

**İÇ BATI- EGE BÖLGESİ BEHÇET HASTALARINDA
MEFV GEN MUTASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş.Grv.Dr. Ayşenur CETİŞLİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa KULAÇ**

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2008

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**İÇ BATI- EGE BÖLGESİ BEHÇET HASTALARINDA MEFV
GEN MUTASYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Ayşenur CETİŞLİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa KULAÇ**

AFYONKARAHİSAR 2008

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ABD

Tez Başlığı : İç Batı-Ege Bölgesi Behçet Hastalarında MEFV Gen
Mutasyonlarının Değerlendirilmesi
Tezi Hazırlayan : Dr. Ayşenur CETİŞLİ
Tez Savunma Tarihi :
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa KULAÇ

İş bu çalışma jürimiz tarafından DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimine baŐladığım günden bu yana derslerimde ve tez konusunun belirlenmesinde, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında yardım ve destekleriyle hep yanımda gördüğüm değerli tez hocam Sayın Doç. Dr. Mustafa KULAÇ'a, eğitim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen hocam Dermatoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Şemsettin KARACA'ya ve tez konusunun belirlenmesi, çalışmaların planlanması ve yürütülmesi esnasında yardım ve desteklerinden dolayı Genetik Anabilim Dalı Başkanı ve Dekan hocamız Sayın Prof. Dr. Nejat İMİRZALIOĞLU'na saygılarımı sunarım.

Tez ve kontrol hastalarının değerlendirilmesi esnasında yardımlarıyla yanımda olan bölüm asistan arkadaşlarıma, tezin genetik çalışmalarını yapan Asuman Özgöz ve Fadime Mutlu'ya ve istatistiksel değerlendirmede yardımcı olan hocam Sayın Doc.Dr.Reha Demirel'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	4
2.1. BEHÇET HASTALIĞI	4
2.1.1. Sinonimleri	4
2.1.2. Tanımı	4
2.1.3. Tarihçe	4
2.1.4. Epidemiyoloji	5
2.1.5. Etyopatogenez	7
2.1.5.1. Mikrobiyal Etkenler	7
2.1.5.2. Stres Proteinleri	8
2.1.5.3. Hücrel İmmünite	9
2.1.5.4. Humoral İmmünite	11
2.1.5.5. Otoantikörler	11
2.1.5.6. Endotel Hücreleri, Nötrofiller ve Oksidatif Hasar	12
2.1.5.7. Genetik Özellikler	14
2.1.6. Klinik Özellikler	15
2.1.6.1. Mokokutanöz Bulgular	16
2.1.6.1.1. Oral Ülserasyonlar	16
2.1.6.1.2. Genital Ülserler	17
2.1.6.1.3. Deri Lezyonları	18
2.1.6.2. Yüzeysel Tromboflebit	19
2.1.6.3. Paterji Testi	19
2.1.6.4. Göz Bulguları	20
2.1.6.5. Eklem Bulguları	21
2.1.6.6. Nörolojik Bulgular	21
2.1.6.7. Gastrointestinal Tutulum	22
2.1.6.8. Damar Tutulumu	23
2.1.6.9. Ekstragenital ülserler	24

2.1.6.10. Diğer Belirtiler	24
2.1.7. Histopatoloji	24
2.1.8. Tanı	25
2.1.9. Laboratuvar Bulguları	27
2.1.10. Seyir ve Prognoz	27
2.1.11. Tedavi	28
2.1.11.1. Topikal Tedavi	28
2.1.11.2. Sistemik Tedavi	30
2.1.11.3. Cerrahi Tedavi	36
2.2. MEFV GENİ	36
III. MATERYAL METOT	39
3.1. Hasta Seçimi	39
3.2. Kan Örneklerinin Toplanması ve Hazırlanışı	39
3.3. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler	40
3.4. FMF Mutasyon Tarama	40
3.5. PCR Mix Hazırlama	41
3.6. Değerlendirme	42
3.7. İstatistiksel Analiz	42
IV. BULGULAR	43
4.1. Klinik Bulgular	43
4.2. Laboratuvar Bulguları	48
V. TARTIŞMA	51
VI. SONUÇ	66
VII. ÖZET	67
VIII. SUMMARY	69
IX. KAYNAKLAR	71
X. EKLER	

KISALTMALAR

ACA	: Anticardiolipin Antibody
ADA	: Adenozin deaminaz
AECA	: Antiendothelial Cell Antibody
ANA	: Antinuclear Antibody
ANCA	: Antineutrophil Cytoplasmic Antibody
BH	: Behçet Hastalığı
CRP	: C Reaktif Protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EN	: Eritema Nodosum
ET	: Endotelin
FAM	: Karboksifloresin
FMF	: Familial Akdeniz Ateşi
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Leukocyte Antigens
ICAM	: İntercelular Adhesion Molecule
Ig	: İmmünglobülin
IL	: İnterlökin
INF	: İnterferon
IŞP	: Isı Şok Proteini
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
Kd	: Kilodalton
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MEFV	: Mediteranean Fever
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MIC	: MHC Class I Chain-related Gene
NO	: Nitrik Oksit
PAF	: Trombosit Aktive Edici Faktör
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PF	: Psödofollikülit

PMNL	: Polimorfonükleer Lokosit
RAS	: Rekürren Aftöz Stomatit
RNA	: Ribonükleik Asit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAMRA	: Karboksitetrametil-rodamin
TCR	: T cell Reseptör
TLR	: Toll-like Reseptör
TNF	: Tümör Nekroz edici Faktör
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule
vWF	: von Willbrand Faktör

TABLÖLAR

Tablo 1.	Ülkemizde yapılan Behçet hastalığı ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar	6
Tablo 2.	Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı kriterleri	25
Tablo 3.	Japon kriterleri	26
Tablo 4.	Hasta ve kontrol grubu sayısının cinsiyete göre dağılımı	43
Tablo 5.	Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları	43
Tablo 6.	Behçet hastalarında oral aft lezyonlarının özellikleri	44
Tablo 7.	Behçet hastalarında deri belirtileri	45
Tablo 8.	Behçet hastalarında genital ülser klinik özellikleri	46
Tablo 9.	Hasta ve kontrol grubu E148Q gen mutasyonu analizi	47
Tablo 10.	Hasta ve kontrol grubu M694I gen mutasyonu analizi	47
Tablo 11.	Hasta ve kontrol grubu M680I gen mutasyonu analizi	48
Tablo 12.	Hasta ve kontrol grubu M694V gen mutasyonu analizi	48
Tablo 13.	Hasta ve kontrol grubu V726A gen mutasyonu analizi	49
Tablo 14.	Hasta ve kontrol grubu MEFV gen mutasyonları analizi	49
Tablo 15.	Behçet hastalarında klinik bulguların MEFV gen mutasyonları ile ilişkisi	50

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Behçet hastalığında olası immunogenetik mekanizma 15
- Şekil 2.** MEFV geni eksonları ve kodladıkları pyrin proteini domainleri 37
- Şekil 3.** MEFV geninin yapısı ve yaygın olarak görülen mutasyonların gen üzerindeki dağılımı (199) 37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), deri, mukoza, göz, eklem, vasküler ve santral sinir sistemi tutulumları ile seyredabilen sistemik bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. En çok benimsenen teori genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde hastalığın viruslar ve bakteriler gibi çevresel bir antijenle veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen ve ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (1,2). Behçet hastalığı gelişiminde etyopatogenez ile ilgili ilk çalışmaların çoğu Herpes simpleks virus 1 (HSV-1) üzerine yoğunlaşmıştır (3,4). Streptokok suşları yine Behçet hastalığı etyopatogenezinde üzerinde en çok durulan etkenlerden olmuştur (5). Oral mukoza florasında bulunan mikroorganizmalar, mikobakterium tüberkülozis gibi diğer mikroorganizmalar da Behçet hastalığı gelişiminde suçlanan çevresel faktörler arasında yer almıştır (6). Bu mikroorganizmaların antijenik yapılarına karşı hücresel ya da humoral tipte otoimmün yanıtın varlığını gösteren bulgular, etyopatogenezde dikkatleri otoimmünite üzerine toplamıştır (7). Önemli inflamatuvar sitokin düzeylerinin hastalığın aktivasyon dönemlerinde arttığını gösteren çalışmalar da otoimmünitenin rolünü desteklemektedir (8-9).

Bugün için Behçet hastalığının gelişimi ile ilgili ortak görüş, gerek dış gerekse iç faktörlerin, uygun genetik zemini olan bireylerde hastalığı tetiklediği yada ortaya çıkardığı yönündedir. HLA- B51'in değişik alelleri, tümör nekroz edici faktör (TNF), MIC (MHC class I chain- related gene), kutanöz T lenfosit antijen (CTLA-4), vasküler endotelial growth faktör (VEGF), intraselüler adhezyon molekülü (ICAM-1), Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) genleri ile ilgili polimorfizmler hastalığın genetik zeminini destekleyen bulgulardır (10,11,12). Behçet hastalığı, benzer epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahip Ailevi Akdeniz ateşi (FMF) ile birlikte son yıllarda otoinflamatuvar hastalık olarak ele alınmaya başlamıştır. Otoinflamatuvar hastalıklar periyodik ateş ve inflamasyon atakları ile giden kalıtsal hastalıklardır. Görünür bir neden olmadan artmış, düzensiz tekrarlayan inflamasyon atakları vardır.

Hastalığa neden olan otoantikor veya otoreaktif T hücrelerinin gösterilememiş olması ile otoimmün hastalıklardan ayrılır. Tekrarlayan ataklar da ateş ve belirli lokalizasyonlarda kendiliğinden düzelen inflamasyon görülür. Monogenik hastalıklardır ve belirli etnik gruplarda daha fazla görülürler. Bu ilişki nedeniyle son yıllarda Behçet hastalarında FMF ile ilişkili MHC dışı MEFV geni ile ilgili çalışmalar yapılmış ve bazı yazarlar ilişkiyi destekleyen sonuçlar bildirmişlerdir. Hatta bazıları, bazı klinik bulguların gelişiminde E148 Q, M694I, M680I, M694V, V726A gibi MEFV geni mutasyonlarının risk oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (13,14).

FMF'den sorumlu MEFV(MEditeranean FeVer) geni 1997'de tanımlanmıştır. Nötrofil aktivitesinde rolü olan pirin proteini 16p13.3'te bulunan MEFV geninden sentezlenir. MEFV geni 10 ekson içeren büyük bir gendir. Bu gene ait literatürde yaklaşık 20 farklı mutasyon tanımlandığı halde gene ait mutasyonların özellikle 10. eksonda bulunan küçük bir alana lokalize olduğu bilinmektedir (18). MEFV geni, 781 aminoasitten oluşan ve esas olarak polimorfonükleer lökositler ve sitokinlerle aktive edilmiş monositlerden eksprese olan pirin proteinini kodlar. Pirin farklı domainlerden oluşan ve bazı domainleri, apoptoz ve inflamasyonda görev alan bir proteindir.

Pirin ya da marenostirin (Marenostrium:Akdeniz), normal koşullarda inflamasyonu kontrol altında tutmaya yarayan bir proteindir. Bu yüzden bu gende oluşacak mutasyonlar pirinin görevini yapamamasına ve iflamasyon kontrolünün bozulmasına neden olabilir (15,16). Hastalığın fizyopatolojisinden, FMF hastalarında %10 kadar azaldığı tespit edilen C5a proteini sorumlu tutulmaktadır (17). Moleküler ağırlığı 40.000 dalton olan C5a proteini, normal peritoneal sıvı içinde bulunmakta inflamasyondan sorumlu olan nötrofil kemotaksisini antagonize etmektedir (18).

Son veriler pirinin interlökin-1 (IL-1) salınımını düzenleyen metabolik geçiş yolları ile kuvvetli bir ilişkisi olduğunu öne sürmektedir (19,20). Mutasyona uğramış pirin proteinlerinin varlığı durumunda pirinin bu işlevi kesintiye uğramaktadır. Sonuç

olarak da, istenenden fazla değerde IL-1 seviyesi oluşmakta ve enflamatuar aktiviteye sebep olmaktadır. IL-1'in Behçet Hastalığı patogeneğinde rol oynayabileceğini gösteren bir çok çalışma vardır (11,21).

FMF hastalığı, seröz membranları ve eklemleri tutan, rekurrenlerle seyreden, zaman zaman da deri bulgularına yol ačan bir hastalıktır. Akdeniz Bölgesi, Askenazi Yahudileri gibi, Behçet hastalığında sık görüldüğü toplumlarda görülür (22). Klinik olarak karıştırılan vakalarda seyrek değildir. Bu nedenle bazı otörler son yıllarda bu iki hastalığın otoinflamatuvar kavramı altında toplanmasını önermişlerdir.

Bu bulgulardan yola çıkarak bazı araştırmacılar her iki hastalığın aynı genetik zeminden kaynaklanmış olabileceği tezi ile, Behçet hastalarında FMF hastalarındaki rolü ıspatlanmış olan MEFV genini araştırdılar. Değişik popülasyonlarda yapılan bu araştırmaların çoğunda Behçet hastalığı ile MEFV geni arasında bir ilişki olduğu rapor edildi. Biz de ülkemiz için Behçet hastalığı görülme sıklığı açısından, bugüne kadar üzerinde çok durulmayan bir popülasyon içeren İç-Batı Ege Bölgesindeki Behçet hastalarında FMF geni ilişkisini araştırmayı hedefledik. Bu bölge FMF hastalığı görülme açısından da riskli olmayan bir popülasyondan oluşmaktadır. Böylelikle her iki hastalık için, benzer risk gösteren toplumlarda, aynı genin tesadüfen birlikte bulunma ihtimalinin dışlanması amaçlandı.

II- GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Sinonimleri

Behçet sendromu, Behçet triadı, Morbus Behçet, Trisemptom kompleks, Mukokutanöz oral sendrom.

2.1.2. Tanım

Behçet hastalığı, tekrarlayan oral, genital aftöz ülserler, deri lezyonları, artrit, tromboflebit, arteriel anevrizma, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem lezyonları ile giden kronik inflamatuvar bir hastalıktır (23).

2.1.3. Tarihçe

Hipokrat'tan beri bu hastalardaki belirtiler hakkında çok yazı bulunmaktadır. Behçet hastalığı ilk defa 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (2). 1908'de Bluthe, 1923'de Planner ve Remonovsky, 1924'de Shigeta benzer bulgular bildirmişlerdir. Adamantiades bu semptomla flebit ve hidrartroz eklemiştir (24). Behçet öncesi olarak tanımlanabilen bu dönemdeki yazarlar bu septomların tesadüfen birlikteliği, tüberküloz, sfiliz gibi enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği görüşünü taşıyorlardı. Hulusi Behçet 1924 yılında rekürren aftöz stomatit (RAS), genital ülser, eritama nodozum ve görme bozukluğu olan bir hasta görmüş, 1930'da ikinci, 1936'da üçüncü hastasına rastladıktan sonra bu bulguların özgün bir hastalığa bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bu düşüncesini 1937'de "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi" ve "Dermatologische Wochenschrift" dergisinde yazmış, aynı yıl Paris Dermatoloji Derneği'nin toplantısında açıklamıştır. 1947'de Cenevre'de düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi'nde Zürih Tıp Fakültesi'nden

Profesör Mischner'in önerisi ile bu yeni bulgu "Morbus Behçet" olarak tıp literatürüne geçmiştir. Daha sonra "Behçet sendromu", "Behçet trisemptomu" isimlerini almıştır. Günümüzde ise çoğunlukla "Behçet hastalığı" terimi kullanılmaktadır (24). Hastalığın tanımlanmasından sonraki dönemde diğer araştırmacılarında katkılarıyla Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu oluşturulmuş ve tanı kriterleri belirlenmiştir. Son zamanlarda bazı yazarların hastalığı "Adamantiades Behçet" olarak adlandırması literatüre geçmiş bu hastalık için gerçeklere uygun olmayıp, "Behçetolojist" olarak değerlendirilen pek çok değerli araştırmacı bu durumdan rahatsız olmaktadır.

2.1.4. Epidemiyoloji

Behçet Hastalığı başta Akdeniz ülkeleri, Orta Asya, Uzak Doğu ülkelerinde görülür ve bu dağılım nedeniyle "İpek Yolu Hastalığı" olarak adlandırılmaktadır (25). Ülkemizde ilk epidemiyolojik çalışma 1981 yılında Demirhindi ve arkadaşları tarafından yapılmış, İstanbul ve çevresindeki 9 bölgede 4940 kişide yaptığı çalışma sonrası BH'nın sıklığı 8/10.000 olarak bulmuşlardır (26). Daha sonra Yurdakul ve arkadaşları Ordu çevresi Çamaş bölgesinde yaptıkları alan taramasında hastalığın sıklığını erişkin toplumda 37/10.000 olarak bulmuşlardır (27). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada İdil, ve arkadaşlarının multidisipliner Park Sağlık Ocağı çalışmasında 10 yaş üzeri grupta BH prevalansını 11/10.000 olarak göstermişlerdir (28). Azizlerli ve arkadaşlarının İstanbul'da yaptıkları 2386 kişilik bir çalışmada prevalans 42/10.000 olarak bildirilmiştir (29). Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında Türkiye en sık hastalık prevalansına (8-42/10.000) sahiptir (Tablo 1).

Tablo 1. Türkiye’de Behçet hastalığı ile ilgili yapılan epidemiyolojik bulgular

	İstanbul çevresi dokuz il	Çamas, Ordu	Park, Ankara	İstanbul
Kişi sayısı	4940	5121	17256	23986
Hasta sayısı	4	19	16	101
Prevelans hızı (onbinde)	8	37	11	42
Klinik bulgular(%)				
Rekürren oral ülser	100	100	100	100
Genital ülser	75	73.7	75	70.2
Pseudofollikülit(PF)	75	94.7		39.6
Eritema nodosum(EN)	50	42.1		36.6
Deri tutulumu			37.5	
PF+EN	50	0		
Göz	25	47.4	43.7	27.7
Artrit				28.7
Tromboflebit				4.9
Ekstragenital ülser				3.9
Pulmoner arter anevrizması				0.9
Pozitif paterji	33	33.3	81.2	69.3

Prevalans İran’da 1.67/10.000, Irak’ta 1.7/10.000, Suudi Arabistan’da 2/10.000, Çin’de 1.4/10.000, Japonya’da 2.2/10.000 olarak tespit edilmiştir (30). Berlin Charite Üniversitesi’nin 14 merkezden topladığı kayıtlarına göre hastalık Almanya’da 1/10.000 olarak tahin edilmektedir. Kayıtlı olan 590 Behçet hastasının 267’si Türkiye orjinli iken; 227’si Alman, 10’u Yunanistan, Lübnan ve İtalya orjinlidir. 1989’da Almanya’da hastalık İngiltere veya Amerika’daki gibi 0.42/100.000 oranında bildirilirken son 10 yıl içinde 4.16/100.000 oranına ulaştığı gösterilmektedir (31,32).

