.4.5. G6z Tutulumu**

Hastalarin %30-70'inde goz bulgulari gorulmektedir. G6z tutulumunun varligi ile morbiditenin siddeti artis göstermektedir (20). G6z tutulumu sıklıkla bilateraldir (92); genellikle hastalik belirtilerinin baslamasından 2-3 yıl sonra ortaya cıkmakta olup daha geç de ortaya cıkabilmektedir (91). Hastalarin %10-20'sinde baslangic bulgusu olarak gozlenmektedir (91).Ozellikle Japonya, İnan ve Turkiye'de daha sik ve daha siddetli gorulmektedir. Paterji testi ve HLA-B5 pozitifligi olan hastalarda goz tutulumu daha yuksek oranlarda saptanmistir (28). G6z tutulumunun siddeti ve sıkligi erkek ve genç bireylerde daha agir ve sik iken, kadınlr ve yasli bireylerde ise daha seyrek ve daha hafiftir (92). En sik olarak hipopiyon, posterior uveit, vitreusta depozitler, koroidit ve retinit seklinde patolojik tutulumlar gorulur. Diğer patolojik goz tutulumlari ise konjonktivit, korneal ulserler, papil odem ve arterittir. Son donem hastalikta retinal ve optik atrofi gorulur. G6rme kaybı en ciddi problemdir ve etkilenenlerin %25'inde gelisir (19).

#### **2.4.6. Muskuloskeletal Sistem Tutulumu**

Hastalarin yaklasik %50'sinde artikuler tutulum olarak artrit veya artralji gorulmektedir (93). Artikuler tutulum genellikle mono veya oligoartikuler tutulum seklinde olup, simetrik tutulum da gorulebilmektedir. Eklem tutulumu birkaç hafta icerisinde kendiliginden duzelirken, nadiren deformite ve radyolojik degisiklige yol

açmaktadır. Kronik artrit ve osteonekroz görülmesi oldukça nadirdir. Eklem tutulum sıklığına göre en sık diz sonrasında ayak bileği, el bileği ve dirsek tutulumu görülür. Sırt ağrısı nadirdir, yapılan kontrollü çalışmalarda sakroiliak eklem tutulumunda artış olmadığı gösterilmiştir (94). Akne lezyonları olan hastalarda daha sık eklem tutulumu olduğu saptanmıştır (95). Hastalarda lokal veya jeneralize formda miyozit de görülebilmektedir.

#### **2.4.7. Nörolojik Tutulum**

BH'da nörolojik tutulum, klinik olarak önemli ve mortaliteyle sonuçlanabilecek bir tutulumdur. Hastaların %5'inde santral sinir sistemi tutulumu mevcuttur (96, 20,18, 97). Erkeklerde, kadınlara nazaran daha sık gözlenmekte olup ayrıca klinik olarak daha şiddetli seyretmektedir (96, 20,18, 97). En sık olarak gözlenen iki klinik formu mevcut olup; % 80 oranında parankimal tutulum görülür ve en çok beyin sapı etkilenir. %20 hastada ise parankim dışı tutulum gözlenir. Spinal kord tutulumu, meningoensefalit ve hemisferik lezyonlarda görülebilir. Bu hastalarda ataksi, kognitif değişiklikler ve sfinkter bozukluğu da gözlenebilmektedir. Ayrıca bazı hastalarda davranış bozukluğu ve depresyon görüldüğü de bildirilmiştir (97,98). Dural sinüs trombozu sonucu intrakranial basınç artışı, papil ödem ve demans gibi klinik bulgular gözlenir. Periferik sinir tutulumu nadir gözlenir.

#### **2.4.8. Kardiyovasküler Sistem Tutulumu:**

##### **2.4.8.1. Kardiyak Tutulum**

Behçet hastalarındaki kardiyak tutulum oranı % 5-10 arasında bildirilmektedir (99). Kardiyak patolojiler; perikardit, miyokardit, endokardit, kapak yetmezliği, intrakardiyak trombüs, endomiyokardiyal fibrozis, koroner arterit, miyokard enfarktüsü, büyük damar tutulumu olarak belirtilmektedir (99). Kardiyak tutulumu olan hastaların büyük çoğunluğunu erkekler oluşturmakta olup, yine erkeklerde arteriyel ve damarsal tutulum oranı daha yüksek olarak bulunmuştur (100). Kardiyak tutulumu olan hastaların prognozu kötü olup; tutulumu olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 83,6 iken; tutulumu olmayan hastalarda % 95,8 olarak

bulunmuştur (100). Oral antikoagülan ve immünsupresif tedavi ile prognoz bir miktar iyileştirilebilmektedir (100).

#### **2.4.8.2. Vasküler Tutulum**

BH'ndaki vasküler tutulum değişik popülasyonlarda % 7,7-% 43 arasında değişen sıklıkla görülmektedir (101). Ülkemizde yapılmış çalışmalarda bu oran % 24,3-% 38,4 arasında değişmektedir (102). Türkiye'de yapılan çalışmalarda venöz tutulum arteriyel tutulumdan daha sık gözlenirken; Amerika ve Avrupadaki hastalarda tersi bir tutulum paterni görülmektedir (103,104). BH arterleri ve tüm çaptaki venleri etkileyebilmektedir. Büyük arter tutulumu ise sık rastlanan bir durum değildir (105).

BH'nda arteriyel tıkanma, arteriyel anevrizma, venöz tıkanma ve varis gelişmesi olmak üzere dört tip vasküler lezyon tanımlanmıştır. BH serebral venöz tıkanıklık oluşturan en önemli sebeplerden biridir. BH, pulmoner arter anevrizmasına yol açan tek vaskülit olarak kabul edilmekte ve pulmoner anevrizma, BH'nın en önemli mortalite nedenleri arasında kabul edilmektedir (106). Büyük venlerde trombus sonrasında ortaya çıkan Budd-chiari sendromu asit ile beraber seyreden kaval tromboza bağlı olarak gelişir ve bazen hepatik nekroza ilerleyerek ölüme sebep olabilmektedir (107).

Vasküler lezyonların % 60-80'ini alt ekstremitte derin ven trombozu (DVT) oluşturmaktadır (108-110). BH dışı nedenlere bağlı DVT ile kıyaslandığında klinik daha şiddetlidir. Venöz klodikasyon daha sıklıkla görülmektedir (108-110).

Önemli klinik belirtilerden biride tromboflebittir. Yüzeysel tromboflebit, eritema nodosum benzeri lezyonlar ile karakterizedir. Ayrımında Doppler USG yardımcı olmaktadır. Vena cava inferior ve alt ekstremitte venlerinde DVT gelişebilir. Büyük veya küçük venleri tutabilir (111).

#### **2.4.9. Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

BH'nın gastrointestinal sistem tutulumu "Entero-Behçet" olarak bilinmektedir. Gastrointestinal sistem tutulum sıklığı %10-50 arasındadır (112). Tutulum sıklığı etnik farklılık göstermektedir. Japon hastaların %50-60'ında, İngilizlerin %38-50'sinde, Tayvan'lı hastaların yaklaşık 1/3'ünde, İspanyolların 1/4'ünde görülürken; Lübnan, Suudi Arabistan ve Türkiye'de nadiren (%0-5) görülür (112). 20-40 yaşları arası genç erişkinlerde rastlanır. En sık belirtilen semptom karın ağrısıdır. Diğer belirtiler diyare, özofajite sekonder pirozis ve retrosternal yanma, peri anal fistül olarak gözlenmektedir (113).

Mukozal ülserlerin en sık görüldüğü bölge ileoçekal bölge olmasına karşın ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilmektedir. Özafagus ve mide tutulumu nadirdir (113). Ülserle lezyonlar lokalize ve diffüz olmak üzere iki şekilde görülürler. Lokalize lezyonlar ileoçekal bölgede görülürler. Genellikle derindirler ve serozal yüzeye penetre olurlar. Diffüz ülserasyonlar ise sıklıkla kolonda yerleşir ve daha az görülürler. Multipl, zımba ile delinmiş gibi bir görüntüye sahiptirler. Daha küçük çaplı olan bu yüzeysel ülserler Crohn hastalığının ülserlerine benzerler. Ülserle lezyonlar incelendiğinde barsak duvarının küçük damarlarında(özellikle venlerinde) vaskülitik lezyonlar olduğu ayrıca Crohn hastalığındaki ülserle lezyonlara oranla daha az inflamasyon olduğu görülmektedir (114). Derin, penetre ülserler sebebiyle perforasyon, fistül, kanama, peritonit gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bilgisayarlı tomografi, bu komplikasyonların saptanmasında yararlı bir radyolojik yöntemdir (112).

#### **2.4.10. Pulmoner Tutulum**

Behçet hastalığında pulmoner tutulum sıklığı %1-8 arasında değişmektedir (115). Pulmoner arter anevrizmasının vaskülitik tutulum yapan hastalıklar arasında, en sık nedeni olarak bildirilmiştir. Anevrizmalar tek veya çok sayıda, unilateral veya bilateral olabilir. Sıklıkla görüldüğü yerler ana pulmoner arter, lob veya segmenttir. Anevrizmalar, bronş duvarında erozyon ve arter-bronş arasında fistül gelişimine



sebeb olarak yoğun hemoptiziye neden olabilirler. Behçet hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir (115).

#### **2.4.11. Genitoüriner Sistem Tutulumu**

Sanılanın aksine BH'da renal tutulum oranı daha siktir; klinik olarak glomerülonefrit, amiloidoz, renal vasküler tutulum, interstisyel nefrit, ilaç tedavisinin komplikasyonları ya da genitoüriner anormallikler gibi patolojilerle karşımıza çıkmaktadır. Renal tutulum açısından rutin idrar incelemesi yapılmasında fayda vardır. Amiloidoz yaşam süresini etkileyen prognoz belirleyicisi olması bakımından akılda tutulması gereken önemli bir tanıdır. BH'de amiloidoz, glomerülonefrit ve renovasküler tutulum iyi tanımlanabilen böbrek lezyonları olmasına rağmen, tedavileri diğer organ tutulumlarına göre daha zordur (116). Oldukça nadir olmak üzere Behçet hastalarında üretrit, orşit, epididimit ve sistit görülebilmektedir (117).

#### **2.5. BH'nin Tanı ve Ayırıcı Tanısı**

BH'de spesifik bir test ve laboratuvar yöntemi olmadığı için, tanı klinik olarak konulmaktadır. Duyarlılığı % 91, özgüllüğü ise % 96 olan, 1990 yılında belirlenmiş Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group-ISG) sınıflandırma kriterleri bulunmaktadır (Tablo 1). ISG kriterlerine göre, tekrarlayan oral ülserlerin yanında diğer kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir. Olguların % 3'ünde oral ülser görülemediğinden; bazı yazarlar tarafından BH tanısı için oral ülserin şart olmadığı bildirilmektedir (87).

**Tablo 2.1.** Uluslar Arası Behçet Hastalığı Çalışma Gurubu Tanı Kriterleri(1990)

|  |   |
|--|---|
| <b>Tekrarlayan oral ülserasyon</b>                           | 1 yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan doktor veya hastanın tanımladığı minor,major,herpetiform ülserasyon  |
| <b>Yukarıdaki kriterlere ek olarak aşağıdakilerden ikisi</b> |   |
| <b>Tekrarlayan genital ülserasyon</b>                        | Doktor veya hastanın tanımladığı ülserasyon ve skatris  |
| <b>Göz lezyonları</b>  | Ön veya arka üveit,retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması  |
| <b>Deri lezyonları</b>                                       | Doktor veya hastanın tanımladığı eritema nodosum,kortikoid sağaltımı olmayan erişkin hastalarda psödofolikülit,papülopüstüler lezyonlar veya akneiform nodüller |
| <b>Paterji testi pozitifliği</b>                             | 24-48 saat sonra doktor tarafından değerlendirilen testin pozitifliği   |

BH'nın tanı aşamasında öncelikle deri ve mukoza lezyonlarının değerlendirilmesi sonrasında bu lezyonlarla karışabilecek bulguları olan hastalıklarla ilgili ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir (118).

Sistemik tutulum görülen hastaların ayırıcı tanısında; inflamatuvar bağırsak hastalıkları, seronegatif spondiloartropatiler, sarkoidoz, multiple skleroz ve sistemik vaskülitik sendromlar başta olmak üzere çok sayıda hastalık yer almaktadır. Bunların dışında Sweet sendromu ve pyoderma gangrenozum hastalıklarının da ülserasyon, artrit ve paterji pozitifliği bulguları gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (118).

## 2.6. BH'nin Tedavisi

BH tedavisi kişiye ve tutulumu göre bireysel olarak planlanır.

**Tablo 2.2.** The European League Against Rheumatism (EULAR)'ın Behçet Hastalığı Tedavi Önerileri (119)

EULAR BH tedavi önerileri günümüzde güncel tedavi önerilerini oluşturmaktadır.

