



**T. C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KAYSERİ İLİNDE BEHÇET HASTALIĞI PREVALANSI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. EMİNE ÇÖLGEÇEN**

**KAYSERİ-2008**



**T. C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KAYSERİ İLİNDE BEHÇET HASTALIĞI PREVALANSI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. EMİNE ÇÖLGEÇEN**

**Danışman**  
**Prof Dr. ÖZCAN AŞÇIOĞLU**

**KAYSERİ-2008**

## TEŞEKKÜR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum bu çalışmanın yürütölmesi için bana her türlü desteği sağlayan değerli hocam ve tez yöneticim sayın Prof Dr. Özcan AŐCIOĐLU'na, çalışmalarım ve eğitimim boyunca göstermiş oldukları destek ve yardımlarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam sayın Prof. Dr. Ekrem AKTAŞ'a, Anabilim Dalı Öğretim Üyelerimiz değerli hocalarım sayın Prof Dr. Ümit UKŞAL'a, Prof. Dr. Serap UTAŐ'a, Doç. Dr. Ayten FERAHBAŞ'a, Doç. Dr. Murat BORLU'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimde değerli katkı ve desteklerini esirgemeyen İstatistik Anabilim Dalı'ndan sayın Öğr. Gör. Ahmet ÖZTÜRK'e, Uzm. Ferhan ELMALI'ya, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan sayın Doç. Dr. Ayőe Öztürk ÖNER'e ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. İskender GÜN'e ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ayrıca bu araştırmanın yapılması ve tezimin hazırlanması sırasında, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma; hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık döneminde de sevgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BEHÇET HASTALIĞI.....	3
2.1.1. TARİHÇE.....	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.1.3. ETİYOPATOGENEZ.....	5
2.1.4. KLİNİK BULGULAR.....	13
2.1.5. TANI.....	19
2.1.6. AYIRICI TANI.....	21
2.1.7. PROGNOZ.....	21
2.1.8. TEDAVİ.....	21
2.2. KESİTSEL ARAŞTIRMALAR.....	25
2.3. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YERİN ÖZELLİKLERİ VE TARİHİ.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ.....	27
3.2. EVREN, ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE ÖRNEKLEM SEÇİM YÖNTEMİ.....	27

3.3. VERİLER VE TOPLAMA BİÇİMİ.....	28
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	46
7. KAYNAKLAR.....	48
8. EKLER.....	61
8.1. EK 1: BEHÇET HASTALIĞI ARAŞTIRMASI ANKET FORMU.....	61
8.2. EK 2: KATILIMCI BİLGİLENDİRME ONAM FORMU.....	62
9. TEZ ONAY SAYFASI.....	63

## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Anjiotensin konverting enzim
<b>AIDS</b>	: Acquired immune deficiency syndrome
<b>ANA</b>	: Antinükleer antikor
<b>ANCA</b>	: Anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies
<b>APC</b>	: Antijen sunan hücre (Antigen-presenting cell)
<b>BH</b>	: Behçet hastalığı
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>C</b>	: Kompleman
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu
<b>EN</b>	: Eritema noduzum
<b>eNOS</b>	: Endotel nitrik oksit sentetaz
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>gr</b>	: Gram
<b>GÜ</b>	: Genital ülser
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni (Human Leukocyte Antigen)
<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüs
<b>ICAM</b>	: İntrasellüler adezyon molekülü
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>Ig</b>	: İmmunglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>IŞP</b>	: Isı şoku proteini
<b>kDa</b>	: kilodalton
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>KIR</b>	: Killer inhibitör reseptör

<b>MEFV</b>	: Ailesel Akdeniz ateşi geni
<b>mg</b>	: Miligram
<b>MHC</b>	: Major histokompatibilite kompleks
<b>MIC</b>	: MHC Klas I zinciri ile ilişkili gen
<b>MIF</b>	: Makrofaj göçünü inhibe eden faktör (Macrophage migration inhibition factor)
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>MR</b>	: Magnetik rezonans
<b>MÜ</b>	: Milyon ünite
<b>NB</b>	: Nöro-Behçet
<b>NK</b>	: Natural killer
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>OA</b>	: Oral aft
<b>PAP</b>	: Plasmin- $\alpha_2$ -antiplasmin kompleks
<b>RAS</b>	: Rekürren aftöz stomatit
<b>RF</b>	: Romatoid faktör
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematoz
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>TAT</b>	: Trombin-antitrombin III kompleks
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör

## TABLO LİSTESİ

Sayfa no

<b>Tablo 1:</b> Türkiye’de yapılan BH prevalans çalışmaları.....	4
<b>Tablo 2:</b> Farklı ülkelerden bildirilen Behçet hastalığı prevalansları.....	5
<b>Tablo 3:</b> Ankete katılan bireylerin yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları.....	30
<b>Tablo 4:</b> Ankete katılan bireylerin Kayseri il merkezi ve ilçelere göre dağılımı.....	31
<b>Tablo 5:</b> Ankete katılan bireylerin sağlık ocaklarına göre dağılımı.....	32
<b>Tablo 6:</b> Rekürren aftöz stomatit görülme sıklığının cinsiyete göre dağılımı.....	33
<b>Tablo 7:</b> Rekürren aftöz stomatit görülme sıklığının yaş gruplarına göre dağılımı...	33
<b>Tablo 8:</b> Rekürren aftöz stomatit görülme sıklığının Kayseri il merkezi ve ilçelere göre dağılımı.....	33
<b>Tablo 9:</b> Rekürren aftöz stomatit görülme sıklığının öğrenim durumuna göre dağılımı.....	34
<b>Tablo 10:</b> Rekürren aftöz stomatit görülme sıklığının meslek gruplarına göre dağılımı.....	34
<b>Tablo 11:</b> Behçet hastalarının sağlık ocaklarına ve cinsiyete göre dağılımı.....	36
<b>Tablo 12:</b> Behçet hastalarının klinik özellikleri.....	37



## ÖZET

**Amaç:** Behçet hastalığı (BH)'nin prevalansı, Kuzey Avrupa ve Amerika Bileşik Devletleri'ne göre Türkiye'ninde dahil olduğu Akdeniz ile çevrili ülkelerde ve Japonya'da yani eski İpek Yolu boyunca oldukça yüksektir. Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılmış beş epidemiyolojik saha çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmada, Kayseri'de BH prevalansının araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada; Kayseri il merkezinde ve ilçelerde yaşayan 10 yaş ve üzeri bireylerde BH'nin prevalansı iki basamakta kesitsel olarak araştırıldı. İlk basamakta rekürren aftöz stomatitli (RAS) bireyler evlerinde ziyaret edilerek tespit edildi. İkinci basamakta RAS'lı bireyler hastane ortamında BH ile ilişkili bulguların varlığı açısından muayene edildi. Çalışmada Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanı kriterleri kullanıldı. Örneklem büyüklüğü %95 güvenilirlik ve 5.5/10.000 sapma hatası ile 4697 kişi olarak hesaplandı. Toplam 5218 kişiye anket uygulandı.

**Bulgular:** Anket uygulanan 5218 kişi arasında RAS öyküsü veren 470 (%9) kişi kaydedildi. Bunların 9'u daha önce tanı almış Behçet hastaları idi. RAS tanısı 442 (%8.5) olarak teyit edildi. BH prevalansı Kayseri bölgesinde 17/10.000 olarak tespit edildi.

**Sonuç:** BH'nin prevalansı ülkeden ülkeye değişmektedir. Türkiye'de BH'nin prevalansı ile ilgili tüm ulusu kapsayan bir çalışma halen mevcut değildir. Bu çalışma; Türkiye'de ki BH prevalansını tahmin etmede ve halkın BH konusunda bilinçlendirilmesinde yardımcı olmuştur. Ayrıca Türkiye'nin dünyada ki en yüksek hastalık prevalansına sahip ülke olduğunu göstermede önceki çalışmalarını desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı, epidemiyoloji, prevalans, rekürren aftöz stomatit

# PREVALENCE OF BEHÇET'S DISEASE IN KAYSERİ

## ABSTRACT

**Aim:** The prevalence of Behçet's disease (BD) is much higher in countries along the ancient Silk Route, extending from Japan to Mediterranean countries including Turkey, than in northern Europe and the USA. Five previous epidemiologic surveys have been carried out in different regions of Turkey. In the present study, we aimed to investigate the prevalence of BD in Kayseri, Turkey.

**Materials and methods:** This study investigated the cross-sectional prevalence of BD in individuals aged >10 years in Kayseri, Turkey, in two stages. The first stage aimed to identify individuals with recurrent aphthous stomatitis (RAS) by visiting them in their homes, and the second stage aimed to further examine those with RAS for the presence of other BD-related manifestations under hospital conditions. In this study the International Study Group for Behçet's disease criteria were used. The sample size was determined to be 4697 with an expected a sampling error of 5.5/10.000, with a 95% confidence interval. The standard questionnaire was applied to a total of 5218 individuals.

**Result:** A history of RAS was recorded in 470 (9%) of the 5218 residents and a previous diagnosis of BD was recorded in 9. The diagnosis of RAS was confirmed in 442 (8.5%). The prevalence rate of BD was estimated as 17/10.000 in Kayseri, Turkey.

**Conclusion:** The prevalence of BD varies from country to country. A nation-wide population based study carried out to establish the prevalence of BD in Turkey is still lacking. This study aids in the estimation of the prevalence rate of BD and information of population in Turkey. Also supports previous findings that Turkey has the highest prevalence rate of the disease in the world.

**Key words:** Behçet disease, epidemiology, prevalence, recurrent aphthous stomatitis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), dünyada ilk kez 1937 yılında bir Türk dermatolog olan Prof Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aft (OA), genital ülser (GÜ) ve hipopiyonlu iridosiklitten oluşan bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Hastalık OA, GÜ, deri döküntüleri, artrit, göz, gastrointestinal ve nörolojik bulguların görülebildiği, kronik multisistemik bir hastalıktır (1-6). BH tanısı spesifik laboratuvar bulgusu olmaması nedeniyle klinik bulgulara dayanılarak konur. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından 1999 yılında oluşturulmuş olan kriterler başlıca tanı kriterleridir (7).

Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; genetik yatkınlığı olan kişilerde bazı mikrobiyal veya çevresel etkenler sonucunda, immün sistemde değişikliklerin oluştuğu ve gelişen immünolojik değişikliklerin hastalıkta gözlenen klinik semptomlara neden olduğu yönündedir (8).

BH, Ortadoğu ve Japonya'da sık görülmektedir ve bu bölgelerdeki sıklığı yaklaşık 1/10.000 oranındadır. İpek Yolu üzerinde bulunan coğrafi bölgelerde BH sıklığında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Amerika, İngiltere ve kuzey Avrupa ülkelerinde çok daha az oranda görülmektedir (1/300.000) (9,10). Ülkemizde BH ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar az sayıdadır. Günümüze dek literatürde, Türkiye'deki BH prevalansını değerlendiren 5 çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan İstanbul yakınındaki Silivri'de 8/10.000, Anadolu'nun kuzeyindeki Çamas Kasabası'nda 37/10.000, Ankara'daki Park Sağlık Ocağı bölgesinde 11/10.000,

İstanbul'da 42/10.000 ve Edirne kırsal alanında 2/10.000 olarak BH prevalansı saptanmıştır (11-15).

Ailevi geçiş şekli kesin olarak ortaya konulmasında birçok ailevi olgu vardır veya en azından ailede tekrarlayan OA hikâyesi saptanmaktadır. Toplumda tekrarlayan OA prevalansı %5-60 arasındadır. Bir veya birden fazla görülebilen ve aylar içinde tekrarlayan ağrılı OA'lar BH'nin habercisi olabilir (16,17).

BH tekrarlayan ataklar ve dinlenme dönemleriyle seyrettiği için prognoz hakkında karar vermek çoğu zaman zordur. Başlangıçta OA, GÜ, artrit ve deri lezyonları bulunurken, aylar ve yıllar içinde göz ve nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. OA ve GÜ bulunan hastalar yakın takibe alınmalı sistemik tutulum açısından belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Hastalığa bağlı ölüm oldukça nadirdir ve genelde santral sinir sistemi tutulumu, pulmoner kanama veya barsak perforasyonu ile ilgilidir. Ayrıca şiddetli OA ve GÜ'ler hastayı düşkün duruma getirebilir. Hastalığın erkeklerde daha şiddetli seyrettiği yönünde genel bir inanış vardır. İlk beş yılında göz tutulumu olan hastalarda körlük oluşma ihtimali daha fazladır (3,10, 18-23).

BH'nin yaşam kalitesini etkileyen hatta hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olması açısından hastalığın erken tanınması, tedavisinin sürekliliği ve hastaların takibe alınmaları için halkın bilinçlendirilmesi önemlidir. Bunun yanında hastalık sıklığını belirleyecek çalışmalar Behçet hastalığının ülkemizdeki durumunu daha sağlıklı gösterecektir. Ülkemizde BH ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların az sayıda olması nedeniyle bu çalışmada Kayseri yöresinde BH prevalansının belirlenmesi amaçlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. BEHÇET HASTALIĞI**

#### **2.1.1. TARİHÇE**

Prof. Dr. Hulusi Behçet, ağızda ve genital bölgede tekrarlayan aftlar, hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize olan BH'yi ilk kez 1937'de tanımlamıştır (1). BH bulgularına benzer bulguların Hipokrat döneminde tanımlanmaya çalışıldığı görülmektedir. Bluthé 1908'de, Planner ve Remenovskiy 1923'de, Shigeta 1924'de benzer bulgular bildirmişlerdir. Adamantiades bu semptomu flebit ve hidrartroz eklemektedir. Ancak Behçet öncesi (Pre-Behçet) olarak tanımlayabileceğimiz bu dönemdeki tüm yazarlar bu semptomların tesadüfen birlikteliği, tüberküloz, sifiliz gibi enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği görüşünü bildirmektedirler. Prof. Dr. Hulusi Behçet değerli gözlemleri ile bu tabloyu ayrı bir hastalık olarak bildiren ilk hekimdir. Cenevre'de 1947 yılında yapılan uluslararası dermatoloji kongresinde üçlü semptom kompleksi "Morbus Behçet" Behçet hastalığı olarak kabul edilmiştir. Dr. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlamasından sonraki dönemde (Post-Behçet); diğer araştırmacıların katkıları ile Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir (24).

#### **2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ**

BH'nin dünyada en sık ülkemizde görüldüğü bildirilmesine karşın BH ile ilgili ülkemizdeki epidemiyolojik çalışmalar az sayıdadır. Hastalık en çok; Akdeniz

ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde görülür bu dağılım nedeniyle ‘‘İpek Yolu Hastalığı’’ olarak da adlandırılmaktadır (9,25). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda BH sıklığının 2-42/10.000 olduğu bildirilmektedir (11-15). Türkiye’de yapılan BH prevalans çalışmalarının özeti Tablo 1’de görülmektedir. Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında Türkiye en yüksek BH prevalansına sahiptir. Prevalansın İran’da 1.67/10.000, Irak’da 1.7/10.000, S. Arabistan’da 2/10.000, Çin’de 1.4/10.000, Japonya’da 2.2/10.000 olduğu bildirilmektedir (26,27). Tablo 2’de, farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda gözlenen BH prevalansları görülmektedir (28-34).

**Tablo 1:** Türkiye’de yapılan BH prevalans çalışmaları

<b>Kaynak</b>	<b>Bölge, yıl</b>	<b>Prevalans (1/10.000)</b>	<b>Alan</b>
Demirhindi <sup>11</sup>	Silivri, 1981	8	Kırsal alan
Yurdakul <sup>12</sup>	Fatsa, Ordu, 1988	37	Kırsal alan
İdil <sup>13</sup>	Ankara, 2002	11	Şehir merkezi
Azizlerli <sup>14</sup>	İstanbul, 2003	42	Şehir merkezi
Çakır <sup>15</sup>	Havsa, Edirne, 2004	2	Kırsal alan

BH tanısı genellikle üçüncü dekatta konulur. Daha genç ve ileri yaştaki olgularda tanı konulması nadirdir. Bildirilen serilerde, tanı anındaki yaş ortalaması genellikle 20’li yaşların ikinci yarısı ile, 30’lu yaşların ilk yarısı arasında değişmektedir (28,35).

Kadın erkek dağılımı ile ilgili sonuçlar değişkendir. Akdeniz ülkerinde erkek olguların daha sık olduğu bildirilmekle birlikte, hastalığın kadın ve erkeklerde oranını aynı olarak bildirenler de bulunmaktadır. Erkek olgularda püstüler lezyonlar, oküler bulgular, vasküler lezyonlar daha alevli seyrederken; kadın olgularda GÜ ve eritema nodozum (EN) daha sık gözlemlenmektedir (36,37).

Ailesel olgular bildirilmesine karşın, BH’ye özgül bir Mendelyan genetik geçiş söz konusu değildir (35).

Toplumda tekrarlayan OA prevalansı %5-60 arasındadır. Bir veya birden fazla görülebilen ve hafta veya aylar içinde tekrarlayan ağrılı OA’lar BH’nin habercisi olabilir (16,17).