Genellikle ikinci on yılın sonlarında başlayan hastalık en sık olarak 20-40 yaşlarında görülmektedir. Hastalığa çocukluk çağında nadir rastlanır ve 50 yaşın üstündekilerde hastalığın başlaması nadirdir (33). Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23.3 iken Almanya’da 26, Japonya’da ise 35.7 olarak bildirilmektedir (31).

Türkiye ve Japonya kaynaklı çalışmalarda hastalık erkeklerde daha sık bildirilmişse de, son yirmi yıl içindeki araştırmalar hastalığın neredeyse her iki cinsten eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir (34,35). Günümüzde yalnızca Arap Ülkelerinde erkek hakimiyeti göze çarpmaktadır (36). Bunda bilinen din kuralları ve sosyal etkenler (kadın hastaların erkek doktora muayene olmaması) rol oynuyor olabilir. Hastalık genç erişkin erkeklerde yaşlılara ve kadınlara oranla daha şiddetli seyreder (37). Erkek olgularda püstüler lezyonlar, oküler bulgular, vasküler lezyonlar daha alevli seyrederken, kadın olgularda genital ülser ve eritema nodosum daha sık gözlenmektedir (35,38). Erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA-B51 pozitifliği kötü prognoz taşıdığı bildirilmektedir (35). Ailesel olguların sıklığı %2-5 civarındadır (39). Hastalığın çocukluklarda görülme sıklığı %1-2 olarak bildirilmiştir (40). Ayrıca bazı araştırmacılar bu oranın %5.4-7.6 arasında değiştiğini belirtmişlerdir (42,42).

2.1.5. Etyopatogenez

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli faktörlerin etkisiyle bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği, hücrel ve humoral immunitede meydana gelen bozukluklar ve bunun sonucunda efektör mekanizmalarla gelişen immunolojik inflamasyon BH'nın patogenezinden sorumlu gözükmektedir (43).

Patogenezde rol alan etkenler aşağıda açıklanmıştır.

2.1.5.1. Mikrobiyal etkenler

Behçet hastalığında viral etiyoloji ilk olarak Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüştür. Prof. Dr. Hulusi Behçet, hastalığı ilk tanımladığında viral bir hastalık olabileceği üzerinde durmuştur (44). Bunun üzerine yapılan bazı çalışmalarda göz ve beyin dokularında virüs izole edildiği bildirilmiş ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar alınamamıştır (45). Günümüze kadar Behçet hastalığı etyopatogenezinde sorumlu olabileceği öne sürülen ajanlar herpes

virüsler (tip1,2,6), streptokoklar (*S. sangius*, *S. faecalis*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*), Parvovirus B19, Helikobakter pilori, Borelia burgdorgferi, Hepatit A,B,C,E virüsleridir. İmmünolojik çalışmalar 1970’li yıllarda viral çalışmaların önüne geçmiş ve viral çalışmalara uzun süre ara verilmiştir. Behçet hastalarında mitojenle uyarılan mononükleer hücre kültürlerinde HSV’ün replike olmadığı gösterilmiştir. Behçet hastalarında artmış oranda bulunan interferon (IFN)- α düzeyinin HSV enfeksiyonuna karşı koruyucu etki oluşturabileceği düşünülmüş ancak neden bu cevabın sadece HSV ye karşı olduğu anlaşılamamıştır. Hastalarda anti HSV-1 normal kontrollere göre artmış oranda saptanmaktadır ve hastalarda HSV spesifik immün kompleksler artmış bulunmaktadır. Behçet hastalarında HSV uyarımına karşı CD4+ ve CD8+ lenfosit proliferatif cevabında azalma vardır (33,45,46). Bugün için Behçet hastalığında HSV’ ünün yeri direkt olarak hastalığı oluşturmaktan çok T hücre immün regülasyonuna olan etkisi ile açıklanmaktadır (47,48). Behçet hastalarının lenfositlerinin streptokokal antijenlerle inokülasyonu ile IFN-gama, interlökin (IL)-1, IL-6, IL-8 gibi polimorf nüveli lökosit (PMNL) aktive edici faktörlerin salgılandığı gösterilmiştir. *S.sangius* ve beta-hemolitik streptokoklara ek olarak *S.faecalis* ve *S.salivarius* da etyolojide suçlanmıştır. Bu dört farklı grup streptokokla veya hücre duvarlarından hazırlanan preparatla yapılan deri testinde Behçet hastalarında 48. saatte şiddetli pozitiflik saptanması ve test sonrası kısa dönemde oküler, mukokütanöz ve artritik semptomlarda artış olması da araştırmacılar tarafından çok anlamlı kabul edilmiştir(49). Ancak streptokokların dört farklı tipinin birden Behçet hastalığının etyopatogenezinde suçlanması çok anlamlı görünmemektedir. Ortak bir antijenik determinantın hastalıktan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (50).

2.1.5.2. Stres Proteinleri

Stres ya da ısı şoku proteinleri (heat shock protein=İŞP), mikroorganizmalarda ve hayvan dokularında bulunan immün reaktif proteinlerdir. Behçet hastalığı etyopatogenezinde üzerinde durulan dört farklı tip streptokokun da İŞP (65 kd) içerdiği gösterilmiştir. Immunoblotting ve radioassay yöntemleri ile İŞP (65 kd)’lerine karşı IgG ve IgA tipi antikorlar gösterilmiştir. İnsan mitokondrial İŞP (60

kd)'nin streptokokal IŞP (65 kd) ile arasında büyük bir yapısal benzerlik ve buna bağlı antijenik çapraz reaksiyon vardır. Bu bulgu Behçet hastalarında başlangıçta IŞP (65 kd)'ne karşı gelişen immün yanıtın zaman içinde kendi IŞP (60 kd)'ne yönelebileceğini ve otoimmün mekanizmayı başlatarak Behçet hastalığındaki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir. IŞP (65 kd)'nin 111-125, 154-172, 311-325, 219- 233 peptidleri karıştırıldığında Behçet hastalarının %76'sında belirgin bir T hücre yanıtı oluşturmaktadır. Bu peptidlere karşılık gelen insan IŞP (60 kd) peptidleri daha kuvvetli reaksiyon oluşturmaktadır ve bunlardan 136-150 ve 336-351 peptidleri ile ratlarda deneysel olarak gözde otoimmün üveit oluşumunun en önemli uyarıcısı olan retinal S antijeninin oluşturduğuna benzer şekilde üveit oluşturulduğu görülmüştür (45,46,51). Son yıllarda doğal immün sistemde Th-1 sitokin salınımını indükleyen Toll-like reseptörlerin (TLR-2, TLR-4) HSP-60 ile ligand oluşturduğu gösterilmiştir (52,53). Alfa-beta kristalin bir diğer stres proteinidir ve Nörobeçetli hastalarda arttığı ve parankimal tutulumun göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (54).

2.1.5.3.Hücreyel İmmünite

Behçet hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalar özellikle hücreyel immünitinin aktivasyonu ile ilgili kanıtlar ortaya koymuş olsa da son zamanlarda immün sistemdeki değişikliklerin sadece hücreyel değil humoral immün değişikliklerle de ilişkili olduğunu göstermektedir. T hücre bozukluğuna ait bilgiler özellikle Th1/Th2 oranında değişiklik ve Th1 immün sistem cevabının oluşturduğu bir sitokin salınımı ve doku infiltrasyonu olduğunu açıklamaktadır. Toplam T hücre sayısında azalma olmakla birlikte dolaşımdaki T hücrelerinin CD25, HLA-DR (+) aktif T hücreleri olduğu saptanmıştır ki bu artış T hücrelerinin immunopatogeneze önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir. Lezyonlardan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde ise erken dönemde yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmakta iken zamanla bu hücrelerin yerini nötrofillerin aldığı görülmektedir. Erken dönemde saptanan mononükleer infiltrasyonun immunohistokimyasal incelemesi ise infiltrasyondaki lenfositlerin başlıca CD4+ T hücreleri olduğunu

ortaya koymaktadır (46,51,55,56). Son zamanlarda ortaya konan bir başka T hücre artışı da CD3 hücrelerdir ve CCR5, CCR6 ve CXCR3 kemokinler için reseptör oluştururlar. Nörobeçetli hastalarda CD3+ T hücrelerde CXCR3 artışı gösterilmiş, CCR5 artışının ise klinik prezantasyondan bağımsız olduğu bildirilmiştir (53,57). Pozitif paterji testinin histopatolojik incelenmesinde ise T lenfosit ve makrofajlardan oluşan infiltrasyon görülmektedir. T lenfositlerin büyük bölümü CD45RA+ CD4 hücrelerdir ve yarısında HLA-DR ekspresyonu kuvvetli pozitif bulunmaktadır (46,57). Sitokinler üzerinde yapılan çalışmalarda Th1 sitokinlerin etkisinin Behçet hastalarında ön planda olduğu düşünülmektedir. Behçet hastalarının uyarılmış T lenfositlerinden IFN-gama salınımı artmış bulunmaktadır. Dolaşımda da IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler artmış düzeyde bulunmaktadır. TNF- α geni 6. kromozomda HLA genlerine yakın yer almaktadır ve bu nedenle Behçet hastalığı gibi HLA ile ilişkili hastalıklarda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (56,58). IL-6 da üzerinde önemle durulan diğer bir sitokindir. CD8+ hücrelere etki ederek CD8+ hücre proliferasyonuna, poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olmakta, nötrofil hiperfonksiyonuna yol açabilmektedir. Tüm bu bulguların Behçet hastalarında bulunması IL-6'nın immunopatogenezde önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Aktif nörobeçetli hastalarda serebrospinal sıvıda da IL-6 düzeyi artmış bulunmaktadır (59). Behçet hastalarında Th1 sitokinlerinde artış olduğunun gösterilmesi üzerine Th2 grubunda olan ve Th1 üzerine inhibisyon görevi yapan IL-10 ve IL-12 düzeyleri ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur. IL-10 düzeyinin, artmış Th1 sitokinlerine karşı cevap olarak arttığı düşünülmüştür (56,58). Behçet hastalığında saptanan diğer bir bulgu da dolaşımda CD4+ ve CD8+ hücrelerinin büyük bir kısmının TCR gama-delta reseptörü taşıdığıdır. TCR gama-delta pozitif T hücreler sadece dolaşımda artmış bulunmamakta ayrıca oral aftlarda mononükleer hücre infiltrasyonunda, bronkoalveolar lavajda, serebrospinal sıvıda da artmış bulunmaktadır. Anti gama-delta antikoru kullanıldığında doz bağımlı olarak T hücre proliferasyonu inhibe olmaktadır (60). Adenozin deaminaz T hücre proliferasyonu, olgunlaşma ve farklılaşmasında etkilidir ve Behçet hastalarında arttığı gösterilmiştir (61).

2.1.5.4. Humoral İmmünite

Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak immunoglobulin düzeyinde artış saptanmakta, kompleman düzeyleri ise normal olarak kalmaktadır. Behçet hastalarının %44-60'ında IgG, IgA, IgM tipinde immün kompleksler bulunmaktadır. Fakat spesifik antijene karşı değil heterojen yapıdadırlar. Anti HSV antikor ve streptokokal antijenlere karşı gelişen antikorlar dışında nonspesifiklerdir. Behçet hastalarında saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu, supresör T hücre disfonksiyonu veya B hücre aktivasyonuna neden olan IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması sonucu olabilir. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu oluşan immün komplekslerin ise nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmektedir (56,62). Klinikte oral ve genital lezyonların ön planda olması etyopatogenezde IgA'nın rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Serum IgA düzeyi yüksek bulunurken tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur. Mukoza epitelinde IgA reseptörü olarak görev yapan sekretuar komponent düzeyi de azalmış bulunmaktadır. Lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vücuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülebilir. Dolaşımda saptanan Ig'lerin büyük bir kısmı Ig A tipindedir. IgA+B hücreleri artmış bulunmakta ayrıca T hücrelerinde de IgA spesifik değişiklikler saptanmaktadır. Doğal öldürücü hücrelerle yapılan çalışmalarda, dolaşımda doğal öldürücü hücre sayısının arttığı ancak fonksiyonlarında belirgin azalma olduğu görülmektedir (46,63). Behçet hastalığı klasik otoantikor bağımlı hastalıklardan farklıdır, otoantikor üreten CD5+, CD19+ B hücrelerinde artış yoktur. Genel olarak B hücre sayısında değişiklik saptanmazken aktif hastalarda CD13+, CD33+, CD80+ B hücrelerinde artış tespit edilmektedir.

2.1.5.5. Otoantikorlar

Primer vaskülitlerde üç önemli otoantikor üzerinde durulmaktadır. Bunlar anti fosfolipid antikorlar, anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)'lar ve anti endotel hücre antikor (AECA)'lardır. Behçet hastalığında gözlenen arteriyel ve venöz trombüslerin ve nörolojik tutulumun anti fosfolipid antikorları ile açıklanabileceği

düşüncesiyle çalışmalar yapılmıştır. Antikardiyolipin antikor (ACA)'larının IgM izotipinin akut enfeksiyonlarda, IgG izotipinin ise trombotik olaylarla ilişkili olduğu görülmüştür. Behçet hastalarında saptanan ACA IgM tipidir ve trombotik olaylarla korelasyon göstermemektedir (51,63,64). ANCA pozitifliği Behçet hastalarında son derece nadirdir ve patogeneizde rol oynamadığına inanılmaktadır (63,65). AECA Behçet hastalarında %17-%50 arasında pozitifdir. Ayrıca EACA bulunan hastalarda %80, EACA bulunmayanlarda %33 oranında aktif hastalık bulunmuştur. EACA vasküler hasarın primer sorumlusu olabileceği gibi, vasküler inflamasyon sırasında ortaya çıkan yeni determinantlara karşı da oluşabilir (63,65). Ayrıca EACA ile birlikte endotelde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunda da artış gösterilmiştir. Günümüze kadar Behçet hastalarında diğer tanımlanan otoantijene karşı antikorlar; okside LDL (low density lipoprotein), tropomyozin, antilenfosit, immunglobulin benzeri reseptör antikorlarıdır. Endotelin-1 (ET-1), aktif Behçet hastalarında yüksektir ve dolaşımdaki düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olduğu düşünülmektedir. Ancak ET-1 düzeyindeki artışın nedenden çok bir sonuç olarak değerlendirilmesi daha doğru olacaktır. Behçet hastalarında artmış oranda saptanan IL-1, IL-6, TNF- α endotel hücrelerinde uyarıma neden olarak ET-1 ve Von Willebrand faktör antijeni artışına yol açabilmektedir. Behçet hastalarında ayrıca anti nükleer antikor (ANA) ve anti düz kas antikorları az oranda da olsa bulunabilmektedir ve bu bulguların poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (46,51,64,65).

2.1.5.6. Endotel Hücreleri, Nötrofiller ve Oksidatif Hasar

Behçet hastalığı etyopatogenezinde damar duvarındaki hasarın oluşumunda serbest oksijen radikalleri suçlanmıştır. Behçet hastalarında artmış oksidatif stresin göstergesi olarak superoksitler, ADA, hidrojen peroksit düzeylerinde artış, anti oksidatif fonksiyonlarda azalmanın göstergesi olarak da süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalazın azaldığı bildirilmiştir (63). Behçet hastalarında PMNL hücre fonksiyonlarında, enzimatik aktivitede, (metiltransferaz, fosfolipaz A-2) kemotaksiste, fagositozda ve süperoksit salınımında normale göre artış

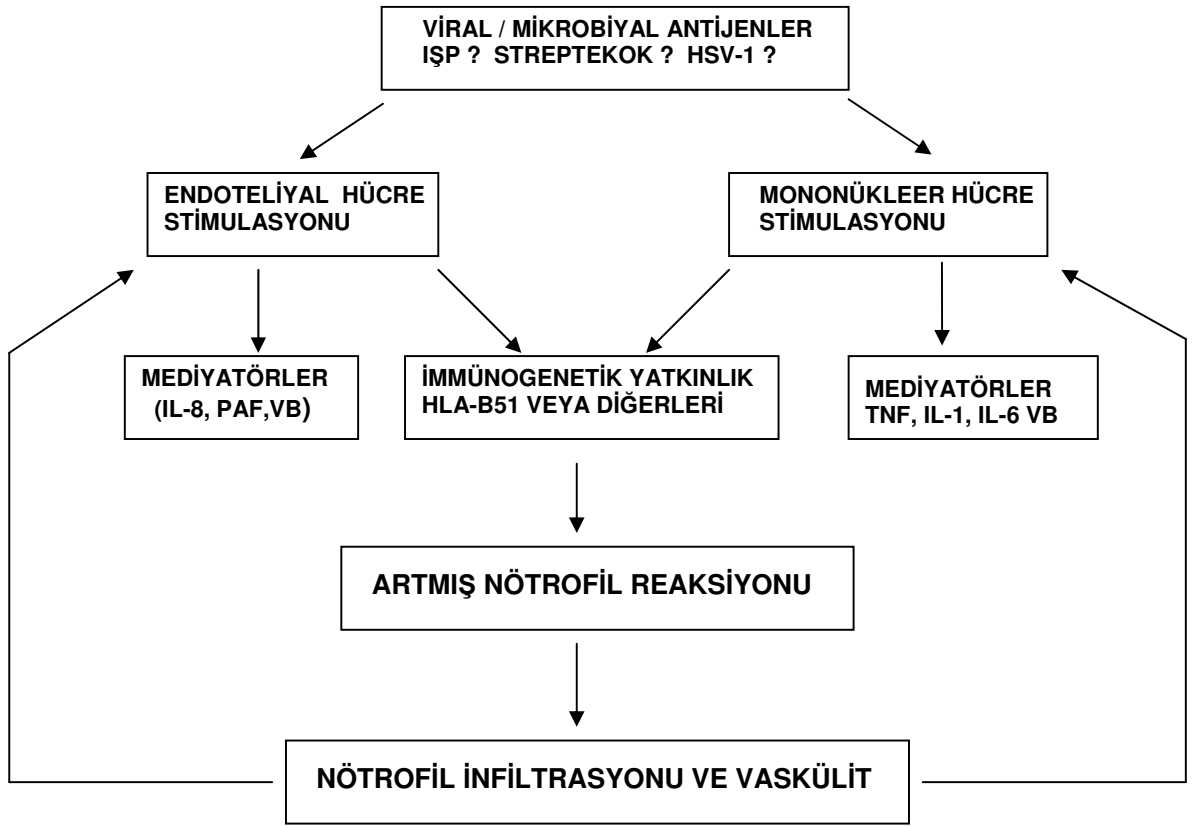
saptanmaktadır. Bununla birlikte bazı çalışmalarda Behçet hastalarında plazma SOD düzeyleri yüksek oranda bulunmaktadır ve bu artışın doku hasarı nedeni ile olduğu düşünülmüştür. Ancak mononükleer hücrelerde, T ve B lenfositlerde ise SOD düzeyi normale göre azalmış bulunmaktadır ki bu durum oksijen radikallerinin yeteri kadar ortadan kaldırılamamasına ve doku hasarının gelişimine neden olabilir (66). Süperoksit salınımında artış ile HLA-B51 pozitifliği arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. HLA-B51+ sağlıklı bireylerde nötrofillerden TNF- α üretimi de artmış bulunmaktadır. Ancak HLA-B51+ kişilerin sadece 1/1000'inde Behçet hastalığı gelişmektedir (46,67). Yine antioksidan sistemin kofaktörü durumundaki selenyum, demir, manganez, çinko elementlerin serum düzeylerinin düşük olduğu gösterilirken bazı çalışmalarda serum bakır, eritrosit çinko ve manganezde düzeylerinde artma bildirilmiştir. Antioksidan vitaminlerden A,C,E ve Beta-karotenin Behçet hastalarında azalmış olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (68). Nötrofillerin endotele adezyonu incelendiğinde Behçet hastalarında nötrofillerde LFA-1 (CD11a, CD18+) ekspresyonunda ve endotelde ICAM-1 ekspresyonunda, ayrıca P-L selektin'de artış saptanmıştır (69). Endotoksinler, IFN γ gibi sitokin salınımına paralel olarak arttığı düşünülen NO'nin Behçet hastalarının serum, eritrositler ve sinoviyal sıvılarında arttığı gösterilmiştir. NO'nin artmış düzeylerine paralel olarak kanda homosistein ve VEGF (Vasküler Endotelial Growth Faktör) de Behçet hastalarında artmaktadır (70,71). Leptin inflamasyon ve endotel hasarında kritik rol oynar ve endotel hücrelerinde eksprese edilir. Leptin direkt olarak NO'nin endotel hücresinden salınımına yol açmaktadır ve düzeyleri Behçet hastalarında artmıştır (72). Behçet hastalığında klinik olarak hem arteriyel hem venöz sistemde tromboz riski artmıştır. Tromboz oluşumunu artıran trombin-antitrombin-III kompleks, plazmin-antiplazmin kompleks, trombomodulin, protrombin Behçet hastalarında artmış olarak bulunmuştur (73). Yine Faktör V Leyden (G1691A) ve protrombin gen (G20210A) mutasyonları da artmış olarak bulunmuştur (74). Behçet hastalarında trombotik olaylarda etkili olduğu düşünülen fibrinojen, von Willebrand faktör, (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol, trigliserid değerleri yükselmiş, antitrombin III ve protein S artmış ve azalmış olarak