1. Posterior segmenti etkileyen üveiti olan bir hastada azatioprin ve sistemik kortikosteroidler kullanılmalıdır.
2. Eğer hastanın görme keskinliğinde 10/10 üzerinden 2 puanlık azalma ve/veya retinal tutulum (retinal vaskülit veya maküler tutulum) buna eşlik ediyorsa, siklosporin-A veya infliksimab ile azatioprin ve kortikosteroidler birlikte kullanılmalıdır. Diğer alternatif bir tedavi olarak ise IFN-alfa kortikosteroidlerle birlikte veya tek başına kullanılabilir.
3. Büyük damar tutulumu olan hastalarda kesin bir veri olmamakla birlikte, akut derin ven trombozu olan hastalarda kortikosteroidler, azatioprin, siklofosfamid ve siklosporin kullanılmalıdır. Pulmoner arter ve periferik arter anevrizmaları olanlarda siklofosfamid ve kortikosteroidler kullanılmalıdır.
4. Derin ven trombozu tedavisinde veya arteriyel lezyonların tedavisinde antikoagülan, antitrombotik veya fibrinolitik ajanların etkinliği konusunda yeterli veri ve çalışma bulunmamaktadır.
5. Gastrointestinal tutulumu olan hastaların tedavisi konusunda kanıta dayalı tedavi bulunmamaktadır. Sülfasalazin, kortikosteroidler, azatioprin, TNF antagonistleri ve talidomid acil durumlar dışında, cerrahi girişim öncesinde denenmelidir.
6. BH artritinin çoğunluğu kolşisin ile tedavi edilebilir.
7. Merkezi sinir sistemi tutulumu için kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Parankimal tutulumu olan hastalarda kortikosteroidler, IFN-alfa, azatioprin, siklofosfamid, metotreksat ve TNF-alfa antagonistleri kullanılmalıdır.

8. Dural sinus trombozunda kortikosteroidler kullanılmalıdır.
9. Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalarda intraoküler inflamasyon olmadıkça siklosporin kullanılmamalıdır.

### **2.6.1. Lokal Tedaviler**

Oral aftöz ülserlerin tedavilerinde sıklıkla kortikosteroid içeren topikal kremler veya gargaralar ( 5 mg prednizolon/20ml, günde 4 kez ) kullanılmaktadır. Genital ülserler de benzer şekilde topikal kortikosteroid tedavisine yanıt vermektedir. Oral ülserler için alternatif bir lokal tedavi yönteminde topikal sukralfat süspansiyonudur (23). Lidokain jel (% 2), klorheksidin gargara, gümüş nitrat çubuğu ve amleksanoks (% 5) oral ülser tedavisinde kullanılan diğer lokal tedavi ajanlarıdır (120). Tetrasiklin kapsül(250 mg) 5 ml su içinde eritilip 2 dakika ağızda gargara yapılarak(günde 4 kez) yutma şeklinde uygulanabilir (121). Üveit ve oküler inflamasyon gibi göz tutulumlarında ise kortikosteroid içeren damlalar ve topikal midriyatikler birlikte kullanılmaktadır (120).

### **2.6.2. Sistemik Tedaviler**

#### **2.6.2.1. Kolşisin**

Kolşisin, BH'da en yaygın kullanılan ilaçlardandır. Acı çiğdem bitkisi (*Colchicum autumnale*)'den elde edilen bir alkaloiddir. % 25-50 oranında jejunum ve ileumdan emilir. Oral alımdan sonra lökositlerde birikir ve 10 gün civarında kalır. Karaciğerde sitokrom p450 enzim aracılığıyla demetilize edildikten sonra 2 ve 3 demetil kolşisin oluşur ve takiben enterohepatik dolaşıma katılarak, 6 saat sonra ikinci kez plazmadaki en yüksek değerlere ulaşır. Etkisini, nötrofil kemotaksisini inhibe eder ve TNF- $\alpha$ , lökotrien-B<sub>4</sub>, siklooksijenaz-2 aktivitesini ve prostaglandin E<sub>2</sub>'yi baskılayarak gösterir (122). Behçet hastalarında yapılmış kontrollü bir çalışmada kolşisin, eritema nodozum ve artralji tedavisinde etkili bulunurken, göz tutulumu, orogenital ülser ve sinovitte etkili bulunmamıştır (123). Sonrasında yapılmış daha büyük bir çalışmada ise özellikle kadın hastalarda kolşisin tedavisi ile mukokutanöz ve eklem semptomlarında iyileşme gösterilmiştir (23). 1-2 mg/gün

dozunda kullanıldığında iyi tolere edilmektedir. Yan etki olarak; bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, oligospermi, amenore veya dismenore, halsizlik ve saç dökülmesi görülmektedir. Granülositopeni, trombositopeni ve aplastik anemi nadir görülebilen hematolojik yan etkilerdendir (23, 120).

#### **2.6.2.2. Kortikosteroidler**

BH'da özellikle mukokutanöz, akut üveit ve nörolojik tutulumda etkili olan kortikosteroidler tek başına kullanılabilirdiği gibi kolşisin, interferon- $\alpha$ , Siklosporin, azatiopürin ile kombine edilerek de kullanılabilir. Mukokutanöz tutulumu olan hastalarda 20-60 mg/gün kullanılırken, nörolojik veya pulmoner anevrizma gibi büyük damar tutulumu olan hastalarda ise pulse steroid veya 100 mg/gün gibi yüksek dozlarda kullanılmaktadır (124). Yapılmış bir çalışmada, düşük doz depo steroid (metil prednizolon, 40 mg/3hafta) kullanan hastalarda kolşisine benzer bir etkiyle kadın hastalarda eritema nodozum tedavisinde etkili bulunmuştur (125).

#### **2.6.2.3. Azatiopürin**

Hem hümmoral hemde hüccresel immüniteyi baskılayarak antiinflamatuvar etki gösteren ilaçlardandır. 2.5 mg/kg/gün dozlarında kullanılmasıyla birlikte, hastalarda üveit ataklarını azalttığı, göz tutulumunu önlediği ve görme keskinliğini iki yıl süre ile koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca tedavi süresince mukokutanöz lezyonlar, eklem tutulumu ve derin ven trombozunu baskılamaktadır. Etkisi ilaca başlandıktan ortalama üç ay sonra ortaya çıkar (126).En önemli yan etkileri; miyelotoksisite, immünsupresyon, fırsatçı infeksiyonlar ve karaciğer toksisitesidir (124) .Siklosporin A, kortikosteroidler ve infliksimab ile kombine edilebilirken, İnterferon- $\alpha$  ile birlikte kullanımı lökopeniye neden olmaktadır (127).

#### **2.6.2.4. Siklosporin-A**

Hızlı etki gösteren bir ajan olup, özellikle retinal vaskülit, progresif üveit ve görme keskinliğinin azaldığı durumlarda kullanılmaktadır. 2-5 mg/kg/gün dozunda kullanımıyla birlikte görme keskinliği ve mukokutanöz lezyonları iyileştirmede

etkilidir (128).Göz tutulumunda, akut üveitin şiddetini ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir (129, 130). Yapılan kontrollü bir çalışmada, hastalığın başlangıcında kullanıldığında siklofosfamidden daha etkili olduğu görülmüştür (129, 130). Mukokutanöz bulgulara, işitme kaybına, tromboflebit ve sistemik semptomlara etkili olduğu bildirilmiştir (129, 130). Uzun dönem kullanımı, özellikle hipertansiyon ve nefrotoksisite gibi yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Hastalarda nörolojik tutulumun gelişimini hızlandırabileceğinden, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (129, 130).

#### **2.6.2.5. Siklofosfamid**

Hızlı etkili alkileyici bir ajan olan siklofosfamid özellikle nörolojik, göz ve büyük damar (pulmoner arter anevrizması) tutulumunda kullanılmaktadır. 2-3 mg/kg/gün veya pulse olarak 750-1000 mg/m<sup>2</sup>/ay dozunda kullanılır. Önemli yan etkileri; miyelosupresyon, pulmoner fibrozis, renal toksisite, hemorajik sistit, bulantı, kusma ve alopesidir (124).

#### **2.6.2.6. İnterferon-alfa**

İnterferon alfa (IFN- $\alpha$ ), bir sitokin olup, antiviral, immünmodülatör, antiproliferatif ve antitümöral etkilere sahiptir. Başlıca göz tutulumu olan hastalarda etkili olup ayrıca mukokutanöz ve eklem tutulumlarında etkili olmaktadır. Yanıt ortalama tedaviye başladıktan iki hafta sonra alınmakta, tam remisyon ise 4-6 haftada elde edilmektedir. Optimum tedavi süresi belli olmayıp, ilaç kesilince nüks görülebilmektedir. Nüks olan olgularda, tedavi tekrarlandığında etkinin devam ettiği görülmektedir. IFN- $\alpha$ , orta ve yüksek dozlarda etkilidir. Uzun süreli remisyon yüksek dozlarda elde edilmiştir. Kötter ve arkadaşları tarafından önerilen doz şeması, günlük 6-9 milyon ünite (MÜ) dozlarla başlanıp, daha sonra dozun 4.5 MÜ'ye düşülüp, 4 hafta süreyle kullanılmasını, takiben idame doz olan haftada 3 kez 3 MÜ ile tedaviye devam edilmesi şeklindedir (131).

### **2.6.2.7. Tümör Nekroz Faktör Alfa İnhibitörleri (TNF $\alpha$ )**

Prednizolon ve beraberinde diğer immünsüpresif ilaçlara yanıt vermeyen göz tutulumu olan hastalarda, infliksimab tedavisi ile 7 gün içinde tam remisyon olduğu saptanmıştır (132). Konvansiyonel immünsüpresif tedavi alan 33 hasta ile bu tedavilere yanıtız ve infliksimab ile tedavisi sağlanan 10 hastanın karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, infliksimab tedavisi ile hastalardaki nükslerin sıklığında azalma ve görme keskinliğini korumada etkili olduğu görülmüştür (133). Uzun süreli remisyon genellikle elde edilememekte ayrıca tedavi kesilmesini takiben nüksler oluşmaktadır. Nüksler, tedavi kesildikten 8 hafta sonra görülmektedir (134, 135). Behçet hastalarında göz tutulumunda, TNF antagonistleri birinci seçenek olarak önerilmemektedir. Görme keskinliğinin çok azaldığı ve tedaviye yanıtız olgularda başlanması önerilmektedir (136). SSS tutulumu olan hastalarda da etkili olduğu tespit edilmiştir (137).

Mukokutanöz tutulumu olan 40 erkek hasta ile yapılmış bir çalışmada; haftada 2 kez 25 mg dozunda etanersept kullanımının, oral ülser, papülopüstüler lezyon ve artrit sıklığını azalttığı gösterilmiştir (138).

### **2.6.2.8. Levamizol**

Hücresele immün sistemdeki bozulmuş cevabı normalleştirdiği iddia edilmektedir. Önceden yapılmış çalışmalara göre haftada 2 gün 150 mg levamizol kullanımı ile oral ve genital ülserler gibi mukokutanöz lezyonlarda ve artrit semptomlarında düzelmeler olduğu bildirilmiştir (34,139). Yan etkileri lökopeni ve agranülositozdur (140).

### **2.6.2.9. Talidomid**

Antiinflamatuvar, immunmodülatör ve antianjiyogenik etkilere sahip bir ilaçtır. Etki mekanizmasını; nötrofil fagositozunu, lökosit ve monosit kemotaksisini inhibe ederek ayrıca monositlerden TNF- $\alpha$  sentezini inhibe ederek gösterir (141). Günlük 100-300 mg dozunda kullanılır. Tedavi sırasında oral ve genital ülserler hızla

iyileşme gösterirken, tedavi kesilmesini takiben kısa sürede nüks görülür. En önemli yan etkileri teratojenite, periferik nöropati, uyku hali, baş ağrısı, kserostomi ve konstipasyondur (124).

#### **2.6.2.10. Dapson**

Nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etkisini göstermektedir. Günde 100 mg dozda kullanıldığında, oral-genital ülserler ve eritema nodozum üzerine faydalı etkileri görülmüş; ayrıca paterji testine yanıtı da azalttığı bildirilmiştir (139).

#### **2.6.2.11. Pentoksifilin**

Reseptör aracılığıyla hücrel fonksiyonları düzenleyen bir ajandır (139). Ayrıca vazodilatatör etkisi aracılığıyla viskoziteyi azaltıp ve dolaşımı arttırdığında bilinmektedir (34). Günde 3 defa 400 mg pozolojide kullanıldığında oral ve genital ülser şiddet ve sıklığında azalma olduğu görülmüştür (139).

#### **2.6.2.12. Metotreksat**

Haftalık 7.5-20 mg arası dozlarda kullanıldığında şiddetli mukokutanöz bulgular ve nörolojik tutulumda pozitif yönde etkisi görülmüştür (142).

Gebelik ve laktasyon süresince kullanımı önerilmemektedir. Ciddi miyelosüpresyon, hepatotoksisite, akut enfeksiyonlar, nefrotoksisite ve gastrointestinal ülserler önemli yan etkileri arasındadır (142).

#### **2.6.2.13. Antibiyotikler**

1.2 IU benzatin penisilin ile kolşisinin kombine kullanımının oral ülser, eritema nodosum sıklık ve süresinde; genital ülserlerin ise sıklığı üzerinde kolşisinin tek başına kullanımından daha etkili olduğu tespit edilmiştir (143).



### **2.6.3. Cerrahi Tedavi**

Arteriyel tutulum, ciddi ve tekrarlayıcı hemoptizi, gastrointestinal sistem perforasyonu, büyük damar trombüsü, kardiyak tutulum, göz tutulumu sonucu oluşan glokom gibi ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabilecek durumlarda cerrahi girişim gerekebilmektedir (144).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

“Behçet hastalarında düşme riskinin kantitatif değerlendirilmesi ve bu riske etkili faktörlerin belirlenmesi” konulu çalışmamızda, çalışma öncesinde araştırma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 29.01.2016 tarihinde B.30.2.ATA.0.01.00/109 sayı numarası ile onay alınmıştır. Katılan tüm hastalara, çalışmaya başlamadan önce bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır (Ek-1).

#### 3.1. Olguların Seçimi

Bu çalışmaya Şubat 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğine başvurarak Uluslararası Çalışma Grubu’nun BH tanı kriterlerine göre ilk kez tanı alan veya daha önce tanı almış 30 Behçet hastası ve kontrol gurubu için 30 sağlıklı birey alındı. Çalışmaya alınan 30 Behçet Hastası’nın 14’ü kadın, 16’sı erkekti. Kontrol gurubu’nun ise 15’i erkek 15’i kadındı.

Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar sistem tutulumlarını değerlendirmek üzere gerekli görüldüğünde ilgili branş hekimlerine konsülte edildi. Hastaların başvuruları sırasında; yaşları, cinsiyetleri, hastalık süreleri, son bir yıl içinde düşme olup olmadığı -olmuşsa kaç kere olduğu, düşme korkularının olup olmadığı, ek hastalıkları (hipotansiyon, hipertansiyon, kardiyak hastalık, diabetes mellitus ve diğer hastalıklar), kullandıkları ilaçlar, boy-kilo-vücut kitle indeksleri (VKİ), Hastalık Değerlendirme Formu (Ek-2) ile kaydedildi. Çalışmamızda hastalarımızın klinik aktivitelerini değerlendirmek amacıyla “Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu-2006” kullanıldı (Ek-3). Ayrıca hastalarımızın, Düşme korkusunu değerlendirmek amacıyla Tinetti’nin Düşme Etkinlik Ölçeği (Tinetti’s Falls Efficacy Scale-FES) kullanıldı (Ek-4).

Katılımcıların düşme riski, portable balans sistemi (Tetrax system -Sunlight Medical Ltd, İsrail) ile kantitatif olarak belirlenmiştir. Klinik rutin uygulamalarımızdan biri olan bu sistemde hastanın dört noktalı denge platformu

üzerinde ayakta durması istenir. Kişinin denge kabiliyetlerini ölçecek olan bir takım hareketler yapması istenir ve ölçüm sonuçları hesaplamalarda kullanılmıştır. İşlemin tamamı birkaç dakika gibi kısa zaman içinde tamamlanmıştır.

Portable balans sistemi ile belirlenen düşme riskini; hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar, hastaların düşme korkularının varlığı, son 1 yıl içindeki düşme sayıları, düşme etkinlik ölçeği, hastalık aktivitesi, hastalığın aktif sistemik tutulum ve aktif şikayetleri ile olan ilişkisini saptamak amacıyla çalışmamızı istatistiksel olarak değerlendirdik. Katılımcılara Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu-2006 (BDCAF-2006),Hasta Değerlendirme Formu, Uluslararası düşme etkinliği skalası (FES-I) uygulanmıştır.

#### **Çalışmaya alınma kriterleri**

1. BH Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterlerini karşılamak
2. 18-65 yaş aralığında olan hastalar
3. Düşme riskinin değerlendirilebilmesi için koopere olabilmek
4. Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamak

#### **Çalışmaya alınmama kriterleri**

1. Malignite öyküsü olanlar
2. Gebe olan hastalar
3. Düşme riskini değerlendirmek için koopere olamayacak hastalar
4. Yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlı olan hastalar
5. Ayakta durma postürünü tolere edemeyen hastalar
6. Diz, kalça ve spinal cerrahi girişim öyküsü olanlar
7. Behçet hastalığına bağlı nörolojik tutulumu olan hastalar

## **3.2. Klinik Değerlendirme Parametreleri**

### **3.2.1. Hasta Değerlendirme Formu**

Değerlendirme formlarında (Ek-2) hastaların yaşı, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), hastalığın süresi, son 12 ay içerisindeki düşme öyküsü, düşme korkusu, ek hastalık sorgulaması, kullandığı ilaçları kaydedildi

### **3.2.2. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu-2006 (Ek-3)**

Son dört haftalık zaman dilimi içerisinde, hastalığın klinik aktivitesini hastanın ve doktorun değerlendirmesi yanında, baş ağrısı, oral ülserler, genital ülserler, deri lezyonları, eklem tutulumu, gastrointestinal sisteme ait belirtiler, göz tutulumu, nörolojik tutulum ve büyük damar tutulumu ile ilgili semptomlarının bulunup bulunmadığının sorgulandığı bir indekstir. Toplam indeks skoru 0-12 arasında değişmektedir (145).

### **3.2.3. Uluslararası düşme etkinliği skalası (FES-I)**

Düşme korkusunu değerlendiren Tinetti'nin Düşme Etkinlik Ölçeği (Tinetti's Falls Efficacy Scale-FES)'nin güvenilirliği ve geçerliliği çalışmalarda gösterilmiştir (146, 147). FES, 10 maddelik bir ölçek olup bu maddeler; banyo yapmak ya da duş almak, raflara uzanmak, ev içinde yürümek, ağır ya da sıcak nesnelere taşımayı gerektirmeyen yemek hazırlamak, yatağa girmek ve çıkmak, kapı ya da telefon ziline cevap vermek, sandalyeye oturmak ve sandalyeden kalkmak, giyinmek ve soyunmak, kişisel bakım (Ör: yüz yıkamak), tuvalete girmek ve tuvaletten ayrılmaktır. Kişiler her soru için 0 (güvenli değil) ile 10 (çok güvenli) arasında bir puan verir ve tüm puanlar toplandığında 0 ile 100 arasında bir toplam skor elde edilir (146, 147).

### 3.2.4. Düşme Riski

Portable balanse sistem düşme indeksi hastaların denge ölçümlerinden elde edilir ve denge bozukluklarının tam bir resmi olarak sunulur. Denge testi için, hastanın dört noktalı denge platformu üzerinde ayakta durması istenir. Kişinin denge kabiliyetlerini ölçecek olan bir takım hareketler yapması istenir ve ölçüm sonuçları hesaplamalarda kullanılır. Elde edilen bilgiler analiz edilir ve sonuçlar hastanın bütün stabilitesini yansıtacak şekilde, ağırlık dağılımı, ayak bölümleri arasındaki senkronizasyon ve fourier dönüşüm analizi olarak sunulur. Bütün bu parametrelerin herbiri hastanın değişik durumlardaki denge kabiliyetini yansıtan faktörlerdir. Bütün bu ilgili parametrelerin tescilli bir algoritmayla değerlendirilmesiyle hastaların düşme olasılıkları düşme indeksi olarak hesaplanır.

**Tablo 3.1.** Postürografik ölçüm yapılan sekiz farklı test pozisyonunun tanımlanması

| Pozisyon | Baş pozisyonu | Gözler | Zemin   | Amaç  |
|----------|---------------|--------|---------|---|
| NO       | Nötral        | Açık   | Sert    | Nötral değerlendirme                            |
| NC       | Nötral        | Kapalı | Sert    | Vizüel sistem eliminasyonu                      |
| PO       | Nötral        | Açık   | Yumuşak | Somatosensorial sistemin eliminasyonu           |
| PC       | Nötral        | Kapalı | Yumuşak | Vizüel ve somatosensorial sistemin eliminasyonu |
| HR       | Sağ rotasyon  | Kapalı | Sert    | Vizüel ve somatosensorial sistemin eliminasyonu |
| HL       | Sol rotasyon  | Kapalı | Sert    | Vizüel ve somatosensorial sistemin eliminasyonu |
| HB       | Ekstansiyon   | Kapalı | Sert    | Vizüel ve somatosensorial sistemin eliminasyonu |
| HF       | Fleksiyon     | Kapalı | Sert    | Vizüel ve somatosensorial sistemin eliminasyonu |

Portable balanse sistem düşme riski ölçümlerine göre; %30 ve altı değerler düşük düşme riskini, %30-%59 arası değerler orta dereceli düşme riskini, %60 ve üzeri ise yüksek düşme riskini gösterir.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS for Windows 22.00 programına aktarılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, numerik değişkenler ortalama ve standart sapma olarak ifade edilmiştir. Analize dahil edilen değişkenlerin normal dağılıma uyum durumu Kolmogorov Smirnov Testi ile, varyasyon homojenitesi Levene testi ile kontrol edilmiştir. Hipotezlerin test edilmesinde Ki kare testi, Student T Testi, Mann-Witney U testi ve Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gurubu 30'ar kişiden oluşmaktaydı. Behçet hastalarının yaşları 19-60 arasında olup ortalama: 35,17±9,48, 16'sı kadın(%53,3), 14'ü erkek(%46,7) idi. Kontrol grubunda yer alan bireylerin yaşları 19-59 arasında olup ortalama: 33,03±11,813, 15'i (%50) kadın, 15'i (%50) erkek idi. Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0,05). Çalışmaya alınan hasta gurubunun boy ortalaması 165,27±10,157 cm, kilo ortalaması 72,17±14,458; kontrol gurubunun boy ortalaması 167,83±9,969 cm, kilo ortalaması ise 69,87±12,353 olup hem boy hemde kilo açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05). Çalışmaya alınan hasta gurubunun VKİ ortalaması 25,80±4,172; kontrol gurubunun VKİ ortalaması 24,33±4,071 olup istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05). Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1:** Behçet hastaları ve kontrol grubunun demografik özellikleri

| <b>Demografik özellikler</b> | <b>Behçet Hastaları(n:30)<br/>Ortalama±SS/Median</b> | <b>Kontrol Gurubu(n:30)<br/>Ortalama±SS/Median</b> | <b>P</b> |
|------------------------------|--|--|----------|
| <b>Yaş</b>                   | 35,17±9,48/35,00                                     | 33,03±11,813/29,50                                 | p>0.05   |
| <b>Cinsiyet (E/K)</b>        | 16/14  | 15/15  | p>0.05   |
| <b>Boy (cm)</b>              | 165,27±10,157/165,00                                 | 167,83±9,969/169,00                                | p>0.05   |
| <b>Kilo(kg)</b>              | 72,17±14,458/72,50                                   | 69,87±12,353/70,50                                 | p>0.05   |
| <b>VKİ</b>                   | 25,80±4,172/26,00                                    | 24,33±4,071/24,00                                  | p>0.05   |

Hasta ve kontrol gurubunda çalışmaya alınan bireylere son 1 yıl içerisinde düşme öyküsünün varlığı soruldu. Hasta grupta yer alan katılımcıların %23,3'ü, sağlıklı grupta yer alan katılımcıların %26'sı düşme öyküsü olduğunu bildirdi ve iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (p>0.05). Çalışmaya alınan bireylerin düşme korkularının varlığı araştırıldığında hasta grubunda yer alanların %43,3'ünün, sağlıklı grupta yer alanların %40'ının

düşmekten korktuğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). Katılımcıların Düşme Etkinlik Ölçeği ortalamaları karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alan bireylerin ortalama  $15,97\pm9,257$ , kontrol gurubunda yer alan bireylerin ortalama  $12,53\pm3,048$  puan aldığı, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. Hasta ve kontrol gurubuna ait veriler Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Behçet hastaları ve kontrol gurubunun son 1 yıl içindeki düşme öyküsü ve düşme korkularının varlığı ve düşme etkinlik ölçeği ortalamalarına ait veriler

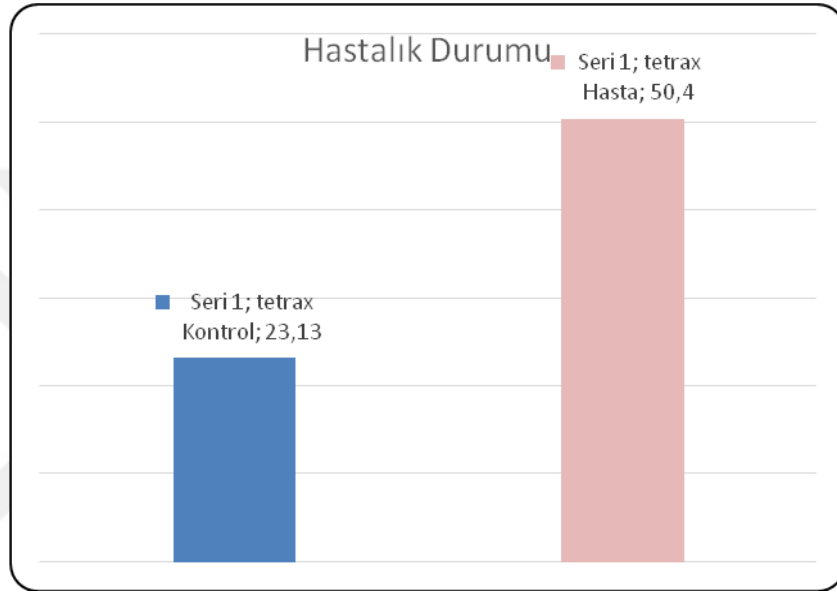
| Özellikler                    |       | Hasta Grup (n=30)  |      | Kontrol Grup (n=30) |      | p değeri |
|-------------------------------|-------|--------------------|------|---------------------|------|----------|
|                               |       | Ortalama±SS/Median |      | Ortalama±SS/Median  |      |          |
| Düşme Etkinlik Ölçeği         |       | 15,97±9,257/10,50  |      | 12,53±3,048/11,00   |      | p=0,599  |
|                               |       | Sayı               | %    | Sayı                | %    |          |
| Son 12 ay içinde düşme öyküsü | Var   | 7                  | 23,3 | 8                   | 26,7 | p=0,823  |
|                               | Yok   | 23                 | 76,7 | 22                  | 73,3 |          |
| Düşme korkusu varlığı         | Evet  | 13                 | 43,3 | 12                  | 40   | p=0,795  |
|                               | Hayır | 17                 | 56,7 | 18                  | 60   |          |

Kontrol gurubunda çalışmaya alınan bireylerin, portable balanse sistem ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında; hasta grupta yer alan bireylerin portable balans sistemi değerlerinin ortalama  $50,40\pm24,710$ , kontrol gurubunda yer alan bireylerin portable balanse sistem değerlerinin ortalama  $23,13\pm11,811$  olduğu, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve bu farkın hasta grubunda yer alan katılımcılardan kaynaklandığı belirlendi ( $p<0.01$ ). Hasta ve kontrol gurubuna ait veriler Tablo 4.3’te gösterilmiştir.