**Tablo 2:** Farklı ülkelerden bildirilen Behçet hastalığı prevalansları

Kaynak	Ülke	Prevalans (1/100.000)
O'Duffy <sup>28</sup>	ABD, Olmsted, 1978	0.33
Mousa <sup>28</sup>	Kuveyt, 1986	2.1
Yamamoto <sup>29</sup>	Japonya, 1972	7-8.5
Chamberlain <sup>29</sup>	İngiltere, 1977	0.64
Chamberlain <sup>29</sup>	ABD, 1979	0.12
Pivetti-Pezzi <sup>29</sup>	İtalya, 1988	2.5
Gharibdoost <sup>29</sup>	İran, 1993	100
Crespo <sup>29</sup>	Portekiz, 1993	1.53
Davatchi <sup>29</sup>	İran, 1997	16.7
Zouboulis <sup>29</sup>	Almanya, 1994	2.26 (Türk: 20.75, Alman: 0.55)
Nakae <sup>30</sup>	Japonya, 1991	13.5
Mok <sup>31</sup>	Çin, 2002	2.62
Ek ve Hedfors <sup>32</sup>	İsveç, 1993	1.18
Jankowski <sup>33</sup>	İskoçya, 1992	0.27
Gonzalez-Gay <sup>34</sup>	İspanya, 2000	0.65 (insidans)

### 2.1.3. ETYOPATOGENEZ

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın, viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteini (İŞP) gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (2,8,38).

#### 1-) Genetik faktörler

BH'da belli etnik gruplarla yoğun ilişki görülmesi ve bir coğrafik alandaki aynı etnik grupta prevalansın değişiklik göstermesi bize hastalığın çevresel faktörlerle tetiklenen genetik geçiş gösterdiği olasılığını düşündürür. Vakaların çoğu sporadiktir ancak BH'de aile öyküsüne işaret eden çalışmalarda vardır. Hastalıkta aile öyküsü sıklığı Kore'de %15.4, Japonya'da %2.2-2.6, Arap ülkeleri, İsrail ve Türkiye'de %2.0-18.2 ve Avrupa'da %0.3-4.5 şeklinde bildirilmiştir. Ayrıca Türkiye'de kardeşlerde görülme sıklığı %4.2 şeklindedir. Türk aile gruplarında

yapılan çalışmalarda genetik geçiş olduğu tahmin edilen çocuklarda hastalığın erken başlangıç gösteren formu görülmüştür (39,40).

BH'nin patogeneğinde rol oynadığı düşünülen HLA-B51, MICA, TNF gibi genler major histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinde ve IL-1, faktör V, ICAM-1, KIR, eNOS, MEFV gibi genler ise MHC bölgesi dışında yer almaktadır (41).

### **HLA-B51**

BH ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve arkadaşları (42) tarafından tanımlanmıştır. O yıldan bu yana değişik etnik kökenli insanlarda yapılan çalışmalarla bu güçlü ilişki kanıtlanmıştır (41). HLA-B51'in değişik allellerinden özellikle HLA-B5101 ve HLA-B5108 daha sık saptanmaktadır. Behçet hastası olsun olmasın HLA-B51 taşıyan kişilerin nötrofilleri aşırı fonksiyon göstermektedir. HLA-B51'in hastalığın daha şiddetli klinik formları ile ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği de bildirilmiştir. HLA-B51 geni Behçet hastalarının yaklaşık %60'ında saptanabilmektedir. Yine toplumlar arasında HLA-B51 sıklığı da değişiklikler göstermektedir. HLA-B51, Türk ve Japon Behçet hastalarında sıklıkla görülürken İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir (39).

### **Tümör nekrozis faktör (TNF) geni**

TNF, inflamasyonla seyreden hastalıklarda önemli rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF lokusu, HLA-B'ye yakın HLA kompleksinin klas 3. bölgesinde yerleşir. TNF promoter bölgesinde çok sayıda polimorfizm saptanmıştır. TNF promoter haplotiplerinden TNFH2 ve TNFH5'in BH ile ilişkili olduğu ve her iki haplotipinde 1031C polimorfizmi taşıdığı gösterilmiştir (43,44).

### **MHC klas I zinciri ile ilişkili gen (MIC)**

MIC gen ailesi TNF ve HLA-B genleri arasında bir bölgede yer almaktadır. MICA hücrede bir stres cevap geni olarak görev görmektedir. Isı şoku sırasında MICA moleküllerinin ekspresyonunda artış saptanmıştır ve MICA moleküllerinin bakteriyel peptidleri  $\gamma\delta$  T hücrelerine sunabilme özelliklerine sahip oldukları gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda MICA 6 ve MICA 9 alellerinin BH ile ilişkisi gösterilmiştir (45,46). Ancak değişik etnik gruplarda yapılan çalışmalarda HLA-B ve MICA bölgesi arasında yine de en kuvvetli ilişki HLA-B51 ile saptanmaktadır ve

MICA geninin HLA-B51 ile kuvvetli bir bağlantı dengesizliği gösterdiği saptanmıştır (47).

### **İnterlökin-1 (IL-1) genleri**

IL-1, TNF gibi akut ve kronik inflamasyonda rol alan önemli bir diğer sitokindir. IL-1 genleri 2. kromozomda birbirine yakın bir şekilde yer alırlar. Yapılan bir çalışmada, IL-1A-889C alleli ve IL-1A-889/IL-1B+5887 haplotipi ile BH ilişkili bulunmuştur (48).

### **Faktör V geni**

Faktör V geni 1. kromozomda yer alır. Ülkemizde ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda faktör V mutasyonunun Behçet hastalarında yüksek olduğu saptanmıştır (49,50). Ayrıca bu mutasyonun BH'ye bağlı trombotik göz bulgularıyla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (51).

### **İntrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) geni**

ICAM-1 aktive vasküler endotel yüzeyinde eksprese olan, 19. kromozomda yer alan tek bir gen tarafından kodlanan ve lökosit trafiğinde önemli rol oynayan bir mediatördür. Son yıllarda bu genin multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları yanı sıra BH ile de ilişkisi bildirilmiştir. ICAM-1 üzerindeki polimorfik alellerin ICAM-1 fonksiyonuna etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte, DNA zincirindeki değişikliğin olasılıkla ICAM-1'in lökositler üzerindeki reseptörlere bağlanmasını etkilediği söylenmektedir (52).

### **Killer inhibitör reseptör (KIR) geni**

KIR başlıca natural killer (NK) ve  $\gamma\delta$  T hücrelerinde eksprese olur ve bu hücrelere bağlı toksisiteyi baskılar. BH'da NK hücrelerinde KIR ekspresyonunda bozukluk olduğu gösterilmiştir (53).

### **Endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) geni**

Nitrik oksit (NO) vazodilatasyona neden olan, trombosit ve lökosit adezyonunu önleyen ve böylece trombozun önlenmesinde rol alan bir mediatördür. NO, eNOS tarafından L-arginin'den sentezlenir. eNOS'ın fonksiyon bozukluğu NO'nun azalmasına neden olur. Behçet hastalarında Serum NO düzeylerinin özellikle

aktif dönemde azaldığı saptanmıştır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda eNOS'ta iki polimorfizm saptanmış ve İtalyan Behçet hastalarında Asp 298 allelin BH ile ilişkisi ortaya konmuştur (54).

### **Ailesel Akdeniz ateşi geni (MEFV)**

BH ile benzer epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahip olan ailevi Akdeniz ateşi ile ilişkilendirilen ve MHC dışı genler içerisinde yer alan MEFV genlerindeki çeşitli mutasyonlar son yıllarda BH içinde bildirilmiştir. Hastaların en azından bir bölümünde bu genlerdeki mutasyonların hastalığa yatkınlıkta ve hatta vasküler tutulum gibi şiddetli klinik görünümünün ortaya çıkmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (39).

### **2-) İnfeksiyöz ajanlar**

BH'nin gelişiminde infeksiyöz bir ajanın rol oynayabileceğine ilk dikkat çeken hekimlerden birisi Dr. Hulusi Behçet'tir (1). OA ve GÜ'de inklüzyon cisimciklerinin görülmesi yanı sıra periferik kan mononükleer hücrelerinde Herpes simpleks virüs (HSV) 1 genomu görülmesi viral etyolojiyi desteklemiştir. Ayrıca serum HSV1 antikorları ve antijen içeren immün komplekslerin BH'de kontrol grubuna göre artmış olduğu görülmüştür. Hastalıkla ilgili olarak vaskülit etyolojisinde rol oynayabilen hepatit virüslerine karşı antikor araştırılmış ancak ilişki bulunamamıştır (39,55).

BH'nin meydana gelmesinde mikrobiyal ajanlar üzerinde yapılan çalışmalar son zamanlarda streptokoklar üzerinde odaklanmıştır. Bazı klinik gözlemler özellikle diş tedavisinden sonra oral bulguların artması, streptokokal cilt testlerinde hipersensitivite, atipik streptokok suşlarının oral florada artmış görünümü, antibiyotik tedavisinden hastaların fayda görmesi BH'de streptokokların rolü olduğunu düşündürmüştür. Özellikle *Streptococcus sanguis* BH'de kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur (55,56). Behçet hastalarında bulunup sağlıklı insanlarda bulunmayan *S. sanguis* subtipinin trombositlere selektif bağlanma yeteneği bulunmuştur ve bunun vaskülitte neden olacağı iddia edilmiştir (57). Ayrıca benzatin penisilin ile yapılan profilaksinin hastalık aktivitesini baskılamadaki etkisinin gösterilmesi de indirekt olarak BH etyopatogenezinde streptokokların rolü olduğu görüşünü destekler (10). *Escherichia coli* ve *Stafilococcus aureus*'un da BH'de lenfositleri aktive ederek IFN- $\gamma$  ve IL-6 salgılanmasına neden olduğu

gösterilmiştir (58). Yakın zamanda yapılan bir çalışma da, TNF- $\alpha$ -1031T/C polimorfizminin BH ve periodontal hastalık gelişiminde rol oynayabileceği gösterilmiştir (59). Son yıllarda mikoplazmaların da patogeneizde rol alabileceği ileri sürülmesine rağmen günümüzde hakim olan görüş viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan BH'ye neden olmadığıdır (39).

IŞP, ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. IŞP BH'nin patogeneizinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptir. Mikobakteriyel kaynaklı IŞP 65'in insandaki karşılığı IŞP 60'dır. IŞP 60'ın Behçet hastalarında EN ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir (60). Behçet hastalarında  $\gamma\delta$  T hücrelerinin proliferasyonunu uyaran 65-kDa bakteriyel IŞP'den elde edilen 4 peptid saptanmıştır (61,62). Bu peptidler insan 60-kDa mitokondriyal IŞP'den elde edilen peptidler ile belirgin benzerlik göstermektedir (63). Genel olarak kabul edilen görüş, mikrobiyal ve insan IŞP arasındaki çapraz reaksiyonun, olasılıkla infeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıyı sağladığıdır (39). Hayvan modellerinde, IŞP'nin subkutan veya oral yolla uygulanması sonucu üveit bulgularının ortaya çıktığı gösterilmiştir (64,65). Bu bulguları destekleyen ilginç bir veri de, sıcak şokunun farelerde *S. sanguis* kolonizasyonunu artırması ve üveite neden olmasıdır. Bu gözlemler stresin, mukozal savunmanın kırılmasında ve anti-IŞP reaktivitesinde önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (66). Küçük bir stres proteini olan  $\alpha\beta$  kristalin hakkında yapılan araştırmalarda parankimal beyin tutulumu olan Behçet hastalarında beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda ve serumda  $\alpha\beta$  kristalin antikoru yüksek bulunmuştur (67).

### **3-) İmmünolojik bozukluklar**

Nonspesifik hiperaktivite BH'nin önemli bir bulgusudur. Bunun en klasik örneği paterji reaksiyonudur. Günümüzde BH ile ilgili yapılan immunolojik çalışmalar özellikle hücresele immünite üzerinde yoğunluk kazanmaktadır. Behçet hastalarında hem periferel kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu gözlenmektedir (55,68). Behçet hastalarında T hücrelerinden salınan Th1 sitokinleri Th2'lere göre ön plandadır. Hastalığın özellikle aktif döneminde IL-2 ve IFN- $\gamma$  gibi Th1 tipi proinflatuar sitokinlerin artmış miktarda üretildiği görülmektedir (69,70). Behçet hastalarında serumda, BOS'de ve deri lezyonlarında IL-12 ve IFN- $\gamma$  düzeylerinde artış gösterilmiştir. IL-12 plazma düzeyleri ile hastalık aktivitesi

arasında korelasyon olması da aktif hastalıkta Th1 tipi immun yanıtın patogenezdaki önemini göstermektedir (71,72).

BH'de monosit aktivasyonunun da önemini ortaya koyan bulgular vardır. Hastalarda monositlerden hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak spontan proinflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 üretiminde artış gözlenmektedir (73,74). Özellikle IL-8'in hastalığın patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve hastalığın aktivitesi ile IL-8 düzeyi arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir (39).

### **$\gamma\delta$ T hücreleri**

BH'de CD4 ve CD8 hücrelerin büyük kısmının  $\gamma\delta$  T hücre reseptörü taşıdığı gösterilmiştir (75,76). Behçet hastalarında  $\gamma\delta$  T hücreleri dolaşımında, OA'da, bronkoalveolar lavajda ve BOS'da artmış düzeyde bulunmuştur (77).  $\gamma\delta$  T hücrelerin mikrobiyal antijenlere özellikle de ısı şoku proteinlerine karşı immün yanıtta önemli rol oynadıkları gösterilmiştir.  $\gamma\delta$  T hücrelerinin  $\alpha\beta$  T hücrelerinden farkı, HLA bağımlı olmamaları ve MICA moleküllerinin de peptidleri  $\gamma\delta$  T hücrelerine sunabilmesidir (78). *S. sanguis*  $\gamma\delta$  T hücrelerini stimüle ederek IL-2 ve IFN- $\gamma$  oluşumuna neden olmaktadır (68). Peptid spesifik  $\gamma\delta$  T hücrelerinin BH'deki rolleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır ancak artmış miktarda IL-8 ve TNF- $\alpha$  salgılamaktadırlar. Bu sitokinler aracılığıyla nötrofil infiltrasyonuna ve aktivasyonuna neden olarak akut inflamatuvar doku hasarına neden olabilecekleri ileri sürülmüştür (76).

### **Humoral immunité**

Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak immunglobülin düzeylerinde artış saptanmaktadır. Behçet hastalarının %44-60'ında IgG, IgM ve IgA tipi immunkompleksler bulunmaktadır. Ancak bu immunkompleksler genel olarak belli bir antijene özgü olmayıp heterojen yapıda immunkomplekslerdir. Bazı olgularda lezyonlarda perivasküler immunglobulin ve kompleman depolanması saptanmaktadır. Aktif Behçet hastalarında saptanan bu bulgular poliklonal B hücre aktivasyonu ile açıklanmaktadır. Ancak hastalarda saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immunkomplekslerin nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarını oluşturabileceği öne sürülmüştür (68, 79-82).

Klinikte oral ve genital lezyonların ön planda olması etyopatogenezde IgA'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Serum IgA düzeyi yüksek bulunurken tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur. Lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vücuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülebilir. Doğal öldürücü (NK) hücreleri ile yapılan çalışmalarda, dolaşımında NK hücre sayısının arttığı ancak fonksiyonlarında belirgin azalma olduğu görülmektedir (83).

### **Nötrofiller**

BH'de gösterilen immunolojik bozukluklardan biri de nötrofil hiperaktivasyonudur. Behçet hastalarının nötrofillerinin kemotaksis, fagositoz, serbest oksijen radikali yapımı ve miyeloperoksidaz ekspresyonu gibi fonksiyonlarında artış ve CD11a, CD10 ve CD14 gibi aktivasyon belirteçlerinde up-regülasyon gösterilmiştir (38). Behçet hastalarındaki nötrofil hiperaktivasyonunun kesin mekanizması belli değildir. BH'deki nötrofil hiperaktivasyonunda T hücrelerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (84). Behçet hastalarında Th1 kaynaklı IL-17, IFN- $\gamma$ , IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokin ve kemokinlerin nötrofil hiperaktivasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (85). Ayrıca son yıllarda başlıca Antijen sunan hücre (APC)'lerden salgılanan IL-18, IL-12 ile birlikte Th1 polarizasyonuna yol açmakta, diğer taraftan da nötrofil fonksiyonlarını potansiyelize etmektedir (86). Sitokin ile aktive edilmiş nötrofillerin yarı ömrü 6-10 saatten 24-48 saate çıkmakta, dentritik hücre yüzey belirteçlerinden CD40 ve CD83 eksprese etmekte, IL-1, IL-1R $\alpha$  ve MIF gibi sitokinleri sekrete etmektedirler (87,88). Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında aktive nötrofillerin IL-12 ve IL-18 salgılayarak hem kendilerini uyardıkları hemde Th1 polarizasyonuna katkıda buldukları gösterilmiştir. Bu veriler BH'de nötrofil, Th1 ve APC'ler arasında bir kısır döngünün oluştuğunu destekler yöndedir (38).

### **4-) Endotel disfonksiyonu, koagulasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri**

Vasküler tutulum BH'nin önemli bir özelliğidir ve hastaların yaklaşık %40'ında izlenir. BH, başlıca venöz sistem tutulumu ve tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden farklılık gösterir. BH'de gözlenen tromboz inflamasyonlu damar duvarına yapışık tarzdadır ve tromboemboli riski çok düşüktür. Çalışmalarda endotel aktivasyonunu gösteren endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve

E-selectin serum düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (38). Koagülasyon yolağının aktivasyonunu gösteren faktörlerden trombin-antitrombin III kompleks (TAT) ve protrombin fragmant 1+2'nin yüksek saptanması, Behçet hastalarında intravasküler trombin yapımının arttığını gösterir. Yapılan araştırmaların sonuçları farklı olmakla birlikte, protein C, protein S, antitrombin III yetersizlikleri, faktör V ve protrombin II mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi bilinen tüm kalıtsal ve kazanılmış prokoagulan durumların BH'de gözlenen tromboz eğilimine katkısı olduğu bildirilmiştir. Behçet hastalarında plazmin- $\alpha_2$ -antiplazmin kompleks (PAP) gibi fibrinolitik sistem aktivasyonunu gösteren mediatörler de yüksek saptanmıştır. BH'de immün yanıtı bağı inflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyonunun, tromboza eğilimin major belirleyicisi olduğu, BH'ye spesifik diğer bir bozukluğun olmadığı, yukarıda bahsedilen faktörlerin çoğunun ikincil olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir (38,89).