bildirilmiştir. Son zamanlarda üzerinde durulan bir diğer konu da Behçet hastalarında homosistein konsantrasyonunun yüksekliği ve trombotik olaylarla olan pozitif ilişkisidir. Homosistein konsantrasyonunu etkileyen metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi (MTHFR) kodlayan gen C677T de polimorfizmi yine Behçet hastalarında farklı bulunmuştur (75). Homosistein artışı endotel hasarı ve buna bağlı trombotik olayların gelişmesinde etkilidir. Bununla birlikte Behçet hastalarında genel olarak kanama zamanları normaldir ve bir anti trombotik tedavi ve profilaksisi önerilmemektedir (46,63).

2.1.5.7. Genetik özellikler

İpek yolu üzerindeki ülkelerde yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında belirgin HLA-B51 pozitifliği saptanmış, ancak batı ülkelerinde bu ilişki saptanamamıştır. HLA-B51 pozitif kişilerde negatiflere göre hastalık çıkma olasılığı Türkiye’de: 13.3, Japonya’da: 6.7, Amerika Birleşik Devletleri’nde: 1.3 tür (76). HLA-B51’in hastalığa yatkınlık mı oluşturduğu yoksa hastalığın şiddetine mi etkili olduğu konusu tartışmalıdır. HLA-B51 pozitifliği posteriör üveitli ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda oran olarak daha yüksek olarak değerlendirilmektedir. Günümüzde HLA-B5101, HLA-B5102, HLA-B5108, HLA-B5109 haplotipleri etkileri tam net olmasa da Behçet hastalığına yatkınlık oluşturan genler olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda MICA (major histokompatibiliti antijen kompleks sınıf I ilişkili) gen ve HLA-Cw1602 genlerin hastalığın oluşumunda ilişkili olduğu savunulmuştur (77). TNF- α geni, 6. kromozomun kısa kolunda klas 3 MHC genlerinden HLA-B’ye 200 kb yakınlığında bir yerleşim gösterir. Ahmad ve ark. nın İngiliz toplumunda yaptığı çalışmada TNF- α -1031T/C promotor polimorfizminin, HLA-B51’den bağımsız olarak hastalıkta ilişkili olduğu gösterilmiştir (78). Türk toplumunda yakın zamanda yapılan bir çalışmada TNF- α -1031T/C polimorfizminin HLA-B51’den bağımsız bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (79). Çok sayıda araştırmacı interlökin (IL)-1 α ve β , IL-8, IL-12 gibi birçok sitokin geni ve immün yanıtta önemli rolleri olan CTLA-4, VEGF, ICAM-1, eNOS gen polimorfizmleri ile Behçet hastalığı arasında ilişki kuran sonuçlar bildirmiştir (11,12). HLA-DR1 ve HLA-DQw1 pozitif kişilerde ise Behçet

hastalığına karşı direnç olduğu düşünülmektedir (55). Behçet hastalığı ile benzer epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahip olan FMF ile ilişkilendirilen ve MHC dışı genler içerisinde yer alan MEFV genlerindeki çeşitli mutasyonlar son yıllarda Behçet hastalığı için de bildirilmiştir. Hastaların en azından bir bölümünde bu genlerdeki mutasyonların hastalığa yakınlıkta ve hatta vasküler tutulum gibi şiddetli klinik görünümlerin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (13,14).



Şekil 1: Behçet hastalığında olası immunogenetik mekanizma (80).

2.1.4. Klinik Özellikler

Behçet hastalığı için patognomonik laboratuvar bulguları olmadığından tanı öykü ve tipik klinik bulgulara dayanmaktadır.

2.1.6.1. Mukokutanöz Bulgular

Mukokutan bulgular Behçet hastalığında olguların büyük bir kısmında görülmeleri, başlangıç semptomlarını oluşturmaları ve tanıda ağırlıklı bir yer tutmaları nedeniyle hastalığın en önemli bulgularını oluştururlar. Alpsoy ve ark. yaptıkları 661 hastalık bir çalışmada hastalığın önde gelen ve sıklıkla başlangıç lezyonlarını oluşturan bulguların mukokutanöz bulgular olduğunu bildirmişlerdir (81).

2.1.6.1.1. Oral Ülserasyonlar

Behçet hastalığının en karakteristik lezyonunu oluşturan ve tüm hastalarda gözlenen olguların % 86'sında ilk lezyon olarak ortaya çıkarlar (82). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun birçok ülkeden elde ettiği verilere göre hastaların %97-99'unda bulunmaktadır. Yılda en az üç kez yinelenme özelliği gösteren oral ülserasyonlar tanı için başlıca kriterdir. Genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi ağız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine yerleşirler. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Tonsil ve farenks yerleşimi nadir de olsa görülebilir. Ağrı en önemli semptomdur ve zaman zaman beslenme güçlüğüne yol açabilir. Oral ülserler, yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlar ve 48 saat içinde hızla ülsere olurlar. Böylece oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale çevrili, tabanı gri-sarı renkte ülserler gelişir. Genelde 1-4 hafta devam eder. Lokal travmalar yeni mukozal lezyonların gelişimini tetikleyebilir (Mukozal paterji reaksiyonu) (2,82). Rekurren aftöz stomatitten ayırt etmek zordur ancak, sık tekrarlamaları ve çok sayıda olmaları ile ayırım yapılabilir. Aynı anda altıdan fazla oral ülser, herpetiform veya majör ülserler, ülser çevresinin eritemli olması, yumuşak damak ve orofarinks tutulumu Behçet hastalığı ülserlerinin rekurren aftöz stomatitten ayırımında yardımcı olabilir (83). Ayrıca oral ülserasyonların inflamatuvar barsak hast, HIV, siklik nötropeni, hematinik yetmezlik (demir, çinko, folat, vitamin B1,B2, B6, B12), herpes simpleks oralis, herpanjina, el ayak ağız hastalığı,eritema multiforme, fix ilaç erüpsiyonu, büllü hastalıklar, sifiliz, Reiter sendromu, SLE'de görülen oral lezyonlarla ayıcı tanısı yapılmalıdır.

Oral mukoza ülserleri çaplarına göre 3 grupta incelenir:

a. Minör ülserler: Hastalığın seyrinde en sık görülen tiptir. Tek ya da çok sayıda çapları 1 cm'den küçük (sıklıkla 3-6 mm) olan ve genellikle 1-2 hafta içinde skatris bırakmadan iyileşen yüzeysel ülserlerdir. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzüne, daha seyrek olarak da diş eti, sert damak ve dil dorsal yüzüne yerleşim gösterirler. Sayıları oldukça değişkendir (2,84).

b. Major ülserler: Görünüm olarak minör ülserlere benzemekle birlikte çapları 1 cm'den büyük olup, ağrılı, 10-40 gün veya daha uzun sürede skatris bırakarak iyileşir. Herhangi bir bölgede yerleşebilen major ülserler Behçet hastalarının yaklaşık %10'unda görülürler (85). Genellikle az sayıda olan major ülserler, minör ülserlere göre daha derin yerleşimlidir (2,82,84). Behçet hastalığının seyri sırasında oral mukozada majör aftlar hakimse, bu olgularda gastrointestinal sistem tutulumuna eğilimin arttığı şeklinde görüş vardır (85).

c. Herpetiform ülserler: Çok sayıda, 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan ülserlerdir. Hastaların %10'unda görülür. Sayıları 100'e ulaşabilir, en çok damak, diş etleri ve dil sırtında yerleşirler. Kadın hastalarda daha sık görülür (81,86). Daha nadir görülen herpetiform ülserler, genellikle skatris bırakmadan iyileşir (85).

2.1.6.1.2. Genital ülserler

Genital ülserler olguların %60-90'ında gözlenirler (87). Genellikle papülopüstül şeklinde başlar ve hızla ülsere olurlar. Oral ülserlerden daha derindirler, daha az sıklıkla tekrarlar ve genellikle 10-30 günde sikatris bırakarak iyileşirler (2,82,84). Erkeklerde en fazla skrotumda oluşur, penis ülserleri nadirdir. Kadınlarda ülserler en sık labimlarda, daha az oranlarda vulva, vagina, serviksde oluşabilir ve disparoni nedeni olabilir. Her iki cinste de inguinal, perianal bölge ve perinede ülserler görülebilir (2,84).

2.1.6.1.3. Deri lezyonları

Behçet hastalığı'nın deri belirtileri hastalığın tanısında major kriterlerdendir. Bunlar eritema nodosum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri lezyonlarıdır.

a. Eritema nodozum benzeri lezyonlar: Kadınlarda daha sık gözlenen (87) bu deri belirtisinin değişik çalışmalarda hastaların %15-78'inde kabaca 1/3'ünde bulunduğu bildirilmiştir (85). Eritema nodozum benzeri lezyonlar özellikle alt ekstremitelere lokalize olurlar. Subkutan yerleşimli olan bu lezyonlar klinik olarak ağrılı, livid mor renkli nodüslerle karakterizedir. Eritemli lezyonlar lokal ısı artışı gösterir ve ortalama 2-3 hafta içerisinde ülserleşmeksizin geriler. Özellikle koyu tenlilerde daha belirgin olmak üzere lezyonların, yerlerinde pigmentasyon bırakarak bazen de skuamlanarak kaybolduğu gözlenir. Lezyonlar daha az sıklıkla kalça, yüz ve boyun lokalizasyonu gösterebilir. Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt edilemeyen bu lezyonlarda histopatolojik olarak nötrofilik vasküler bir reaksiyon veya vaskülit izlenir (88).

b. Papülopüstüler lezyonlar: Eritemli zeminde yerleşmiş folikülit veya akneye benzer steril püstüllerle karakterizedir. Papül halinde başlayan lezyonlar 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremitte ve yüz bölgesine yerleşirler. Bu tip lezyonların, olguların %65-96'sında bulunduğu bildirilmiştir (89,90). Papülopüstüler lezyonların akne vulgaristen ayırımı, özellikle papülopüstüler lezyon varlığında BH tanısı alacak hastalarda önem kazanmaktadır. Foliküler yerleşim göstermeyen ve özellikle gövde ve ekstremitteye lokalize olan, akneye yatkın deri tipi olmaması Behçet hastalığı yönünde değerlendirilebilir. Jorizzo ve arkadaşları püstüler lezyonlarda folliküler değil damar bazlı histopatolojik değişiklikleri tanımlayabildiğini ifade etmişlerdir (91). Folliküler yerleşim göstermeyen papülopüstüler lezyonların kullanıldığı bir çalışmada lökositoklastik vaskülitin temel histopatolojik değişiklik olduğu vurgulanırken (92), diğer bir çalışmada akne vulgaris

ve Behçet hastalığında papülopüstüler lezyonların perifolikülit veya süpuratif follikülit ile karakterize olduğu saptanmış ve bu lezyonların klinik ve histopatolojik olarak ayırlamayacağı ifade edilmiştir (90).

c. Diğer deri belirtileri: Sweet sendromu benzeri, pyoderma gangrenozum benzeri, eritema multiforme benzeri lezyonlar, ekstragenital ülserasyonlar, palpal purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronküller diğer deri belirtileri arasında yer almaktadır (93).

2.1.6.2. Yüzeysel tromboflebit

Behçet hastalığında vasküler tutulum oranı %7,7-60 arasında değişir (94). Koç ve arkadaşlarının çalışmasında, ana tutulumun venöz sistemde olduğu gösterilmiştir (116). En sık gözlenen venöz damar tutulum şekli ise yüzeysel tromboflebittir. Hastalar eritemli, hassas ve lineer bir dizilim gösteren subkutan nodüler lezyonlara sahiptirler. Özellikle erkek hastalarda sık gözlenir (94).

2.1.6.3. Paterji testi

Herhangi bir intrakutan enjeksiyon veya iğne batırmaya derinin nonspesifik hiperreaktivitesi olarak tanımlanır (93). Hastaların önkol fleksör yüz derilerine 20G enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya dermise incek şekilde pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. 24 saatte belirginleşip 48 saatte maksimum olan reaksiyonda önce eritemli bir halka ile çevrili, 1-2 mm'lik bir papül belirir. Öyle kalabildiği gibi çoğu kez 1-5 mm'lik bir steril püstül haline döner. Türk Behçet hastalarında özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksek bir test olarak kullanılabilir. Paterji testinin pozitiflik oranları %60-70 arasında değişmektedir (85). Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde yüksek pozitifite, uzak doğu ülkelerinde göreceli olarak düşük pozitifite, Batı ülkelerinde oldukça düşük pozitifite oranları bildirilmektedir (93). Test erkeklerde kadınlara kıyasla daha şiddetlidir, ancak paterji pozitifliği ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur. Akmaz ve ark.nın histopatolojik olarak paterji lezyonlarında, başlıca perivasküler

limfohistiositik infiltrasyon belirlenirken (95), Jorizzo ve arkadaşları (96) lökostatik vaskülit veya sweet sendromu benzeri nötrofilik vasküler reaksiyon saptamışlardır. Uluslararası Behçet hastalığı Çalışma Grubu paterji testinin duyarlılığı %58, özgüllüğünü ise %90 olarak bildirmiştir (97). Paterji testi tekrarlayıcı idiopatik aftöz ülserasyonlar, iridosiklit, idiopatik eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, herpes genitalis, romotoid artrit, spondiloartropati ve kronik miyelogenoz lösemik hastalarda da oluşabileceğinden BH için patognomik değildir (93).

2.1.6.4. Göz bulguları

Göz Behçet hastalığı sürecinde en sık tutulan organ olup sıklıkla 2. ve 4. dekatlar arasında yetişkinlerde görülmektedir. Okular tutulum olguların yaklaşık 1/5'inde başlangıç bulgusu olarak gözlenmektedir. Okular hastalığın karakteristiği hipopiyon ya da panüveitin izlendiği tek taraflı (%20) ya da çift taraflı (%80) iridosiklit olup olguların % 50 kadarı erkeklerde gözlenir. Türk ve Japon toplumunda hastalık daha sık ve daha şiddetli seyretmektedir (63). Erkeklerde ve genç erişkinlerde göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve daha hafiftir. Göz lezyonları genellikle BH'nın ilk bulgularından ortalama 2-3 yıl sonra ortaya çıkar, fakat bu süre 14 yıla kadar uzayabilmektedir (98). Hastalığın gözdeki doğal seyri, başlangıçta alevlenmeler tek gözde ve ön segmentte olmaya eğilim gösterirken takip eden ataklarda çift taraflı tutulum ile birlikte arka göz segmenti ve vitreus kavitesi de olaya iştirak eder. Arka segment tutulumunun kronik, tekrarlayıcı ve inatçı olması nedeniyle ilerleyici ve kümülatif bir görme kaybı gelişir. Olguların çoğu panüveit olarak görülürken ön üveit kadınlarda, panüveit ise sıklıkla erkeklerde görülmektedir (63). Göz tutulumu bulunan hastaların ancak %10-20'sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur (33). Sekonder glokom, katarakt, kistoid makuler ödem, makula dejenerasyonu, makuler delik, optik atrofi, retina dekolmanı ve fitizis bulbi Behçet hastalığı olan olgularda izlenebilen ciddi komplikasyonlar olup çoğunlukla erkeklerde ortaya çıkarlar (63).

2.1.6.5. Eklem bulguları

Behçet hastalığında artrit %40-70 sıklığında bildirilmekte, oral aftlar ve genital ülserleri takiben en sık tutulumlardan birini oluşturmaktadır (99). Eklem yakınmaları tanı sırasında hastaların yaklaşık %70'inde vardır, %6-9 hastada tek başvuru yakınması olabilir (100,101). Bu tutulma artralji şeklinde olabileceği gibi daha sıklıkla artrit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Artrit geliştiği zaman eklemdede ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı olmasına rağmen kızarıklığa pek rastlanmaz. Eklem tutulumu, sıklıkla monoartrit şeklinde olmakla birlikte, oligoartiküler tutulum da olabilir. Diz, ayak bileği, dirsek, el bileği en sık tutulan eklemlerdir (99,101). Artrit krizleri, bazen ateş bazen de eritema nodozumla birlikte alevlenmeler tarzında olabilir. Behçet hastalarında artrit genellikle tekraralama eğilimindedir (intermittan eklem tutuluş paterni) (101). Bazı araştırmacılar sinovial hipertrofi ve kontraktür gelişimini tanımlamışlardır. Genellikle erozyon gelişimine neden olmamakla beraber, olgu tanımlamaları veya küçük olgu serilerinde eroziv artrit bildirilmektedir (101,102). Bazı araştırmacılar Behçet hastalığında ankilozan spondilit ve sakroiliit sıklığının artmış olduğunu bildirmişlerdir (103). Bununla birlikte Behçet hastalarında ankilozan spondilit ve sakroiliit sıklığının normal popülasyonda farklı olmadığını söyleyen araştırmacılar bulunmaktadır (104).