**Tablo 4.3.** Hasta ve kontrol gurubunun portable balanse sistem ölçüm değerlerine ait veriler

| Özellikler              | Hasta Grup (n=30) | Kontrol Grup (n=30) | p değeri |
|-------------------------|-------------------|---------------------|----------|
|                         | Ortalama±SS       | Ortalama±SS         |          |
| Portable balanse sistem | 50,40±24,710      | 23,13±11,811        | p=0,001  |



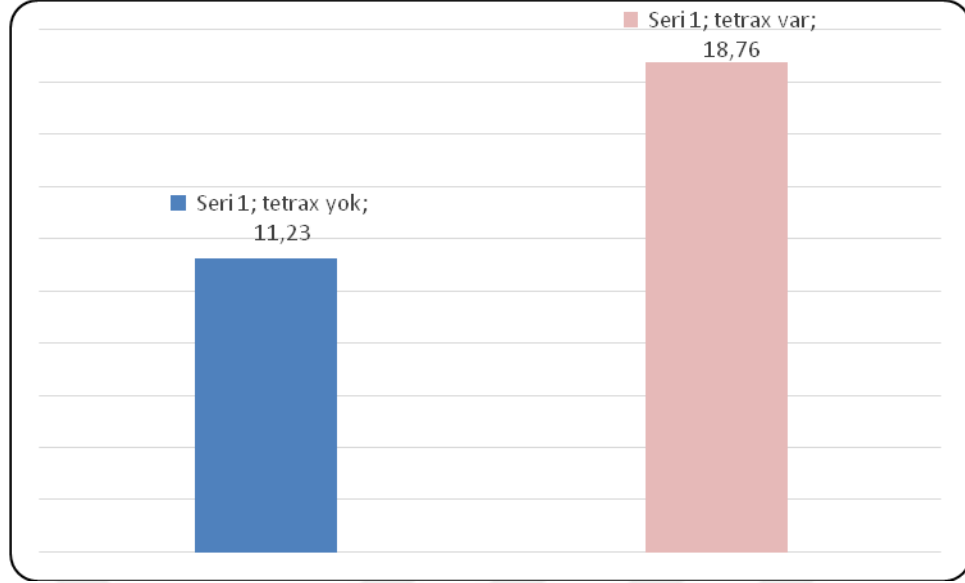
**Grafik 4.1.** Her iki grup arasında portable balanse sistem ölçüm sonuçlarının ortalama değerlerinin karşılaştırmaları

Hasta gurubunda çalışmaya alınan bireylerin aktif klinik bulguları sorgulandı. Hasta grupta yer alan katılımcıların %56,7'sinde baş ağrısı, %53,3'ünde oral ülserasyon, %26,7'sinde genital ülserasyon, %36,7'sinde eritem, %56,7'sinde deri püstülleri, %56,7'sinde artarlı, %16,7'sinde artrit, %46,7'sinde bulantı-kusma-karın ağrısı, %13,3'ünde daire-rektal kanama, %10'unda göz tutulumu, %6,7'sinde vasküler tutulum mevcut idi. Aktif klinik bulgularının; portable balans sistemiyle hesaplanan düşme ihtimalleri üzerine olan etkisi araştırıldığında artraljisi olan hastalarda anlamlı fark görüldüğü ( $p<0,05$ ), diğer aktif klinik bulgularda ise anlamlı bir fark görülmediği ( $p>0,05$ ) tespit edilmiştir. Ayrıca hasta grupta bulunan bireylerde bakılan hastalık aktivite indeks skoru ortalaması ile portable balans

sistemiyle hesaplanan düşme ihtimalleri arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ( $p>0,05$ ). İlgili veriler Tablo 4.4’de gösterilmiştir

**Tablo 4.4.** Hasta gurubundaki bireylerde aktif tutulum gösteren komponentlerin ve hasta indeks skoru ortalamasının portable balanse sistem verileriyle karşılaştırılması

| Hasta gurubu özellikler             | Var/yok          | Yüzde                     | Portable balanse sistem |
|-------------------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------|
|                                     |                  |                           | <b>P değeri</b>         |
| <b>Baş ağrısı</b>                   | 17/13            | %56,7/%43,3               | p= 0,850                |
| <b>Oral ülserasyon</b>              | 16/14            | %53,3/%46,7               | p=0,348                 |
| <b>Genital ülserasyon</b>           | 8/22             | %26,7/%73,3               | p=0,832                 |
| <b>Eritem</b>                       | 11/19            | %36,7/%63,3               | p=0,101                 |
| <b>Deri püstülleri</b>              | 17/13            | %56,7/%43,3               | p=0,314                 |
| <b>Artralji</b>                     | 17/13            | %56,7/%43,3               | p=0,020                 |
| <b>Artrit</b>                       | 5/25             | %16,7/%83,3               | p=0,485                 |
| <b>Bulanti, kusma, karın ağrısı</b> | 14/16            | %46,7/%53,3               | p=0,416                 |
| <b>Diare,rektal kanama</b>          | 4/26             | %13,3/%86,7               | p=0,284                 |
| <b>Göz tutulumu</b>                 | 3/27             | %10/%90                   | p=0,386                 |
| <b>Vasküler tutulum</b>             | 2/28             | %6,7/%93,3                | p=0,708                 |
| <b>Düşme korkusu varlığı</b>        | 13/17            | %43,3/%56,7               | P=0,188                 |
|                                     |                  | <b>Ortalama±SS/Median</b> | <b>P değeri</b>         |
| <b>Hasta indeks skoru</b>           | 3,90 ±2,155/3,50 |                           | p=0,435                 |



**Grafik 4.2.** Hasta gurubunda yer alan bireylerin artralji varlığına göre portable balanse sistem puan ortalamaları

Hasta gurubunda çalışmaya alınan bireyler ilaç kullanım yönüyle sorgulandı. Bu grupta yer alan katılımcıların %50'si sadece kolşisin, geri kalan % 50'si ise kolşisinle beraber diğer ilaçları (azatiopürin, infliksimab, sülfazalazin, siklosporin vd.) kullanmakta idi. Sadece kolşisin kullanan grup ile kolşisin ve diğer ilaçları kullanan bireylerin portable balanse sistemiyle hesaplanan düşme ihtimalleri üzerine olan etkisi araştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). İlgili veriler Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Hasta gurubundaki bireylerin ilaç kullanım durumuna göre portable balanse sistem verileriyle karşılaştırılması

| Hasta Gurubu Özellikler                       | Hasta Sayısı | Yüzde | Portable balanse sistem |
|---|--------------|-------|-------------------------|
|   |              |       | P değeri                |
| <b>Kolşisin kullananlar</b>                   | 15           | %50   | p=0,618                 |
| <b>Kolşisin ve diğer ilaçları kullananlar</b> | 15           | %50   |                         |

Hasta gurubunda çalışmaya alınan bireylerin son 1 yıl içindeki düşme sayıları ve düşme korkusunun değerlendirildiği Tinetti'nin Düşme Etkinlik Ölçeği (Tinnetti's

Falls Efficacy Scale-FES) veri ortalamalarının, portable balans sistemiyle hesaplanan düşme ihtimalleri ile korelasyonu araştırıldığında, anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir( $p>0,05$ ). İlgili veriler tablo 4.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4.6.** Hasta Grubundaki Bireylerin Son 1 Yıl İçindeki Düşme Verilerinin, Düşme Korkusu Varlığının Portable Balanse Sistem Verileriyle Korelasyonun Karşılaştırılması

| Hasta gurubu özellikler          | Ortalama $\pm$ SS/median | Tetrax   |
|----------------------------------|--------------------------|----------|
|                                  |                          | P değeri |
| Son 1 yıl içindeki düşme         | 0,57 $\pm$ 1,382/0       | P=0,782  |
| Düşme etkinlik ölçeği ortalaması | 15,97 $\pm$ 9,257/10,50  | P=0,778  |

Hasta gurubunda çalışmaya alınan bireylerin yaş, cinsiyet ve VKİ'lerinin, portable balans sistemiyle hesaplanan düşme ihtimalleri üzerine olan etkisi araştırıldığında; 16'sı erkek (%53,3), 14'ü kadın (%46,7) olan grupta cinsiyetler arası anlamlı bir fark olmadığı;  $\geq 40$  yaş (%30) ile  $< 40$  yaş (%70) olan grupta anlamlı bir fark olmadığı ve VKİ normal Aralıkta (18,5-24,99) olanlar (%26,7) ile normal aralığın üstünde ve altında ( $< 18,5 - > 24,99$ ) olanlar (%83,3) arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). Ayrıca hasta gurubunda çalışmaya alınan bireylerin, boy, kilo ve hastalık süresi ortalamalarının, portable balanse sistemiyle hesaplanan düşme ihtimalleri ile korelasyonu araştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). İlgili veriler Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.7.** Hasta Gurubundaki Bireylerin Demografik Verilerinin Portable Balanse Sistem Verileriyle Karşılaştırılması

| <b>Hasta Gurubu Özellikler</b>                 | <b>Hasta Sayısı</b>  | <b>Yüzde</b>   | <b>Portable balanse sistem</b> |
|--|----------------------|----------------|--------------------------------|
|  |                      |                | <b>P değeri</b>                |
| <b>Cinsiyet</b><br>(erkek)<br>(kadın)          | (16)<br>(14)         | %53,3<br>%46,7 | P=0,416                        |
| <b>Yaş</b><br>(≥40)<br>(<40)                   | 9<br>21              | %30<br>%70     | p=0,107                        |
| <b>VKİ</b><br>(18,5 - 24,99)<br>(<18,5->24,99) | 8<br>22              | %26,7<br>%73,3 | P=0,221                        |
| <b>Ortalama±SS/median</b>                      |                      |                | <b>P değeri</b>                |
| <b>Boy</b>                                     | 165,27±10,157/165,00 |                | P=0,840                        |
| <b>Kilo</b>                                    | 72,17±14,458/72,50   |                | P=0,058                        |
| <b>Hastalık süresi</b>                         | 7,70±6,613/7,00      |                | P=0,788                        |

## 5. TARTIŞMA

BH, etyolojisi belli olmayan, kompleks bir multisistem hastalığıdır. İlk olarak Dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, 1937 yılında; tekrarlayan oral aft, genital ülserasyon ve hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize bir trisemptom kompleks olarak tanımlanmıştır (1,2). Günümüzde BH'nın, çok sayıda klinik belirtilerinin olduğu, derinin yanı sıra venler, arterler, gastrointestinal sistem, pulmoner sistem, kardiyovasküler sistem, kas-iskelet sistemi, renal ve merkezi sinir sistemi bulgularında görülebildiği kronik, immünoinflamatuvar, vaskülitik bir multisistemik tutulum yapabilen bir hastalık olduğu anlaşılmıştır (3,4).

Hastalığın tanısı klinik bulgularla konulmaktadır. Tanıya yardımcı spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur (6). BH tanısı, 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu tarafından belirlenen tanı kriterlerine göre konulmaktadır.

BH'nin tedavisinde öncelikli hedefimiz; semptomları kontrol altına almak, enflamasyonu baskılamak ve organ hasarını önlemektir. Tedavi planı, klinik prezentasyona, yani tutulan organlara ve bu organların tutulum şiddetine göre belirlenmelidir. Çoğu zaman kombinasyon tedavisi tercih edilmektedir (148,149).

BH'de kötü prognostik faktörler olarak erkek cinsiyet, erken başlangıçlı sistemik bir tutulumun varlığı ve HLA-B51 pozitifliğinin olduğu belirtilmekte ve mortalitenin erkeklerde (%14) kadınlara (%2) göre fazla olduğu, ayrıca bu hastalarda daha fazla göz, büyük damar ve nörolojik tutulum olduğu saptanmıştır. Ayrıca başlıca ölüm sebeplerinin ise büyük damar tutulumu (%40) ve parankimal nörolojik tutulum (%12) olduğu da bildirilmiştir (150).

Şu ana kadar literatürlerde romatizmal hastalıklarla ilgili düşme riski, düşme ile ilişkili risk faktörlerini içeren bazı çalışmalar mevcuttur. Örneğin romatid artrit (RA) hastalarıyla ilgili yapılmış bir çalışmada düşmeler RA hastalarında oldukça yaygın olarak saptanmaktadır (9-15). Yapılan çalışmalarda RA hastalarının % 68'inde düşme riski artmışken yine RA hastalarında düşme insidansı % 33 ile % 54 arasındadır (9-15). RA hastalarında artmış bu düşme riski; hastalıkla ilişkili ağrı,

deformiteler, kas yoğunluğunda azalma, yürüyüş değişiklikleri ve fonksiyonel stabilitedeki azalmadan kaynaklı olabilir. Ayrıca düşmeye bağlı olarak kalça fraktürleri RA hastalarında 3 kat artmıştır (16). RA dışında diğer romatizmal hastalıklar olan SLE, AS ve Fibromiyalji hastalarında düşme riski, düşme korkusu, son 12 ayda düşme sayısını değerlendiren çalışmalar mevcuttur(158). Literatürleri incelediğimizde BH'de düşme riski ve bu riske etkili faktörlerle ilgili bir çalışma bulamadık. Biz de romatizmal bir hastalık olan BH'de düşme riski, düşme korkusu ve son on iki aydaki düşme sayısını, düşmeye etkili risk faktörleri ve BH'nın hangi komponentinin düşme üzerine risk teşkil ettiğini değerlendirmeyi planladık. Ayrıca hastalık aktivitesini değerlendirdiğimiz klinik değerlendirme parametreleri sağlık değerlendirme anketi gibi indeksler ile düşme riski arasındaki ilişkiyi saptamayı hedefledik.