#### **5-) Otoimmünite**

BH bir çok yönü ile otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Hastaların bir bölümünde damar duvarında depolanan immün komplekslerin yanı sıra dolaşan antikörlerin saptanması bu tezinin geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır. İŞP,  $\alpha$ -tropomyozin,  $\alpha$ -enolaz, kinekrin gibi çok sayıda otoantijene karşı gelişen antikor yanıtı saptanmıştır (90-92). Hastalığın otoimmün kökenli olduğuna ilişkin bir diğer önemli kanıt ise azathiopürin ve siklosporin gibi immünsupresif ilaçların bu hastalıkta başarı ile kullanılıyor olmasıdır. Diğer yandan diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermemesi, bu grup hastalıklarla birliktelik gösteren HLA haplotiplerinin (HLA-A1, -B8, -DR3) sık rastlanmaması, kadın hakimiyetinin olmaması ve ANA (Antinükleer antikor) gibi sık görülen otoantikörlerin bulunmaması nedeniyle otoimmün bir hastalık olarak tanımlanamayacağı da ileri sürülmüştür. Son yıllarda hastalığın otoiflamatuvar hastalıklar grubunda yer alması gerektiği ileri sürülmüştür. İçinde ailevi Akdeniz ateşinde bulunduğu otoinflamatuvar hastalıklar, görünür bir neden olmadan özellikle doğal immünitenin (nötrofiller vb.) rol aldığı tekrarlayan inflamasyon atakları ve belirgin bir otoimmün patolojinin yokluğu ile karakterizedirler. Günümüzde BH'yi iki gruptan birisine tam olarak sokmak mümkün değildir. BH hem otoimmün, hem de otoiflamatuvar hastalıklarla benzerlikler taşımaktadır (39).



## 2.1.4. KLİNİK BULGULAR

### Oral aftlar

BH'nin en karakteristik lezyonunu oluşturan ve tüm hastalarda gözlenen OA'lar olguların %86'sında ilk bulgu olarak ortaya çıkarlar. Ağrılı ve yineleyici özellikteki bu lezyonlar morfolojik olarak rekürren aftöz stomatite benzemekle birlikte, daha yaygın ve sık tekrarlayıcı bir klinik gösterirler. Genellikle dil, dudak, ve yanak mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine, daha az sıklıkta da uvula, farinks gibi ağız posterior alanlarına yerleşirler; değişik çaplarda gözlenmeleri önemli özellikleridir. Ülserler oval-yuvarlak şekilli, çevresinde hiperemik inflamatuvar bir halo olan, grimsi beyaz tabanlı bir görünüm sergilerler. Lokal travmalar yeni lezyonların gelişimini tetikleyebilir. Ayrıca yılda en az 3 kez yineleme özelliği gösteren OA'lar, BH tanısı için olmazsa olmaz kriteri oluştururlar (2-6).

OA'lar çaplarına göre üç grupta sınıflandırılır. Çapları 1cm'den küçük olan (2-6 mm) ve 1-2 haftada sikatris bırakmadan iyileşen, tek veya çok sayıda gözlenen yüzeysel yitim alanları olan *minör aftöz ülserler* hastalığın seyrinde en sık görülen lezyonlardır. Çapları 1 cm'den büyük, derin yerleşimli *major aftöz ülserler*, 2-6 hafta veya daha uzun sürede genellikle sikatris ile iyileşirler. Küçük (2-3 mm) çaplı, sayıları 100'e ulaşan ve birbirleriyle birleşme eğilimindeki *herpetiform aftöz ülserler* en az görülen oral lezyonlardır; sikatris bırakmadan kısa sürede iyileşirler (2,4,93).

### Genital ülserler

BH'nin başlıca bulgularından olan GÜ'ler olguların %60-90'ında gözlenir (94,95). Başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkmaları nadirdir. Genellikle papül veya püstül olarak başlayıp hızla ülser şekline dönüşürler; ödemli bir sınırı olan, tabanı sarı fibrinle kaplı bir yitim alanı niteliğindedir. Ağrılı ve yineleyici özellikteki lezyonlar en sık skrotum ve vulvada yerleşmekle birlikte erkeklerde penis, inguinal bölge, pubis ve perine; kadınlarda ise labiumlar, serviks ve vajen lokalizasyonunda da gözlenebilirler. Ayrıca perianal yerleşim de görülebilmektedir. Kadınlarda GÜ erkeklerden daha büyük çaplı olabilir; vajinal ülserasyonlar sonrası mesane ve üretral fistüller, idrar yapmada zorluk, dispareunia ve yürüme sorunları görülebilir. GÜ'ler yaklaşık 10-30 günde genellikle sikatris bırakarak iyileşirler. Sikatris varlığının tanı için önemi vurgulanmaktadır (2,4,93,94).

### **Eritema nodozum benzeri lezyonlar**

BH'de %47.6-55.3 oranlarında görülen EN benzeri lezyonlar, klinik olarak ağrılı, kırmızı-mor renkli nodüllerle karakterizedirler (5,29,96). Daha çok kadınlarda ve alt ekstremitelerde görülmekle birlikte kollar, boyun ve yüzde de gözlenebilirler. Sayı olarak değişkenlik gösterirler; ortalama 2-3 hafta içinde ülserasyon göstermeden pigmentasyon bırakarak iyileşirler (2,4,93,94). Klinik olarak klasik EN'dan ayırt edilemeyen bu lezyonlarda histopatolojik olarak nötrofilik vasküler bir reaksiyon veya vaskülit izlenir (18). Yine vaskülit yanında septal veya lobüler pannikülit, yağ nekrozu ve mikroapse oluşumu gibi ikincil bulgular da bildirilmiştir (97).

### **Papülopüstüler lezyonlar**

Sık izlenen deri bulguları arasında yer alan papülopüstüler lezyonlar eritemli zeminde follikülit veya akne benzeri lezyonlarla karakterize olup, papül halinde başlayan lezyonlar 24-48 saatte püstüle dönüşürler (98). Papülopüstüler lezyonlar genellikle farklı deri alanlarında eş zamanlı bulunurlar. En sık lokalizasyonları sırt, yüz ve göğüs ön yüzdür. Sırtta izlenen papül ve püstüller genellikle akneye benzer ve klinik olarak akne vulgaristen ayıramayabilirler. Diğer tip papüller ekstremitelerde izlenirler ve 2-4 günde merkezinde steril püstüller oluşur. Püstülün çevresinde ise genellikle eritemli halo bulunur (4). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar ve akneiform lezyonların duyarlılığını %70, özgülüğünü ise %76 olarak bildirmiştir (99).

### **Diğer kutanöz bulgular**

BH'de vasküler tutulum sıklıkla venöz tutulum şeklinde olup hastaların 1/3'ünde görülür. Vasküler komplikasyonlar içinde tromboflebit en sık tutulum şeklidir. Tromboflebit hastaların %10-37 kadarında izlenir (100,101). Genellikle büyük safen vende izlenen yüzeysel tromboflebitler palpabil ağrılı subkutan nodüller veya ip şeklinde sert kızarıklık şeklinde klinik görüntü veren lezyonlardır. Proksimalden distale yayılma eğiliminde olan bu lezyonlar BH tanı kriterleri içinde yer almamaktadırlar. Gezici olmaya eğilimli olan yüzeysel gezici tromboflebit tabloları genellikle erkekte izlenir (4,102).

Ekstragenital ülserler Behçet hastalarının yaklaşık %3'ünde görülmektedir. Klinik olarak tekrarlayıcıdır ve sikatris ile iyileşirler. Genellikle yerleşim yeri; meme, bacak, aksilla, ayaklarda interdigital bölge, inguinal bölge ve boyundur. Bu

lezyonlar BH'nin en karakteristik ve spesifik lezyonlarından kabul edilmektedir (102,103).

BH'de görülebilen diğer kutanöz bulgular; Sweet sendromu benzeri lezyonlar, pyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, fronküloz, apseler, piyodermiler, impetigo, selülit ve purpuralardır (2,102).

### **Göz bulguları**

Göz tutulumu, en ciddi organ tutulumlarından biridir. Genellikle 3. dekatta gözlenen tutulum erkeklerde daha sık ve şiddetli seyredir. Hastaların yaklaşık yarısında anterior üveit, posterior üveit ve retinal vaskülit şeklinde tutulum görülür. Tekrarlayan ataklar görmede azalma ya da total görme kaybına neden olabilir (104,105). Türk ve Japon toplumunda göz tutulumu daha sık ve daha şiddetli seyretmektedir (106,107).

Hastalığın gözdeki seyri alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Alevlenmeler çoğu kez ön bazen arka üveit, panüveit ve retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkar (10).

Arka üveit, kronik ve şiddetli bir klinik seyir gösterir. Daha çok görme kaybına neden olduğu bildirilmiştir. Retinal vaskülit; retinit, vitrit, vitreus hemorajisi, optik nörit, papil ödemi şeklinde görülür. Ön üveit daha iyi bir prognoza sahiptir. Kadınlarda daha sık görülür. İrit, iridosiklit, hipopiyonlu üveit, sklerit, episklerit, keratit ve konjonktivit şeklinde karşımıza çıkar.

Tutulumlarda belirti olarak bulanık görme, periorbital ağrı, fotofobi, göz yaşarması, gözde kızarıklık görülür. Görülebilen sekonder komplikasyonlar maküler ödem, katarakt, persistan posterior sineşi, periferik anterior sineşi, maküler dejenerasyon, sekonder glokom, iris deformitesi, vitreus ve retinal ayrılma, epiretinal membran, retinal yada optik sinir atrofisi, vitreoretinal hemoraji, iris ya da retinal yeni damarlanma, nadiren konjuktival ülser ve ekstra oküler kasta paralizisi şeklindedir (107).

### **Eklemler tutulumu**

BH'de artrit %40-70 sıklığında bildirilmekte, OA ve GÜ'yü takip eden en sık tutulumlardan birini oluşturmaktadır. Ayrıca %6-9 hastada başvuru yakınması olabilmektedir. Artrit tek veya birkaç eklemi ilgilendirebilir ve genelde erozyon veya deformiteye yol açmaz. Ancak eroziv artrit gelişebilir. En sık etkilenen eklemler;

dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirseklerdir. BH'deki eklem tutulumunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Spondiloartropati grubu hastalıklarla birlikteliğine ve bu grup hastalıklara benzer klinik özelliklerine dair bildirimler olmakla beraber, günümüzde BH'nın spondiloartropati grubu hastalıklar arasında sınıflandırılması için yeterli kanıt bulunmamaktadır (108-110).

### **Gastrointestinal sistem tutulumu**

BH'de gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ülkemizde %1.4-2.8 oranlarında saptanmıştır. Cinsiyetler arasında tutulum açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (95,111). BH'de ağızdan anüse kadar tüm GİS boyunca tutulum izlenebilir. En sık tutulum yerleri; ileoçekal bölge ve kolondur. Sık karşılaşılan semptomlar karın ağrısı, diyare ve melanadır. GİS tutulumuna bağlı olarak perforasyon, obstrüksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu bulguların çoğu mukoza ülserlerine ikincil olarak gelişir. Hastalarda hepatik ven trombozu sonucu gelişen Budd-Chiari sendromu görülebilir. Pankreas ve dalak tutulumu nadirdir (97,112,113).

### **Nörolojik tutulum**

BH'de nörolojik tutulum oranı %2.5-49 arasında bildirilmesine rağmen ülkemizde bildirilen iki büyük seride bu oran %5 civarındadır (19,115). Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 3.5 kat daha sık gözlenmektedir. Genel olarak parankim ve parankim dışı vaskülitik tutulum olmak üzere iki tip tutulum bildirilmektedir (19,114,115).

*Parankimal tutulum*, nöro-Behçet (NB)'li olguların yaklaşık %80'ninde gözlenir. Özellikle beyin sapı, bazal gangliyonlar, diensefalik yapılar ve internal kapsülü etkileyerek piramidal veya motor bulgular, kognitif değişiklikler, ataksi ve sfinkter kusurlarına neden olur. Davranış sorunları, NB'de en sık görülen klinik bulgulardan biri olarak bildirilmiştir. NB'de ataklar ve düzelmeler ile seyreden bir klinik gidiş vardır, atak sayısı arttıkça prognoz kötüleşir (19,115).

*Parankim dışı veya vaskülo-Behçet* olarakta adlandırılan, parankimal hasarın büyük venler ve ender olarak arterlerdeki patolojiye ikincil olduğu klinik tablodur. Parankim dışı tutulum sıklığı %11-35 oranında bildirilmiştir. Sadece meninks tutulumu ile giden olgular da bu grupta ele alınabilir. Dural sinus trombozu sonucu gelişen artmış intrakraniyal basınç en sık görülen klinik tablodur. Baş ağrısı, papil

ödemi, bulantı, kusma sık görülür. Parankim dışı tutulum başlangıç bulgusu olarak nadir görülür (19,115,116).

BH'de baş ağrısı; nörolojik tutulum olsun olmasın hastaların büyük bir kısmında sık görülür, santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun belirtisi olup olmadığının saptanması önemlidir. Nörolojik bulguların eşlik etmediği gerilim baş ağrısı ve migren SSS tutulumunu düşündürmez (117).

### **Kardiyovasküler sistem tutulumu**

BH'deki multiorgan tutulumda kardiyovasküler lezyon sıklığı yaklaşık olarak %7 ile %29 arasında rapor edilmiştir (39). Koroner arterit, subklavyen arter, arkus aorta ve koroner arter anevrizması, granulomatöz endokardit, rekürren ventriküler aritmiler, iletim sistemi defektleri, miyokardit, valvuler kaçak, mitral kapak prolapsusu, perikardit, endomiyokardiyal fibrozis, akut miyokardiyal infarktüs, sessiz miyokardiyal iskemi, intrakardiyak trombüs, sol ventrikül anevrizması, kalp yetmezliği, aorta-atriyal fistül ve amiloidoz; BH'de bugüne dek tariflenen kardiyak patolojiler olarak karşımıza çıkmaktadır (20,39, 118-120). BH'de kardiyak tutulum sıklığının %17 olarak rapor edildiği bir Japon otopsi çalışmasındaki olgularda kardiyomegali en sık rastlanılan kardiyak manifestasyon olarak belirtilmektedir (121).

BH'de venöz ve arteriyel vaskülit hastaların üçte birinde izlenmektedir. Vasküler tutulum BH'de ölüm nedenlerinin %25'inden sorumlu olarak görülmektedir (119). BH'de hem arteriyel hem de venöz sistemde geniş, orta ve küçük damarlarda inflamasyon ve ek olarak damar lümeninde trombüs oluşumuna yatkınlık izlenmektedir. BH'de vasküler tutulum venöz oklüzyonlar, arteriyel oklüzyonlar ve arteriyel anevrizmalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Venöz lezyonlar arteriyel lezyonlara oranla 7 kat daha sık izlenmektedir (121). Venöz sistemde en sık görülen tutulum subkutan tromboflebit (%47) ve ardından vena kava superior ve inferior oklüzyonlarıdır. Morbiditesi en fazla olan durum ise derin ven trombozudur (119).

### **Pulmoner tutulum**

BH'de pulmoner tutulum prevalansı %1-7.7 arasında değişmektedir (122). Türkiye'den bildirilen bir çalışmada genç erkeklerde sık görüldüğü, en sık başvuru semptomunun hemoptizi olduğu, vasküler tutulumun %54'ünü pulmoner arter

anevrizması oluşturduğu belirtilmiştir (123). Pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi pulmoner tutulumun temel özellikleridir (122). Plevral ve interstisyel tutulum oldukça nadirdir (124). En sık tutulan arterler aort ve pulmoner arterlerdir (122).

### **Böbrek tutulumu**

BH'de böbrek tutulumu çeşitli serilerde %0 ile %55 arasında değişmektedir. Böbrek tutulumu; glomerülonefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit ve ilaç tedavisinin komplikasyonları şeklindedir. Böbrek tutulumunun en sık görülen şekli, klinik önem taşımayan asemptomatik hematüri ve proteinüri ayrıca çoğunlukla semptomatik amiloidozdur. İntertisyel nefrit ve böbrek damar tutulumu ise daha seyrek görülür ve genellikle hafif seyreder (39,125).

### **Epididimit**

BH'de %4.5 ile %11 arasında sıklık bildirilmiştir. 1-2 hafta süren akut ağrı vardır ve tekrarlayıcı özellik gösterir. Epididimiti BH'ye bağlı kabul etmeden önce travma ve diğer enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır (126).

### **Çocukluk çağında Behçet hastalığı**

BH, çocuklarda erişkinlere göre daha ender görülür. Behçet hastalarının %5.4-7.6'sını çocuklar oluşturmaktadır. Çocukluk yaş grubundaki klinik bulgular erişkin yaş grubu ile benzer özellikler taşımakla birlikte ciddi organ tutulumları daha fazla olabilir. Klinik çoğunlukla monosemptomatik gider, ikinci bir bulgunun eklenmesi bazen yılları alabilir. Çoğu hastada OA'lar önce ortaya çıkan lezyondur. Çocukluk yaş grubunda ve juvenil başlangıçlı olgularda genetik faktörler mutlaka sorgulanmalıdır. OA ile gelen ve ailesinde BH bulunan olgular dikkatle takip edilmelidir (39,127,128).

## **2.1.5. TANI**

### **Laboratuvar bulguları**

BH'na özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastaların %15 kadarında kronik hastalık anemisi ve lökositoz gözlelenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz reaktanlarında da hastalık aktivasyonu

dönemlerinde artış gözlenebilir. ANA, RF, ANCA pozitifliğine sık rastlanmaz. Aktif BH'de kompleman düzeylerinde (C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>) artış tespit edilebilir. Serum Ig'lerinde, özellikle Ig A'da artışlar görülebilir. Etkilenen organa ait fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilebilir (3,16,20,39,83).