2.1.6.6. Nörolojik bulgular

Behçet hastalığı'nda nörolojik tutulum oranı %2,5-49 arasında bildirilmesine rağmen, ülkemizde bu oran %5 civarındadır (105,106). Nöro-Behçet de ülkemizde bildirilen çalışmalarda erkek, kadın oranı 3.4-3.82 kat olarak bildirilmiştir (106). İngiltere'de ise erkek, kadın oranı 2.5 kat olarak bildirilmiştir (107). Nöro-Behçet gelişimi, Behçet hastalığı tanısı konduktan 4-6 yıl sonradır (108). Nörolojik tutulum ile başlayan Behçet hastalığı oranı %3 olarak bildirilmektedir (106).

Yapılan patolojik incelemelerde fokal olarak özellikle beyin sapı, pedinküler, bazal gangliyonlar ve internal kapsülde periventriküler inflamasyon, mikroglial

proliferasyon, lipit yüklü makrofajlar ve yumuşama, yaygın tutulum olduğunda ise bütün SSS'de meniskler ve spinal korduda içeren inflamasyon gösterilmiştir (108).

Nöro-Behçet'de klinik tutulum özellikleri 2 ana gruba ayrılır.

a. SSS'nin parankimal tutulumu; özellikle beyin sapı, bazal gangliyonlar, diensafalik yapılar ve internal kapsülü etkileyerek piramidal veya motor bulgular, kognitif değişiklikler, ataksi ve sfinkter kusurlarına neden olur. Akman-Demir ve arkadaşları parankimal tutulumu olan hastaların nörolojik bulgularını sınıflamışlardır. Buna göre; %50 hastada bileteral piramidal etkilenme, ünileteral hemiparazi, 1/3'ü apati ve 2/3'ü disinhibisyon olmak üzere davranış bozuklukları, sfinkter kusuru ve empotans ile baş ağrısı en sık görülür. Hastaların %10-40'ında beyin sapı bulguları, piramidocerebellar sendrom, duysal etkilenmeler, ateş, paraparazi, hareket bozuklukları, hiperfaji, gündüz uykuları görüldüğü, %5'inden azında paroksizmal olaylar nöbet, işitme kaybı, psikiyatrik etkilenme, afazi, optik nöropati görüldüğünü bildirmişlerdir (106). Davranış sorunları Nöro-Behçet'de en sık görülen klinik bulgulardan biri olarak bildirilmiştir (106). Behçetli hastaların %86'sında teşhisten sonra aynı zamanda psikosomatik hastalık ve depresyon gözlenmektedir (45).

b. Parankim dışı veya vaskülo-behçet olarakta adlandırılan, parankimal hasarın büyük venler ve ender olarak arterlerdeki patolojiye sekonder olduğu klinik tablodur. Dural sinüs trombozu sonucu gelişen artmış intrakranial basınç en sık görülen klinik tablodur (106, 108). Baş ağrısı, papilla ödemi, bulantı, kusma sık görülür. Venöz ve kortikal infarktlar nadirdir. Parankim dışı tutulum sıklığı %11-35 oranında bildirilmiştir (109).

2.1.6.7. Gastrointestinal tutulum

BH'ında ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistem tutulabilir. Gastrointestinal tutulum özafagusu da içeren gastrointestinal alanda ülserasyonla karakterizedir ve en sık olarak terminal ileum ve çekum tutulur (110). Bu ülserler oval ve derin, aynı zamanda çift kontrast baryumla gözlendiğinde büyük olma

eğilimindedir. Gastrointestinal tutulumu olan hastaların %39'unda apandisit, peptik ülser ve peritonitle karışabilecek şiddetli ağrı, diyare ve karında gerginlik şikayeti mevcuttur. Ülserlere bağlı perforasyon, obstrüksiyon gibi komplikasyonlar görülebilir. Mukozal ülserasyonların ven ve venüllerin küçük damar vaskülitine ikincil olduğu düşünülür. Mezenterik arter ve major dallarının büyük damar tutulumuna sekonder iskemi ve infarktüsler izlenebilir (111). Asya ülkelerinde en sık tutulum yeri ağız dışında ince barsak iken, Batı ülkelerinde kolon tutulumu daha fazladır (110,111).

İntestinal Behçet hastalığını bağırsak inflamasyonu ve özellikle oral lezyonlar, üveit ve artrit gibi eksraintestinal bulgularındaki benzerlikler nedeniyle inflamatuvar bağırsak hastalıklarından ayırt edilmesi gerekir (110,111).

2.1.6.8. Damar tutulumu

Behçet hastalığı, arter ve venleri etkileyen bir sistemik vaskülitir. Klinikte aşikar büyük damar tutulumu hastaların %7-49'unda görülür. En sık tutulan arterler aort ve pulmoner arterlerdir (112). Venöz tutulum daha sıktır ve yüzeysel ve derin ven trombozu şeklinde sonuçlanabilir. Süperior ve inferior vena kava trombozu, dural sinus trombozu ve Budd-Chiari sendromu meydana gelebilir ve kötü prognozla birlikte (113). Tromboflebit sıklığına rağmen pulmoner emboliye rastlanmaz. Nadir de olsa, femoral ve popliteal gibi çevresel arterlerde vaskülit sonucu anevrizma oluşur. Anevrizmalar patlayarak ölüme neden olabilirler. Hemoptizi ile kendini gösteren ve öldürücü olabilen bir başka arter tutulumu ise pulmoner arter anevrizmasıdır ve Behçet hastalığının en sık görülen pulmoner lezyonudur (33). Genellikle çok sayıda ve nüks etmeye eğilimlidir (114). Kardiyak tutulum olarak myokard enfarktüsü, perikardit, endokardit, aort ve mitral regürjitasyonunu içeren kapak anomalileri görülebilir. Ventriküllerin endomyokardiyal fibrozisi, Behçet hastalığı vaskülitinin diğer bir sekelidir ve intraventriküler tromboz ilk komplike olabilir (45).

2.1.6.9. Ekstagenital ülserler

Azizlerli ve arkadaşları tarafından ilk kez, 970 Behçet hastasının 27'sinde genital bölge dışında memede, bacaklarda, aksillada, ayak parmak aralarında ve inguinal bölgede yerleşmiş, klinik olarak afta, iyileşme süreci olarak genital ülserasyonlara benzeyen, tekrarlayıcı karakterde ekstragenital ülserler Behçet hastalığında yeni tip deri lezyonu olarak tanımlanmıştır (115).

2.1.6.10. Diğer belirtiler

Behçet Hastalığı'nda böbrek tutulumu, minimal değişiklik hastalığından proliferatif glomerulonefrit ve hızlı ilerleyen yarımay glomerulonefritine kadar değişen bir profil sergileyebilir. Glomerulonefrit olgularının bazılarının patogenezinde immün kompleks depolanması sorumludur (116). BH'nda seyrek olarak; epididimit, orşit, pulmoner fibrozis, amiloidoz, pankreatit, ateş, fazla terleme, bölgesel lenfadenopati olabilir (33) .

2.1.7. Histopatoloji

BH'nın histopatolojisi, vaskülit ve nötrofilik infiltrasyonla karakterizedir. Vaskülit, nötrofillerin karyoreksisi, eritrosit ekstravazasyonu ve postkapiller venüllerin fibrinoid nekrozu ile lökositoklastik vaskülit şeklinde; veya nötrofilik infiltrat ile çevrili fibrinoid nekrozlu, nükleer kalıntılar ve eritrosit ekstravazasyonu olmayan düşük derecede nötrofilik vasküler reaksiyon şeklinde olabilir (45). Deri lezyonlarının histopatolojisinde nötrofilik vasküler reaksiyonun daha belirgin olduğu yönünde bir fikir birlikteliği vardır. Bu nedenle folliküler lezyonların Behçet hastalığının deri bulgusu olarak tanı kriterleri arasında yer almaması gerektiği savunulmaktadır. Kronik lezyonlarda perivasküler lenfositik infiltrasyon görülebilmektedir. Son yıllarda yapılan klinikopatolojik analizlerde baskın histopatolojik bulgunun nötrofilik vasküler reaksiyon olduğu doğrulanmıştır (91).

2.1.8. Tanı

Patognomonik laboratuvar testlerinin, histolojik bulguların yokluğu tanının öykü ve tipik klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirir. Bugüne kadar çeşitli grupların tanı kriterleri kullanılmıştır. Günümüzde 1990 yılında yayınlanan Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Kriterleri geniş bir kesim tarafından kabul görmüştür (147). Bu kriterlere göre tanı için 12 aylık sürede en az üç kez tekrarlayan minör, major, herpetiform oral ülserlerle birlikte takip eden bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır. Bu bulgular: genital ülserasyon, tipik göz lezyonları, tipik kutanöz lezyonlar veya paterji test pozitifliğidir. (Tablo 2)

Tablo 2. Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı kriterleri (147)

Tekrarlayan oral ülserler	Doktor ve hasta tarafından gözlenen 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan minör, majör veya herpetiform aftlar
Tekrarlayan genital ülserler	Doktor veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya sikatris
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre veya doktorun saptadığı retinal vaskülit
Deri lezyonları	Doktor veya hasta tarafından tanımlanan eritema nodozum; kortikoid sağaltımı almayan erişkin hastalarda doktorun tanımladığı pseudofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	24-48 saatte testin doktor tarafından pozitif yorumlanması

1970'de yayınlanan Japon tanı kriterleri de Behçet hastalığı tanısı için kullanılmaktadır (118).

Tablo 3. Japon kriterleri (1970) (118)

Majör Bulgular

- 1) Oral ülserasyon
- 2) Genital ülserasyon
- 3) Göz lezyonları
 - a) Uveit + Hipopiyon
 - b) İridosiklit
 - c) Korioretinit
- 4) Deri bulguları
 - a) Eritema nodozum
 - b) Subkutan tromboflebit
 - c) Paterji
 - d) Folikülit/akne benzeri erupsiyonlar

Minör bulgular

- 1) Artrit/artralji
- 2) İlioçekal lezyonlar
- 3) Vaskülit/Tromboflebit
- 4) MSS lezyonları
- 5) Epididimit

Komple Behçet tanısı için 4 majör, inkomplet Behçet tanısı için 3 majör veya 2 majör+2minör kriterin varlığı gerekmektedir.

BH tanısı konmadan önce inflamatuvar barsak hastalığı, SLE, Reiter's sendromu ve herpetik enfeksiyonlar dışlanmalıdır (45).

2.1.9. Laboratuvar bulguları

Behçet hastalığının tanısında spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Bununla birlikte klinik pratikte Behçet hastaları irdelenirken, hastalığa bağlı organ tutulumlarının saptanması, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların dışlanması, veya hastaların takibinde ilaç toksisitelerinin belirlenebilmesi amacı ile laboratuvar tetkiklerinin yapılması kaçınılmaz olmaktadır. Hafif derecede kronik hastalık anemisi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP yüksekliği tespit edilmekle birlikte, bu bulgular klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermez. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir (33). Hastalığın aktif dönemlerinde Ig G, IgA, IgM, α 2-globulin, C3, C4, C9, faktör B seviyeleri yükselmiştir. Yapılan bir çalışmada aktif hastalıkta serum IL-8 seviyelerinin CRP ve sedimentasyon yüksekliğine göre daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (119). 21 aktif ve 16 inaktif Behçet hastasında ESH, lökosit sayısı, CRP, C3 ve alfa 2 globulin değerleri ölçülmüş ve ortalama değerler, aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastalarından yüksek bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar ile ESH, CRP, C3 ve alfa 2 globulin düzeylerinin hastalığın klinik aktivitesini değerlendirmede önemli bir bulgu olduğunu bildirmişlerdir (120).

2.1.10. Seyir ve prognoz

Behçet hastalığı nüksler ve remisyonlarla seyreden bir tablodur. Ne nükslerin ne de remisyonların süresi önceden kestirilemez. Genellikle oral ve genital ülserasyon, artrit ve deri lezyonları ilk ortaya çıkan bulgulardır. Oküler tutulum, hastalığın başlangıcından aylar, yıllar sonra ortaya çıkma eğilimi gösterir. Hastalık gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyreder. Özellikle görsel kayıplara yol açabileceği için göz tutulumlarında morbidite yüksektir. Ciddi oral ve genital ülserasyonlar hastaların hayatını güçleştirici bir faktör olmaktadır. Diğer yandan hastalık özellikle genç erkek hastalarda ölüm hızını arttırmaktadır (121). Ölüm genellikle pulmoner arter anevrizması gibi büyük damarların tutulumuna, perforasyona neden olabilen gastrointestinal sistem tutulumuna ve nörolojik tutulumuna bağlı olarak gelişmektedir (116,122).

2.1.11. Tedavi

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

2.1.11.1. Topikal tedaviler

a. Kortikosteroidler: Oral ülserasyonlar sıklıkla topikal kortikosteroidli krem (plastibaz içinde triamsinolon), sprej (triamsinolon nazal sprejler), kortikosteroidli gargaralarla (20 ml su içine 5 mg prednisolon günde 4 kez) tedavi edilir. Benzer şekilde genital ülserasyonlar da topikal kortikosteroidde cevap verir. Ancak kortikosteroidler daha çok inflamasyonu baskılayarak etkili olduklarından, özellikle inflamasyonun yoğun olduğu erken dönemde (tercihen ilk 5 gün) kullanıldıklarında etkili olabilmektedirler (123). Genel olarak ağrının şiddetini azaltıp, iyileşmeyi hızlandırırlar. Ancak, oral ülserlerin geç döneminde kullanıldıklarında yara iyileşmesini geciktirerek ülserin iyileşme süresini uzatabilmektedirler (123). Topikal kortikosteroid kullanılırken ülser yüzeyi ile değinme süresi mümkün olduğunca arttırılmalı ve uygulamadan sonra en az 30 dakika süre ile sıvı gıda alınmamalıdır. Geniş (majör) oral ve genital ülserler, ülser tabanına komşu mukozaya intralezyonel 5-10 mg/ml triamsinolon asetonid enjeksiyonuyla tedavi edilebilir (45,124).

b. Antimikrobiyal ajanlar: Antiseptikler (heksetidin, klorheksidin, listerin), Oral ülserlerin ağrı yakınmasına etkilidirler. RAS için topikal antiseptik kullanımı ile ilgili kontrollü çalışmalarda listerin (125) ve klorheksidin'in (126) ağrının yanısıra oral ülser iyileşme hızı üzerinde de etkili oldukları bildirilmiştir. Tetrasiklin; İlacın 250 mg'lık kapsülü 5 ml su içerisinde çözülerek 1-2 dk ağız içerisinde tutulduktan sonra yutulur. Günde 4 kez uygulanabilir. Tetrasiklin antibakteriyel, antimikoplazmal ve antiviral etkilerinin yanında kemotaksisi de baskılamaktadır (124). İlacın beş güne

kadar olan kullanımlarında yan etki gözlenmezken, daha uzun süreli kullanımlarda oral mukozada fungal infeksiyon riski artmaktadır (123). Sefalekssin; İlacın 250 mg'lık preparatları 30 ml su içerisinde çözülüp tetrasikline benzer şekilde kullanılabilir (124).

c. Sukralfat: Peptik ulkus yanında, RAS ve kemoterapi sonucu ortaya çıkan oral mukozitte etkinliği gösterilmiş bir preparattır (127). İlaç ülser dokuya bağlanarak bir bariyer oluşturur, ayrıca yara iyileşmesini hızlandırır.

d. Amleksanoks: Antiinflamatuvar ve antiallerjik etkilere sahip olan ve henüz ülkemizde bulunmayan ilaç RAS'lı olgularda ağrıyı azaltırken, ülser iyileşmesini hızlandırmaktadır (128).

e. Anti-inflamatuvar preparatlar (benzidamin, diklofenak): Genelde geçici bir analjezi sağlayarak oral ülserlerin ağrı yakınımını giderirler (123).

f. Anestezikler: Lidokain (%2-5), mepivakain (%1.5), tetrakain (%0.5-1) jel veya mukozal merhemler şeklinde günde 2-3 kez kullanılabilir. Daha çok oral ülserlerin yarattığı ağrı ve rahatsızlık hissini giderirler. Kontakt dermatit en sık görülen yan etkileridir (85,123).

g. Gümüş nitrat: Gümüş nitrat kalemleri yıllardır tedavi amacıyla kullanılmıştır. Uygulama çoğu hastada rahatsızlık hissine yol açmaktadır. İyileşme süresine olan etkileri ise sınırlıdır. Son yıllarda %5'lik solüsyonları, pamuk uçlu çubuklarla uygulanmaktadır. Hastalarda daha az rahatsızlık hissi yaratması nedeniyle tercih edilmektedir (123).

h. Koloni uyarıcı faktör: Ülkemizden iki ayrı yayında; Allı ve ark. ve Bacanlı ve ark. koloni uyarıcı faktörlerin topikal uygulandığında oral ülser ve genital ülserlerin iyileşmesini hızlandırdığını ve ağrıyı giderdiğini bildirilmişlerdir (129,130).