Bu amaçla oluşturulan hasta grubunda çalışmaya alınan bireylerin yaş ortalaması  $35,17 \pm 9,48$  yıl olarak saptanmıştır. Sağlıklı bireylerden oluşturulmuş kontrol grubunun yaş ortalaması  $33,03 \pm 11,813$  yıl olarak saptanmıştır. Her iki grup yaş ortalaması açısından homojen bir dağılım gösterip istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Literatürde hastalığın genç erişkinlerde özellikle 20-40 yaş arasında görüldüğü ve ortalama hastalık başlangıç yaşının 28 olduğu bildirilmektedir (151). Bizim hasta grubumuzun yaş ortalaması literatür bilgileriyle uyumluydu.

Hasta grubu 16'ı erkek,14 kadın bireyden oluşmaktaydı. Kontrol grubu ise 15 erkek ve 15 kadın bireyden oluşmaktaydı. Her iki grup cinsiyet dağılımı açısından homojen bir dağılım gösterip istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Her iki grup boy, kilo ve VKİ ortalamaları yönüyle karşılaştırıldığında; hasta grubunda sırasıyla ( $165,27 \pm 10,157$ ), ( $72,17 \pm 14,458$ ), ( $25,80 \pm 4,172$ ) boy, kilo ve VKİ ortalamaları mevcuttu. Kontrol grubunda ise sırasıyla ( $167,83 \pm 9,969$ ), ( $69,87 \pm 12,353$ ), ( $24,33 \pm 4,071$ ) boy, kilo ve VKİ ortalamaları mevcuttu. Her iki grup boy, kilo ve VKİ dağılımı açısından homojen bir dağılım gösterip istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Biz çalışmamızda hasta gurubunda bulunan bireylerin; düşme korkularının varlığı, son bir yıl içindeki düşme sayıları, kantitatif olarak düşme riski ve bu riske etkili faktörleri belirlerken sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol gurubu oluşturduk. RA, AS gibi diğer romatizmal hastalıklarla yapılan geriye veya ileriye dönük birçok çalışmada kontrol gurubu oluşturulmadığını gördük (9,10,151-156). Buda bizim çalışmamızı, romatizmal hastalıklar alanında yapılan diğer çalışmalara kıyasla daha avantajlı kılmaktadır. Ayrıca biz BH ile ilgili bu alanda yapılmış çalışmalar için literatür verilerini araştırdığımızda, bu alanda herhangi bir çalışma yapılmadığını tespit ettik. Literatürdeki bu eksikliği gidermek, BH'nda düşme riski ve bu riske eden faktörleri tespit edip; bu risk sonucu ortaya çıkabilecek mortalite ve morbiditeyi azaltıcı veya önleyici tedbirlerin geliştirilmesine katkıda bulunmak istedik.

Çalışmaya alınan bireylerin son bir yıl içindeki düşme öyküleri sorgulandığında; hasta gurubunda yer alan bireylerin %23,3'ünde, kontrol gurubunda yer alan bireylerin ise %26,7'sinde son bir yıl içinde en az bir veya birden fazla düşme öyküsü olduğunu tespit ettik. İstatiksel açıdan her iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Literatürde diğer romatizmal hastalıklarla ilgili yapılan çalışmaları incelediğimizde; Dursun ve arkadaşlarının 89 kadın ve 217 erkek AS'li hastadan oluşan toplam 306 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 306 hastanın 40'ında (%13) son bir yıl içinde en az bir kere düşme öyküsü olduğunu tespit etmişlerdir (152). Romatoid artrit hastalarıyla ilgili Armstrong ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada; 253 kadın ve erkekten oluşan ve RA nedeniyle takipli olan guruba son bir yıl içindeki düşme öyküleri sorulmuş, hastalardan 84'ü (%33) son bir yıl içinde düşme öyküsü bildirmiştir (9). RA'lı hastalarla ilgili Fessel ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada 570 RA hastasının bulunduğu bir guruba son bir yıl içindeki düşme öyküleri sorulmuş, hastaların %15,1'i bir kez,% 15,5'i ise iki veya daha fazla düşme öyküsü bildirmişlerdir (10). Böhler ve arkadaşları RA nedeniyle takipli 78 hastadan oluşan bir çalışmada, hastaların 21'inde (%26,9) önceki bir yıl içinde en az bir kere düşme raporlamıştır (156).

Literatür verilerini ayrıca incelediğimizde hasta ve kontrol gruplarının olduğu bunun dışında prospektif çalışmaların yapıldığını görmekteyiz. Örneğin, Türkiye'de Burcu ve arkadaşları tarafından 84 RA'lı kadın hasta ve 44 sağlıklı kadın hastadan



oluşan; düşme korkusu, düşme riski ve disabilitenin değerlendirildiği bir çalışmada, her iki guruba son bir yıl içindeki düşme öyküleri sorulmuş; 84 hastanın 12'si (%14,3) 1 veya daha fazla düşme bildirirken, sağlıklı grupta düşme öyküsü bildirilmemiştir (157). Yine Türkiye'de AS'li hastalarda düşme riskinin değerlendirildiği Alkan ve arkadaşlarının yapmış olduğu 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrol gurubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada, hasta gurubundan sekiz (%20) kontrol gurubundan ise iki kişinin (%5) son 12 ay içerisinde düşme öyküsü bildirdiği raporlanmıştır (158). Hayashibara ve arkadaşları tarafından, RA'lı hastalarda düşme insidansı ve risk faktörlerinin değerlendirildiği 1 yıllık prospektif bir çalışmada, 84 RA hastasından oluşmuş gruptan, takip edilen bir yıl içinde 40 kişi (%50) bir kez, iki kişi ise iki veya daha fazla düşme bildirmiştir (11). Stanmore ve arkadaşlarının RA'lı hastalarda düşme için risk faktörlerine yönelik yapmış olduğu prospektif bir çalışmada, 532 hastanın 232'si (%43,3) takip edilen bir yıl içinde en az bir kere düşme öyküsü bildirmiştir (155).

Bizim çalışmamızda hasta gurubun düşme öyküsü verileri literatür verileri ile karşılaştırıldığında, retrospektif ve kontrol gurubu ile yapılan çalışmalar ile uyumlu bulgular elde edilmişken, prospektif çalışmalara göre daha düşük değerler elde edilmiştir. Bu durum hastaların son bir yıl içindeki düşmelerini unutmuş veya hatırlamıyor olmasından kaynaklı olabilir.

Çalışmaya aldığımız hasta ve kontrol gurubundaki bireylere, düşme korkularının varlığını evet veya hayır şeklinde cevaplandıracakları 'Düşmekten korkuyormusunuz?' diye sözel olarak sorduk. Ayrıca bu bireylerinin düşme korkularını düşme etkinlik ölçeği anketi (FES) ile değerlendirdik. Hasta gurubuna düşme korkularını sözel olarak sorduğumuzda evet şeklinde cevaplayanların sayısı 13 (%43,3), düşme etkinlik ölçeği ile değerlendirdiğimizde ortalama  $15,97 \pm 9,257$  tespit ettik. Kontrol gurubuna düşme korkularını sözel olarak sorduğumuzda evet şeklinde cevaplayanların sayısı 12 (%40), düşme etkinlik ölçeği ile değerlendirdiğimizde ortalama  $12,53 \pm 3,048$  tespit ettik. İstatiksel olarak her iki grup verilerini karşılaştırdığımızda, hem sözel hemde anket aracılığıyla araştırdığımız

düşme korkuları yönüyle hasta ve kontrol gurubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Literatür verilerini incelediğimizde, Türkiye’de Burcu ve arkadaşları tarafından 84 RA’lı kadın hasta ve 44 sağlıklı kadın hastadan oluşan; düşme korkusu, düşme riski ve disabilitenin değerlendirildiği bir çalışmada, 56 hasta (%66,67) düşme korkusu bildirmiş, FES ortalamasını hasta gurubunda  $18,8\pm 1,8$ , kontrol gurubunda ise  $5,5\pm 3,2$  şeklinde bildirmişlerdir (157). Jamison ve arkadaşları RA’lı hastalarda düşme korkusu oranını %60 olarak bildirmişlerdir (12). Dursun ve arkadaşlarının 89 kadın ve 217 erkek AS’li hastadan oluşan toplam 306 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, düşme öyküsü olan hastaların %47,5’inde, düşme öyküsü olmayan hastaların %13’ünde düşme korkusu olduğunu bildirmişlerdir (152). Böhler ve arkadaşları da; RA hastalarının %46,2’sinde, Fessel ve arkadaşları RA hastalarının %50’sinde düşme korkusu bildirmişlerdir (156,10). Smulders ve arkadaşları RA’lı hastalarda yaptıkları bir çalışmada düşme öyküsü olanların %37,1’inde, düşme öyküsü olmayanların %18,4’ünde düşme korkusu bildirmişlerdir (159).

Düşme korkusu, subjektif kötüleşmiş sağlık hissiyle ilişkili olup; bireylerde günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanmasına, fiziksel fonksiyonların bozulmasına, fonksiyonel bağımsızlığın kısıtlanmasına ve kendi öz imgesinin zarar görmesine sebep olur (160). Düşme korkusu sadece düşmeler sonucunda ortaya çıkan bir durum değil, aynı zamanda düşme içinde bir risk faktörüdür (152). Cho ve arkadaşları tarafından yaşlı insanlarda fiziksel performans ile düşme korkusu arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, düşme korkusu çok daha fazla olan bireylerde bu durumun zayıf fiziksel performansla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (160). Desphande ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada benzer sonuçlar bulunmuş olup, ayrıca düşme korkusu nedeniyle şiddetli şekilde aktivite kısıtlanmasına gidilmesi, bireylerin günlük yaşam aktiviteleri içinde artmış sakatlığın bağımsız ve önemli bir prediktörü olduğunu belirtmişlerdir (161).

Fessel ve arkadaşları; yaş ortalaması 50 olan 570 RA’lı hasta arasında aktivite kısıtlanması ve düşme korkusunun korelasyonunu araştırdıkları bir çalışmada, hastaların %50’sinde düşme korkusu bildirmiş ve %38’ininde düşme korkusu

nedeniyle aktivite modifikasyonuna gittiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca düşme korkusunu; kadın cinsiyet, depresif semptomlar, zayıf fiziksel fonksiyon, düşme ilişkili küçük çaplı yaralanmalar ve ağrılı eklem sayısının çokluğu ile ilişkili bulmuşlardır. Kişilerin kendine göre kötü sağlık düzeyi, zayıf fiziksel fonksiyon ve yüksek ağrılı eklem sayısı; düşme korkusu kaynaklı aktivite kısıtlılığı ile ilişkili bulunmuştur. Merdiven çıkma, yürüyüş, dışarıdaki geziler yaygın olarak etkilenen aktiviteler olarak bildirilmiştir (10).

Jamison ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, artritli olan RA hastalarında ağrı yoğunluğunun artışı ile düşme korkusunun arttığını bildirmişlerdir (12).

Diğer romatizmal hastalıklara sahip bireylerde yapılan düşme korkusuna yönelik araştırmalarda; araştırmaya alınan bireylerin yaş ortalaması yüksek olup, araştırmalar çoğunlukla yaşlı popülasyonlarla yapılmıştır. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalara kıyasla düşme korkusu oranı genel itibarıyla düşük bulunmuştur. Buda çalışmamızın daha genç bireylerle yapılmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca bu çalışmalarda düşme korkusuna yönelik risk faktörleride sorgulanmış, bizde ise böyle bir sorgulama yapılmamıştır. Bilindiği üzere düşme korkusu da düşme için bir risk faktörü teşkil etmektedir (152). BH'larında düşme korkusuna yönelik risk faktörlerinin sorgulanması ve buna karşı gerekli önlemlerin alınması, bu hastalarda düşme riskini azaltacağını, dolayısıyla da bu hastalarda ortaya çıkabilecek mortalite ve morbidite gibi sağlık problemlerini azaltacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamıza alınan hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin, düşme riskleri kantitatif olarak portable balans sistemiyle değerlendirildi. Hasta grupta yer alan bireylerin portable balans sistemi değerlerinin ortalama  $50,40 \pm 24,710$ , sağlıklı grupta yer alan bireylerin portable balans sistemi değerlerinin ortalama  $23,13 \pm 11,811$  olduğu saptandı. Aralarındaki farkın istatistiksel olarak yüksek düzeyde anlamlı olduğu ve bu farkın hasta grubunda yer alan bireylerden kaynaklandığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda hasta gurubunda yer alan bireylerin portable balans sistemiyle ölçülen düşme riski ihtimalinin yüksek bulunması ve riske etkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla yaptığımız hastalıkla ilgili aktif tutulum gösteren komponentlerin sorgulanmasında, 30 hastanın; 17'sinde baş ağrısı (%53,7), 16'sında oral ülserasyon (%53,3), 8'inde genital ülserasyon (%26,7), 11'inde eritem (%36,7), 17'sinde deri püstülleri (%56,7), 17'sinde artralji (%56,7), 5'inde artrit (%16,7), 14'ünde bulantı-kusma-karın ağrısı (%46,7), 4'ünde daire-rektal kanama (%13,3), 3'ünde göz tutulumu (%10), 2'sinde vasküler tutulum (%6,7) tespit ettik. Portable balans sistemi ile ölçülen düşme riski üzerine hangi aktif hastalık komponentinin etkili olduğunu araştırdığımızda, istatikselsel olarak anlamlı olarak yalnızca artraljinin etkili olduğunu, diğer komponentlerin etkili olmadığını tespit ettik.