BH'de böbrek tutulumu sık olmasa da proteinüri ve mikroskopik hematüri için rutin idrar muayenesi yapılmalıdır. Nörolojik tutulumda BT'de hipodens, MR'de hiperdens görünüm vardır. GİS endoskopisinde etrafı sağlam dokularla çevrili üzeri membranla kaplı ülserler dikkati çeker. Göz tutulumu olduğunda fundus florasein anjiyografide venöz göllenme, oklüzyonlar, anevrizmalar, yeni damar oluşumları ve maküler iskemi tespit edilir (3,39,107).

### **Paterji testi**

Çoğu BH'de tespit edilen paterji fenomeni minör kutanöz travmaya hiperreaktif cevap olarak tanımlanır. Paterji testi steril koşullar altında ön kol fleksör yüzüne uygulanır. Testin 20 G enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. Reaksiyonun gelişebilmesi için pikürün dermise kadar incek derinlikte ve 45 derecelik açıyla uygulanması gerekmektedir. Behçet hastalarında palpasyonla hissedilebilen ve genellikle eritemli bir halo ile çevrili 1-2 mm çaplı bir papül oluşur. Bu lezyon papül olarak kalabileceği gibi 1-5 mm'lik püstüle dönüşebilir. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu paterji testinin duyarlılığını %58, özgüllüğünü ise %90 olarak bildirmiştir. Çoğunlukla hücrel immünitinin patogeneizde rol oynadığı düşünülür. Paterji testinin pozitiflik oranları %6-71 arasında değişmektedir. Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde yüksek pozitiflik, Uzak Doğu ülkelerinde göreceli olarak düşük pozitiflik, Batı ülkelerinde oldukça düşük pozitiflik oranları bildirilmektedir (2,99,102).

### **Histopatoloji**

BH'nin histopatolojik bulguları vaskülit ve trombozlarla karakterizedir. Vaskülit; nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstrasvazasyonu, postkapiller venüllerde fibrinoid nekrozun görüldüğü lökositoklastik vaskülit veya daha az oranda görülen nötrofilik vasküler reaksiyon şeklindedir. Burada fibrinoid nekroz, nükleer ürünler ve eritrosit ekstrasvazasyonu yoktur. Deri lezyonlarının histopatolojisinde nötrofilik vasküler reaksiyonun daha belirgin olduğu yönünde bir fikir birliği vardır. Bu nedenle foliküler lezyonların BH'nin deri bulgusu olarak tanı kriterleri arasında yer

almaması gerektiği savunulmaktadır. Kronik lezyonlarda perivasküler lenfositik infiltrasyon görülebilmektedir. Paterji reaksiyonunun histopatolojik incelemesinde lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromunda görülen nötrofilik vasküler reaksiyon görülür. Histopatolojik bulgular BH'nin patogenezinde immün kompleks bağımlı vaskülitin rol oynadığını desteklemektedir (10,16,126).

### **Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterleri\***

BH tanısı spesifik laboratuvar bulgusu olmaması nedeniyle klinik bulgulara dayanılarak konur. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından 1990 yılında oluşturulmuş olan kriterler başlıca tanı kriterleridir.

**Tekrarlayan oral aft:** Bir yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan doktor veya hastanın tanımladığı minör, majör veya herpetiform ülser  
Yukarıdaki kritere ek olarak aşağıdakilerden ikisi

**Tekrarlayan genital ülserasyon:** Doktor veya hastanın tanımladığı ülser veya skarı

**Göz lezyonları:** Ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması

**Deri lezyonları:** Doktor veya hastanın tanımladığı EN; kortikosteroid tedavisi almayan erişkin hastalarda doktorun tanımladığı psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya akneiform lezyonlar

**Paterji testi pozitifliği:** 24-48 saat sonra doktor tarafından değerlendirilen testin pozitifliği

\* Bulgular herhangi başka bir klinik açıklama yoksa anlamlıdır (7).

### **2.1.6. AYIRICI TANI**

BH'nin deri ve mukoza belirtilerinin ayırıcı tanısında OA'larda rekürren aftöz stomatit, herpes simpleks, herpangina, eritema multiforme, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematoz (SLE), fiks ilaç erüpsiyonu, liken planus, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), Reiter sendromu ve hematolojik bozukluklar; GÜ'lerde herpes genitalis, sifiliz, şankroid, lenfogradüloz venereum, AIDS gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar yanında eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, liken planus, inflamatuvar barsak hastalığı düşünülmelidir. Ayrıca Sweet sendromu ve piyoderma gangrenozum tablolarının



ülserasyon, artrit ve paterji pozitifliği bulguları gösterebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (2,3,129).

### **2.1.7. PROGNOZ**

BH erkeklerde her türlü organ tutulumu ve mortalite açısından ağır seyretmektedir. Genç erkekler hastalığı en ağır yaşayan grubu oluşturmaktadır. Göz tutulumu hastalığın en önemli morbidite sebebidir. En şiddetli hasarı yine hastalığın başladığı ilk yıllarda yapar. Damar tutulumu hastalığın en önemli mortalite sebeplerindendir. Çoğunlukla alt ekstremitelerde venöz tromboz şeklinde ortaya çıkar. Böyle hastalarda başlangıçtan 5-7 yıl sonra vena kava trombozu ya da aorta, pulmoner ya da periferik arterlerde anevrizma ortaya çıkabilir. Nörolojik tutulum mortalite ve fonksiyon kaybına sebep olur. Parankimal tipi genellikle hastalık başladıktan 5-6 yıl sonra ortaya çıkarken, dural sinüs trombozu tipi tutulum daha çok hastalığın başlangıcında ortaya çıkar. Mukokutanöz bulgular zaman geçtikçe daha az sıklıkta görülmektedirler. BH'nin erkeklerdeki mortalite hızı, 10 yılda %9, 20 yılda %14 civarında seyretmektedir (19-23).

Gebelikte klinik seyirde kötüleşme bildirilen çalışmalar olsa da gebeliğin özellikle son döneminde lezyonlarda belirgin düzelme olduğu da bildirilmiştir. Progesteronun bu iyileşmede etkili olabileceği ileri sürülmüştür (130).

### **2.1.8. TEDAVİ**

BH'nin tedavisinin hastalık belirtilerinin şiddeti, cinsiyet, yaş ve belirtilerin hayatı ne kadar tehdit ettiğine göre belirlenmesi gereklidir. Tedavide temel hedef, inflamasyonun baskılanarak hastalığın kalıcı organ hasarına yol açmasını engellemektir. Genç erkek hastalarda prognozun kötü olması nedeniyle immünsüpresif tedavi gereği vardır (131-133).

#### **Mukokutanöz belirtilerin tedavisi**

OA'lar hastalığın başlıca belirtilerinden biri olup, hastanın yaşam kalitesini büyük ölçüde etkiler. OA'ların lokal tedavisinde genellikle antiseptik gargaralar ve triamsinolon içeren oral pastalar veya deksametazon gargaralar bu amaçla kullanılır (134). Oral gargara şeklinde uygulanan tetrasiklin de OA tedavisinde faydalıdır. Etkisinin hem antibakteriyel hem de antikemotaktik özelliklerinden olduğu düşünülmektedir. Antiinflamatuvar ve antialerjik etkiye sahip amleksanoks,

OA'larda ağrıyı azaltmakta ve iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Benzidamin, diklofenak gibi antiinflamatuvar preparatlarda genelde geçici bir analjezi sağlayarak OA'ların ağrı yakınımını giderirler (135).

Sükralfat süspansiyon, çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada BH'nın OA ve GÜ'lerinde kullanılmış ve etkili bulunmuştur (136).

Sistemik kortikosteroidler, hemen hemen tüm deri ve mukoza belirtilerinde etkili olabilen bir seçenektir. Ancak sistemik kortikosteroidlerin bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalı olmakta, üstelik hastalığın ataklarını ve gelişebilecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır. İlacın başlangıç dozu 20-60 mg/gün arasında değişir ve en az 4 hafta süreyle tek başına ya da kolşisin, interferon vb. ilaçlarla kombine edilerek verilebilir (135). Mat ve arkadaşlarının (137) kontrollü çalışmalarında, düşük doz depo steroid kolşisine benzer şekilde kadın hastalarda EN için etkili bulunmuştur.

Kolşisin, BH'nın özellikle mükokutanöz belirtileri olan hastalarda kullanılır. Nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etki etki eder. Plasebo kontrollü çift kör çalışmada kolşisinin 1.5 mg günlük dozları hem kadınlarda hem de erkeklerde artrit tedavisinde etkili bulunmuştur. Kolşisin özellikle kadın hastaların GÜ sayısını ve EN'yi azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada erkeklerin kadınlar kadar iyi yanıt vermediği gözlenmiştir (138).

Çeşitli antibiyotikler, mukokutanöz belirtilerin ve artrit baskılanmasında etkili bulunmuştur. Benzatin penisilinin kolşisin ile birlikte kullanımı tek başına kolşisin kullanımından daha etkili bulunmuştur (139). Bir başka çalışmada azitromisinin follikülitleri azalttığı ve OA'ların iyileşme süresini kısalttığı gözlenmiştir (140).

Talidomid, seçici olarak monositlerden TNF- $\alpha$  sentezini inhibe eder, 100 mg/gün dozunda BH'nın OA ve GÜ'lerini hızla iyileştirir ve tedavi kesildikten sonra hastalık belirtileri kısa sürede nüks eder. Talidomid tedavisinin ilk 8 haftasında özellikle EN benzeri belirtilerin arttığı gözlenir. Talidomidin yüzeysel gezici tromboflebiti tetikleyebileceği göz önünde bulundurmak gerekir. Teratojenitesi nedeniyle hamilelikte kontrendikedir. Periferik nöropati en sık gözlenen komplikasyondur (141).

Dapson, kolşisine benzer şekilde nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik gösterir. Çift kör plasebo kontrollü, ilaçlı ve ilaçsız dönemlerin birbirini izlediği çalışmada, dapsonun 100 mg günlük dozları OA, GÜ ve

deri belirtilerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi sırasında hemoliz, methemoglobinemi ve agranülositoz gibi yan etkiler gözlendiği için, hastaların düzenli takibi gereklidir (142).

Azathiopürin, antiinflamatuvar etkisini hem hümorale hem de hücresele immüniteyi baskılayarak gösterir. Yazıcı ve arkadaşlarının (143) plasebo kontrollü çalışmalarında, azathiopürinin 2.5 mg/kg/gün dozunda göz belirtileri ve artrit yanında OA, GÜ ve tromboflebit tedavisinde de etkili bir seçenek olduğu gösterilmiştir. İlaç yeni göz yakınmalarının gelişimini önlediği için mukokutanöz belirtilerle başlayan genç erkek hastalarda uygun bir seçenek olarak kullanılabilir.

Siklosporin A, spesifik olarak T lenfosit inhibisyonu yapar. IL-1 ve IL-2 yapımını bloke eder. OA, GÜ, EN ve tromboflebitte 5 mg/kg/gün dozunda etkili bulunmuştur. Nefrotoksisite ise hastaların %20-30'unda gözlenen bir yan etki olup bu da ilaç kullanımını büyük ölçüde kısıtlar (144).

Metotreksat, şiddetli deri ve mukoza belirtilerinde haftalık 7.5-20 mg dozlarda 4 hafta ve üzeri kullanımda yararlı bulunmuştur (145).

İnterferon, antiviral ve immünmodülatör etkileri ile BH'de etkili olduğu düşünülen bir ilaçtır. Haftada 3 kez 3-12 MÜ arasında değişen dozlarda ve farklı sürelerle kullanılmaktadır. Hastaların büyük bölümünde deri ve mukoza belirtilerinde belirgin bir iyileşme bildirilmiştir. İnterferon kullanımında başlıca yan etki olarak hastaların çoğunluğunda grip benzeri semptomlar gözlenir. Lökopeni yapabileceği akılda tutulmalıdır (135).

TNF- $\alpha$  etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab ve etanersept son yıllarda giderek artan sıklıkla BH'nın tedavisinde kullanılmaktadır. Etanersept, haftada 2 kez 25 mg dozlarda 4 hafta süre ile kullanıldığında mukokutanöz belirtilerin tedavisinde plaseboya göre oldukça etkili bulunmuştur. Tedavi sonrası takipte hastaların bir bölümünde yeni ataklar saptanmıştır. İnfliksimabın GÜ'lerin tedavisinde etkili olduğu gözlenmiştir. TNF- $\alpha$  blokerleri kullanılırken tüberküloz ve ikincil enfeksiyonlara dikkat edilmelidir (146,147).

### **Göz tutulumunda tedavi**

Topikal olarak uygulanan kortikosteroidli göz damlaları, midriyatik ve sikloplejik ajanlarla birlikte anterior üveiti kontrol etmek için kullanılabilir. Tedaviye yanıtız olgularda ya da posterior üveit, panüveit ve/veya retinal vaskülitli olgularda immünsüpresifler başlanmalıdır. Bu amaçla siklosporin A veya azathiopürin

kullanılabilir. Bazı dirençli olgularda bu iki ilacın birlikte kullanılması gerekebilir. Seçilmiş olgularda TNF-  $\alpha$  blokerleri, özellikle infliksimab kullanılabilir. İnterferon, dirençli olgularda diğer önemli bir alternatiftir. Yukarıdakilere ek olarak, genellikle sistemik kortikosteroidler posterior üveit, panüveit ve retinal vaskülitin akut ataklarında tedaviye eklenir (39,135,148,149).

### **Eklemler tutulumunda tedavi**

Kolşisin, steroid dışı antiinflamatuvar ajanlar ve sülfasalazin eklem tutulumunda kullanılacak ilk seçeneklerdir. Düşük doz kortikosteroid ve azathiopürin yukarıdaki seçeneklere dirençli olgularda kullanılabilir. IFN ve TNF- $\alpha$  blokerleri bu alanda kullanılacak diğer alternatif ilaçlardır (39,135).

### **Nörolojik tutulumda tedavi**

Akut dönemde yüksek doz kortikosteroid (100 mg/gün) ya da pulse kortikosteroid (metil prednizolon 1 gr/gün, ardışık 3 gün) tek başına ya da siklofosfamid, azathiopürin, klorambusil ve metotreksat gibi sitostatiklerle kombine olarak kullanılır. Erken dönemlerde aseptik akut menenjit ya da meningoensefalit tedaviye oldukça iyi yanıt verir. Kronik ilerleyici SSS tutulumu ise genellikle mevcut tedavilere dirençlidir (132,148).

### **Damar tutulumunda tedavi**

Tromboflebit en sık görülen damar tutulum şekli olup tedavisinde temel seçenekler ise kortikosteroid ve/veya azathiopürin gibi sistemik immünsüpresiflerdir. Aspirin gibi antiplateletler sık olarak tedaviye eklenir, ancak antikoagülanlar genellikle tercih edilmez. Büyük arterlerin tutulumunda kortikosteroid ve sitotoksik ajanlar kombine edilerek verilir. Antikoagülan ve antiplatelet ajanlar kısa süreli ve orta doz kortikosteroidlerle birlikte büyük damarlardaki arterite eşlik eden tromboz için kullanılabilir. Antikoagülanlar pulmoner arter tutulumu olanlarda hemoptizi riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Oral (2 mg/kg/gün) ya da İV (1 gr/ay) siklofosfamid kortikosteroidlerle (1mg/kg/gün) birlikte verilebilir. Yine yüksek doz pulse kortikosteroid tedavisi (1 gr/gün, ardışık 3 gün), pulse siklofosfamid ile birlikte hemoptizisi olan olgularda kullanılabilir (132,148).

Nörolojik tutulumda ve damar tutulumunda, diğer etkili tedavilerle birlikte kullanılabilir TNF- $\alpha$  blokerleri ilerisi için yeni bir umut olarak değerlendirilmektedir (135).

### **Gastrointestinal sistem tutulumunda tedavi**

Temel seçenekler sülfasalazin (2-4 gr/gün) ve kortikosteroidlerdir. TNF- $\alpha$  blokerleri, özellikle infliksimab yeni bir alternatif gibi görünmektedir. Cerrahi girişim barsak perforasyonu ya da inatçı kanamalarda tercih edilmelidir (20,133).

## **2.2. KESİTSEL ARAŞTIRMALAR**

Kesitsel araştırmalar; toplum saha araştırması, prevalans araştırması, epidemiyolojik surveyans, durum saptama araştırmaları olarak adlandırılır. Bu çalışmalarda risk altındaki toplumda veya buradan seçilen bir örnek üstünde herhangi bir hastalığın veya olayın bir zaman kesitindeki bulunma sıklığı, yani prevalansı belirlenir. Bu tür çalışmalarda toplumun sağlık sorunlarının veya bir olayın boyutunun adeta fotoğraf çeker gibi saptandığı ifade edilmektedir. Kısa sürede, genellikle az personel ve az masrafla sağlık sorunlarını ve bunların olası nedenlerini saptamaya yaradıkları için, özellikle sağlık hizmetlerinin planlanması, değerlendirilmesi ve yönlendirilmesinde veri elde etme aracı olarak en sıklıkla başvurulan araştırma yöntemidirler. Epidemiyolojik çalışmalar hastalıkların anlaşılmasında, altta yatan genetik zeminin araştırılmasında da bu özellikleriyle temel teşkil ederler (150).