2.1.11.2. Sistemik tedavi

Genç erkek Behçet hastalarında özellikle prognozu kötü olduğu için, sistemik tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Bu görüş göz hastalığı ve pulmoner arter anevrizması tedavisi ile ilgili çalışmalarla kanıtlanmıştır (131).

a. Kolşisin: Nötrofil göçünü engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterir ve en sık kullanılan ilaçlardan birisidir. Behçet hastalarında yapılan kontrollü bir çalışmada, kolşisin, eritema nodozum ve artralji tedavisinde etkili bulunurken göz hastalığına, orogenital ülserasyon veya sinovite etkili bulunmamıştır (132). Yurdakul ve ark. yaptıkları son kontrollü çalışmasında kolşisinin kadın hastalarda genital ülser, eritema nodozum ve artrit sıklığını azalttığını göstermiştir (133). Erkek hastalarda ise sadece artrit üzerine etkili bulunmuştur. Çalgüneri ve ark. 1.2 milyon ünite benzatin penisilini 3 haftada bir ve kolşisin kullanımını tek başına kolşisin kullanımına göre daha etkili bulmuşlardır (49). Bu kombinasyon tek başına kolşisin kullanımına göre oral ülser, eritema nodozum sıklık ve süresi üzerine ve genital ülser sıklığı üzerine daha etkilidir (49). Günde 0.5-2 mg dozunda kullanıldığında genelde iyi tolere edilir. Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, oligospermi, amenore veya dismenore, halsizlik, saç dökülmesi, kolşisinin yan etkileri arasında yer alır. Granülositopeni, trombositopeni, aplastik anemi ise nadir görülen hematolojik yan etkileri arasında yer alır (124).

b. Azatiyoprin: Tek başına veya diğer immünsüpresiflerle birlikte hastalığı değiştirici önemli bir ajandır. İlaç antiinflamatuvar etkisini hem hücrel hem de hücrel immüniteyi baskılayarak gösterir. Yazıcı ve ark. nın plasebo kontrollü çalışmalarında azatiopürinin 2.5 mg/kg/g dozunda göz belirtileri ve artrit yanında oral ülser, genital ülser ve tromboflebit tedavisinde de etkili bir seçenek olduğu gösterilmiştir (134). İlaç yeni göz yakınmalarının gelişimini önlediği için mukokutanöz belirtilerle başlayan genç erkek hastalarda uygun bir seçenek olarak kullanılabilir. Plasebo ile kıyaslandığında, azatiyoprinle erken tedavinin, BH'nin

uzun dönem prognozuna da olumlu etkisi vardır (113,134). Myelotoksisite, sterilitte, immünsupresyon, fırsatçı infeksiyonlar ve karaciğer hastalığı önemli yan etkileridir.

c. Kortikosteroidler: BH'nın mukokutanöz, oftalmik, nörolojik tutulum ve ilerleyici tromboflebit gibi klinik bulgularında kortikosteroidler uzun süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, akut alevlenmeler üzerinde etkiliyken, hastalığın ilerlemesinin kontrolünde etkili olduğuna dair bir veri yoktur. Kortikosteroidler kullanılırken, hastalık ilerleyebildiği için, bu ilaçların hastalığın kronik ve geç sekelinde etkili olmadığı düşünülmektedir (124). Tek başına ya da kolşisin, interferon vb. ilaçlarla kombine edilerek verilebilir. Yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanılmaları sakıncalıdır (135). Nörolojik ve büyük damar tutulumlarında genellikle kombinasyon tedavisinin önemli bir elemanı olarak ve daha yüksek dozlarda (ör; 100 mg/gün ya da pulse metil prednizolon 1 gr/gün, ardışık 3 gün) kullanılabilir.

d. Siklofosfamid: Hızlı etkili alkilleyici ajan olan ilaç özellikle göz tutulumu ve hastalığın en şiddetli formları olan büyük damar tutulumu (pulmoner arter tutulumu vb.) ve nörolojik tutulumda kullanılmaktadır (136). BH'ında 2-3 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında eklem, cilt, genital bölge tutulumu olan hastalar ilaca karşı minimal toksisiteyle iyi cevap vermektedir. Ayda bir kez intravenöz 1000 mg/m²/ay pulse tedavi olarak uygulandığında iyi tolere edilmiş ve ağır posterior üveiti veya nörolojik tutulumu olan hastalarda anlamlı düzelme gözlenmiştir. Düşük doz siklofosfamid (500 mg/m²/ay), göz tutulumu olan hastalarda etkili olmaktadır. Siklofosfamid oral ülser ve göz tutulumu olan hastalarda steroidle kombine kullanılabilir (124). Kontrollü bir çalışmada kortikosteroid ile kombinasyonu, tek başına kortikosteroid kullanımına göre özellikle göz tutulumunda etkili bulunmuştur (136). Myelosupresyon, pulmoner fibrozis, böbrek toksisitesi, hemorajik sistit, infertilite, malign hastalık gelişimi ve alopesi önemli yan etkileridir.

e. Siklosporin: İnterlökin-1 ve 2 yapımını inhibe eder. Günde 2-5 mg/kg dozunda kullanılır. Şiddetli BH'nın tedavisinde başlıca dayanaktır. Göz tutulumunda, akut üveitin şiddetinde ve sıklığında azalma yaptığı gösterilmiştir ve kontrollü bir çalışmada hastalığın başlangıcında, siklofosfamidden daha etkili bulunmuştur. Masuda ve ark. kontrollü bir çalışma ile siklosporin ile kolşisin tedavisini karşılaştırmış ve üveit ataklarını siklosporinin anlamlı derecede daha iyi baskıladığını göstermişlerdir (137). Mukokutanöz bulgulara, işitme kaybına, tromboflebit ve sistemik semptomlara etkili olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem kullanımı özellikle hipertansiyon, böbrek yetmezliği yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Ayrıca hirsutismus, gingival hiperplazi ve nörotoksisite ilacın diğer yan etkileridir. Kontrollü bir diğer çalışmada ilaç standart tedavi (kortikosteroidleri tek başına ya da azatiopürin ile kombine) alan grupla karşılaştırıldığında oral ülser, genital ülser, deri belirtileri, tromboflebit, eklem ve nörolojik belirtilerde daha etkili bulunmuştur (138).

f. Metotreksat: Nörolojik tutulumun yanı sıra şiddetli deri ve mukoza belirtilerinde haftalık 7.5-20 mg dozlarda, 4 hafta ve üzeri kullanımda yararlı bulunmuştur (139). Hamilelik ve laktasyon da kullanımı önerilmez. Ciddi kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonlar, gastrointestinal ülserler, böbrek yetmezliği önemli yan etkileridir.

g. İnterferon- α 2a: Antiviral, immünmodülatör, antiproliferatif ve antitümoral özellikleri olan interferonlar BH'nın tedavisinde de kullanılmıştır. Subkutan INF- α 2a ile (haftada 3 kez 3-12 milyon ünite) aft, püstüler vaskülit, artrit ve göz belirtilerinde belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Yakın tarihli açık bir çalışmada Kötter ve ark. diğer tedavilere dirençli ve görmeyi tehdit eden göz tutulumlu 50 hastaya interferon-2a tedavisi uygulamışlardır. Başlangıçta 6 MÜ/gün ile tedaviye başlanmış daha sonra yanıt alınan hastaların dozu önceden belirlenen bir tedavi şemasına göre yavaşça azaltılmıştır. Tüm hastalarda retinal infiltratlar 2-3 hafta içerisinde azalmış ve hastaların tümünde 24. haftada remisyon sağlanmıştır. Tutulan gözlerin %97'sinde görmede düzelme ya da hastalığın ilerlememesi gözlenmiştir.

Takipte hastaların %40'ı 30 ay hastaliksız bir dönem geçirmiştir (140). İnterferon kullanımında başlıca yan etki olarak hastaların çoğunluğunda grip benzeri semptomlar (ateş, üşüme, başağrısı, myalji vb.) gözlenir. Bu yan etki tedaviyi takip eden birkaç saat içerisinde ortaya çıkar ve bir günden daha az sürer. Bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, kan tablosu değişiklikleri, psikiyatrik değişiklikler ve karaciğer enzimlerinde geçici yükselme daha az sıklıkla ortaya çıkan diğer yan etkilerdir (141).

h. Talidomid: Behçet hastalığında talidomid 100 mg/gün dozlarında kullanıldığında aft ve genital ülserlerini hızla iyileştirir, fakat ilaç kesilince hastalık belirtileri tekrarlar. Talidomid seçici olarak monositlerden TNF- α sentezini inhibe eder. Hamuryudan ve ark. kontrollü çalışmalarında, talidomidin hastaların %22'sinde 8 hafta ve daha uzun süreli olarak oral ülser, genital ülser ve papülopüstüler lezyonları baskıladığını göstermiştir (142). Teratojeniteye ve periferik nöropatiye sebep olması kullanımını sınırlandırmaktadır (45).

i. Çinko sülfat: BH'nda çinko sülfat 200-300 mg/gün şeklinde kullanılmaktadır. Oral çinko alımını takiben T8 hücrelerinde anlamlı artış, T4/T8 oranında da anlamlı azalma olmaktadır. Ayrıca doğal öldürücü hücreler üzerinde de baskılayıcı etki göstermektedir (124).

j. Dapson: Belirgin antiinflamatuvar özelliği olan anti-infektif bir ajandır. BH'nın özellikle mukokutanöz semptomlarının tedavisinde yararlıdır. Çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada günlük 100 mg dapson ile oral ve genital ülserde belirgin iyileşme olmuştur. Hemoliz, methemoglobinemi ve agranulositoza sebep olabilir (143).

k. Levamizol: Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle özellikle T hücrelerini etkileyerek hücrel immünite üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir (124). Turanlı ve ark. 2 haftada bir kez, ardışık 3 gün, 3x40 mg levamizolu 12 ay

süreyle kullanmışlar ve oral ülser, genital ülser ve papülopüstüler lezyonlar üzerine etkili bulmuşlardır (144). Tat değişiklikleri ve bulantı başlıca yan etkileridir. Nötropeni, grip benzeri semptomlar, deri döküntüleri ve ürtiker diğer yan etkiler arasında sayılabilir.

1. Tümör nekroz edici faktör alfa (TNF- α) antagonistleri: TNF- α hastalığın patogeneğinde suçlanan ve monosit ve lenfositlerce üretilen önemli bir inflamasyon sitokindir. İmmün yanıtın gelişiminde ve düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenen TNF- α , özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır (145). TNF- α etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab ve etanersept son yıllarda giderek artan sıklıkla tedavide kullanılmaktadır. İnfliksimab nötralizan bir antikor olup membrana bağımlı ve solubl TNF- α 'ya yüksek bir seçicilikle bağlanarak etkisini engellemektedir. Çok sayıda çalışma ile göz, gastrointestinal, eklem tutulumları, serebral vaskülit, ve deri ve mukoza belirtilerinde etkili olduğu gösterilmiştir (146). Etanersept p75 kd TNF- α reseptörü ve insan IgG1'in Fc kısmının dimerik bir füzyon proteindir. Yakın tarihli kontrollü çalışmada toplam 3 ay süreyle haftada 2 kez 25 mg subkutan uygulanan etanerseptin oral ülser, eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar ve artrit ataklarının sayısını azalttığı gösterilmiştir (147). Tedavi sonrası takipte hastaların bir bölümünde yeni ataklar saptanmıştır. TNF- α antagonistlerinin tedavideki yerini belirlemek üzere Mayıs 2006'da Behçet hastalığı ve/veya TNF- α antagonistleri konusunda deneyimli bir grup yazar bir uzlaşma toplantısı yapmış ve sonuçlarını takip eden ilk Behçet kongresinde bildirmişlerdir (148). Buna göre, TNF- α antagonistleri bu alanda yeterince güçlü, randomize ve kontrollü çalışmalar yapılmaya kadar şiddetli olgularda ve dikkatle kullanılmalıdır. Yılda iki veya daha fazla posterior üveit, kronik kistoid maküler ödem veya aktif nörolojik tutulumlu hastalar ve/veya intestinal inflamasyonu veya yaşam kalitesini belirgin derecede sınırlayan eklem, deri ve mukoza belirtileri olan hastalar bu ilaçlar için adaydır. Şu ana kadarki veriler infliksimabın etanerseptten daha etkili olduğunu göstermektedir. Adalimumab ile deneyim ise henüz sınırlıdır. İnfliksimab şiddetli, geleneksel immünespresif tedavilere dirençli ya da bu tedavileri tolere edemeyen Behçet hastalarında tedaviye

eklenebilir. Ayrıca infliksimabın etkisinin çok hızlı başlaması nedeniyle bir kerelik infüzyonu (5 mg/kg) görmeyi tehdit eden, çift taraflı posterior göz inflamasyonunda ilk seçenek olarak kullanılabilir. Böylece sabit retinal lezyonların ve kalıcı görme kaybının önüne geçilebilir. Göz yakınımalarının siklosporin ve/veya azatioprin ile kontrol edilemediği olgularda, infliksimabın 6-8 haftada bir kez olmak üzere 5 mg/kg'lık dozları yeni ataklar saptanmadığı sürece 2 yıl kullanılabilir. TNF- α antagonistleri genel olarak hastalığın hemen hemen tüm semptomlarını hızlı ve etkili bir şekilde baskılamaktadır. Ayrıca aynı anda kullanılan immüsupresiflerin dozunun azaltılmasına da yardımcı olabilmektedirler. Bu nedenle bu grup ilaçlar tedaviye dirençli olgularda yeni ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmelidirler. Bununla birlikte TNF- α antagonistlerinin uzun dönemdeki etkileri henüz bilinmemektedir. Yine ideal doz, sıklık ve süre belirlenmemiştir. Bu ilaçlar kullanıldığı sürece etkilidir, tedavi kesildiğinde yeni ataklar gözlenmektedir. Diğer önemli bir sorun ise TNF- α antagonistlerinin son derece pahalı olmasıdır. Enfeksiyon (sinüzit, farenjit, bronşit ve üriner sistem enfeksiyonları, tüberkülozun yeniden aktifleşmesi), otoimmün reaksiyonlar (lupus benzeri sendrom vb.), lenfoproliferatif hastalıklar, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları, nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal semptomlar önemli yan etkileridir.

m. Antibiyotikler: Behçet hastalarının papülopüstüleri belirtilerinin kültürlerinde *S. aureus* ve *provetella* türlerinin bulunması antibiyotiklerin bu belirtilerin tedavisindeki etkinliğini desteklemektedir (149). Penisilin ve minosiklin BH'nın tedavisinde kullanılmıştır. Depo penisilinlerin kullanımının tedavide etkili olduğu bildirilmiştir. Yakın tarihli bir çalışmada, Al-Waiz ve ark. 1.2 milyon ünite benzatin penisilin/4 hf ve kolşisin kombinasyonunun her iki ilacın tek başına kullanımına göre daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (150). Açık çalışmada azitromisin follikülitlerin azaltılmasında etkin olduğu ve oral ülserlerin iyileşme süresini kısalttığı gözlenmiştir (151).

n. Diğer tedaviler: Trombotik hastalık warfarinle tedavi edilir; antikoagulan tedaviye rağmen, altta yatan vasküler inflamasyonla ilişkili olarak yeni tromboz gelişebilir. Yüzeysel tromboflebit oral aspirine cevap verebilir. NSAID'ların Behçet hastalığının artritindeki faydasının az olduğu düşünülmektedir (113).

2.1.11.3.Cerrahi tedavi

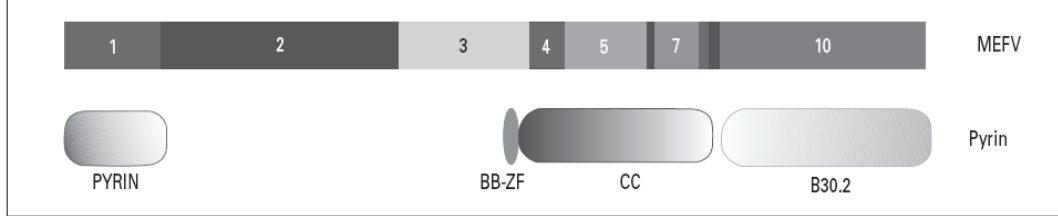
Gastrointestinal perforasyon, enterokutanöz fistül oluşumu, spontan arteriyel anevrizma oluşumu, büyük damarlarda trombotik tıkanma ve kardiyak tutulum gibi ağır vakalarda, tek tedavi seçeneği cerrahi müdahale olabilir. Cerrahi tedavi için en uygun zamana karar vermek önemlidir. Paterji reaksiyonuyla ilişkili olarak operasyon bölgesinde gecikmiş yara iyileşmesi veya inflamasyon gelişebilir. Bu nedenle bu hastalarda cerrahi sonrası bakım iyi olmalıdır (124).

2.2.MEFV GENİ

Ailevi Akdeniz ateşi, tekrarlayıcı, otozomal resesif geçişli otoinflamatuvar bir hastalık olup, karın, göğüs ve eklem ağrularına ateşin eşlik ettiği akut atak şeklindeki çeşitli serözit formlarıyla karakterizedir (22). FMF Doğu Akdeniz kökenli topluluklarda özellikle Yahudiler, Türkler, Ermeniler ve Araplar'da sık görülen bir hastalıktır (152). 1997 yılında birbirinden farklı iki grup bu hastalıktan sorumlu olan MEFV genini tanımlamışlardır. Bu genin tanımlanması hastalığın anlaşılması ve tedavisinde bir kilometre taşıdır (153).

Otoinflamatuvar bir hastalık olan FMF 'de bilinmeyen işleve sahip MEFV geni Fransız ve Uluslararası Konsorsiyum tarafından 1997'de tanımlanmıştır (154). Onaltıncı kromozomun kısa kolunda (16p 13.3) sırasıyla telomer-D16S246-MEFV D16S138-sentromer olarak belirlenmiştir. 10 exondan ve 781 aminoasitten oluşmaktadır (153). MEFV geni, 781 aminoasitten oluşan ve esas olarak polimorfonükleer lökositler ve sitokinlerle aktive edilmiş monositlerde eksprese olan pirin proteinini kodlar (198). Pirin farklı domainlerden oluşan ve bazı domainleri, apoptoz ve inflamasyonda görev alan bir proteindir. Pirinin dört tane işlevsel bölgesi

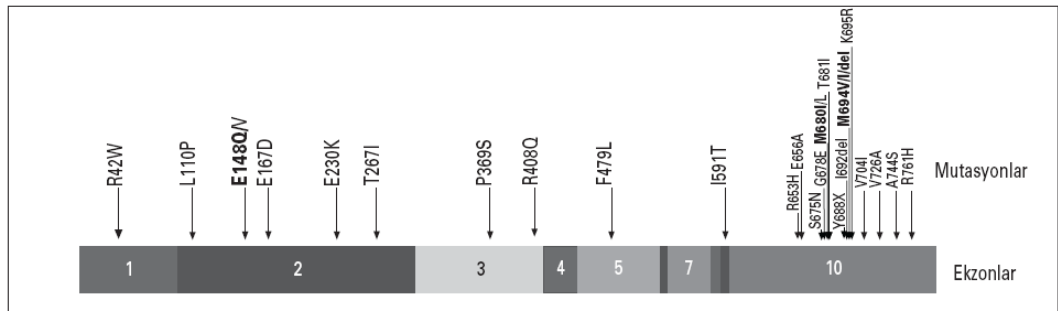
vardır. Bunlar; B-box zinc-finger bölgesi, coiled-coil bölgesi, C-terminal B30.2 bölgesi ve 92 aminoasitli N-terminal pyrin bölgesidir (155) (Şekil 2).



Şekil 2. MEFV geni eksonları ve kodladıkları pyrin proteini domainleri (157)

Pirin/marenostirin özellikle olgun nötrofillerin stoplazmalarında ve mikrotübülüslerde yerleşir ve bunların stabilizasyonunda ve iltihabın baskılanmasında (down-regülasyon) rol alır (155,156). Kolsisinin de etkisi mikrotübülüsler üzerinedir.