Hasta gurubunda çalışmaya alınan bireylerin düşme korkularının varlığı, yaş, cinsiyet, VKİ ve ilaç kullanımını portable balans sistemiyle hesaplanan düşme riski üzerine olan etkisini araştırdığımızda istatikselsel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Hasta gurubunda çalışmaya alınan bireylerin son bir yıl içindeki düşme sayıları, düşme etkinlik ölçeği verileri, hasta indeks skoru, boy, kilo ve hastalık süresi ortalamaları ile düşme riski arasındaki korelasyonunu araştırdığımızda istatikselsel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Kronik hastalıkları olan birçok kişide düşme riski değerlendirilmesi yapılmıştır (155,162-164). Geçmişte yapılan çalışmalarda, kas-iskelet sistemi ağrılarının düşme riskini arttırdığı belirlenmiştir (155,162,165,166). Yine yapılmış bazı çalışmalarda şiş ve ağırlı eklem tutulumlarının düşme için değiştirilebilir risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (155,162). Osteoartritle ilgili yapılmış bazı çalışmalarda, kalça veya diz osteoartriti olan hastaların yüksek düşme riski altında olduğu ve bu tutulumlara eklem ağrısı ve geçmişte düşme öyküsünde eşlik ediyorsa riskin daha da arttığı belirtilmiştir (167,168). Bizim çalışmamızda artralji düşme için risk teşkil ettiği tespit edilmiş olup diğer kronik hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

BH'larında düşme riskinin kantitatif ölçümü ve bu risk üzerine etkili faktörlerin tespiti ile ilgili ilk çalışma olduğumuzdan, literatürde sonuçlarımızı karşılaştıracak veri bulunmamaktadır. RA, AS, fibromiyalji, osteoartrit, osteoporoz gibi kronik hastalıklarla yapılmış çalışmalarla karşılaştırma yaptığımızda; Oswald ve arkadaşlarının yaş ortalaması 59 olan 316 inflamatuvar poliartritli hastanın düşme prevalansı ve düşmeyle ilişkili risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada fiziksel aktivite düşüklüğünün, görme bozukluğunun ve genel sağlık durumunda bozulmanın düşme riskinde artışla ilişkili olduğunu saptamışlardır. Düşmelerin 75 yaş üzerinde daha sık olduğunu, ancak yaşla birlikte düşme riskinde anlamlı bir lineer artış olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca şiş eklem sayısı ve artmış Görsel Analog Skala (VAS) ağrı skorunda düşme riskinde artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (15).

Alkan ve arkadaşlarının AS'li hastalarda düşme riski ile ilgili yaptıkları çalışmada, AS'li hastalardan oluşan grup ile kontrol grubunun düşme riski portable balanse sistem cihazıyla ölçülmüş ve bu risk AS'li hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Düşme riski ile Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI) arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki varlığı tespit edilmişken; yaş, cinsiyet, VKİ ve hastalık süresiyle aralarında ilişki bulunamamıştır (158).

Stanmore ve arkadaşlarının yetişkin RA'lı hastalarda düşme için risk faktörlerini araştırdıkları prospektif bir çalışmada, yaş ve cinsiyetin düşme için risk teşkil etmediklerini, en önemli prediktif risk faktörü olarakda önceki bir yıl içinde çoklu düşüş öyküsünün olduğunu bildirmişlerdir. En önemli değiştirilebilir risk faktörleri olarakta şiş ve ağrılı alt ekstremitte eklem tutulumları, psikotropik ilaç kullanımı ve yoğunluk olduğunu belirtmişlerdir (155).

Armstrong ve arkadaşlarının RA'lı hastalarda düşme için risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada, yaş ve cinsiyetle düşme riski arasında ilişki bulunamamış; sedatif ve diüretik kullanımı, kullanılan ilaç sayısının fazlalığı, geçmişte geçirilmiş kalça veya diz cerrahileri düşme için yüksek risk faktörleri

olarak bildirilmiştir. Yürüyüş bozukluğu ve ayağa kalkmadaki bozukluklarda risk faktörü olarak belirtilmiştir (9).

Hayashibara ve arkadaşlarının 50 yaş üstü 84 RA tanılı kadın hasta ile yaptıkları, düşme insidansı ve risk faktörleri hedefli bir yıllık prospektif bir çalışmada, hastaların %50' si bir veya daha fazla düşme bildirmiş, ikisinde ise kırık geliştiği bildirilmiştir. Düşen gruptaki bireyler düşmeyen gruptaki bireylerle kıyaslandığında; düşen grupta daha düşük postüral stabilite, daha fazla antihipertansif ve diüretik kullanımı, azalmış fiziksel performans eğilimi, daha geniş salınım alanı tespit edilmiş ve düşme için risk faktörleri olarak belirtilmiştir (11).

Japonya'da 65 yaş ve üstü Japon bireylerde düşme insidansı araştırılmış ve %10-20 arasında olduğu bildirilmiş (169-171). Daha genel verilerle karşılaştırıldığında RA hastalarında düşme insidansı önemli ölçüde daha yüksek (11). Bizde çalışmamızda BH'larında düşme riskini normal popülasyondaki bireylere göre anlamlı derecede yüksek bulmuş, kronik hastalıkların hasta bireylerde düşme ihtimalini önemli derecede arttırdığını düşünmekteyiz.

Geçmişte yapılmış bazı çalışmalar kas iskelet sistemi problemlerini, düşmeler için risk faktörü olarak tanımlamışlardır (12,13,154). Şiş ve ağırlı eklem, eklem inflamasyonunun objektif bulguları olup dinamik denge ve kas gücünü etkileyerek düşme riskini arttırabilir (11). Bizde çalışmamızda artralji ile düşme riski arasında anlamlı bir ilişki tespit ettik.

Yaş; çok ileri yaştaki bireylerde düşmeler için önemli bir risk faktörü (173-175). Kas hacmi yaşla azalmakta (176,177) ve kas hacmi kas gücü ile uyum göstermektedir (177,178). Kas hacmi ve kas gücü, yürüme hızı (180) ve yürüme yeteneği (181) ile korelasyon göstermektedir. Hayasibara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, yaş ve kas hacminin RA'lı hastalarda düşme için risk faktörü olmadığını; kronik eklem ağrısı ve şişliği nedenli eklem rahatsızlıkları ve yürüyüş bozukluklarının, yaş ve kas hacminden daha fazla risk teşkil ettiklerini belirtmişlerdir (11). Stanmore ve arkadaşları da 559 katılımcı gibi çok fazla RA hasta sayısı içeren prospektif çalışmalarında, hem yaş hem de cinsiyet ile düşme riski arasında anlamlı

bir ilişki saptamamıştır (155). Armstrong ve arkadaşları, Smulders ve arkadaşlarından farklı olarak kadınlarda erkeklere göre düşmenin fazla olduğunu raporlamıştır (%36 vs %26) ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır (9). Smulders ve arkadaşları; cinsiyet ve ilaç kullanımı arasında düşmeleri prospektif olarak kaydetmişler ve anlamlı fark bulamamışlardır (15).

Geçmişteki bir çok çalışmada; hastalık süresi ve düşme riski arasında bir korelasyon bulunamamıştır (9, 11-13). Smulders ve arkadaşlarının çalışmasında, düşme riskinin hastalık süresinden bağımsız olduğu şeklindedir (15). Hayashibara ve arkadaşları da hastalık süresi ile düşme riski arasındaki ilişkiyi 80 kişilik bir hasta grubunda 1 yıllık bir sürede prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Onlar da benzer şekilde hastalık süresi ile düşmeler arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (11).

BH için kullanılan başlıca ilaçları kolşisin, azatiopürin, kortikosteroidler, non steroid antiinflatuar ilaçlar, immünsüpresanlar, siklofosfamid, siklosporin, antikoagülanlar ve anti-TNF ajanlar olarak sıralayabiliriz. Bizim çalışmamızda olgu sayısının yetersizliği ve de mevcut olgularımızın kullandığı ilaçlar kısıtlı olduğundan, ilaçların düşme riskine etkisini araştırmak için gurubumuzu sadece kolşisin kullananlar (%50) ve kolşisin ve diğer ilaçları kullananlar (%50) şeklinde ikiye ayırdık. Düşme riskine olan etkisine baktığımızda her 2 grup arasında da düşme riskine olan etki yönüyle istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Diğer romatizmal hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda ilaçların düşmeye etkisinin araştırıldığı çalışma sayısının az olduğunu gördük. Stanmore ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; steroid kullanımı ile düşme riski artışı arasında ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir (155). Hayashibara ve arkadaşları yaptıkları çalışmada antihipertansif ve diüretik kullanımının düşme için risk teşkil ettiğini belirtmişlerdir (11). Aynı şekilde Armstrong ve arkadaşları da sedatif ve diüretik kullanımı ile kullanılan ilaç sayısının fazlalığının düşme için risk olduğunu belirtmişlerdir (9). Romatizmal ilaçların düşmeye olan etkisi konusunda çalışma sayıları çok yetersiz olup bu konuda çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçlarını, yukarıda bahsettiğimiz kronik romatizmal hastalıklar alanındaki verilerle karşılaştırdığımızda; diğer kronik romatizmal

hastalıklarla uyumlu olarak BH'da düşme riskini sağlıklı guruba göre anlamlı olarak oldukça yüksek bulduk. Ayrıca düşme öyküleride, retrospektif ve kontrol gurubuyla yapılmış çalışmalarla uyumluydu (9,10,152,156-158). Yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık süresinin düşmeler için risk teşkil etmediğini, kronik romatizmal hastalıklarla ilgili yapılan diğer çalışmaların çoğunluğuyla uyumlu olduğunu gördük (9,11-13,15,155,). BH'la ilgili bu alanda yapılmış ilk çalışma olduğumuz için, aktif hastalık komponentlerinin düşme riskine etkisini kıyaslayabileceğimiz bir çalışma mevcut değildi. Fakat bizde diğer romatizmal hastalıklarla ortak bir şikayet olan kas iskelet sistemi problemlerinin düşmeler için önemli bir risk faktörü olduğunu tespit ettik (12,13,154,155,162,165,166). Her ne kadar bunu artrit için tespit edememiş olsak da daha geniş katımlı hasta ve kontrol gurubu çalışmalarında bu konunun araştırılması gerektiği kanaatindeyiz. Bizim çalışmamız düşme korkusu ve düşme sayısının, düşmeler için risk teşkil etmediği sonucunu vermiş olsada birçok çalışma bu bulgumuzun aksini belirtmektedir. Bu hedefler doğrultusunda daha geniş hasta grubu ve kontrol gruplarını içeren çalışmalar yapılmalıdır.

Literatürde BH'nda düşme riski ve bu riski etkileyen faktörlerle ilgili çalışma bulunmamakta, çalışmamız bu konuda ilk olma özelliğini taşımaktadır. Karşılaştırmanın yapılabilmesi için daha kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Çalışmamızın kısıtlamaları

- Hasta ve kontrol gurubunda çalışmaya alınan bireylerin sayısının az olması
- Çalışmamıza alınan bireylerin düşme öykülerini unutmuş veya hatırlamıyor olması
- Hastaların düşme korkularıyla ilgili risk faktörlerinin sorgulanmaması
- Hastaların BH'la ilgili kullandıkları ilaçlarının düşme riskine etkisine detaylı bakılmaması
- Gruplardaki bireylerin düşme öykülerinin son 12 ay ile sınırlandırılması
- BH nörolojik tutulum olasılığı nedeniyle dengede bozulmaya yol açabilir. Araştırmada nörolojik tutulum olan olgu bulunmaması



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda birçok kronik hastalıkta olduğu gibi BH'larında da düşme riskininin anlamlı dercede arttığı sonucu ortaya çıkmıştır. Ayrıca hastalarımızda düşme öyküleri ve düşme korkuları yönüyle yaptığımız sorgulamarda her ne kadar kontrol gurubuna göre anlamlı bir istatistiksel fark tespit edememiş olsak da, yinede kontrol gurubuna göre daha yüksek veriler elde edilmiştir. Ayrıca birçok kronik romatizmal hastalıklara yakın değerler tespit edilmiştir. Düşme riskine etki eden aktif hastalık komponenti olarak artralji tespit edilmiş olup, diğer komponentlerin etki etmediği tespit edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, boy, kilo ve ilaç kullanımlarının düşme için risk teşkil etmediği saptanmıştır.

BH nedeniyle takip edilen bireylerde ileride gelişebilecek mortalite ve morbiditeleri önlemek adına düşme öyküsü, düşme korkusu beraberinde kas iskelet sistemi ağrılarının sorgulanması özellikle alt ekstremitte tutulumlarının sorgulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca hastaların düşme risklerinin kantitatif olarak değerlendirilip belli periyotlarda tekrarlanmasında fayda görmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. In Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O,eds. Dermatoloji, 2.baskı, istanbul: Nobel tıp kitab- evleri. 1994:393-9.
2. Dil\_en N. Behçet hastalığının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi,1997; 2(2): 62-5.
3. Jorizzo JL. Behçet's disease. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. NewYork: McGraw-Hill company. 1999:2161-5.
4. Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. J Eur Acad Dermatol Venereol,2001; 15: 126-36.
5. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol 2003;42:803-6.
6. Alpsoy E: Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtilerinin tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:66-70
7. Oppenheim U, Kohen-Raz R, Alex D, Kohen-Raz A, Azarsya M. Postural characteristics of diabetic neuropathy. Disease Care. 1999 Feb;22(2):328-32.
8. Aydog E, Depedibi R, Bal A, Ekşioğlu E, Ünlü E, Cakci A. Dynamic postural balance in ankylosing spondylitis patients. Rheumatology (Oxford). 2006 Apr; 45(4):445-8. 21.
9. Armstrong C, Swarbrick CM, Pye SR, O'Neill TW. Occurrence and risk factors for falls in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64:1602\_4.
10. Fessel KD, Nevitt MC. Correlates of fear of falling and activity limitation among persons with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 1997;10:222\_8.
11. Hayashibara M, Hagino H, Katagiri H et al. Incidence and risk factors of falling in ambulatory patients with rheumatoid arthritis: a prospective 1-year study. Osteoporos Int 2010;21:1825\_33.
12. Jamison M, Neuberger GB, Miller PA. Correlates of falls and fear of falling among adults with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;49:673\_80.
13. Kaz Kaz H, Johnson D, Kerry S et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004;43:1267\_71.