## **2.3. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YERİN ÖZELLİKLERİ VE TARİHİ**

Kayseri, İç Anadolu'nun güney bölümü ile Toros Dağlarının birbirine yaklaştığı bir yerde, Orta Kızılırmak bölümünde yer alır. Doğu ve kuzeydoğusu Sivas, kuzeyi Yozgat, batısı Nevşehir, güneybatısı Niğde, güneyi ise Adana ve Kahramanmaraş illeri ile çevrilidir. İlin nüfusu 2000 yılı Genel Nüfus Sayımı sonuçlarına göre 1.060.432'dir. Nüfusun yüzde 69'u şehirde, yüzde 31'i köylerde yaşamaktadır. İlin 16 ilçesi (Akkışla, Bünyan, Develi, Felahiye, Hacılar, İncesu, Kocasinan, Melikgazi, Özvatan, Pınarbaşı, Sarıoğlan, Sarız, Talas, Tomarza, Yahyalı, Yeşilhisar) bulunmaktadır. İl merkezinin nüfusu 697.344'dür.

Dünyanın en eski şehirlerinden biri olan Kayseri (eski Mazaka, Kaisareia), klasik çağlarda Kapadokya adı verilen bölgededir. Kızılıрмаğın güneyinde bulunan

bu bölge, Tuz gölünden Fırat nehrine kadar uzanır. İpek yolu buradan geçer. Bu nedenle her çağda tüm ulusların ilgisini çekmiş ve pek çok uygarlıkların beşiği olmuştur. Başta Paleolitik ve Prehistorik çağlara ait olmak üzere Kültepe Kaniş-Karum'un da ortaya çıkan katlar ve diğer yörelerde yapılan tespitlere göre Eski Tunç, Hitit, Frig Helenistik, Roma Bizans, Selçuklu ve Osmanlı kültürlerinin etkisinde kalmıştır (151,152).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Araştırma; Ekim 2005 ve Ekim 2007 tarihleri arasında Kayseri il merkezi ve ilçelerinde 10 yaş ve üzeri bireyleri temsil eden bir örnekleme BH prevalansını saptamak üzere kesitsel nitelikte bir çalışma olarak yürütüldü. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na kabul edildi ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklendi (Proje numarası: TT-05-24, Etik Kurul onay numarası: 05/154).

#### **3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ**

Kayseri il merkezi ve ilçelerinde 10 yaş ve üzeri bireylerde BH prevalansını belirleyen kesitsel bir araştırmadır.

#### **3.2. EVREN, ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ VE ÖRNEKLEM SEÇİM YÖNTEMİ**

Kayseri il nüfusu 1.060.432'dir. Çalışma kapsamına Kayseri il merkezi ve ilçelerinde yaşayan 10 yaş ve üzeri bireyler alınmıştır. Basit rasgele örnekleme yöntemi ile Kayseri ilindeki 2 merkez ilçe ve 14 ilçeden, 13'ü çalışma bölgesi olarak seçildi. Çalışmaya alınması gereken kişi sayısı, 2000 yılı nüfus sayımına göre il merkezi ve ilçe merkezlerinde ve alınması gereken sağlık merkezlerindeki kişi sayılarına göre ağırlıklandırıldı. Örnekleme alınması planlanan il ve ilçe merkezlerinde ki toplam 92 sağlık ocağından basit rasgele örnekleme yöntemi ile 30'u seçildi. Kayseri merkezinden 19 sağlık ocağı bölgesi (Ağırnas N. Yücel, Ahmet

Gündeş, Argıncık, Aydınlık Evler, Barbaros, Caferbey, Cırgalan, Erkilet, Fevzi Çakmak, Fuar, Gazi Osman Paşa, Güneşli, Hisarcık, Latif Başkal, Mevlana, Mimar Sinan, N. Naci Yazgan, Servet Yazar, Yıldırım Beyazıt); ilçelerinden 11 sağlık ocağı bölgesi (Bünyan, Develi, Felahiye, Hacılar, İncesu, Pınarbaşı, Sarız, Talas, Tomarza, Yahyalı, Yeşilhisar) çalışmaya alındı. Seçilen bu sağlık merkezlerindeki sağlık kayıtlarından sistematik örnekleme yöntemi ile kişiler çalışmaya seçildi ve yüz-yüze görüşme yöntemi ile anket uygulandı. BH çocukluk döneminde nadir gözleendiği ayrıca ankette sorulan soruları anlamayacakları ve doğru cevaplandıramayacakları için çalışmaya 10 yaş altındaki bireyler dahil edilmedi. Kayseri ili ve ilçelerindeki nüfus sayısı ve sağlık ocakları ile ilgili bilgiler Kayseri İl Sağlık Müdürlüğü ve Kayseri Valiliği'nden sağlandı. Örneklem büyüklüğü şu formül ile hesaplandı (153).

$$n = \frac{t^2 pq}{d^2}$$

Formülde :

n : Örnekleme alınacak birey sayısı

t : Belirli serbestlik derecesinde ve saptanan yanılma düzeyinde t tablosundan bulunan teorik değer

p : İncelenen olayın görülüş sıklığı (olasılığı)

q : İncelenen olayın görülmemiş sıklığı (olasılığı)

d : Olayın görülüş sıklığına göre yapılmak istenen  $\pm$  sapma

Yukarıdaki formül kullanılarak %95 güvenilirlik,  $\alpha = 0,05$  ve 5.5/10000 sapma ile gerekli örneklem büyüklüğü 4697 kişi olarak bulundu. Beş bin dört yüz kişi ile görüşüldü, 5218 kişi ankete katılmayı kabul etti.

### 3.3. VERİLER VE TOPLAMA BİÇİMİ

Çalışma iki aşamadan oluşmaktaydı. İlk aşamada veriler anket formu ile toplanmıştır. Bu aşama BH konusunda deneyimli biri profesör ve biri asistan iki dermatolog tarafından gerçekleştirilmiştir.

Anket iki bölümden oluşmaktadır. Anketin ilk bölümünde yaş, cinsiyet, adres, meslek ve etnik köken gibi kişi hakkında genel bilgiler bulunmaktaydı. Anketin ikinci bölümünde ise BH'nin klinik bulgularıyla ilgili 10 soru yer almaktaydı. Anket, evlere gidilerek yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulandı. Anket



sırasında anket formundaki sorular katılımcılara tek tek açıklanarak, sorulara cevap alınmıştır.

İkinci aşamada anket sonuçlarının değerlendirilmesiyle hastalıkla ilişkili bulguları olan kişiler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na çağrıldı ve klinik açıdan değerlendirildi. Hastalık şüphesi olanlara paterji testi uygulandı ve oftalmologlar tarafından göz muayenesi yapıldı. BH'nin kesin tanısı için Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterleri esas alındı.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 13.00 Windows istatistik paket programı (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. İki nitel değişkenin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Parametrik yöntemlerin uygulandığı değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri, parametrik olmayan yöntemlerin uygulandığı değişkenler için medyan, minimum ve maksimum değerler kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Toplam olarak 2600'ü (%49.8) kadın, 2618'i (%50.2) erkek olmak üzere 5218 kişi anket doldurarak çalışmaya katıldı. Çalışmaya katılanların yaşları 10 ile 83 arasında değişmekte idi. Yaş ortalaması:  $33.8 \pm 14.7$  yıl idi. Çalışmaya katılanlardan 869 kişi 10-18 yaş arası çocuklardan oluşmaktaydı. Çocukların yaş ortalaması  $14.25 \pm 2.62$  yıl idi (Tablo 3).

**Tablo 3:** Ankete katılan bireylerin yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları

Yaş grupları	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
<b>10-18 yaşındakiler n (%)</b>	424 (8.1)	445 (8.5)	869 (16.6)
<b>Yaş (Ortalama<math>\pm</math>SS)</b>	14.25 $\pm$ 2.6	14.3 $\pm$ 2.5	14.3 $\pm$ 2.6
<b>19-49 yaşındakiler n (%)</b>	1799 (34.5)	1715 (32.9)	3514 (67.4)
<b>Yaş (Ortalama<math>\pm</math>SS)</b>	31.9 $\pm$ 8.1	33.7 $\pm$ 7.8	32.7 $\pm$ 8
<b>50 yaş ve üzerindeki n (%)</b>	377 (7.2)	458 (8.8)	835 (16)
<b>Yaş (Ortalama<math>\pm</math>SS)</b>	57.8 $\pm$ 7.2	59.1 $\pm$ 7.75	58.5 $\pm$ 7.5
<b>Toplam n (%)</b>	2600 (49.8)	2618 (50.2)	5218 (100)
<b>Yaş (Ortalama<math>\pm</math>SS)</b>	32.7 $\pm$ 14.2	34.8 $\pm$ 15	33.8 $\pm$ 14.7

Çalışmaya Kayseri il merkezinden 19 farklı sağlık ocağı bölgesinde (Ağırnas N. Yücel, Ahmet Gündeş, Argıncık, Aydınlık Evler, Barbaros, Caferbey, Cırgalan, Erkilet, Fevzi Çakmak, Fuar, Gazi Osman Paşa, Güneşli, Hisarcık, Latif Başkal,

Mevlana, Mimar Sinan, N. Naci Yazgan, Servet Yazar, Yıldırım Beyazıt) yaşayan yaş ortalaması  $33.7 \pm 14.4$  olan 1953'ü (%50) kadın, 1953'ü (%50) erkek olan toplam 3906 (%74.9) kişi katıldı. İlçelerinden ise 11 farklı sağlık ocağı bölgesinde (Bünyan, Develi, Felahiye, Hacılar, İncesu, Pınarbaşı, Sarız, Talas, Tomarza, Yahyalı, Yeşilhisar) yaşayan yaş ortalaması  $33.9 \pm 15.4$  olan 647'si (%49.3) kadın, 665'i (%50.7) erkek toplam 1312 (%25.1) kişi katıldı (Tablo 4).

**Tablo 4:** Ankete katılan bireylerin Kayseri il merkezi ve ilçelere göre dağılımı

Yerleşim yeri	Kadın n (%)	Erkek n (%)	Toplam n (%)
<b>Merkezde yaşayanlar n (%)</b>	1953 (37.45)	1953 (37.45)	3906 (74.9)
<b>Yaş (Ortalama±SS)</b>			33.7±14.4
<b>İlçede yaşayanlar n (%)</b>	647 (12.4)	665 (12.7)	1312 (25.1)
<b>Yaş (Ortalama±SS)</b>			33.9±15.4
<b>Toplam n (%)</b>	2600 (49.8)	2618 (50.2)	5218 (100)
<b>Yaş (Ortalama±SS)</b>	32.7±14.2	34.8±15	33.8±14.7

Her bir sağlık ocağı bölgesinden, o sağlık ocağı bölgesinin Kayseri toplam nüfusuna katkısı kadar kişi çalışmaya alındı. Tablo 5'te araştırmaya katılan kişilerin sağlık ocağı bölgelerine göre dağılımı verilmiştir.

Anket uygulanan toplam 5218 kişiden 470'ı (%9) rekürren aftöz stomatit (RAS) tarif etmekteydi ve 9 kişi daha önceden BH tanısı almıştı. Araştırmacılar tarafından 442 (%8.5) kişide RAS teyit edildi. Geriye kalan kişilerin 13'ünde HSV stomatiti, 10'unda takma diş stomatiti, 2'sinde skrotal dil ile uyumlu görünüm vardı. Bir kişiye oral liken planus tanısı kondu. Daha önce tanı almış bir oral liken planuslu, bir de pemfigus vulgarisli olgu tespit edildi. Muayene sırasında ise 60 (%13.6) kişide RAS mevcuttu.

**Tablo 5:** Ankete katılan bireylerin sağlık ocaklarına göre dağılımı

<i>Merkez Sağlık Ocakları</i>	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>Toplam n (%)</b>
Ağırnas N. Yücel	14	16	30 (0.6)
Ahmet Gündeş	70	73	143 (2.7)
Argıncık	90	90	180 (3.4)
Aydınlık Evler	192	190	382 (7.3)
Barbaros	120	120	240 (4.6)
Caferbey	72	65	137 (2.6)
Cırgalan	35	41	76 (1.5)
Erkilet	59	61	120 (2.3)
Fevzi akmak	302	299	601 (11.5)
Fuar	177	175	352 (6.7)
Gazi Osman Paşa	103	102	205 (3.9)
Güneşli	13	14	27 (0.5)
Hisarcık	33	33	66 (1.3)
Latif Başkal	111	110	221 (4.2)
Mevlana	85	86	171 (3.3)
Mimar Sinan	91	92	183 (3.5)
N. Naci Yazgan	122	120	242 (4.6)
Servet Yazar	140	140	280 (5.4)
Yıldırım Beyazıt	125	126	251 (4.8)
<i>İlçe Sağlık Ocakları</i>			
Bünyan	45	45	90 (1.7)
Develi	123	126	249 (4.8)
Felahiye	25	25	50 (1.0)
Hacılar	70	71	141 (2.7)
İncesu	30	30	60 (1.1)
Pınarbaşı	38	52	90 (1.7)
Sarız	15	15	30 (0.6)
Talas	125	125	250 (4.8)
Tomarza	40	40	80 (1.5)
Yahyalı	84	84	168 (3.2)
Yeşilhisar	51	52	103 (2.0)
<b>Toplam</b>	<b>2600</b>	<b>2618</b>	<b>5218 (100)</b>

Toplam 442 RAS'lı kişinin yaş ortalaması  $33.8 \pm 14.9$  (minimum:10, maksimum:83), 300' (%67.9) kadın, 142'si (%32.1) erkekti. RAS görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 6). RAS'lı kişilerin 53' (%12) 10-18 yaş, 340'ı (%76.9) 19-49 yaş, 49'uda (%11.1) 50 yaş ve üzerindeydi. RAS 19-49 yaş grubunda diğer yaş gruplarından fazlaydı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 7). RAS'ın Kayseri il merkezinde görülme sıklığı %7.5 iken, ilçelerde bu oran %11.5 olarak bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 8).

RAS ortaokul mezunlarında diğer öğrenim gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Ev hanımlarında diğer meslek gruplarına göre RAS daha sık görülmekte olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ) (Tablo 9 ve 10).

**Tablo 6:** Rekürren aftöz stomatit görülme sıklığının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	RAS görülenler n (%)	RAS görülmeyenler n (%)	Toplam n (%)
<b>Kadın</b>	300 (11.5)*	2300 (88.5)	2600 (100)
<b>Erkek</b>	142 (5.4)	2476 (94.6)	2618 (100)
<b>*p&lt;0.05</b>	442 (8.5)	4776 (91.5)	5218 (100)

**Tablo 7:** Rekürren aftöz stomatit görülme sıklığının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grupları	RAS görülenler n (%)	RAS görülmeyenler n (%)	Toplam n (%)
<b>10-18 yaşındakiler</b>	53 (6.1)	816 (93.9)	869 (100)
<b>19-49 yaşındakiler</b>	340 (9.7)*	3174 (90.3)	3514 (100)
<b>50 yaş ve üzerindeki</b>	49 (5.9)	786 (94.1)	835 (100)
<b>*p&lt;0.05</b>	442 (8.5)	4776 (91.5)	5218 (100)

**Tablo 8:** Rekürren aftöz stomatit görülme sıklığının Kayseri il merkezi ve ilçelere göre dağılımı

Yerleşim yeri	RAS görülenler n (%)	RAS görülmeyenler n (%)	Toplam n (%)
<b>Merkezde yaşayanlar</b>	291 (7.5)	3615 (92.5)	3906 (100)
<b>İlçede yaşayanlar</b>	151 (11.5)*	1161 (88.5)	1312 (100)
<b>*p&lt;0.05</b>	442 (8.5)	4776 (91.5)	5218 (100)

**Tablo 9:** Rekürren aftöz stomatit görülme sıklığının öğrenim durumuna göre dağılımı

<b>Öğrenim durumu</b>	<b>RAS görülenler n (%)</b>	<b>RAS görülmeyenler n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
Okur yazar olmayan	22 (8.6)	234 (91.4)	256 (100)
Okur yazar	29 (10.5)	247 (89.5)	276 (100)
İlkokul	252 (9.4)	2435 (90.6)	2687 (100)
Ortaokul	50 (6.2)*	752 (93.8)	802 (100)
Lise	66 (7.6)	807 (92.4)	873 (100)
Üniversite	23 (7.1)	301 (92.9)	324 (100)
<b>*p&lt;0.05</b>	<b>442 (8.5)</b>	<b>4776 (91.5)</b>	<b>5218 (100)</b>

**Tablo 10:** Rekürren aftöz stomatit görülme sıklığının meslek gruplarına göre dağılımı

<b>Meslekler</b>	<b>RAS görülenler n (%)</b>	<b>RAS görülmeyenler n (%)</b>	<b>Toplam n (%)</b>
İşsiz	4 (3.8)	100 (96.2)	104 (100)
Ev hanımı	254 (12.3)*	1805 (89.7)	2059 (100)
Öğrenci	51 (6)	795 (94)	846 (100)
İşçi	60 (7.4)	753 (92.6)	813 (100)
Öğretmen	8 (7.2)	103 (92.8)	111 (100)
Terzi	1 (4.5)	21 (95.5)	22 (100)
Memur	14 (10.7)	117 (89.3)	131 (100)
Sekreter	1 (25)	3 (75)	4 (100)
Serbest meslek	30 (5.4)	527 (94.6)	557 (100)
Çiftçi	4 (4.1)	93 (95.9)	97 (100)
Asker	1 (4.3)	22 (95.7)	23 (100)
Emekli	10 (2.8)	351 (97.2)	361 (100)
Şöför	3 (4.4)	65 (95.6)	68 (100)
Mühendis	1 (7.1)	13 (92.9)	14 (100)
Avukat	0 (0.0)	6 (100)	6 (100)
Veteriner	0 (0.0)	2 (100)	2 (100)
<b>*p&lt;0.05</b>	<b>442 (8.5)</b>	<b>4776 (91.5)</b>	<b>5218 (100)</b>

RAS'lı hastaların anamnezinde 111'inde (%25.1) aile öyküsü mevcuttu. RAS'lı hastaların 328'ine paterji testi uygulandı ve hepsinde negatif bulundu. BH ile ilişkili olabilecek bulguları olan RAS'lı 37 olgu ile daha önce BH tanısı almış 5 kişiye göz muayenesi uygulandı.