MEFV geninin tam olarak açıklanması sonucunda 1997 yılından itibaren hastalıkla ilişkili mutasyonlar açıklanmaya başlamıştır. Mutasyon analizlerinde klonlanan cDNA'da üç missense mutasyon (M680I; M694V; V726A) tanımlanmıştır. 1998'de bu üç mutasyona ek olarak, ekson 10'da tanımlanan mutasyonlar; 692'de delesyon, Lys695Arg, Ala744Ser, Arg761His, ekson 5'te Phe479Leu ve ekson 2'de Glu148Gln, Glu167Asp, Thr267Ile mutasyonları bildirilmiştir. Bugün 26 farklı mutasyon tanımlanmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. MEFV geninin yapısı ve yaygın olarak görülen mutasyonların gen üzerindeki dağılımı (157).

MEFV gen mutasyonu sonucu pirin/marenostrin normal kemotaktik faktör inhibitörü salgılayamaz ve C5a inhibitör seviyeleri düşer. C5a inhibitör eksik olduğu durumlarda ortama kemotaktik etki gösteren proinflamatuvar peptitler salınır ve inflamatuvar reaksiyonu başlatır. Pirinin antiinflamatuvar rolü CD2 bağlayan protein 1 (CD2BP1)' deki mutasyonların tanımlanması ve proteinin pirinle olan ilişkisi ile kanıtlanmıştır (158).

FMF ve Behçet hastalığının her ikisinde Akdeniz kökenli topluluklar olan Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında sık görülmesi, inflamatuvar hastalıklar olması, her iki hastalıkta görülen tekrarlayan oral aftlar, purpura, vaskülit, eritema nodozum, artralji, artrit, peritonit, plörit gibi benzer klinik bulguların olması, akut faz belirteçlerinin artmış olması gibi bulgularla birbirlerini taklit edebilmektedirler. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda bu iki hastalığın bazen aynı ailede hatta aynı kişide birlikte bulunabildiği gösterilmiştir (159,160).

Behçet hastalığı ile benzer epidemiyolojik ve klinik özelliklere sahip olan FMF ile ilişkilendirilen ve MHC dışı genler içerisinde yer alan MEFV genlerindeki çeşitli mutasyonlar Behçet hastalığı içinde bildirilmiştir. Hastaların en az bir bölümünde bu genlerdeki mutasyonların hastalığa yatkınlıkta, inflamatuvar süreçte ve hatta vasküler tutulum gibi şiddetli klinik görünümlerin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (13,14). Biz de sık görülen ve Behçet hastalığı ile ilişkisi öne sürülen E148Q, M694I, M680I, M694V, V726A mutasyonlarını çalışmayı uygun bulduk

III. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma kesitsel tipte olup Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Anabilim Dalı işbirliği ile yapılmıştır. Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışma hasta ve kontrol grubu olgularının her birine anlatılmış ve yazılı onayları alınmıştır.

3.1.Hasta seçimi

Çalışmaya kasım-haziran 2008 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran yeni tanı almış veya bölümce takip edilen Uluslararası Çalışma Grubunun tanı kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı alan, İç Batı Ege bölgesinde yaşayan, ailesinde ve kendinde FMF semptomları veya tanısı olmayan 23 erkek, 13 kadın toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak, Behçet hastalığı (oral aft, genital ülser, deri bulguları, üveit), FMF hastalığı (ataklarla seyreden karın ağrısı, ateş) ve semptomları olmayan, İç Batı Ege bölgesinde yaşayan yaş ve cinsiyetleri benzer 12 erkek, 8 kadın toplam 20 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol olgularının özgeçmişleri sorgulanarak tam fizik muayene ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, ilk tanı konulduğu zamanki bulguları, şikayet süreleri, çalışma anındaki bulguları ve tedavileri not edildi.

3.2.Kan örneklerinin toplanması ve hazırlanışı

Kan örnekleri çalışma ve kontrol grubu hastalarının kubital venlerinden 4 cc periferik venöz kan EDTA'lı tüplere alındı ve DNA izolasyon kiti (roche) kullanılarak üretici firmanın belirlediği prosedüre göre DNA'lar izole edildi. Analiz zamanına kadar örnekler -20 C° de muhafaza edildi.

3.3. Kullanılan cihazlar ve kimyasal maddeler

Kullanılan cihazlar

- Santrifüj (Biofuge pico)
- Vortex (Nüve NM 110)
- Isıtıcı (Nüve HP 221)
- Real Time PCR Cihazı (Stratagene MX 3000 P)

Kimyasal maddeler

- DNA İzolasyon Kiti (Roche)
- FMF Mutasyon Tarama Kiti (Dr. Zeydanlı)
- PCR Stripleri (Corning)

3.4. FMF Mutasyon Tarama

FMF mutasyonlarını taramak için Taqman Prob Yöntemi ile Real Time PCR uygulanmıştır. Real Time PCR nükleik asitlerin miktarlarının belirlenmesinde günümüzde kullanılan bir metottür. “Real-time PCR”da oluşan ürün miktarı reaksiyon boyunca oluşan ürün miktarıyla orantılı olarak artan floresan boya ve problemlerin verdiği sinyalin izlenmesiyle anlaşılır ve amplifikasyonun devir sayısı belirli miktardaki DNA moleküllerinin elde edilmesi açısından da gereklidir. TagMan probe yöntemi çoğaltılmak istenilen DNA’ya komplementer olan ve floresan işaretlenmiş tek zincirli bir prob içerir. Floresan işaretli probun 5’ ucunda “fluorophore” (6-karboksifloresin=6-FAM) ve 3’ ucunda “quencher” (6karboksitetrametil-rodamin=TAMRA) bulunur. 3’ uçtaki baskılayıcı TAMRA boyası 5’ uçtaki FAM boyasının sinyal oluşturmasını engellemektedir. Prob hedef DNA’ya bağlanma durumunda bile floresan sinyal ölçümü düşüktür. Çoğaltılma sırasında hedef nükleik asit dizisi üzerinde primerlerin bağlanma bölgeleri arasında “Taq Man”problar bağlanırlar. Primerlerin bağlanmasının ardından yeni zincir oluşmaya başlar. Probun bağlı olduğu bölgeye gelindiğinde Taq DNA polimeraz enzimi 5’→3 nükleaz aktivitesi ile FAM’ı probdan ayırır. Serbest hale geçen FAM sinyal oluşturur. DNA zincir sentezi uzamaya devam eder. Her bir döngüde ürün

çoğalımı arttıkça floresanda ona bağlı olarak artmaya devam eder. Yani çalışmamızdaki FMF mutasyon taramasında eğer kişide bakılan mutasyonlar yoksa mutant amplifikasyon miskinin olduğu kuyucuklarda PCR gerçekleşmeyeceğinden prob DNA' dan ayrılmaz ve ışına yapamaz. Dolayısıyla mutant kuyucuklarda ışına miktarına bağlı olarak oluşan pikler oluşmaz. Kişi bu mutasyonlardan biri veya birkaçı açısından heterozigot ise hem mutant hem normal kuyucukta pik izlenir. Eğer kişi homozigot ise sadece mutant kuyucukta pik izlenir. Bu şekilde çalışılan 5 mutasyon için kişinin genotiplemesi yapılmış olur.

3.5. PCR Mix Hazırlama

Çalışmaya başlamadan önce 12 sütun ve 8 satırdan oluşan çalışma kağıdına dikey olarak mutasyon sırası, yatay olarak hasta sırası belirlenerek çalışma planı hazırlanır ve stripler bu plandaki şekilde cihaza yerleştirilir. FMF mutasyon tarama kiti içerisinde her mutasyon bölgesi için hem normal hem de mutant amplifikasyon mix bulunmaktadır. Her bir kuyucuk için 20.5 µl amplifikasyon mix 0.3 µl taq DNA polimeraz ve 4.5 µl hasta DNA' sı gerektiğini düşünerek 0.7 µl'lik ependorf tüplere toplam 10 adet mix hazırlanır. Mixler her kuyucuğa 20.5 µl gelecek şekilde striplere bölünür ve üzerlerine 4.5 µl hasta DNA'sı eklenerek aşağıdaki PCR şartlarında real time cihazına yüklenir.

95 C°	5 dakika) 32 Döngü
95 C°	15 saniye	
62 C°	1 dakika	

Çalışma 1 saat 8 dakika sonra biter ve değerlendirme aşamasına geçilir.

3.6. Değerlendirme

Tüm hastaların taranan 5 mutasyon açısından piklerine bakılır. Eğer normal bölgede pik görülür fakat mutant bölgede görülmez ise hasta bu mutasyon açısından normal olarak, eğer her iki bölgede de pik görülür heterozigot mutant, sadece mutant bölgede pik görülürse homozigot mutant olarak değerlendirilir. Tüm mutasyonlar açısından bu değerlendirme yapılarak hastanın genotiplemesi yapılır.

3.7. İstatistiksel analiz

Elde edilen bulguların istatistik hesaplamaları, SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler "ortalama ± standart sapma" olarak ifade edildi ($X \pm SD$). Gruplarda Ki-kare testi uygulanarak istatistiksel ilişki belirlendi. İstatistik anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

IV. BULGULAR

4.1. Klinik bulgular

Çalışmaya 23 erkek (%57.5), 17 kadın (%42.5) toplam 40 Behçet hastası ve kontrol grubu olarak 12'si erkek (%60), 8'i kadın (%40) toplam 20 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubu sayısının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta grubu		Kontrol grubu		p^*
	n	%	n	%	
Erkek	23	57.5	12	60.0	> 0.05
Kadın	17	42.5	8	40.0	
Toplam	35	58.3	25	41.7	

p^* : Ki-kare testi

Hasta grubunun yaş aralığı 14 ile 53 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 36.85 (SS: 9.97) idi. Kontrol grubunun yaş aralığı ise 19-61 ve yaş ortalaması 36.20 (SS: 13.38) idi. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları

Yaş	Gruplar	n	Ortalama Standart sapma	p^*
	Hasta grubu	40	36.85 ± 9.968	P > 0.05
Kontrol grubu	20	36.20 ± 13.383		

p^* : t testi

Hasta grubu klinik özellikleri açısından değerlendirildiğinde ilk tanı yaşı erkeklerde ortalama 26.65 yıl (min 15, mak 54 yaş), kadınlarda ortalama 23.82 yıl (min 8, mak 41 yaş) idi. Her iki cins arasında tanı yaşı açısından fark yoktu ($p > 0.05$).

Hastalarda en sık başlangıç semptomu oral aft idi (% 100). En çok minör aftöz lezyonlar görüldü (20 hasta %50). 16 hastada (%40) majör aftöz lezyonlar, 4 hastada (%10) hem major hemde minör aftöz lezyonlar görüldü. En küçük oral aft başlangıç yaşı 5 hastada (%12.5) 16 yaş ve öncesinde, 35 hastada (%87.5) 16 yaş sonrasında başlamıştı. Hastaların 23'ünde (%57.5) oral aftöz lezyonlar ayda en az bir kez tekrarlarlarken 17 hastada (%40) ise tekrar aralığı bir aydan uzundu. Hastaların 16'sında (%40) oral aftlar 7 günden önce iyileşirken 24'ünde (%60) iyileşme süresi 7 günden uzundu. Çalışmamızda Uluslararası Çalışma Grubu kriterleri kullanıldığı için tüm Behçet tanısı alan hastalarda oral aft mevcuttu (Tablo 6).

Tablo 6. Behçet hastalarında oral aft lezyonlarının özellikleri

Oral Aft		Erkek		Kadın		Toplam		p*
		n	%	n	%	n	%	
Tipi	Minör	9	39.1	11	64.7	20	50.0	> 0.05
	Majör	12	52.2	4	23.5	16	40.0	
	Min+maj	2	8.7	2	11.8	4	10.0	
Başlangıç yaşı	16 yaş ↓	1	4.3	3	17.6	4	20.0	> 0.05
	16 yaş ve ↑	22	95.7	14	82.4	36	90.0	
Tekrar süresi	1 ay ve ↓	11	47.8	12	70.6	23	57.5	> 0.05
	1 ay ve ↑	12	42.2	5	29.4	17	42.5	
İyileşme süresi	7 gün ve ↓	8	34.8	8	47.1	16	40.0	> 0.05
	8 gün ve ↑	15	65.2	9	42.9	24	60.0	

p*: Ki-kare testi

Oral aftan sonra hasta grubunda en sık görülen klinik bulgulardan diğer biri cilt belirtileri idi (%90). Bunlardan 25 hastada (%62.5) papülopüstüler lezyon, 7 hastada (%17.5) eritema nodozum, 4 hastada (%10.0) hem papülopüstüler lezyon hem de eritema nodozum şeklinde görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Behçet hastalarında deri belirtileri

Deri belirtileri	Erkek		Kadın		Toplam		p*
	n	%	n	%	n	%	
Papülopüstüler	14	60.9	11	64.7	25	62.5	> 0.05
Eritema nodozum	3	13.0	4	24.5	7	17.5	
PP + EN	3	13.0	1	5.9	4	10.0	
Deri belirtisi yok	3	13.0	1	5.9	4	10.0	

p*: Ki-kare testi

Üçüncü sıklıkta görülen klinik bulgu 34 hasta ile (%85) genital ülserdi. Hastaların 19'u erkek (%82.6), 15'i kadındı (%88). Hastalar genital ülser sayıları açısından değerlendirildiğinde genital ülseri olan hastaların 9'unda (%26.5) bir tane, 18' inde (%53) bir-üç tane, 7'sinde (%20.5) dört ve üzeri ülseri vardı. Genital ülserlerin çapı 14 hastada (% 38.8) 1 cm, 13 hastada (%36.11) 1 cm' den küçük, 7 hastada (%19.4) 1 cm'den büyüktü. Ülser sıklığı, ülser çapları açısından fark saptanmadı. Bir santimetreden büyük ülser çapı genital ülserli erkeklerde % 5 iken kadınlarda % 40 oranında idi. Genital ülser iyileşme süreleri tüm genital ülserli hastaların 6'sında (%17.6) 7 gün, 15'inde (%44.1) 7-14 gün, 13'ünde (%38.2) 15-21 gün idi. Kadınlarda iyileşme süreleri daha uzundu. Genital ülser yerleşim yeri, erkeklerde %89.5 oranında skrotumda, %10.5 oranında peniste gözlendi. Kadınlarda en sık %80 oranında labiumlarda görülürken, vulvada %13.3, vajinada ise %6.6 oranında gözlendi. Genital ülsere bağlı skatris gelişimi 34 genital ülserli hastanın 20'sinde (%58.8) gözlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Behçet hastalarında genital ülser klinik özellikleri

Genital ülser		Erkek		Kadın		Toplam		p*
		n	%	n	%	n	%	
GÜ tutulumu	Var	19	82.6	15	88.0	34	85.0	> 0.05
	Yok	4	17.4	2	12.0	6	15.0	
GÜ sayısı	1 tane	5	26.3	4	26.6	9	26.5	> 0.05
	1-3 tane	10	52.6	8	53.3	18	52.9	
	4 ve ↑	4	21.1	3	20.1	7	20.1	
GÜ büyüklüğü	1 cm ↓	9	47.4	4	26.7	13	38.2	> 0.05
	1 cm	9	47.4	5	33.3	14	41.2	
	1 cm ↑	1	5.3	6	40.0	7	20.6	
İyileşme süresi gün	7 gün	4	21.1	2	13.3	6	17.6	> 0.05
	7-14 gün	10	52.6	5	33.3	15	44.1	
	15-21 gün	5	26.3	8	53.3	13	38.2	
Skatris	Var	12	63.2	8	53.3	20	58.8	> 0.05
	Yok	7	36.8	7	46.7	14	41.2	

p*: Ki-kare testi

Eklem tutulumu 29 Behçet hastasında (%72.5) görülürken, artrit 14 hastada (%35) gözlemlendi. Artrit 6 hastada monoartiküler (%42.9), 6 hastada oligoartiküler (%42.9), artrit 2 hastada poliartiküler (%14.2) tipte idi.

Göz tutulumu 9'u erkek ve 4'ü kadın olmak üzere toplam 13 hastada görüldü (%32.5). Tromboflebit 5 erkek hastada (%12.5), derin ven trombozu ise 2 erkek hastada gözlemlendi (%5). Her iki bulgu kadınlarda görülmedi. Paterji testi yapılan 23 erkek hastanın 13'ünde (%56.5), 17 kadın hastanın 9'unda (%52.9) toplam 22 hastada (%55) pozitif olarak değerlendirildi.

Behçet hastalığı aile hikayesi 5'i erkek (%21.7), 4'ü kadın (%23.5) toplam 9 hastada (%22.5) vardı. Aile hikayesi olan erkek hastaların 2'sinde birinci dereceden, 3'ünde ikinci dereceden akrabalık vardı. Kadın hastaların ise 4'ünde birinci dereceden akrabalıkları vardı.

4.2. Labaratuvar bulguları

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında MEFV gen mutasyonları sıklığı açısından araştırıldı.