14. Oswald AE, Pye SR, O'Neill TW et al. Prevalence and associated factors for falls in women with established inflammatory polyarthritis. *J Rheumatol* 2006;33:690\_4.
15. Smulders E, Schreven C, Weerdesteyn V et al. Fall incidence and fall risk factors in people with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1795\_6.
16. T. Huusko, M. Korpela, P. Karppi, V. Avikainen, H. Kautiainen, R. Sulkava. Threefold increased risk of hip fractures with rheumatoid arthritis in Central Finland *Ann Rheum Dis*, 60 (2001), pp. 521–522
17. Yurdakul S, Günaydın I, Tüzün Y. The prevalence of Behçet's syndrome in rural area in northern Turkey. *Journal of Rheumatology*, 1988, 15:820-822.
18. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1998, 27:197-217
19. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgrad Medical Journal*, 2000,76:629-637.
20. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O et al. Behçet's disease – a contemporary review. *Journal of Autoimmunity* 2009; 32: 178-179
21. Alpsoy E. Behçet hastalığı. *Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği* 2009; 43: 21-23
22. Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17:209-23
23. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004; 18:291-311.
24. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 721-5.
25. Eldem B, Onur C, Özen S. Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35: 159-61.
26. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol*. 1988; 15:820-2.

27. Pay S, Şimşek I, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatology International* 2007; 27: 417-424
28. Evreklioğlu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. *Survey of Ophthalmology* 2005; 50: 297-350
29. Akman A, Alpsoy E. Behçet hastalığı: Etyopatogeneizde güncel bilgiler. *Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği* 2009; 43: 32-38
30. Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, Yokota K, Oguma K. Behçet's disease (Adamantiades-Behçet's disease). *Clin Dev Immunol* 2011;2011:681956
31. Pay S. Behçet Hastalığı: Etyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 10-8
32. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou et al. HLA-B51 in Greek patients with Behçet's disease. *Hum Immunol* 1998; 59: 250-5.
33. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y et al. HLA-B51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B5101 with Japanese patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 200; 58: 181-4
34. Al-Mutawa SA, Hegab SM. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 103-31.
35. Mizuki N, Inoko H, Sugimura K et al. RFLP analysis in the TNF-beta gene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 3084-90.
36. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1999; 54: 264-72.
37. Cohen R, Metzger S, Nahir M, Chajek-Shaul T. Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behçet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. *Ann Rheum Dis.* 2002; 6: 157-60.
38. Mizuki N, Ota M, Kimura M et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 18; 94: 1298-303.

39. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin-1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 860–4.
40. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, Accardo P, Iorio A, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, La Corte R, Triolo G, Ciccia F, Ghirarduzzi A, Filippini D, Paolazzi G, Iori I. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behçet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 177–83.
41. 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: 1178–80.
42. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 73–6.
43. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1175–83
44. Buldanlioglu S, Turkmen S, Ayabakan HB, Yenice N, Vardar M, Dogan S et al. Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2005; 153: 526–30.
45. Ergun T, Ince U, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904-909.
46. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, Hasan A, Todryk S, Shinnick T, et al. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 226-231.
47. Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, van Noort JM, et al. Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000; 247: 935-939.
48. Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada E, Masuda C, et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 371-378.

49. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S, et al. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behcet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 1997; 108: 204-212.
50. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002.
51. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14: 21-32.
52. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behcet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex
53. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 179-183.
54. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 186-190.
55. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2062-2065.
56. Yoshikawa K, Ohno S, Sasamoto Y, Matsuda H. Studies on delayed skin reactivity to streptococci in Behcet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990; 94: 181-185.
57. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. *Cell Immunol* 1992; 140: 410-419.
58. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Hasan A, et al. T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behcet's disease. *J Immunol* 1993; 151: 2273-2282.
59. Boyvat A. Behçet hastalığının etiyopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004; 1415-1421.

60. Borlu M. Behçet Hastalığında etyopatogenez. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007; 16: 63-72.
61. Öztaş P, Polat M, Gür G, Allı N. Behçet hastalığı etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006; 16:181-185.
62. Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, Nussenblatt RB. Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behcet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 2005, 140(2):368-375.
63. 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 and Rheumatism*, 2003, 48(7):2025-2035.
64. Lu Y, Ye P, Chen SL, Tan EM, Chan EK. Identification of kinectin as a novel Behcet's disease autoantigen. *Arthritis Research and Therapy*, 2005, 7(5): 1133-1139.
65. Taylor PV, chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behcet's disease. *British Journal of Rheumatology*, 1993, 32(10):908-910.
66. Gürler A, Boyvat A. Behçet hastalığının immunopatogenezi. II. *Ege Dermatoimmunoloji Simpozyum Kitabı*. İzmir 1997, 29-38.
67. Duygulu F, Evereklioğlu C, Çalış 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. *Clinical Rheumatology*, 2005, 24(4):324-330.
68. Yazıcı H, Fresko I, Tunç R, Melikoğlu M. Behçet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment. In: Ball GV, Bridges SL, editors. *Vasculitis*. Oxford: University Press; 2002; 406-32
69. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza bulguları. *TÜRK-DERM* 2003; 37: 92-9
70. Rosen T, Brown TJ. Genital Ulcers Evaluation and Treatment. *Dermatol Clin* 1998; 16: 673-85
71. Assaad-Khalil SH, Kamel FA ve Ismail E A. (1997) Starting regional registry forpatients with Behcet's Disease in North-West Nile Delta region in Egypt. In Behcet's Disease Hamza M. (ed), Tunisia, *Pub Adhoua*,173-176.

72. Madanat W, Fayyad F, Zureikat H, Verity D, Narr J, Vaughan R ve Stanford M. (2000) Influence of sex on Behcet's Disease in Jordan. In: Bang D, Lee E, Lee S, eds. Behcet's Disease, *Seoul: Design Mecca Publishing*,90-93.
73. Lin P ve Liang G. (2006) Behcet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions, *J Clin Rheumatol*. 12(6), 282-6
74. Zouboulis CC. (1999) Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease, *Ann Med Interne (Paris)*. 150(6), 488-98.
75. Gurler A, Boyvat A ve Tursen U. (1997) Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients, *Yonsei Med J*. 38(6), 423-7.
76. Yurdakul S ve Yazici H. (2008) Behcet's syndrome, *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 22(5), 793-809.
77. Alpsoy E, Zouboulis CC ve Ehrlich GE. (2007) Mucocutaneous lesions of Behcet's disease, *Yonsei Med J*. 48(4), 573-85.
78. Al-Otaibi LM, Porter SR ve Poate TW. (2005) Behcet's disease: a review, *J Dent Res*. 84(3), 209-22.
79. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y ve Hamuryudan V. (2008) Behçet Sendromu, *Ed: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul*,913-928.
80. Demircioğlu FF, Böke E, Demircin M, Dağsali S ve Küçükali T. (1989) Abdominal aortic aneurysm with inferior vena cava obstruction: case report., *Angiology*. 40 227-232. 127
81. Kansu E, Özer FL ve Akalin E. (1972) Behçet syndrome with obstruction of the vena cava, *Q J Med*. 41 151-168.
82. Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, Mat C ve Yazici H. (1998) Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behcet's syndrome, *Int J Dermatol*. 37(3), 194-6.
83. Jorizzo JL, Abernethy JL ve White WL. (1995) Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers, *J Am Acad Dermatol*. 32 968-76.
84. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, Sarica R ve Mustafa SO. (1992) A new kind of skin lesion in Behcet's disease: extragenital ulcerations, *Acta Derm Venereol*. 72(4), 286.



85. Kim JW, Park JH, Lee D, Hwang SW ve Park SW. (2007) Vegetative pyoderma gangrenosum in Behcet's disease, *Acta Derm Venereol.* 87(4), 365-7.
86. Lee ES, Bang D ve Lee S. (1997) Dermatologic manifestation of Behcet's disease, *Yonsei Med J.* 38(6), 380-9.
87. International\_Study\_Group\_for\_Behcet's\_Disease. (1990) Criteria for diagnosis of Behcet's disease. , *Lancet.* 335(8697), 1078-80
88. Akmaz O, Erel A ve Gurer MA. (2000) Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behcet's disease, *Int J Dermatol.* 39(2), 121-5.
89. Tüzün Y, Serdaroğlu S ve Aydemir EH. (1993) Paterji fenomeni., *Dermatolojide gelişmeler-2 İstanbul* 96-105.
90. Yazici H, Chamberlain MA, Tuzun Y, Yurdakul S ve Muftuoglu A. (1984) A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behcet's disease, *Ann Rheum Dis.* 43(1), 74-5.
91. Nobuyoshi, K. et al. Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1579-82.
92. Yazıcı H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management and advances in treatment. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007;3:148-55.
93. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1983; 42:505–515.
94. Yazici H, Tuzlaci M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1981; 40:558–559.
95. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, et al. 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.
96. Sakane T, Takeno M, Suzuki N ve Inaba G. (1999) Behcet's disease, *N Engl J Med.* 341(17), 1284-91.
97. Akman-Demir G, Serdaroglu P ve B. T. (1999) Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's Disease Evaluation of 200 patients. , *The Neuro-Behçet Study Group Brain* 1222183-94.

98. Ghate JV ve Jorizzo JL. (1999) Behcet's disease and complex aphthosis, *J Am Acad Dermatol.* 40(1), 1-18; quiz 19-20
99. Shimizu T Ehrlich GE, İnaba G Hayashi K:Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:223-260
100. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, Resche-Rigon M, Cacoub P, Saadoun D. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2012 Jan;91(1):25-34.
101. Ames PR, Steuer A, Pap A, Denman AM. Thrombosis in Behcet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(6):652-5.
102. Oktay A, Oto A, Dündar S, Arıoğul S, Sözen T, Sandıkçı T, Biberoglu K. Behçet hastalığı olgusunun retrospektif olarak incelenmesi. *Uluslararası Behçet Sempozyumu.* 19-23 Ağustos 1991; Toronto-Kanada.
103. Koç Y, Güllü I, Akpek G et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol*1992;19:402–10.
104. James DG, Thomson A. Recognition of the diverse cardiovascular manifestations in Behçet's disease. *Am Heart J*1982;103:457–8
105. Hamza M. Large artery involvement in Behçet's Disease. *J Rheumatol* 1987; 14:55
106. Adler OB, Rosenberger A. Vascular aspects of Behcet disease. Case presentations and review of literature. *Ann Radiol (Paris).* 1984 Apr-May;27(4):371-5
107. Al-Dalaan A, al-Balaa S, Ali MA, Huraib S, Amin T, al-Maziad A, al-Fadda M. Budd-Chiari syndrome in association with Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1991 Apr;18(4):622-6.
108. Melikoglu M, Ugurlu S, Tascilar K. et al. Large Vessel, Involvement in Behcet's Syndrome: A Retrospective Survey. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(Suppl II):67
109. Cakmak OS, Seyahi E, Kantarci F et al. Venous severity assessment in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2010, 28:Suppl 60: S-139.

110. Ugurlu S, Seyahi E, Yazici H. Prevalence of angina, myocardial infarction and intermittent claudication assessed by Rose Questionnaire among patients with Behcet's syndrome. *Rheumatology* 2008; 47: 472-5.
111. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and Thrombosis, *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2011; 3)
112. Örmeci N. Behçet Hastalığında Gastrointestinal Tutulum. *Türkderm* 2009; 43 (Özel Sayı 2): 65-8.
113. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54:2017.
114. Dowling CM, Hill AD, Malone C, Sheehan JJ, Tormey S, Sheahan K, McDermott E, O'Higgins NJ. Colonic perforation in Behçet's syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:14:6578-80.
115. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Behçet hastalığı. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Kitabı*. 2010
116. Sağlam F, Çamsarı T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Böbrek tutulumuyla Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2007; 3: 44-46
117. Arca E, Gür AR. Behçet Hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003, 23: 261–68
118. Boyvat A. Behçet hastalığında ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Dergisi*, 2011,4(4):15-21.
119. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1656-1662.
120. Bang D. Treatment of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 401-410.
121. Alpsoy E. Behcet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 532-539.
122. Bhat A, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Colchicine revisited. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 766-773.
123. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, Tuzun Y, et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica* 1980; 65: 399-402

124. Alpsy E, Akman A. Behcet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Archives for Dermatological Research*, 2009, 301(10):693-702.
125. Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Gogus F, Ozyazgan Y, Uysal O, Fresko I, Yazici H. A double-blind trial of depo corticosteroids in Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(3):348-352.
126. Rosselet E, Saudan Y, Zenklusen G. Effects of azathioprine ("Imuran") in Behcet's disease. Preliminary therapeutic results. *Ophthalmologica*, 1968, 156(3):218-226.
127. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *The Israel Medical Association Journal*, 2002, 4(11):928-930.
128. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. Management of Behcet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1528-1534.
129. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, Hsu L, Barnes PD, Robson CD, Antin JH. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 627-631.
130. Kotter I, Gunaydin I, Batra M, Vonthein R, Stubiger N, Fierlbeck G, Melms A. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behcet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications--results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 482-486.
131. Kotter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, et al. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behcet disease: results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33:311-319.
132. Benitez-del-Castillo JM, Martinez-de-la-Casa JM, Pato-Cour E, Mendez-Fernandez R, Lopez-Abad C, Matilla M, Garcia-Sanchez J. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab). *Eye* 2005; 19: 841-845.
133. Tabbara KF, Al-Hemidan AI. Infliximab effects

- compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 845-850.
134. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglu A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med* 2004; 140:404-406.
  135. Tognon S, Graziani G, Marcolongo R. Anti-TNF-alpha therapy in seven patients with Behcet's uveitis: advantages and controversial aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 474-484.
  136. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 736-741.
  137. Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, Chizzolini C. Efficacy of TNF {alpha} blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behcet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1733-1735.
  138. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105.
  139. Lin P, Liaang G: Behçet's disease *J Rheumatol* 2006;12:282-286
  140. Alpsy E, Akman A. Treatment of Behcet's disease. *Therapy*, 2006, 3(1):139-151.
  141. Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, Hamuryudan V, Eksioglu-Demiralp E. Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behcet's disease. *Clinical Rheumatology*, 2008, 27(3):373-375.
  142. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 973-978.

143. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Dermatology*, 1996,192(2):125-128.
144. Lee KS, Kim SJ, Lee BC, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS. Surgical treatment of intestinal Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal*, 1997, 38(6):455-460.
145. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al: Behçet's disease: Evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:728-33.
146. Tinetti ME, Richman D, Powell L. Falls efficacy as a measure of fear of falling. *J Gerontol* 1990;45:P234-43.
147. Gillespie SM, Friedman SM. Fear of Falling in Long-Term Care Enrollees. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8(5):307-13.
148. Akpolat T. Management of the patient with Behçet's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3002-4.
149. Yazıcı H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs* 1991; 42:796-804
150. Yazici H, Pazarli 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;332:281-285.
151. Alterburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet disease in Germany-current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2006, 4:49-64
152. Dursun, Nigar, et al. "Risk of falls in patients with ankylosing spondylitis." *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 21.2 (2015): 76-80.
153. Hayashibara, M., et al. "Incidence and risk factors of falling in ambulatory patients with rheumatoid arthritis: a prospective 1-year study." *Osteoporosis international* 21.11 (2010): 1825-1833.
154. Brand, Caroline, et al. "Prevalence, outcome and risk for falling in 155 ambulatory patients with rheumatic disease." *APLAR Journal of Rheumatology* 8.2 (2005): 99-105.

155. Stanmore, Emma K. et al. "Risk factors for falls in adults with rheumatoid arthritis: a prospective study." *Arthritis care & research* 65.8 (2013): 1251-1258.
156. Böhler, Christoph, et al. "Rheumatoid arthritis and falls: the influence of disease activity." *Rheumatology* (2012): kes198.
157. Cakit, Burcu Duyur, et al. "Fear of falling, fall risk and disability in patients with rheumatoid arthritis/romatoid artritli hastalarda dusme korkusu, dusme riski ve disabilite." *Turkish Journal of Rheumatology* 26.3 (2011): 217-226.
158. Alkan, Hakan, et al. "Fall risk in patients with ankylosing spondylitis: ankilozan spondilitli hastalarda dusme riski." *Turkish Journal of Rheumatology* 28.2 (2013): 109-117.
159. Smulders, Ellen, et al. "Fall incidence and fall risk factors in people with rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* 68.11 (2009): 1795-1796.
160. Cho H, Seol SJ, Yoon DH, et al. Disparity in the fear of falling between urban and rural residents in relation with socio-economic variables, health issues, and functional independency. *Ann Rehabil Med.* 2013;37:848–861.
161. Deshpande N, Metter EJ, Lauretani F, et al. Activity restriction induced by fear of falling and objective and subjective measures of physical function: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:615–620
162. Bohler C, Radner H, Smolen JS, et al. Serological changes in the course of traditional and biological disease-modifying therapy of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:241–244.
163. Oliveira CC, Lee A, Granger CL, et al. Postural control and fear of falling assessment in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of instruments, international classification of functioning, disability and health linkage, and measurement properties. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94:1784.e7–1799 e7.
164. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, et al. Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporosis Int.* 2005;16:1004–1010

165. 27. Leveille SG, Bean J, Bandeen-Roche K, et al. Musculoskeletal pain and risk for falls in older disabled women living in the community. *JAmGeriatr Soc.* 2002;50:671–678.
166. Eum R, Leveille SG, Kiely DK, et al. Is kyphosis related to mobility, balance, and disability? *Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92:980–989.
167. Arnold CM, Faulkner RA. The history of falls and the association of the timed up and go test to falls and near-falls in older adults with hip osteoarthritis. *BMC Geriatr.* 2007;7:17.
168. Swinkels A, Newman JH, Allain TJ. A prospective observational study of falling before and after knee replacement surgery. *Age Ageing.* 2009;38:175–181.
169. Obuchi S, Shibata H, Yasumura S, Suzuki T. Relationship between walking ability and risk of falls in community dwelling elderly in Japan. *J Phys Ther Sci.* 1994;6:39-44.
170. Yasumura S, Haga H, Nagai H, Shibata H, Iwasaki K, Ogawa Y, et al. [Risk factors for falls among the elderly living in a Japanese rural community]. [Nihon koshu eisei zasshi] *Japanese journal of public health.* 1994;41(6):528-37.
171. Aoyagi K, Ross PD, Davis JW, Wasnich RD, Hayashi T, Takemoto TI. Falls among community-dwelling elderly in Japan. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1998;13(9):1468-74.
172. Karen DF (1997) N. Correlates of fear of falling and activity limitation among persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 10:222–228
173. Rubenstein LZ, Josephson KR (1997) Interventions to reduce the multifactorial risks for falling. *Lipponcott-Raven, Philadelphia*, pp 309–326
174. Rubenstein LZ (2006) Falls in older people: epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age Ageing* 35:37–41
175. Furuya T, Yamagiwa K, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H (2009) Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 28:1325–1330
176. Lexell J (1995) Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50:11–16



177. Trappe TA, Lindquist DM, Carrithers JA (2001) Muscle-specific atrophy of the quadriceps femoris with aging. *J appl Physiol* 90:2070–2074
178. Young A, Stokes M, Crowe M (1985) The size and strength of the quadriceps muscles of old and young men. *Clin Physiol* 5:145–154
179. Young A, Stokes M, Crowe M (1984) Size and strength of the quadriceps muscles of old and young women. *Eur J Clin Invest* 14:282–287
180. Bonnefoy M, Jauffret M, Jusot JF (2007) Muscle power of lower extremities in relation to functional ability and nutritional status in very elderly people. *J Nutr Health Aging* 11:223–228
181. Kim JD, Kuno S, Soma R, Masuda K, Adachi K, Nishijima T, Ishizu M, Okada M (2000) Relationship between reduction of hip joint and thigh muscle and walking ability in elderly people. *Tairyokukagaku* 49:589–596, in japanese

## 8. EKLER

### EK-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

|   |  |   |
|---|--|---|
|  | <p style="text-align: center;"><b>ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP<br/>FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR<br/>ETİK KURULU</b></p> <p style="text-align: center;"><b>BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU</b></p> |  |
|---|--|---|

**LÜTFEN BU DÖKÜMANI DİKKATLİCE OKUMAK İÇİN ZAMAN  
AYIRINIZ**

Sizi Dr.Ahmet Çelik tarafından yürütülen “Behçet Hastalığı” ile ilgili ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “Behçet hastalarında düşme riskinin kantitatif değerlendirilmesi ve bu riske etkili faktörlerin belirlenmesi” amacı olan **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahibsiniz. **Çalışmayı yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam verdiğiniz** biçiminde yorumlanacaktır. Size verilen **formlardaki** soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayın. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

**1. Araştırmayla İlgili Bilgiler: (Hastanın anlayabileceği bir dilde olmalıdır)**

- a. Araştırmanın Amacı: Pek çok organ ve sistemde tutulumlar yapabilen ve bir tür romatizmal hastalık olan Behçet Hastalığı” ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “Behçet hastalarında düşme riskinin kantitatif değerlendirilmesi ve bu riske etkili faktörlerin belirlenmesi”dir.Bu araştırma için sizlere bir takım anketler(BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU,DÜŞME ETKİNLİK ÖLÇEĞİ,BEHÇET HASTALARINDA DÜŞME RİSKİNE YÖNELİK KANTİTATİF DEĞERLENDİRME)doldurtulacak. Ayrıca hastalarımızda düşme riski portable balans sistemi (Tetrax system -Sunlight Medical Ltd, İsrail) ile kantitatif olarak belirlenecektir.

Araştırmanın İçeriği: Çalışmamız Romatoloji polikliniğinde takip ve tedavisi yapılmakta olan, 30 tane BH hastası ile benzer yaş gruplarında 30 tane sağlıklı kontrol grubu

- b. Araştırmanın Nedeni:  Bilimsel araştırma  \* Tez çalışması  
c. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 01.02.2016-30.12.2016 tarihleri arasında  
d. Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Servisi

## 2. Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

### Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

### (Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin:

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

### Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

### Araştırmacının

Adı-Soyadı:.....

İmzası:

**Not:** Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

## EK-2. HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

### Behçet Hastalığı Olan Hastalarda Düşme Riskinin Kantitatif Değerlendirilmesi

Adı soyadı:

Dosya no:

Yaş: cinsiyet:

Hastalık süresi:

Boy:

Kilo:

Vücut kitle indeksi:

Tetraks ölçüm sonucu:

Son 12 ay içinde düştünüz mü?.....kaç kez?

Düşmekten korkuyor musunuz? ... evet.....hayır

Ek hastalık anemnezi:

Hipertansiyon:

Hipotansiyon:

Kardiyak Hastalıklar:

Diyabet:

Diğerleri:

İlaç kullanımı:

### EK-3. BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

#### BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

Tarih:

İsim:

Cinsiyet: E/K

Telefon:

Doğum tarihi:

**Tüm sorular son 4 hafta için:**

#### HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ



Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)

.....  
.....

#### BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLARI, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER

Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

|                                  | Yok | Son dört hafta içinde var |
|----------------------------------|-----|---------------------------|
| Baş ağrısı                       |     |                           |
| Oral ülserasyon                  |     |                           |
| Genital ülserasyon               |     |                           |
| Eritem                           |     |                           |
| Deri püstülleri                  |     |                           |
| Eklemlerde-artralji              |     |                           |
| Eklemlerde-artrit                |     |                           |
| Bulantı/kusma/karın ağrısı       |     |                           |
| Diyare/rektumdan belirgin kanama |     |                           |

.....  
.....

## GÖZ TUTULUMU

(Aşağıdaki soruları sorunuz)

| Son dört haftada aşağıdaki belirtiler oldu mu? | Sağ göz | Sol göz     |
|--|---------|-------------|
| Kırmızı göz                                    | H/ E    | H/ E        |
| Ağrılı göz                                     | H/ E    | H/ E        |
| Görmede bulanıklık ve azalma                   | H/ E    | H/ E        |
| Yukarıdakilerden biri mevcuts “BU YENİ Mİ?”    | HAYIR   | <b>EVET</b> |

## SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (İntrakranyal Damar Hastalığını içeren)

(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve major intrakranyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde) (aşağıdaki soruları sorunuz)

| Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi? | Evet | hayır | Yeni ise işaretleyin |
|--|------|-------|----------------------|
| Bayılma ve göz kararması   |      |       |                      |
| Konuşma güçlüğü  |      |       |                      |
| İşitme güçlüğü   |      |       |                      |
| Bulanık veya çift görme  |      |       |                      |
| Yüzde his kaybı ve güçsüzlük                                     |      |       |                      |
| Kolda his kaybı ve güçsüzlük                                     |      |       |                      |
| Bacakta his kaybı ve güçsüzlük                                   |      |       |                      |
| Hafıza kaybı   |      |       |                      |
| Denge kaybı  |      |       |                      |

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı?

HAYIR

**EVET**

**BUYUK DAMAR TUTULUMU** (İntrakranial Vaskuler Hastalık harici) (Aşağıdaki soruları sorunuz)

| Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi? | Evet | hayır | Yeni ise işaretleyin |
|--|------|-------|----------------------|
| Göğüs ağrısı   |      |       |                      |
| Nefessizlik  |      |       |                      |
| Kanlı öksürük  |      |       |                      |
| Yüzde ağrı/şişlik/ renk değişikliği                              |      |       |                      |
| Kolda ağrı/şişlik/ renk değişikliği                              |      |       |                      |
| Bacakta ağrı/şişlik/ renk değişikliği                            |      |       |                      |

Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı?

HAYIR

**EVET**

.....  
.....

**KLİNİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ**

Son 4 haftadır hastanızın hastalığını tanımlayabileceğiniz bir yüzü seciniz.



**BEHCET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ**

Siyah boyalı alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeks skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın indeks skoru 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Dönüştürülmüş indeks skoru 0 3 5 7 8 9 10 11 12 13 15 17 20

#### EK-4. DÜŞME ETKİNLİK ÖLÇEĞİ

| Düşme Etkinlik Ölçeği  |  |
|--|--|
| İsim:  |  |
| Tarih:   |  |
| <i>1'in çok güvenirim, 10'un ise hiç güvenemem anlamına geldiği bir ölçekte, aşağıdaki aktiviteleri düşmeden gerçekleştirme konusunda kendinize ne kadar güvenirsiniz?</i> |  |
| <b>Aktivite</b>  | <b>Puan</b><br>1 çok güvenirim<br>10 hiç güvenemem |
| Banyo yapmak ya da duş almak   |  |
| Raflara uzanmak  |  |
| Ev içinde yürümek  |  |
| Ağır ya da sıcak nesnelere taşımayı gerektirmeyen yemekler hazırlamak  |  |
| Yatağa girmek ve yataktan kalkmak  |  |
| Kapı ya da telefon ziline yanıt vermek   |  |
| Sandalyeye oturmak ve sandalyeden kalkmak  |  |
| Giyinmek ve soyunmak   |  |
| Kişisel bakım (ör: yüzü yıkamak)   |  |
| Tuvalete girmek ve tuvaletten ayrılmak   |  |
| Toplam puan  |  |
| <i>70'den fazla puan kişinin düşme korkusu olduğunu gösterir.</i>  |  |