Çalışmada daha önce tanı almış ve çeşitli merkezlerde izlenen 9 Behçet hastası tespit edildi; yeni tanı konulan hasta olmadı. Behçet hastalarının sağlık ocaklarına ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 11'de gösterilmiştir. Behçet hastalarının yaş ortalaması  $40.9 \pm 10.4$  (minimum:27, maksimum:58) olup 4'ü (%44.4) kadın, 5'i (%55.6) erkekti. Dokuz hastanın klinik özellikleri Tablo 12'de özetlenmiştir. Hastaların tümünde RAS, 8'inde GÜ, 3'ünde göz tutulumu, 1'inde artrit, 5'inde artralji, 6'sında papülopüstüler lezyon, 4'ünde EN, 1'inde ekstragenital ülser, 2'sinde derin ven trombozu, 4'ünde paterji test pozitifliği, 4'ünde aile öyküsü mevcuttu. İki hastada BH bulguları 18 yaş altında başlamıştı.

**Tablo 11:** Behçet hastalarının sağlık ocaklarına ve cinsiyete göre dağılımı

Sağlık Ocağı Merkez	Ankete katılan			BH tanısı alan		
	Kadın	Erkek	Toplam n (%)	Kadın	Erkek	Toplam
Ağırnas N. Yücel	14	16	30 (0.6)	0	0	0
Ahmet Gündeş	70	73	143 (2.7)	0	0	0
Argıncık	90	90	180 (3.4)	0	0	0
Aydınlık Evler	192	190	382 (7.3)	0	0	0
Barbaros	120	120	240 (4.6)	0	1	1
Caferbey	72	65	137 (2.6)	0	0	0
Cırgalan	35	41	76 (1.5)	0	0	0
Erkilet	59	61	120 (2.3)	0	0	0
Fevzi Çakmak	302	299	601 (11.5)	0	0	0
Fuar	177	175	352 (6.7)	1	0	1
Gazi Osman Paşa	103	102	205 (3.9)	0	2	2
Güneşli	13	14	27 (0.5)	0	0	0
Hisarcık	33	33	66 (1.3)	0	0	0
Latif Başkal	111	110	221 (4.2)	0	0	0
Mevlana	85	86	171 (3.3)	0	0	0
Mimar Sinan	91	92	183 (3.5)	1	0	1
N. Naci Yazgan	122	120	242 (4.6)	0	0	0
Servet Yazar	140	140	280 (5.4)	0	0	0
Yıldırım Beyazıt	125	126	251 (4.8)	0	0	0
<b>İlçe</b>						
Bünyan	45	45	90 (1.7)	0	0	0
Develi	123	126	249 (4.8)	0	0	0
Felahiye	25	25	50 (1.0)	0	0	0
Hacılar	70	71	141 (2.7)	0	1	1
İncesu	30	30	60 (1.1)	0	0	0
Pınarbaşı	38	52	90 (1.7)	0	0	0
Sarız	15	15	30 (0.6)	0	0	0
Talas	125	125	250 (4.8)	0	0	0
Tomarza	40	40	80 (1.5)	1	0	1
Yahyalı	84	84	168 (3.2)	1	1	2
Yeşilhisar	51	52	103 (2.0)	0	0	0
<b>Toplam</b>	2600	2618	5218 (100)	4	5	9



**Tablo 12:** Çalışma grubundaki Behçet hastalarının klinik özellikleri

	<b>n (K, E)</b>	<b>%</b>
<b>Rekürren aftöz stomatit</b>	9 (4, 5)	100
<b>Genital ülser</b>	8 (3, 5)	88.9
<b>Göz tutulumu</b>	3 (1, 2)	33.3
<b>Papülopüstüler lezyon</b>	6 (3, 3)	66.6
<b>Eritema nodozum</b>	4 (3, 1)	44.4
<b>Ekstragenital ülser</b>	1 (0, 1)	11.1
<b>Paterji test pozitifliği</b>	4 (1, 3)	44.4
<b>Artrit</b>	1 (0, 1)	11.1
<b>Artralji</b>	5 (2, 3)	55.5
<b>Derin ven trombozu</b>	2 (1, 1)	22.2
<b>Aile öyküsü</b>	4 (3, 1)	44.4

(**K:** kadın; **E:** erkek)

## 5. TARTIŞMA

RAS oral mukozanın ağrılı, tekrarlayan ülserleriyle karakterize, sık görülen, kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Prevalansı %5-60 arasında değişmektedir (16,17,154,155). Ülkemizde yapılan saha çalışmalarında RAS prevalansı Fatsa yöresinde %8.97, Ankara'da %5.9, İstanbul'da %2.9, Havsa bölgesinde ise %2.6 olarak bildirilmiştir (12-15). Bu çalışmada RAS sıklığı %8.5 olup Trakya bölgesine göre daha yüksek, Anadolu'daki diğer çalışmalara yakın oranda bulundu. Her yaş grubunda ortaya çıkmakla birlikte sık olarak 2. veya 3. dekatlarda başlamaktadır ve kadınlarda daha sık görülmektedir (16,154). Bu çalışmada literatür verileri ile uyumlu olarak RAS'a 19-49 yaş grubunda ve kadınlarda daha sık rastlandı. RAS'ın ev hanımlarında diğer meslek gruplarına göre daha sık bulunmasının nedeni kadınlarda daha sık görülmesine bağlı olabilir.

RAS'ın sık görülmesine ve klinik özelliklerinin son derece iyi tanımlanmasına rağmen etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojisinde çok sayıda faktör suçlanmaktadır. Bunlar; genetik faktörler, hormonal değişiklikler, nutrisyonel faktörler, infeksiyöz ajanlar (HSV, Adeno virüsler, pleomorfik streptokoklar, *Helicobacter pylori*) immün yetmezlik (HIV/AIDS, iatrojenik immünsüpresyon), alerjik mekanizmalar, travma, stres, ilaçlar (nikorandil, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, beta blokerler, antibiyotikler, antikoagülanlar, ACE inhibitörleri, antiepileptikler, aspirin, D-penisilamin, altın, sodyum tiyomalat, immünsüpresifler, IFN) ve sistemik hastalıklar (Crohn hastalığı, ülseratif kolit, pernisiyöz anemi, Çölyak hastalığı) dır. RAS'lı hastalarda, genetik faktörlerin ve oral

mukozaya karşı gelişen otoantikörlerin diğer etyolojik faktörlerden daha belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (154-156). RAS'lı hastalarımızın %25.1'inde aile öyküsünün olması genetik faktörlerin etyolojide rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir. Travmanın aftın başlamasında artırıcı bir faktör olduğu bilinmektedir. Öte yandan RAS'lı hastalarda gıda alerjisinin etyolojide rolü olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle eliminasyon diyetinin faydalı olabileceği ileri sürülmektedir. Vitamin B12, çinko, ferritin ve folik asit eksikliğinde de RAS görülebilmektedir. Sigaranın mukozal keratinizasyonu arttırarak aft oluşumunu azalttığı bildirilmiştir. Kadınlarda mukoza keratinizasyonunun düşük olduğu post-ovülasyon döneminde en yüksek sıklıkta bulunur (10,154,155). Bu çalışmada olduğu gibi RAS'ın 19-49 yaş grubu kadınlarda sık görülmesi hormonal faktörlerin rolünü desteklemektedir. RAS görülme sıklığı periferde merkeze göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu durumda, çevresel faktörler (nutrisyonel faktörler?, infeksiyöz ajanlar?) rol oynuyor olabilir.

RAS lezyonları, BH'nin oral lezyonları ile eşdeğerdir, hiç bir şekilde ayırt edilemez. Bir veya birden fazla görülebilen ve aylar içinde tekrarlayan ağrılı OA'lar BH'nin habercisi olabilir (10,16,17). Türkiye'den bildirilen çalışmalarda Fatsa'da 417 RAS'ının 19'u (45/1000), Ankara'da 823 RAS'ının 16'sı (19.4/1000), İstanbul'da 700 RAS'ının 101'i (144/1000), Havsa'da 115 RAS'ının biri (8.7/1000) BH'na sahipti (12-15). Bu çalışmada ise oran 20.4/1000 olarak bulundu. Bang ve arkadaşları (5) Kore'de yaptığı çalışmada RAS'lı bireylerin %50'sinde BH görüldüğünü bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalar saha taraması şeklinde iken Kore'deki çalışma hastane kayıtlarına dayanmaktadır. Aradaki fark buna bağlı olabileceği gibi etnik , genetik ve coğrafi farklılıkların da rolü olabilir.

BH, tüm dünyada, çoğu ırkta gözlenmektedir. Ancak, hastalığın klinik bulgularında olduğu gibi, dünya üzerindeki coğrafi dağılımı da belirgin farklılıklar gösterir. Türkiye, hastalığın en sık olduğu ülkedir. Bu çalışma 17/10.000 prevalans oranı ile bunu desteklemektedir. İran, Çin, Kore, Tunus, diğer Akdeniz ve Ortadoğu ülkeleri, hastalığın sık görüldüğü diğer yerlerdir (28,29). Hastalık sadece bu bölgeyle sınırlı değildir ve hemen hemen her ırkta görülebilmektedir (160). Üstte belirtilen bölgelere göre düşük prevalansta olmakla birlikte, ABD, Kuzey Avrupa ve Afrika ülkelerinde de BH gözlenmektedir (28).

Etnik köken dışında, çevresel faktörler de hastalık sıklığını etkilemektedir. Berlin Charite Üniversitesi'nin 14 merkezden topladığı kayıtlarına göre hastalık

insidansı Almanya'da 1.0/100.000 olarak tahmin edilmektedir. Kayıtlı olan 590 Behçet hastasının 267'si (%45.3) Türk kökenli iken; 227'si (%38.5) Alman; 10'u (%1.7) Yunanistan, Lübnan ve İtalyan kökenlidir. Almanya'da 1989 da hastalık İngiltere ve Amerika'daki gibi 0.42/100.000 oranında bildirilirken son 10 yıl içinde Berlin'de BH'nın 4.16/100.000 oranına ulaştığı gösterilmektedir (39). Almanya'da yaşayan Türklere hastalık sıklığı daha fazla olmasına karşın, Türkiye'deki prevalansın oldukça azdır. Benzer şekilde, BH Japonlarda sık gözlenmektedir fakat Japon nüfusun yoğun olduğu Havai'de yapılan bir çalışmada, BH saptanmamıştır (30).

Aynı ülkeden bildirilen, ancak etnik kökenleri değişik gruplarda, hastalık sıklığının farklı oluşu, çevresel faktörlerin tek sorumlu olmadığını, genetik zeminin rolünü göstermektedir. Kuveyt'ten bir çalışmada, Bedouin kökenlilerin hastalıktan korundukları bildirilmektedir (28). İran'dan bildirilen bir çalışmada ise, etnik kökenlere göre farklı prevalanslar bildirilmiş, ancak bu durumun HLA alt grupları ile ilişkisi saptanmamıştır (158). Çin'den bildirilen serilerde de hastalığın Güney Çin'de nadir olduğu, buna karşın, olguların çoğunlukla Kuzey Çin'den olduğu bildirilmektedir (31). Japonya'da da güneyde hastalık prevalansı daha az olmasına karşın, kuzeyde prevalans daha yüksektir (30).

Türkiye'deki ilk prevalans çalışması Demirhindi ve arkadaşları (11) tarafından Silivri-Çatalca araştırma bölgesindeki Fener Sağlık Ocağı'na bağlı 7 köyde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya 10 yaş ve üstünde 4940 kişi katılmıştır. Çalışma 3 aşamada yürütülmüştür. İlk aşamada katılımcılara aftöz stomatit ve/veya genital ülser varlığı sorulmuştur. Aynı zamanda katılımcıların tümüne paterji testi uygulanmıştır. Aftöz stomatit ve/veya genital ülser varlığı veya pozitif paterji testi BH için şüpheli kabul edilmiştir. İkinci aşamada şüpheli 317 (%6.4) kişi O'Duffy kriterlerine göre tekrar değerlendirilmiştir. İkinci aşamada kişiler arasında 18'i (%0.36) için ileri incelemelere gerek görülmüştür. Üçüncü aşama Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilmiş, 18 şüpheli hastaya ayrıntılı biyomikroskopik göz muayenesi ve HLA-B5 testini içeren klinik ve laboratuvar incelemeleri yapılmıştır. Birisi daha önce tanı almak üzere 4 Behçet hastası tespit edilmiştir ve BH prevalansı 8/10.000 olarak bulunmuştur. Dört Behçet hastasının hepsinde aft, üçünde genital ülser, üçünde folikülit, ikisinde eritema nodosum birinde artrit, ikisinde göz lezyonları, üçünde HLA-B5 ve üç hastadan birinde paterji pozitifliği saptanmıştır. Bizim çalışmamız, bu çalışmaya benzer şekilde basamaklı olarak gerçekleştirildi, 10

yaş ve üzeri bireylere anket sorgulaması yapıldı. Farklı olarak bu ilk prevalans çalışması daha sınırlı, kırsal bir alanda gerçekleştirilirken bizim çalışmamız daha geniş bir alanda yapıldı. Bu çalışmada, ilk basamakta O'Duffy tanı kriterlerinden aftöz stomatit, genital ülserasyon aynı anda sorulmuş, ayrıca paterji testi katılımcıların tümüne uygulanmıştır. Çalışmamızın ilk basamağında RAS tarif etmeyen bireylere BH ile ilişkili diğer klinik bulgular sorulmadı ve daha sonraki basamakta sadece RAS kabul edilen bireylere paterji testi uygulandı. Bu uygulama sayesinde zamandan ve maddi açıdan kayıp engellenmeye çalışıldı. Hastalık teşhisinde son zamanlarda daha çok kabul gören ve polikliniğimizde de uyguladığımız Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerini kullandık. Biz BH prevalansını bu çalışmanın yaklaşık iki katı oranında yüksek bulduk. Her iki çalışmada ki Behçet hastalarının klinik özellikleri benzerdi.

Ülkemizdeki ikinci saha çalışması Yurdakul ve arkadaşları (12) tarafından Türkiye'nin kuzeydoğusunda yer alan Ordu ili, Fatsa ilçesine bağlı Çamaş nahiyesi ve 13 köyünde birinci çalışmaya benzer bir şekilde yapılmıştır. Çalışmanın ilk aşamasında toplam nüfusu 9128 olan bu bölgede 10 yaş ve üzerindeki 5131 kişi bir pratisyen hekim tarafından ev ev dolaşarak aft olup olmadığı sorulmuş; aft hikayesi pozitif olanlara ayrıca bir adet paterji testi yapılmış ve çalışmanın ikinci kısmına çağırılmıştır. İkinci aşamada Behçet uzmanları Çamaş nahiyesi ve köylerinde birinci aşamada aft hikayesi olan 817 kişiden 666'sını muayene etmiş 206 kişinin aft dışı lezyonlara sahip olduğuna karar vermiştir. Paterji testi pozitifliğinin değerlendirilmesi sonucu 600 kişide %7 (gerek aftı olan ve gerekse de aftı olmayan kişilerde aynı oranda) olarak bulunmuştur. Gerçek aftı olan 460 kişiden aft yanında BH'ye ait başka bir yakınma ve bulgusu olan 28 kişi (paterji pozitifliği hariç) hastaneye çağırılmıştır. Üçüncü aşamada çağrılan 28 kişinin hepsi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne gelmiş, muayeneleri (biomikroskopik göz muayenesi dahil), paterji testi ve HLA-B5 tayini yapılmıştır. Sonuçta biri daha önce tanısı konmuş, O'Duffy kriterlerine göre 13'ü kadın 6'sı erkek toplam 19 hasta tespit edilerek bu bölgede BH prevalansı erişkin toplumda 37/10.000 olarak hesaplanmıştır. Hastaların hepsinde oral aft, 14'ünde genital ülser, 18'inde folikülit, 8'inde eritema nodozum, 9'unda artrit, 18 hastanın 6'sında paterji pozitifliği, 5'inde HLA-B5 pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışma da bir öncekine benzer şekilde kırsal alanda gerçekleştirilmiştir. Demirhindi ve arkadaşlarının (12) ve bizim çalışmamızdan farklı olarak, burada ilk basamakta sadece aft öyküsü sorulmuş ve pozitif cevap veren herkese RAS teyit

edilmeden paterji testi uygulanmıştır. Çamaş nahiyesi ve köylerinde ki BH prevalansı, çalışmamızdan yaklaşık olarak iki kat daha yüksek bulunmuştur. Burada hastalarda göz tutulumu tespit edilmezken, artrit %47 oranında bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda göz tutulumunu %33.3 oranında görülürken, artrit (%11.1) daha düşük sıklıkta saptandı. Diğer klinik bulgular açısından anlamlı bir fark yoktu.