E148Q geni 4 hastada (%10) heterozigot olarak görülürken, kontrol grubunda 1 hastada (%5) homozigot, 2 hastada (%10) heterozigot olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubu E148Q gen mutasyonu analizi

E148Q gen mutasyonu	Hasta grubu		Kontrol grubu		Toplam		p^*
	n	%	n	%	n	%	
Homozigot	0	0.0	1	5.0	1	1.7	> 0.05
Heterozigot	4	10.0	2	10.0	6	10.0	
Mutasyon yok	36	90.0	17	85.0	53	88.3	
Toplam	40	100.0	20	100.0	60	100.0	

p^* : Ki-kare testi

M694I geni her iki grupta da gözlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubu M694I gen mutasyonu analizi

M694I gen mutasyonu	Hasta grubu		Kontrol grubu		Toplam		p^*
	n	%	n	%	n	%	
heterozigot	0	0.0	0	0.0	0	0.0	> 0.05
Mutasyon yok	40	100.0	20	100.0	60	0.0	
Toplam	40	100.0	20	100.0	60	100.0	

p^* : Ki-kare testi

M680I geni 2 hastada (%5) heterozigot olarak görülürken, kontrol grubunda 1 hastada (%5) heterozigot olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubu M680I gen mutasyonu analizi

M680I gen mutasyonu	Hasta grubu		Kontrol grubu		Toplam		p^*
	n	%	n	%	n	%	
Heterozigot	2	5.0	1	5.0	3	5.0	> 0.05
Mutasyon yok	38	95.0	19	95.0	57	95.0	
Toplam	40	100.0	20	100.0	60	100.0	

p^* : Ki-kare testi

M694V geni 8 hastada (%20) heterozigot olarak görülürken, kontrol grubunda 1 hastada (%5) heterozigot olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubu M694V gen mutasyonu analizi

M694V gen mutasyonu	Hasta grubu		Kontrol grubu		Toplam		p^*
	n	%	n	%	n	%	
Heterozigot	8	20.0	1	5.0	9	15.0	> 0.05
Mutasyon yok	32	80.0	19	95.0	51	85.0	
Toplam	40	100.0	20	100.0	60	100.0	

p^* : Ki-kare testi

V726A geni hasta grubunda 2 hastada (%5) heterozigot olarak görüldü, kontrol grubunda ise gözlenmedi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubu V726A gen mutasyonu analizi

V726A gen mutasyonu	Hasta grubu		Kontrol grubu		Toplam		<i>p</i> *
	n	%	n	%	n	%	
Heterezigot	2	5.0	0	0.0	2	3.3	> 0.05
Mutasyon yok	38	95.0	20	100.0	60	96.7	
Toplam	40	100.0	20	100.0	60	100.0	

p*: Ki-kare testi

Genel olarak MEFV gen mutasyonları hastaların %35'inde, kontrol grubunun ise %25'inde bir veya iki mutasyon olarak gözlemlendi. İstatistiksel fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubu MEFV gen mutasyonları analizi

MEFV gen Mutasyon	Hasta grubu		Kontrol grubu		Toplam		<i>p</i> *
	n	%	n	%	n	%	
Var	14	35.0	5	25.0	19	31.7	> 0.05
Yok	26	65.0	15	75.0	41	68.3	
Toplam	40	100.0	20	100.0	60	100.0	

p*: Ki-kare testi

Behçet hastalarında klinik bulguların MEFV gen mutasyonları ile ilişkisi araştırıldı. E148Q, M680I, M694V ve V726A mutasyonu saptanan hastalarla normal genotipik özellik taşıyan hastalar arasında oral aft, genital ülser varlığı, deri tutulumu, göz tutulumu, artrit, tromboflebit varlığı, derin ven trombozu varlığı, paterji testi pozitifliği, aile hikayesi ve yakınlığı karşılaştırıldı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Behçet hastalarında klinik bulguların MEFV gen mutasyonları ile ilişkisi

	E148Q		M680I		M694V		V726A	
	<i>%</i>	<i>p*</i>	<i>%</i>	<i>p*</i>	<i>%</i>	<i>p*</i>	<i>%</i>	<i>p*</i>
Oral aft	100	>0.05	100	>0.05	100	>0.05	100	>0.05
Genital ülser	100	>0.05	100	>0.05	87.5	>0.05	100	>0.05
Deri tutulumu	100	>0.05	100	>0.05	87.5	>0.05	100	>0.05
Göz tutulumu	50	>0.05	0	>0.05	37.5	>0.05	0	>0.05
Artrit	25	>0.05	50	>0.05	37.5	>0.05	50	>0.05
Tromboflebit	0	>0.05	50	>0.05	12.5	>0.05	0	>0.05
Derin ven trom	0	>0.05	0	>0.05	0	>0.05	0	>0.05
Paterji pozitif	75	>0.05	50	>0.05	75	>0.05	50	>0.05
Aile hikayesi	0	>0.05	50	>0.05	25	>0.05	50	>0.05
Aile yakın. I,II°	0	>0.05	50	>0.05	25	>0.05	50	>0.05

p*: Ki-kare testi

IV. TARTIŞMA

Behçet hastalığı, deri, mukoza, göz, eklem, damar ve santral sinir sistemi tutulumları ile seyredabilen sistemik bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, infeksiyöz ajanlar, damar endotel patolojileri, immünolojik ve çevresel faktörler, hormonlar, pıhtılaşma faktörleri, genetik faktörler gibi birçok neden suçlanmıştır. Hakim olan görüş uygun genetik zeminde, bu faktörlerden bazılarının bir araya gelmesi ile hastalığın oluşumudur. Ailesel vakaların olması, belirli toplumlarda daha sık görülmesi HLA-B51 ve MICA gibi MHC genleriyle ilişkilerin gösterilmesi genetik faktörlerin hastalığın oluşumunda önemli olduğunu göstermektedir.

FMF hastalığı, seröz membranları ve eklemleri tutan, rekurrenslerle seyreden, zaman zaman da deri bulgularına yol açan bir hastalıktır. Akdeniz Bölgesi ülkeleri, Askenazi Yahudileri gibi, Behçet hastalığının da sık görüldüğü toplumlarda görülür (22). Klinik olarak karıştırılan vakalarda seyrek değildir. Bu nedenle bazı otörler son yıllarda bu iki hastalığın otoinflamatuvar kavramı altında toplanmasını önermişlerdir. Otoinflamatuvar hastalıklar periyodik ateş ve inflamasyon atakları ile giden kalıtsal hastalıklardır. Görünür bir neden olmadan artmış, düzensiz tekrarlayan inflamasyon atakları vardır. Hastalığa neden olan otoantikor veya otoreaktif T hücrelerinin gösterilememiş olması ile otoimmün hastalıklardan ayrılır. Tekrarlayan ataklarda ateş ve belirli lokalizasyonlarda kendiliğinden düzelen inflamasyon görülür. Monogenik hastalıklardır ve belirli etnik gruplarda daha fazla görülürler. Bu ilişki nedeniyle son yıllarda Behçet hastalarında FMF ile ilişkili MHC dışı MEFV geni ile ilgili çalışmalar yapılmış ve bazı yazarlar ilişkiyi destekleyen sonuçlar bildirmişlerdir. Hatta bazıları, bazı klinik bulguların gelişiminde E148Q, M694I, M680I, M694V, V726A gibi MEFV geni mutasyonlarının risk oluşturabileceğini ileri sürmüşlerdir (13,14).

Bu bulgulardan yola çıkarak bazı araştırmacılar her iki hastalığın aynı genetik zeminden kaynaklanmış olabileceği tezi ile, Behçet hastalarında FMF hastalarındaki rolü ıspatlanmış olan MEFV genini araştırdılar. Değişik popülasyonlarda yapılan bu araştırmaların çoğunda Behçet hastalığı ile MEFV geni arasında bir ilişki olduğu rapor edildi. Biz de ülkemiz için Behçet hastalığı görülme sıklığı açısından, bugüne kadar üzerinde çok durulmayan bir popülasyon içeren İç-Batı Ege Bölgesindeki Behçet hastalarında FMF geni ilişkisini araştırmayı hedefledik. Bu bölge FMF hastalığı görülme açısından da riskli olmayan bir popülasyondan oluşmaktadır. Böylelikle her iki hastalık için, benzer risk gösteren toplumlarda, aynı genin tesadüfen birlikte bulunma ihtimalinin dışlanması amaçlandı.

Behçet hastalığının, cinsiyete göre görülme sıklığı ile farklı oranlar bildirilmiştir. Akdeniz ülkelerinde, erkeklerde kadınlardan daha sık görülürken, Almanya, Çin, Kore, Japonya gibi ülkelerde her iki cins arasında benzer oranlar rapor edilmiştir (161,162). Ülkemizde ise yapılan bir çok çalışmada erkek ve bayan hasta oranlarının birbirine çok yakın olduğu tespit edilmiştir (87,163). Bölgemizde takip ettiğimiz 40 Behçet hastasında 23'ü erkek (%57.5) 17'si (42.5) kadındı. Hasta grubumuzda erkeklerde nisbeten daha fazla görülmekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.853). Bu bulgu İspanya ve Türkiye'de yapılan çalışmalar ile uyumlu (163,164), Suudi Arabistan'da (161) yapılan çalışma ile uyumlu değildi. Çalışmalar arasındaki bu fark çalışmaya alınan hasta sayısının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Erkek hastaların daha ağır seyretmesi nedeniyle hastaneye başvurusunun daha çok olması veya sosyal nedenlerden dolayı kadın hastaların hastaneye başvurmada zorlanmaları hastane bazlı çalışmalarda erkek hasta sıklığının tarama bazlı çalışmalardan daha çok olmasını açıklayabilir.

Türk hastalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 25,6 (163) iken Almanya'da 26 (31), Japonya'da ise 35.7 olarak bildirilmektedir (31). İtalya'da 137 hastalık bir çalışmada ortalama hastalık başlangıç yaşı 29,6 +/- 12,2 olarak tespit edilmiştir (165). Bizim bölgemizde Behçet hastalığı tanısını, erkek hastalar ortalama 26,6 yaşında

kadın hastalar ise ortalama 23,8 yaşında almışlardı. Ortalama başlangıç yaşı ise 25,4 idi. Bu sonuçlar ile Akdeniz ülkelerinde başlangıç yaşı benzer oranlarda iken Uzakdoğu ülkelerinde hastalık daha ileri yaşlarda başladığı söylenebilir.

Behçet hastalarının %1-2 oranını çocuklar oluşturmaktadır (40). Bunun yanı sıra bazı araştırmacılar bu oranın %5.7 ile %7.6 arasında değiştiğini belirtmişlerdir (41,42). Sarıca ve ark. değerlendirdikleri 1784 Behçet hastasında 95 (%18.7) Juvenil Behçetli olgu bildirmişlerdir (42). Karıncaoğlu ve ark.'nın çok merkezli araştırmasında 619 Behçet hastasında 83 (%7.45) Juvenil Behçet bildirilmiştir (166). Bizim çalışma bölgemizde 40 hastanın 5'inde (%12.5) Juvenil Behçet hastalığı tanımladık. Bu bulgu Karıncaoğlu ve ark.'nın çalışmasına göre yüksek, Sarıca ve ark.'nın çalışmasına göre az idi. Bu oranlar çalışmalara alınan örneklem sayıları ve çalışmaların yapıldığı bölge farklarından kaynaklanıyor olabilir.

Oral ülserler en çok görülen başlangıç bulgusu olmakla birlikte hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Uluslararası Çalışma Grubu'na göre Behçet hastalığı tanısı koymak için, bir yıl içinde en az üç kez oral aft tekrarı zorunludur (45,97). Çalışmamızda Behçet hastalığı tanısı için Uluslararası tanı kriterleri kullandığımız için tüm hastalarda oral ülser mevcuttu (%100). Minör ülserler hastalığın seyrinde en sık görülen oral ülser tipidir. Bizim çalışmamızda da hastaların %50'sinde minör ülser görülürken %40 major ülser, %10'unda hem major hem minör ülser görüldü. Gürler ve arkadaşları, Ankara ve çevresinde 2147 behçet hastasında yaptıkları çalışmalarında minör ve major ülser oranlarını, %99.1 ve %55,8 olarak tespit etmişlerdir (163). İyileşme süresi minör ülserlerde 1-2 hafta, major ülserlerde 2-6 hafta arasında değişmektedir. Bizim hastalarımızda oral ülser iyileşme süreleri hastaların %40'ında bir hafta, %60'ında bir haftadan uzundu. Önceki çalışmalarda oral aft tipleri ve oral ülser iyileşme süreleri değerlendirilmediği için bir karşılaştırma yapamadık.

Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış orijinal üç semptomdan birisi olan genital ülserler hastaların %57-93'ünde gözlenir (167). Alpsy ve arkadaşları 661 hastalık çalışmalarında genital ülserasyon oranını %85.3 (81), Gürler ve arkadaşları 2147 hastadan oluşan çalışmalarında %88.2 (163), Azizlerli ve arkadaşları İstanbul'da 23986 hastalık çalışmalarında %70.2 (29), Tursen ve arkadaşları toplam 2313 hastada erkek ve kadınlarda %85.6 ve %91 olarak tespit etmişlerdir (87). Suudi Arabistan (161), İtalya (165), Ürdün (168), Almanya (162), İspanya'da (164) yapılan çalışmalarda genital ülser bulunma oranları %87, %62.8, %65, %75, %83 olarak tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda genital ülser görülme oranını %85 olarak belirledik. Bu bulgu Türkiye, Suudi Arabistan, İspanya ve Almanya gibi ülkelerde yapılan diğer çalışmalardaki genital ülser oranlarına benzerdi, ancak İtalya ve Ürdün'de yapılan çalışmalardaki oranlardan yüksekti. Bu bulgulara göre toplumsal ve bölgesel farklılıklar genital ülser sıklığı ve özelliklerinde etkileyici faktör olabilir. Kadınlarda genital ülserasyonlar erkeklerden daha büyük çaplı olabilir (2,84). Bizim çalışmamızda genital ülserli kadınların %73.3'ünde 1 cm'den büyük, erkeklerin ise %53'ünde 1 cm'den büyük ülserleri vardı. Kadınlardaki ülser çapları erkeklerden büyük olmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.088$). Erkeklerde en sık gözlenen lokalizasyon %90 skrotum iken bayanlarda en sık labiumlarda yerleşir (169). Bizim çalışma hastalarımızda genital ülser erkeklerde %89.5 oranında skrotumda, %10.5 oranında peniste gözlemlendi. Kadınlarda en sık %80 oranında labiumlarda görülürken, vulvada %13.3, vajinada ise %6.6 oranında gözlemlendi. Gürler ve arkadaşları erkeklerde genital ülser yerleşimini, %93.8 skrotum, %29.7 penis olarak, kadınlarda %83.6 labium majus, %39 labium minus olarak tespit etmişlerdir (163). Genital ülserasyonlar 10-30 günde genellikle sikatris bırakarak iyileşirler (2,84). Bizim hastalarımızda genital ülser iyileşme süreleri kadınlarda daha uzun süreli olmak üzere 7-21 gün arasında değişiyordu ve %58.8 sikatris bırakarak iyileşmekteydi ($p=0.414$). Mat ve arkadaşları genital ülserasyonu olan 102 olgunun izleminde yaklaşık üçte iki hastada genital ülserasyon sonrası ülserasyon çapı ile orantılı sikatris oluşumunu gözlemlenmiştir. Bu oranlarda bizim hastalarımızdaki oranlarla benzerlik göstermektedir (170).

Göz, Behçet hastalığı sürecinde en sık tutulan organdır. Alpsoy ve ark. 661 behçet olgusunda oküler tutulum oranını %29.2 olarak bildirmişlerdir (81). Azizlerli ve arkadaşları İstanbul'da 23986 hastalık tarama bazlı çalışmalarında oküler tutulumu %27.7 olarak tespit etmişlerdir (29). Türsen ve arkadaşlarının çalışmalarında ise oküler tutulum oranı erkek ve kadın hastalarda %38.1, %19.8'dir (87). Ürdün'de (168), Almanya'da (162), İspanya'da (164) yapılan çalışmalarda oküler tutulum %65, %59, %54 olarak tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda göz tutulum sıklığını %32.5 olarak belirledik. Bu oranlar ülkemizde yapılan çalışmalarla nispeten benzerlik göstermekle birlikte diğer ülkelerdeki oranlardan belirgin olarak azdı. Bu oranlar toplumsal ve bölgesel farklılıklar sonucunda oluşmuş olabilir.

Behçet hastalığının deri belirtileri, hastalığın tanısında son derece önemlidir ve çeşitlilik gösterir. Bunlar arasında eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir. Klinikte papülopüstüler lezyonlar en sık gözlenen deri belirtisi olup olguların %65-96'nında bulunduğu bildirilmiştir (89,90). Alpsoy ve ark. 661 behçet olgusunda papülopüstüler lezyon oranını %55.4, eritema nodozum oranını %44.7 olarak tespit etmişlerdir (81). Gürler ve arkadaşları, papülopüstüler lezyon oranını %54.2, eritema nodozum oranını %47.6 olarak tespit etmişlerdir (163). Türsen ve arkadaşları ise papülopüstüler lezyon oranını erkek ve kadınlarda %59.5, %48.3 ve eritema nodozum oranını %45.5, %49.8 olarak tespit etmişlerdir (87). Bizim çalışmamızda da papülopüstüler lezyonlar, hastaların %80.2'sinde tespit edildi. Kadınlarda daha sık gözlenen eritema nodozumun değişik çalışmalarda hastaların %15-78'inde bulunduğu bildirilmiştir (167). Hastalarımızda eritema nodozum kadınlarda daha sık ve hastaların %30.5'inde mevcuttu. Çalışmamızdaki oranlar papülopüstüler lezyon sıklığı açısından benzer olmakla birlikte eritema nodozum sıklığı açısından azdı.

Eklemler çoğu sistemik hastalıkta olduğu gibi Behçet hastalığında da hedef organlardan birisidir. Artrit sıklığı %40-70 oranında bildirilmiştir (100,101). Azizlerli ve arkadaşları, İstanbul'da yaptıkları tarama bazlı çalışmada artrit sıklığını %28.7 olarak tespit etmişlerdir (29). Bizim çalışmamızda artrit %35 oranında gözlemlendi. Bu oran diğer çalışmalara göre nispeten düşük olmakla birlikte, Azizlerli ve arkadaşlarının oranlarına göre yüksekti. Bu farklarda hastane bazlı çalışmalarda artriti olan hastaların hastaneye daha fazla başvurmaları nedeniyle, tarama bazlı çalışmalardan daha yüksek çıkışı etkili olabilir. Eklem tutulumu sıklıkla monoartiküler veya oligoartiküler tipdedir (100,101). Çalışmamızda monoartiküler tip %42.9, oligoartiküler tip %42.9, poliartiküler tip %14.2 olarak tespit edildi. Bu oranlarda diğer çalışmalardaki oranlara benzerdi.

Vasküler komplikasyonlar içinde tromboflebit en sık tutulum şeklidir ve erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenir (171). Hastaların %10-37'sinde izlenir ve yüzeysel venlerde daha sık olmak üzere derin venlerde de oluşabilir (172). Azizlerli ve arkadaşları (29) yaptıkları çalışmada tromboflebit oranını %4.9, Türsen ve arkadaşları (87) erkek hastalarda %17.5, kadın hastalarda %2.1 olarak tespit etmişlerdir. Sarıca, Küçüköğlü ve arkadaşlarının 2319 Behçet hastası arasından seçtikleri 332 (%14.3) vasküler tutulumlu hastanın %53.3'ünde tromboflebit, %29.8'inde derin ven trombozu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada erkek/kadın tutulum oranı 5.26/1 olarak belirtilmiştir (173). Ürdün'de (168) 20 hastada yapılan bir çalışmada vasküler tutulum oranı %20 olarak rapor edilmiştir. Biz çalışmamızda hastaların %12.5'inde yüzeysel tromboflebit, %5'inde derin ven trombozu olmak üzere toplam %17.5 hastada vasküler komplikasyon gözledik. Vasküler komplikasyon görülen hastalarımızın tümü erkekti. Bu sonuçlara göre çalışmamızdaki vasküler tutulum oranları ve erkek hastalarda daha fazla görülmesi açısından diğer çalışmalardaki bulgularla benzerdi.