Türkiye'deki üçüncü prevalans çalışması İdil ve arkadaşları (13) tarafından Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nın uygulama alanı olan Park Sağlık Ocağı bölgesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ilk basamağında Park Sağlık Ocağı bölgesindeki 10 yaş üzeri 13894 kişi RAS varlığı açısından sorgulanmış ve muayene edilmiştir; sonuçta 823 kişide RAS saptanmıştır. Çalışmanın ikinci basamağında 823 hastanın 796'sına Halk Sağlığı Departmanı'nın Oftalmotoloji Ünitesi'nde göz muayenesi yapılmıştır. Daha sonra hastalar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Behçet Hastalığı Merkezi'ne gönderilmiş, 680 hastaya ilgili uzmanlar tarafından fizik muayene ve paterji testi uygulanmıştır. Dokuzu daha önce tanı almak üzere, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre 11'i kadın 5'i erkek olmak üzere toplam 16 Behçet hastası saptanarak bu bölgede BH prevalansı 11/10.000 olarak bulunmuştur. Hastaların hepsinde rekürren aftöz stomatit, 12'sinde genital ülserasyon, 7'sinde göz lezyonu, 8'inde deri lezyonları, 13'ünde de paterji testi pozitifliği tespit edilmiştir. Bu çalışma sadece bir sağlık ocağı bölgesinde gerçekleştirilmiş olup kentsel özellik göstermektedir. Farklı olarak çalışmamız Kayseri il merkezinden 19 farklı sağlık ocağı bölgesinde, ilçelerinden ise 11 farklı sağlık ocağı bölgesinde yürütülmüş olup kırsal/kentsel karakterdedir. Buradaki çalışma da bizimkine benzer şekilde basamaklı olarak gerçekleştirilmiş olup; RAS kabul edilenlere göz muayenesi ve paterji testi yapılmıştır. Türkiye'den bildirilen diğer çalışmalara göre burada BH prevalansı çalışmamızdaki orana en yakın olarak bildirilmiştir. İdil ve arkadaşlarının çalışmasında (13) Yurdakul ve arkadaşlarının (12) benzer şekilde, BH kadınlarda 2.2 kat daha sık bulunmuştur. Biz ise kadın erkek oranını birbirine yakın bulduk. Bu çalışmada paterji test pozitifliği çalışmamızdaki orandan yaklaşık iki kat daha fazla bulunmakla beraber diğer klinik bulgular açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Ülkemizden bildirilen bir diğer saha çalışması Azizlerli ve arkadaşları(14) tarafından İstanbul'da gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında 12 yaş üzeri 23986 kişiye evlerinde anket uygulanmış, anket sonucunda daha önce BH tanısı almış 47 kişi ve RAS tarif eden 2289 kişi saptanmıştır. İkinci aşamada bu kişiler

daha ileri inceleme için İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne çağrılmış, başvuran 1989 kişinin 700'ünde RAS teyit edilmiştir. Deri paterji testi 700 kişinin hepsine uygulanmış ve 83'ünde pozitif bulunmuştur. BH ile ilişkili bulguları olan RAS'lı hastalar ile daha önce BH tanısı almış olan toplam 139 kişiye göz muayenesi yapılmıştır. Sonuç olarak; Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre 54'ü yeni tanı olmak üzere 101 Behçet hastası saptanmış ve İstanbul'da hastalık prevalansı 42/10.000 olarak hesaplanmıştır. Behçet hastalarının 49'u (%48.5) kadın, 52'si (%51.2) erkek, yaşları ise 14 ve 68 arasında tespit edilmiştir. Yaş ortalaması kadınlarda  $39.04 \pm 12.93$  iken, erkeklerde  $37.63 \pm 11.25$  olarak bulunmuştur. Klinik özellikler açısından değerlendirildiğinde; hastaların tümünde RAS, 71'inde GÜ, 28'inde göz tutulumu, 29'unda artrit, 18'inde artralji, 5'inde DVT, 1'inde pulmoner arter anevrizması, deri bulguları olan hastaların 40'ında psödofollikülit, 37'sinde EN, 4'ünde ekstragenital ülser bulunmuştur. Paterji testi pozitifliği 70 (%69.3) hastada saptanmıştır. Behçet hastalarının 10'unda aile öyküsü pozitif olarak tespit edilmiştir. Genital ülser ve göz tutulumu önceden tanı almış hastalarda, yeni tanı alanlara göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Bu çalışma bizimkine benzer şekilde geniş bir alanda uygulanmış olup yarı-kentsel/kentsel özelliindedir. Burada çalışmaya 12 yaş üzeri bireyler dahil edilirken biz 10 yaş ve üzerindekiyi aldık. Çalışmamızda, Azizlerli ve arkadaşlarınınkine (14) göre RAS sıklığı 2.9 kat daha fazla iken BH 2.5 kat daha az bulundu. Bizim çalışmamızda klinik olarak papülopüstüler lezyon ile ekstragenital ülseri daha sık gözlerken artrit ve paterji test pozitifliğini daha düşük oranda bulundu ayrıca hastalarımızın hiç birisinde pulmoner tutulum gözlemedik. Bu çalışmada aile öyküsü %9.9 olarak bildirilirken bizim çalışmamızda %44.4 olarak saptandı.

Türkiye'den bildirilen son çalışma Çakır ve arkadaşları (15) tarafından Edirne'nin kırsal Havsa bölgesindeki yedi köyde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada 5203 kişiye evlerinde ağız yarası olup olmadığını sorgulayan anket formu uygulanmıştır. BH 10 yaş altı grupta nadir gözlendiği için bu yaş grubu çalışma dışı bırakılmış, geriye 4861 kişi katılmıştır. Anket sonucunda ağızda ülser hikayesi tarif eden 190 kişiden 178'i en yakın sağlık merkezinde değerlendirilmiş ve 124'ü RAS kabul edilmiştir. RAS'lı bireyler BH'nın diğer semptomları açısından değerlendirilmiştir ve 115'ine paterji testi uygulanmıştır. Paterji testi uygulananlar göz muayenesi için hastaneye çağrılmıştır. Paterji testi dört kişide pozitif bulunmuştur. Negatif paterji testine sahip bireylerden birinde genital ülser, ikisinde

akneiform erüpsiyon tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirisinde BH ile uyumlu göz bulgusu saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonunda Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre RAS'lı bir olguda paterji test pozitifliği ve folikülit tespit edilerek BH tanısı konmuştur; prevalans 2/10.000 olarak bulunmuştur. Bu çalışma ülkemizden bildirilen ilk iki çalışmada olduğu gibi sınırlı bir kırsal alanda yapılmıştır. Hastalık prevalansı bizim çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan daha düşük oranda bulunmuştur. Burada kullanılan metod ile diğer çalışmalardaki metodlar arasında çok büyük bir fark yoktur. Bu nedenle prevalanstaki anlamlı fark metoda bağlı değildir. Bu çalışmada tespit edilen Behçet hastasının klinik bulguları da hafif derecededir.

Çalışmaları genel olarak değerlendirecek olursak, BH prevalansının Türkiye içinde de coğrafi bölgelere göre farklılık gösterdiğini söyleyebiliriz. İstanbul çalışmasında ülkemiz ve Dünya'daki en yüksek prevalans oranı bildirilmiştir. Burada İstanbul'un Türkiye'nin her yerinden göç alan, fazla nüfusa sahip, kozmopolit bir şehir olması rol oynuyor olabilir. Park Sağlık Ocağı çalışması ve bizim çalışmamız İç Anadolu Bölgesi'nde gerçekleştirilmiş olup prevalans oranları birbirine yakın bulunmuştur. Silivri ve Havsa çalışmaları sonucundan hareketle, Trakya'da BH prevalansının daha düşük olduğu görülmektedir. BH prevalansındaki düşüklük, kozmopolit bir bölge olan İstanbul'a daha yakın Silivri'de daha az, homojen olarak Balkan kökenli Türklerin yaşadığı Edirne-Havsa'da ise oldukça belirgindir. Anadolu kökenli ve Balkan kökenli Türklerle ilgili genetik bir analiz, HLA-B5 gibi doku alt grubu incelemesi olmadığı için, genetik durum hakkında yorum yapılamamıştır. Ancak, Anadolu kökenli ve Balkan kökenli Türklerin uzun süre farklı çevresel faktörlerin etkisinde olması, farklı etnik gruplarla sosyal ilişkiler kurmaları bu sonuçta etkili olabilir. Bunun yanında aile içi evliliklerin hastalıkların genetik geçişini etkilediği bilinmektedir. Geleneksel sosyokültürel anlayışlar gereği Balkan kökenli Türklerde aile içi evliliklerin nadir olması, buna karşın Anadolu kökenlilerde ise bu tür evliliklerin daha yaygın olması, farka neden olan genetik zeminde etkili bir faktör olabilir. Ayrıca çalışmalarda ki prevalans farklılığında, farklı örnek boyutları, kırsal/kentsel özellikler de rol oynamış olabilir. Bizim çalışmamızda yeni tanı almış Behçet hastalarının bulunmaması Kayseri'de hastaların sağlık hizmetlerine daha kolay ulaşılıyor olmasından kaynaklanabilir. Fatsa ve Havsa yöresinde gerçekleştirilen çalışmada Behçet hastalarında göz tutulumu saptanmamıştır. İstanbul çalışmasında ve bizim çalışmamızda Behçet hastalarında damar tutulumu tespit edilmiştir.



Çalışmalarda ki üveit ve diğer vital organ tutulum sıklığının farklı olmasında etnik ve çevresel faktörlerin rolü olabilir.

Bu çalışmada Kayseri yöresi için belirlenen BH prevalansı 17/10.000 olup, Türkiye'nin farklı bölgeleri için belirlenen BH prevalans değerleri (11-15) ile birlikte incelendiğinde Ankara bölgesindeki ile uyumlu olduğu görüldü. Ayrıca bu çalışma halkın BH konusunda bilinçlendirilmesine yardımcı olmuştur ve Türkiye'nin dünyada ki en yüksek BH prevalansına sahip ülke olduğu yönündeki literatür bilgilerini desteklemektedir. Ancak BH'nın Türkiye'deki gerçek prevalansını belirlemek için tüm bölgeleri içine alan geniş çaplı saha çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

- Kayseri ili merkez ve ilçelerinde RAS prevalansı %8.5 olarak saptandı.
- RAS'lı hastaların %25.1'inde aile öyküsü mevcuttu.
- RAS görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).
- RAS 19-49 yaş grubunda diğer yaş gruplarından fazlaydı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).
- RAS görülme sıklığı, Kayseri'de ilçelerde il merkezine göre daha fazla olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).
- RAS ortaokul mezunlarında diğer öğrenim gruplarına göre daha düşük tespit edilmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).
- RAS ev hanımlarında diğer meslek gruplarına göre daha sık görülmekte olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ).
- Kayseri ili merkez ve ilçelerinde 442'i RAS'lı bireyin 9'u (20.4/1000) BH'ye sahipti.

- Kayseri ili merkez ve ilçelerinde daha önce tanı almış 9 Behçet hastası saptandı. Yeni tanı konulan hasta olmadı.
- Behçet hastalarının %44.4'ünde aile öyküsü, %22.2'sinde çocukluk döneminde başlama öyküsü mevcuttu.
- Kayseri ili merkez ve ilçelerinde BH prevalansı 17/10.000 olarak bulundu.

## 7. KAYNAKLAR

1. Behcet H. Über rezidiverende, aphtöse durch ein virus verursachte Geschwüre am munt, am auge und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
2. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003;37:92-9.
3. Lee LA. Behçet disease. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20 Suppl 1:53-7.
4. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17 Suppl 2:209-23.
5. Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997;38 Suppl 6:428-36.
6. Magro CM, Crowson AN. Cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1995;34 Suppl 3:159-65.
7. International Study Group of Behçet's disease. Diagnostic criteria for the diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
8. Borlu M. Behçet hastalığında etyopatogenez. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007;16 Suppl 1:63-72.
9. Yurdakul S. Behçet sendromunun epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:66-7.
10. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet Sendromu. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. *Dermatoloji* (2. baskı) Cem Ofset Matbaacılık, İstanbul 1994, ss. 393-9.
11. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, ve ark. Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrah Tıp Fak Derg* 1981;12:509-14.
12. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, et al. The prevalance of Behcet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15 Suppl 5:820-2.

13. Idil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalance of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of apilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophtalmic Epidemiol* 2002;9 Suppl 5:325-31.
14. Azizlerli G, Köse AA, Sarıca R, et al. The prevalance of Behcet's disease in İstanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42 Suppl 10:803-6.
15. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, Tuna S, Cetin T, Sarikaya Y. Prevalance of Behçet's disease in rural western Turkey: A preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004;(22 Suppl 34):53-5.
16. Ghate JV, Jarizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40 Suppl 1:1-18.
17. Main DM, Chamberlain AM. Clinical differantitation of oral ulcerationin Behcet's disease. *Brit J Rheum* 1992;31 Suppl 11:767-70.
18. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40 Suppl 1:1-18.
19. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, Koçer N, Yazici H. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;248 Suppl 2:95-103.
20. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27 Suppl 4:197-217.
21. Yazici H, Başaran G, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Dimitriyadis I. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. 1: *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 2:139-41.
22. Ando K, Fujino Y, Hijikata K, Izawa Y, Masuda K. Epidemiological features and visual prognosis of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43(4):312-7.
23. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003;82 Suppl 1:60-76.
24. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:62-5.
25. James DG. Silk route disease. *Postgrad Med J* 1986;62:151-3
26. Kaneko F, Nakamura K, Sato M. Epidemiology and Behcet's disease in Asian countries and Japan. *Adv Med Biol* 2003;528:25-9.

27. Al-Rawi ZS, Neda AH. Prevalance of Behcet's disease among Iraqis. *Adv Exp Biol* 2003;528:37-41.
28. Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M. Behcet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17 Suppl 2:209-23.
29. Hamuryudan V. Behçet hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(25):1-72.
30. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Godeau P, Wechsler B (eds), *Behçet's disease. Excerpta Medica, Amsterdam* 1993, pp 145-51.
31. Mok CC, Cheung TC, Ho CT, Lee KW, Lau CS, Wong RW. Behçet's disease in southern Chinese patients. *J Rheumatol* 2002;29 Suppl 8:1689-93.
32. Ek L, Hedfors E. Behçet's disease: a review and a report of 12 cases from Sweden. *Acta Derm Venereol* 1993;73 Suppl 4:251-4.
33. Jankowski J, Crombie I, Jankowski R. Behçet's syndrome in Scotland. *Postgrad Med J* 1992;68 Suppl 801:566-70.
34. González-Gay MA, García-Porrúa C, Brañas F, López-Lázaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol*. 2000;27 Suppl 3:703-7.
35. Marshall SE. Behcet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004;18 Suppl 3:291-311.
36. Davatchi F, Shahram N, Chams H. The influence of gender on the frequency of clinical symptoms in Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:65-6.
37. Bang D, Oh S, Lee ES. Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:59-63.
38. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Immunology and functional genomics of Behcet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1903-22.
39. Özkan AŞ. Behçet hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(9):1-54.
40. Karasneh J, Gul A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52 Suppl 6:1836-42.
41. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behcet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4 Suppl 2:183-8.

42. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, et al. Close association of HLA-BW51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455-8.
43. Ahmad T, Wallace GR, James T, et al. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis rheum* 2003;48:807-13.
44. Akman A, Sallakçı N, Coşkun M, et al. TNF-alfa gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2006;155:350-6.
45. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1298-303.
46. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Gota K, et al. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1999;42:1961-6.
47. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Recent advance in the pathogenesis of Behcet's disease. *Exp Med Biol* 2003;528:19-24.
48. 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 Suppl 7:860-4.
49. 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 Suppl 11:1178-80.
50. Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN. Association of factor V Leiden with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1997;24 Suppl 11:2196-8.
51. Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behcet disease. *Am J Ophthalmol* 1999;128 Suppl 3:352-6.
52. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, Marr JE, Kanawati CA, Wallace GR, Stanford MR. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000;27 Suppl 2:73-6.

53. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocratesto the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87 Suppl 9:1175-83.
54. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behcet's disease. *J Rheumatol* 2002;29 Suppl 3:535-40.
55. Direskeneli H. Behcet's disease: Infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60 Suppl 11:996-1002.
56. Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H. Behcet's disease and streptococcal antigens. *Nippon-Rinsho Ophthalmologicae Japonicae* 1996;100 Suppl 3:173-80.
57. Isogai E, Isogai H, Yokota K, Hayashi S, Fujii N, Oguma K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Kotake S, Ohno S. Platelet aggregation induced by uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behcet's disease. *Arch Oral Biol* 1991;36 Suppl 6:425-9.
58. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1998;112(2):317-24.
59. Akman A, Sallakci N, Kacaroglu H, Yavuzer Y, Alpsoy E, Yegin O. Relationship between periodontal findings and TNF-alpha gene 1031 polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:5.
60. Ergun T, Ince U, Eksioğlu- Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L, Aker F, Akoğlu T. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45 Suppl 6:904-9.
61. Hasan A, Fortune F, Wilson A, et al. Role of gamma delta Tcells in pathogenesis and diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1996;23(347 Suppl 9004):789-94.
62. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, 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(151 Suppl 4):2273-82.
63. Kaneko S, Suziki N, Yamashita N, et al. Characterization of T cell 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 Suppl 2:204-12.



64. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, Hasan A, Todryk S, Shinnick T, Mizushima Y, Dumonde DC, van der Zee R, Lehner T. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 1994;97 Suppl 2:226-336.
65. Hu W, Hasan A, Wilson A, Stanford MR, Li-Yang Y, Todryk S, Whiston R, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Lehner T. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kD heat shock protein-derived peptide 336-351. *Eur J Immunol* 1998;28 Suppl 8:2444-55.
66. Direskeneli H, Saruhan- Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4 Suppl 30):44-8.
67. Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, Van Noort JM, Eraksoy M, Saruhan-Direskeneli G. Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000;247 Suppl 12:935-9.
68. Boyvat A. Behçet hastalığının etyopatogenezi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2004;14 Suppl 4:15-21.
69. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma producing Tcells in patients with active Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:996-1004.
70. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforia P, Dammacco F. Th1 polarization of the immuno response in Behcet's disease: a putative pathogenic role of interleukin-2. *Arthritis Rheum* 1999;42:1967-74.
71. Bacon TH, Ozbakır F, Elms CA, Denman AM. Interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1984;57:541-7.
72. Ohno S, Kato F, Matsuda H, Fujii N, Minagawa T. Detection of gamma interferon in the sera of patients with Behcet's disease. *Infect Immun* 1982;36:202-8.
73. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1996;35:424-9.
74. Alpsoy E, Kodelja V, Goerdts S, Orfanos CE, Zouboulis CC. Serum of patients with Behcet's disease induces classical (proinflammatory) activation of human macrophages in vitro. *Dermatology* 2003;206:225-32.

75. Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Mizushima Y. Increased peripheral gamma delta+ T cells and natural killer cells in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:588-92.
76. Freysdottir J, Lau SH, Fortune F. Gamma delta+ T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999;118:451-7.
77. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, Kahan A, Ayed K, Chabbou A, Ben Hamida M, Hazma M. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behcet's disease. *J Rheumatol* 1994;21:2301-6.
78. Steinle A, Groh V, Spies T. Diversification, expression, and gamma delta T cell recognition of evolutionarily distant members of the MIC family of major histocompatibility complex class I related molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:12510-5.
79. Sengül A, Ölmez Ü, Turgay M, Tokgöz G, Tutkak H, Düzgün N, Gürler A, Duman M. The determination of complement activation in patients with mucocutaneous Behcet's disease. In: Wechsler B, Godeau P (eds), *Behcet's disease: Proceedings of the 6th International Conference on Behcet's disease held in Paris, France Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1993*, pp. 57-60.
80. Ozaran K, Düzgün N, Tutkak H, Gürler A, Tokgöz G. Fibronectin and circulating immunocomplexes in Behcet's disease. *Rheumatol Int* 1996;15:221-4.
81. Abdallah MA, Ragab N, Khalil R, Kamel N. Circulating immune complexes in various forms of Behcet's disease. *Int J Dermatol* 1995;34:841-5.
82. Inoue C, Itoh R, Kawa Y, Mizoguchi M. Pathogenesis of mucocutaneous lesions in circulating immunocomplexes in Behcet's disease. *J Dermatol* 1994;21:474-80.
83. Gürler A, Boyvat A. Behçet hastalığının immünopatogenezi. II. *Ege Dermatoimmunoloji Simpozyum Kitabı, İzmir 1997*, ss. 29-38.
84. Niwa Y, Mizushima Y. Neutrophil-potentiating factors released from stimulated lymphocytes; special reference to the increase in neutrophil-potentiating factors from streptococcus-stimulated lymphocytes of patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990;79 Suppl 3:353-60.

85. Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, Polubinska A, Friess H, Gahl GM, Frei U, Jörres A. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol* 2000 15;165 Suppl 10:5814-21.
86. Leung BP, Culshaw S, Gracie JA, Hunter D, Canetti CA, Campbell C, Cunha F, Liew FY, McInnes IB. A role for IL-18 in neutrophil activation. *J Immunol* 2001 1;167 Suppl 5:2879-86.
87. Cassatella MA. Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound. *Adv Immunol* 1999;73:369-509.
88. Yamashiro S, Kamohara H, Wang JM, Yang D, Gong WH, Yoshimura T. Phenotypic and functional change of cytokine-activated neutrophils: inflammatory neutrophils are heterogeneous and enhance adaptive immune responses. *J Leukoc Biol* 2001;69 Suppl 5:698-704.
89. Yazici H. Behçet's syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5 Suppl 3:195-9.
90. Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, Nussenblatt RB. Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 140 Suppl 2:368-75.
91. 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 Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;48 Suppl 7:2025-35.
92. Lu Y, Ye P, Chen SL, Tan EM, Chan EK. Identification of kinectin as a novel Behçet's disease autoantigen. *Arthritis Res Ther* 2005;7 Suppl 5:1133-9.
93. Onder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15 Suppl 2:126-36.
94. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999 21; 341 Suppl 17:1284-91.
95. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42 Suppl 5:346-51.

96. Alpsoy E, Donmez L, Bacanli A, Apaydin C, Butun B. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease. *Dermatology* 2003;207 Suppl 4:354-6.
97. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol* 2000;22 Suppl 5:379-90.
98. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998;37 Suppl 11:839-42.
99. International Study Group for Behçet's Disease. Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease-towards internationally agreed criteria. *Br J Dermatol* 1992;31:299-308.
100. Thomas I, Helmold ME, Nychay S. Behçet's disease presenting as superior vena cava syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:863-5.
101. Kuzu MA, Ozaslan C, Köksoy C, Gürler A, Tüzüner A. Vascular involvement in Behçet's disease: 8-year audit. *World J Surg* 1994;18 Suppl 6:948-54.
102. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38 Suppl 6:380-9.
103. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* 1992;72 Suppl 4:286.
104. Gül A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4 Suppl 1:81-3.
105. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138 Suppl 3:373-80.
106. Klaeger AJ, Tran VT, Hiroz CA, Morisod L, Herbort CP. Use of ultrasound biomicroscopy, indocyanine green angiography and HLA-B51 testing as adjunct methods in the appraisal of Behçet's uveitis. *Int Ophthalmol* 2004;25 Suppl 1:57-63.
107. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50 Suppl 4:297-350.

108. Lee SK, Lee J. Behçet's disease--a rheumatologic perspective. *Yonsei Med J* 1997;38 Suppl 6:395-400.
109. Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behçet's disease: relationship between arthritis and these factors. *Clin Rheumatol* 2006;25 Suppl 4:524-31.
110. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1997;26 Suppl 2:125-9.
111. Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997;38 Suppl 6:423-7.
112. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;30 Suppl 2:144-54.
113. Zhang Z, Peng J, Hou X, Dong Y. Clinical manifestations of Behçet's disease in Chinese patients. *APLAR Journal of Rheumatology* 2006;9:244-7.
114. Haghighi AB, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease a review. *The Neurologist* 2005;11:80-9.
115. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122:2171-82.
116. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Bahar S, Baykan-Kurt B, Gürvit H. Intracranial hypertension in Behçet's disease. *Eur J Neurol* 1996;3:66-70.
117. Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, Topçular B, Ertaş M. Headache in Behçet's disease. *Cephalalgia* 2006;26:180-6.
118. Melua A, Campbell N, McCluskey D, MacGowan SW. Aorto-atrial fistula without aneurysm formation in Behçet's disease. *Heart* 1998;80 Suppl 2:200-1.
119. Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19 Suppl 3:402-10.
120. Gullu IH, Benekli M, Muderrisoglu H, Oto A, Kansu E, Kabakci G, Oram E, Bekdik C. Silent myocardial ischemia in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996;23 Suppl 2:323-7.
121. Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985;16 Suppl 8:790-5.

122. Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* 2001;56 Suppl 7:572-8.
123. Uçan ES, Kiter G, Abadoğlu O, Karlıkaya C, Akoğlu S, Bayındır U. Thoracic manifestations of Behçet's disease: Reports of the Turkish authors. *TRJ* 2001;2:39-44.
124. Barnes CG, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheumatology* 1999;38 Suppl 12:1171-4.
125. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31 Suppl 5:317-37.
126. Doğanavşargil E, Gümüşiş G. Romatoloji El Kitabı (1. baskı). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2003, ss. 473-99.
127. Sarica R, Azizlerli G, Köse A, Dişçi R, Ovül C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1996;35 Suppl 2:109-11.
128. Borlu M, Ukşal U, Ferahbaş A, Evereklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006;45 Suppl 6:713-6.
129. McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. Complex aphthosis and Behçet's disease. *Dermatol Clin* 2003;21 Suppl 1:41-8.
130. Köse AA. Behçet hastalığının gebelikteki seyri. *Türkderm* 2003;37:37-40.
131. Yazici H. Behçet's syndrome: where do we stand? *Am J Med* 2002;112 Suppl 1:75-6.
132. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. The management of Behçet's syndrome: how are we doing? *Clin Exp Rheumatol* 1999;17 Suppl 2:145-7.
133. Barnes CG. Treatment of Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 3:245-7.
134. Lin P, Liang G. Behçet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* 2006;12 Suppl 6:282-6.
135. Alpsoy E. Behçet hastalığında tedavi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007;1:1-7.
136. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999;135 Suppl 5:529-32.

137. Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Gogus F, Ozyazgan Y, Uysal O, Fresko I, Yazici H. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2006;45 Suppl 3:348-52.
138. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44 Suppl 11:2686-92.
139. Calgüneri 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 Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996;39 Suppl 12:2062-5.
140. Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, Direskeneli H. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2005;34 Suppl 1:13-6.
141. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998 15;128 Suppl 6:443-50.
142. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29 Suppl 5:267-79.
143. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroğlu S, Oğuz V, Yurdakul S, Lovatt GE. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;1(322 Suppl 5):281-5.
144. Avci O, Gürler N, Güneş AT. Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:796-7.
145. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:973-8.
146. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32 Suppl 1:98-105.
147. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 6:744-5.

148. Evereklioglu C. Managing the symptoms of Behçet's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5 Suppl 2:317-28.
149. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, Gül A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52 Suppl 8:2478-84.
150. Tezcan S. Epidemiyoloji tıbbi araştırmaların yöntem bilimi. Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı, Ankara 1992, ss. 66-80.
151. <http://www.kayseri.gov.tr>
152. <http://www.ksm.gov.tr>
153. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Örnekleme. Biyoistatistik (11. baskı). Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 2005, ss. 245-270.
154. Braun-Falco O, Plewing G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Disease of the lips and oral mucosa. In *Dermatology*. (2nd ed) Springer-Verlag, Berlin 2000, pp. 1185-87.
155. Görpelioğlu C, Silsüpür G, Erdal E. Rekürren aftöz stomatitli hastalarda serum çinko, ferritin, vitamin B12 düzeyleri ve psikolojik testlerin değerlendirilmesi. *Dermatose* 2006;2:116-119.
156. Atılganoğlu U, Su Ö, Erdemir AT, Erdoğan SŞ, Ufacık H. Rekürren aftöz stomatit etyolojisinde sistemik ilaçlar. *Türkderm* 2006;40 Suppl 2:60-2.
157. Poon W, Verity DH, Larkin GL, Graham EM, Stanford MR. Behçet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol* 2003;87 Suppl 7:876-8.
158. Davatchi F, Shahram F, Akbarian M. Behçet's disease: analysis of 3443 cases. *APLAR J Rheumatol* 1997;1:2-5.



## 8. EKLER

### 8.1. EK 1

#### BEHÇET HASTALIĞI ARAŞTIRMASI ANKET FORMU

Adı, Soyadı: Yaş: Cinsiyet:  
Meslek:  
Öğrenim Durumu:  
Soygeçmiş:  
Adres:

Tel No:

Etnik Köken: 1. Türk 2. Diğer (Belirtiniz .....)

Şimdiye kadar sizde Behçet hastalığından şüphelenildi veya böyle bir tanı kondu mu?

1. Evet (Ne zaman?.....)(Tanı kim tarafından kondu?.....)  
2. Emin değilim 3. Hayır

Şimdi bir hekim veya bir hastane tarafından bu tanıyla izleniyor musunuz?

1. Evet (Kim tarafından izleniyorsunuz?.....)  
2. Emin değilim 3. Hayır

AŞAĞIDAKİ İLK ÜÇ SORUYA YANITINIZ HAYIR İSE DİĞER SORULARI (4-10) CEVAPLANDIRMANIZA GEREK YOKTUR.

1-) Ağızınızda, dudaklarınızın içinde ve dilinizde hiç, sık olarak çıkan ağrılı yaralar oldu mu? Bu yaralar sadece dudaklarınızın dışında olduysa lütfen soruya “evet” demeyin.

1. Evet 2. Emin değilim 3. Hayır

2-) Şimdiye kadar hiç ilaç kullanmanızı (İster bir hekimin yazdığı ister kendi tarafınızdan alınan) gerektiren ağız yaralarınız oldu mu?

1. Evet 2. Emin değilim 3. Hayır

3-) Geçtiğimiz 12 ay içerisinde ağız yaralarınız oldu mu?

1. Evet 2. Emin değilim 3. Hayır

4-) Şimdiye kadar hiç genital bölgenizde (Vulva/vajina/penis/skrotumunuzda) yaralar ile sorununuz oldu mu? Sadece akıntınız olduysa lütfen bu soruya “evet” demeyin.

1. Evet (Nerede? .....)2. Emin değilim 3. Hayır

5-)Kol ve bacaklarınızda kırmızı, ağrılı şişlikler hiç oldu mu?

1. Evet (Nerede? .....)2. Emin değilim 3. Hayır

6-) Şimdiye kadar, gözlükle düzeltilemeyecek bir şekilde, görme sorununuz oldu mu?

1. Evet (Nerede? .....)2. Emin değilim 3. Hayır

7-) Şimdiye kadar gözlerinizde, sadece kaşıntı ve kızamıklık dışında (göz hekimlerince konjonktivit denilir), hiç iltihaplanma oldu mu?

1. Evet (Nerede? .....)2. Emin değilim 3. Hayır

8-) Yüz, göğüs, sırt, kollar veya bacaklarınızda sık sivilce çıkıyor mu?

1. Evet (Nerede? .....)2. Emin değilim 3. Hayır

9-) Şimdiye kadar hiç eklemelerinizde ağrı ve şişlikle ilgili sorunlarınız oldu mu?

1. Evet (Nerede? .....)2. Emin değilim 3. Hayır

10-) Halen eklemelerinizde ağrı ve şişlik var mı?

1. Evet (Nerede? .....)2. Emin değilim 3. Hayır

## 8.2. EK 2

### KATILIMCI BİLGİLENDİRME ONAM FORMU

#### **Katılımcının**

Adı soyadı:

Protokol no:

Tel. No:

Adresi:

#### **Bilgilendirme:**

Behçet hastalığı ağız içinde yara, genital bölgede yara, deri döküntüleri, eklem iltihabı, göz, sindirim sistemi ve sinir sistemi ile ilgili bulguların görülebildiği bir çok organ sistemini etkileyebilen müzmin bir hastalıktır.

Nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Ailevi geçiş şekli kesin olarak ortaya konulmasada birçok ailevi olgu vardır veya en azından ailede tekrarlayan ağız içinde yara hikayesi saptanabilir. Bir veya birden fazla görülebilen ve aylar içinde tekrarlayan ağrılı ağız içindeki yaralar Behçet hastalığının habercisi olabilir.

Behçet hastalığı tekrarlayan ataklar ve dinlenme dönemleriyle seyrettiği için seyri hakkında karar vermek çoğu zaman zordur. Başlangıçta ağız içinde ve genital bölgede yara, eklem iltihabı ve deri döküntüleri bulunurken, aylar ve yıllar içinde göz ve sinir sistemi bulguları ortaya çıkabilir. Ağız içinde ve genital bölgede yarası bulunanlar yakın takibe alınmalı sistemik tutulum açısından belli aralıklarla kontrol edilmelidir. Hastalığa bağlı ölüm oldukça nadirdir. Şiddetli ağız içi ve genital bölgede ki yaralar hastayı düşük duruma getirebilir. Hastalığın erkeklerde daha şiddetli seyrettiği yönünde genel bir inanış vardır. İlk beş yılında göz tutulumu olan hastalarda körlüğe ilerleme şansı daha fazladır.

Behçet hastalığının yaşam kalitesini etkileyen hatta hayatı tehdit eden sonuçlara neden olması açısından hastalığın erken tanınması, tedavisinin sürekliliği ve hastaların takibe alınmaları için halkın bilinçlendirilmesi önemlidir. Bunun yanında hastalık sıklığının ortaya çıkarılacağı çalışmalar Behçet hastalığının ülkemizdeki durumunu daha sağlıklı gösterecektir.

#### **Katılımcı Onamı:**

Aşağıda imzası bulunan ben, “Kayseri ilinde Behçet hastalığı prevalansı” adlı planlanan, klinik çalışma hakkında, Dr. ....’dan tam olarak bilgi aldığımı beyan ederim. Bu uygulamanın etik açısından Dünya Sağlık Örgütü ( WHO ) ‘nün kurallarına uygun olarak incelendiğini ve planlanan yöntemin insanlara uygulanmasının sakıncalı olmayacağı bana anlatıldı. Ayrıca bana, bu çalışmanın tıbbi olarak geçerli olduğu ve en son bilimsel yöntemlere uygun olarak yapılacağı bildirildi. Bunun, denetime açık bir çalışma olduğu bana anlatıldı. Beni muayene eden doktora, daha önceki ve şu andaki tüm hastalıklarımı ve şu anda uygulanan tedaviyi bildirdiğimi teyid ederim. Son dört haftada herhangi bir çalışmada yer almadım. Aşağıda imzası bulunan doktordan bu bilgileri aldıktan sonra ben yapılması planlanan çalışmanın özelliklerini ve sonuçlarını anlıyorum. Bana verilen bu bilgiler temelinde istediğim herhangi bir zaman, hiçbir sakınca olmadan çalışmadan çekilebileceğimi teyid ediyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim yada bilimsel amaçlarla kullanılması sırasında mahremiyetime saygı gösterileceğine inanıyorum. Bu şartlar altında söz konusu araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

#### **Tarih :**

**Bilgilendirme yapan**

**Dr. Adı Soyadı :**

İmza

**Katılımcı**

**Adı Soyadı :**

İmza

**Kuruluş Görevlisi Tanık**

**Adı, Soyadı :**

İmza

**Not :** Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veya vasisinin onamı alınacaktır.

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Emine Çölgeçen'e ait "Kayseri ilinde Behçet hastalığı prevalansı" adlı çalışma, jürimiz tarafından Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 26/11/2008

İmza

Başkan: Prof. Dr. Ekrem Aktaş

İmza

Üye: Prof. Dr. Özcan Aşçıoğlu

İmza

Üye: Doç. Dr. Ayten Ferahbaş

İmza

Üye: Doç. Dr. Murat Borlu

İmza

Üye: Doç. Dr. Bülent Eser

İmza