Paterji testinin pozitiflik oranları %6-71 arasında değişmektedir (2). Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde yüksek pozitifite, Uzak Doğu ülkelerinde göreceli olarak

düşük pozitifite, Batı ülkelerinde ise oldukça düşük pozitifite oranları bildirilmektedir (93). Ülkemizde Azizlerli ve arkadaşları (29) tarafından yapılan çalışmada %69.3, İdil, Gürler ve arkadaşları (28) tarafından yapılan çalışmada %81.2 olarak tespit edilmiştir. Tunus'ta 519 hastada yapılan çalışmada ise %51 olarak tespit edilmiştir (174). Biz çalışmamızda paterji pozitiflik oranını %55 olarak tespit ettik. Bu oran Azizlerli ve arkadaşlarının çalışmasından daha az iken diğer çalışmalarla benzerdi. Bu sonuç Azizlerli ve arkadaşlarının çalışmasındaki örneklem sayısının fazla olmasının bir sonucu olabilir.

Behçet hastalarında ailevi vakaların gözlenmesi hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin katkısının en önemli göstergesidir (76,175,176). Familial özellik en çok juvenil Behçet hastalığında görülür (177). Behçet hastalığına yakalanma riskini HLA- B51 antijeninin artırdığı, bu geni taşımanın Behçet hastalığı açısından relatif riskinin Türkiye'de %13.3 olduğu gösterilmiştir (178). HLA-B51 pozitifliği, Türk ve Japon Behçet hastalarında sık görülmesine karşın, İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir. Buna karşın İngiliz ve Amerikan hastalarda HLA-A28 ve HLA-B12 anlamlı derecede artmış olarak bildirilmiştir (179). HLA-B51'in Behçet hastalığının görüldüğü toplumlarda genel prevalansı %10-20 arasındadır. Bu oran HLA B51'in tek başına patogenezi açıklayamayacağı, patogeneizde çevresel faktörlerin ya da başka genlerinde rolü olabileceği düşünülmektedir. HLA B51'in değişik alelleri, TNF, MIC, CTLA-4, VEGF, ICAM-1, eNOS genleri ile ilgili polimorfizmler hastalığın genetik zeminini destekleyen bulgulardır. Son yıllarda Behçet hastalığı ve FMF'in klinik ve epidemiyolojik benzer özellikler göstermesi bazı yazarların "otoinflamatuvar hastalık" kavramını ortaya atmalarına neden olmuştur. Bunun sonucunda bazı araştırmacılar iki hastalığın ortak genetik zeminde değişik tetikleyici faktörlerle ortaya çıkmış olabileceği ihtimalinden hareketle, Behçet hastalarında FMF ile ilgili bir gen olan MEFV' nin sıklığını çalışmışlardır.

İmirzalıoğlu ve ark.(13) 42 Behçet hastası ile 66 sağlıklı bireyin MEFV gen mutasyonlarını incelemiştir. Çalışma sonucunda 15 (2 bayan ve 12 erkek) hastada

(%36) ve 7 kontrol grubu üyesinde (2 bayan ve 5 erkek) (%11) MEFV gen mutasyonları saptamış ve hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki MEFV geni için mutasyon sıklığını (frekansı) istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır (p=0.0034). Rabinovich ve ark (180). 54 İsrail’li Behçet hastasında MEFV mutasyonlarının (M694V, V726A, E148Q) oranı ve klinik korelasyonu üzerine çalışmışlardır. Hastaların 24’ünün (%44.4) bir veya iki heterozigot gen mutasyonu taşıdığını ve bu frekansın etnik olarak eşlenen sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Atagündüz ve ark. (14) 57 behçet hastası ve 186 kontrol vakası ile yaptıkları çalışmada Behçet hastalarının 15’inde (%26) kontrol grubuna (%9.1) göre MEFV gen mutasyonlarını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Isabella Touitou (181) Fransa’da 15’i Türk, Arap ve Yahudi, 23’ü Fransız ve İtalyan toplam 38 Behçet hastasının 11’inde MEFV gen mutasyonu saptamışlardır (%28.9). Akbolat ve ark.(182) kontrol grubu oluşturmadan yaptıkları bir çalışmada 19 amiloidoz ile ilişkili Behçet hastasının 6’sında (%32) MEFV mutasyonu gözlemlemişler ve bu mutasyon oranının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirterek, kontrol grubunun olmamasının sonuçta etkili olmayacağı düşüncesini ileri sürmüşlerdir. Son olarak 2008’de Ayesh ve ark. (183) Kudüs ve Batı Şeria’da yaşayan 42 Filistin’li Behçet hastasında 9 farklı MEFV gen mutasyonunu değerlendirmişler ve hastaların %40.5’inde tespit etmişlerdir. Bununla birlikte Espinoza ve ark.(184) tarafından 50 İspanyol Behçet hastası ile 100 kontrol grubu arasında MEFV mutasyonları incelenmiş, hasta grubunun %2’sinde, kontrol grubunun ise %5’inde tespit edilmiş ve İspanyol hastalarda FMF’in Behçet hastalığı ile ilişkisi olmadığı sonucuna ulaşmışlardır. Dursun ve ark. (185) Zonguldak bölgesinde 54 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada MEFV gen mutasyonu saptamadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada biz İç Batı Ege bölgesinde yaşayan 40 Behçet hastasının 14’ünde (%35), 20 kontrol grubunda ise 20 hastanın 5’inde (%25) bir veya iki MEFV gen mutasyonu saptadık. Bu oran İmirzalıoğlu, Rabinovich, Atagündüz, Ayesh ve ark.’nın bildirdiği oranlara benzemekle beraber çalışmamızda kontrol grubumuzda, diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda mutasyon mevcuttu. Bu nedenle diğer çalışmalarda, MEFV gen mutasyonları, kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık

gösterirken, bizimkinde anlamlı bir fark yoktu ($p=0.432$). Bu sonuç kontrol grubu sayımızın az olması veya bölgesel farklılıklar ile açıklanabilir. FMF ve Behçet hastalığının sık görüldüğü Türk, Musevi ve Arap toplumlarında MEFV gen mutasyonlarının oranı yüksek gözlenmektedir. FMF hastalığında taşıyıcılık oranı; Türklerde %20, Ermenilerde %37, Aşkenaz Yahudilerinde %21, Irak Yahudilerinde %39'dur (186,187). Taşıyıcılık oranı, hastalığın görüldüğü bütün toplumlarda yüksektir. Mutant FMF allelleri taşıyan heterozigot bireylerin, artan inflamatuvar durum sayesinde, Akdeniz havzasında hastalığın ortaya çıktığı dönemde etkin olan bazı patojenlerden korunmada yaşam avantajı sağladığı düşünülmektedir (188). Türkiye'de FMF hastalarında yapılan araştırmalarda hastaların büyük bir çoğunluğunda (%65-75) bu mutasyonlar gözlenmiştir. Kontrol grubumuzdaki %25'lik MEFV gen mutasyon sıklığı diğer kontrol grupları oranlarına nazaran yüksek değerlerdeydi. Bölgemizde MEFV gen taşıyıcılık oranı FMF hastalığı taşıyıcılık oranlarıyla benzerlik göstermiştir. Bu nedenle biz Behçet hastalarındaki MEFV gen mutasyon sıklığında, anlamlı ilişki saptanan diğer çalışmalara göre istatistiksel fark gözlemleyemediğimizi düşünmekteyiz. Bu nedenle, FMF taşıyıcılığı oranları yüksek olan toplumlardaki Behçet hastalarında mutasyon oranlarının yüksek saptanması tesadüfi bir bulgu olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda kontrol grubunda Türkiye toplumunda bildirilen %20 oranına benzer şekilde %25 bir mutasyon saptadık. İmirzalıoğlu ve ark. çalışmasında kontrol grubunda düşük oranda mutasyon saptanması, örneklemin daha sınırlı olmasından kaynaklanabilir (13).

Bizim çalışmamızda E148Q gen mutasyonu 4 hastada (%10) heterozigot olarak görülürken, kontrol grubunda biri homozigot, ikisi heterozigot olmak üzere toplam 3 sağlıklı bireyde (%15) belirlendi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.361$). İlk defa Touitou ve arkadaşları (181), E148Q gen mutasyonunu tüm etnik gruplarda FMF hastalarında %14.9, Behçet hastalarında ise %5.2 kontrol grubunda da %2.2 olarak tespit etmişlerdir. Fakat her üç grup arasında istatistiksel fark bulamamışlardır. Buna karşılık E148Q prevalansını etnik köken olarak Türk, Arap ve Nonaşkenazi Yahudilerinden oluşan hastaları ayrı bir grup olarak

değerlendirdiklerinde sonuçları, Behçet hastalarında % 10, FMF hastalarında %9 (p= NS) olarak gözlemlerken, İtalyan ve Fransızlardan oluşan grupta ise Behçet hastalarında %2.2, FMF hastalarında %18.8 gözlemlemiştirlerdir (p<0.005). Behçet hastalarında E148Q mutasyon sıklığının fazla olmasının, FMF'den yaygın olarak etkilenen etnik gruplara (Türk, Arap ve Nonaşkenazi Yahudileri) bağlı olabileceği gibi gerçekten de Behçet hastalığı ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. İmirzalıoğlu ve arkadaşları (13) E148Q gen mutasyonunu 42 Behçet hastasının 5'inde (%12), 66 kontrol grubu vakasının ise 1'inde (%2) tespit etmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Ayesh ve arkadaşları (183), E148Q gen mutasyonunu Filistinli Behçet hastalarında çalışılan MEFV gen mutasyonları içinde en sık görülen mutasyon olarak tespit etmişlerdir (%38.1). Akpolat ve ark. (182) 19 amiloidozu olan Behçet hastasının birinde heterozigot E148Q mutasyonu saptamışlardır (%5.26). Rabinovich ve ark. (180) 54 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada 6 hastada tek, 3 hastada bileşik heterozigot olmak üzere toplam 9 hastada E148Q mutasyonu gözlemlemiştirlerdir (%16.6). Bizim çalışmamızda E148Q mutasyon oranları yukarıdaki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Ancak kontrol grubundaki mutasyon oranları sözü edilen bu çalışmalardan belirgin olarak yüksekti. Diğer taraftan Türk FMF hastalarında yapılan çalışmalarda E148Q mutasyon oranı %3.55, %3.5 olarak saptanmıştır (186,189). Bizim tespit ettiğimiz bu oran FMF'li hastalarda görülen değerlerden bile yüksekti. Bu sonuç bizim bölgemiz için beklenmeyen bir sonuçtu. Bu durum kontrol grubu vaka sayımızın diğer çalışmalardan düşük olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda M694V gen mutasyonu 8 hastada (%20) ve kontrol grubundan 1 vakada (%5) heterozigot olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmedi (p=0.125). M694V hastalarımızda en sık gözlenen mutasyondur (tüm mutasyonların %57'si). Bu oran Türk FMF hastalarında saptanan M694V frekansı ile uyumlu idi (%43.3 ile %51.55) (186,189). Touitou ve ark. (181) M694V mutasyonunu, tüm etnik gruplarda ki FMF hastalarında %28, Behçet hastalarında %2.6 oranında tespit ederken kontrol grubunda ise hiçbir vakada bu mutasyonu tespit

etmemişlerdir. Buna karşılık aynı çalışmada M694V prevalansını, etnik köken olarak Türk, Arap ve Aşkenazi Yahudilerinden oluşan FMF hastalarında %42.2, İtalyan ve Fransızlardan oluşan FMF hastalarında ise %18.8 olarak belirtmişler ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Behçet hastalarında ise gruplardaki bu oranlar sırasıyla %6.7, %0 olarak bildirilmiş, kontrol grubunda ise gözlenmemiştir. İmirzalıoğlu ve ark. (13) Behçet hastalarında M694V insidansını %21, kontrol grubunda %6 olarak tespit etmişler ve istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Atagündüz ve ark. (14) ise 57 Behçet hastasının 15'inde (%20.3) mutasyon saptamış, bu 15 hastanın 11'inde (%73.3) dominant mutasyon olarak M694V'i tespit etmişlerdir. Türk Behçet hastalarında, özellikle vasküler Behçette, MEFV gen mutasyonlarının özellikle de M694V mutasyonunun genetik yatkınlık faktörü olabileceğini bildirmişlerdir. Livneh (190) İsraili 8 FMF- Behçet hastalığı olan 6 aileye mensup bireylerin hepsinde tek bir M694V mutasyonu saptamışlardır. Rabinovich ve ark. (180) Arap ve Yahudi 54 Behçet hastasının 14'ünde M694V mutasyonu, 3'ünde M694V/E148Q bileşik heterozigot mutasyon olmak üzere toplam 17 hastada (%31.4) tespit etmişlerdir. 27 MEFV allelinin 17'sinin (%63) bu mutasyonu taşıdığını belirtmişlerdir. Bu oranın benzer etnik popülasyonlara ait beklenen sıklık ile karşılaştırıldığında elde ettikleri bulguların, genel nüfustaki M694V oranına (tüm alellerin %40'ı) göre yüksek olduğu, FMF'deki oranlara (tüm alellerin %75'i) ise yakın sıklıkta olduğu sonucuna varmışlardır. Bu orandaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bunun nedeninin muhtemelen hasta grubunun az sayıda olmasından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ayesh ve ark. Filistinli 42 Behçet hastasında M694V mutasyonu E148Q mutasyonundan sonra ikinci sıklıkta (%19) saptanmıştır (183). Bir başka çalışmada Akpolat ve ark. amiloidoz gelişmiş Behçet hastalarının %15.7'sinde M694V en sık mutasyon olarak gözlenmiş ve alellerin %50'sini oluşturmuştur (182). Espinosa ve ark. (184) ise, 50 İspanyol Behçet hastası ve 100 kontrol vakasında ve Dursun ve ark. (185) 54 Türk Behçet hastasının hiçbirinde M694V geni tespit etmediklerini rapor ettiler. Çalışmamızda kontrol grubunda M694V taşıyıcılığını %5 olarak tespit ettik. Yine bizim çalışmamıza benzer olarak E. Yılmaz ve ark.(186) Türk toplumunda M694V taşıyıcılığını %9 olarak tespit etmişlerdir. İmirzalıoğlu ve ark

(13) ile Atagündüz ve ark.(14) Türk Behçet hastalarında yaptıkları çalışmalarda bizim oranlarımıza (%20) benzer olarak dominant mutasyon olarak M694V'yi (%21, %20.3) tespit etmişlerdir. Çalışmamızdaki M694V mutasyonu oranı, istatistiksel olarak anlamlı görülmesede İmirzalıoğlu, Atagündüz, Rabinovich, Akpolat ve arkadaşlarının çalışmalarındaki oranlara benzerdi. Bu nedenle M694V geni Behçet hastalığı genetik zemininde, rol oynayan bir faktör olabilir. İstatistiksel fark olmaması, bu çalışmada önemli bir limitasyonumuz olan kontrol grubu azlığına bağlı olabilir. Bu nedenle özellikle bu genin daha geniş örneklem ve kontrol grubunu içine alan çalışmalarda araştırılması uygundur.

V726A geni hasta grubunda 2 hastada (%5) heterozigot olarak görülürken, kontrol grubunda ise gözlenmedi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.309$). Yapılan çalışmalarda Türk FMF hastalarında V726A mutasyonu %2.8-8.6 oranlarında gözlenmektedir (186,189). Touitou ve ark. (181) V726A mutasyonunu FMF'li Arap, Türk, Yahudi'lerden oluşan grupta %15.5, İtalyan ve Fransızlardan oluşan grupta %1.4, tüm etnik gruplarda toplam %7 oranlarında gözlemlemiştir. Behçet hastalarında ise Arap-Türk- Yahudi grubunda % 3.3, İtalyan- Fransız grubunda % 2.2, tüm etnik gruplarda ise toplam % 2.6 gözlemlemiş, şüpheli Behçet hastalığı ve kontrol grubunda ise görülmediğini rapor etmişlerdir. İmirzalıoğlu ve ark. (13) 42 hasta ve 66 kontrol grubunda yaptığı çalışmada hiçbirinde V726A mutasyonuna rastlamamıştır. Rabinovich ve ark.(180) 54 İsraili Behçet hastasında %1.9 oranında bu mutasyonu tanımlamışlardır. Akbolat ve ark. (182) 19 amiloidoz ile ilişkili Behçet hastasının birinde (%5) heterozigot V726A mutasyonu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlarla V726A mutasyonunun, Behçet hastalığı oluşumunda etkili olmadığı düşünülebilir.

Çalışmamızda M680I mutasyonu 2 hastada (%5) ve kontrol grubunda 1 hastada (%5) heterozigot olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.1$). M680I, Türk FMF hastalarında % 9.2- 14.4 oranında tespit edilmiştir (186,189). İmirzalıoğlu ve ark. (13) Behçet hastalarının %2'sinde, kontrol grubunun

%3'ünde tespit etmişlerdir. Akbolat ve ark (182)'da amiloidozlu Behçet hastalarının %5'inde tanımlamışlardır. Atagündüz ve ark.(14)'da Behçet hastalarının %2'sinde gözlemlemişlerdir. Touitou ve ark. (181) ve Ayesh ve ark. (183) ise Behçetli hiçbir hastada bu mutasyonu gözlemlememişlerdir. Sonuç olarak İmirzalıoğlu, Akbolat, Atagündüz ve arkadaşlarının yaptığı diğer tüm çalışmalar ve bizim çalışmamızda M680I mutasyonu sıklığı benzer oranlarda saptanmış olup Behçet hastalığı oluşumunda sorumlu bir gen olarak görünmemektedir.

Çalışmamızda M694I gen mutasyonu her iki grupta da gözlenmedi. Türk FMF hastalarında yapılan çalışmalarda %0.4-1.7 oranlarında gözlenmiştir (186,189). M694I başlıca Arap FMF hastalarında görülmesine rağmen (%12) Ayesh ve ark(183). Filistinli 1/42 Behçet hastasında (%2) (alellerin %4.8'i) tespit etmişlerdir. Diğer çalışmalarda M694I mutasyonu değerlendirilmemiştir. Sadece Ayesh ve ark.'nın tespit ettiği %2'lik oranla Behçet hastalığı zemininde etkili olup olmadığı konusunda yorum yapmak güçtür. Bu nedenle bu mutasyon için daha çok sayıda çalışmaya gerek vardır.

Bu çalışmada, bölgemizdeki Behçet hastalarında, MEFV gen mutasyonlarının sıklığını araştırırken, aynı zamanda bu mutasyonların hastalığın klinik bulguları ile ilişkisini de inceledik. Mutasyonlu hastalar ile olmayanlar arasında oral aft varlığı, aft sıklığı, iyileşme süresi, genital ülser varlığı, deri tutulumu ve tutulum tipleri, göz tutulumu, eklem tutulumu ve artrit tipi, tromboflebit varlığı, derin ven trombozu varlığı, paterji testi pozitifliği, aile hikayesi ve yakınlığı bakımından karşılaştırıldı. Klinik bulgulardan herhangi biri ile MEFV mutasyonları arasında belirgin bir ilişki mevcut değildi. Touitou ve ark.'da 38 hastayı inceledikleri çalışmada, çalışmamıza benzer olarak, herhangi bir klinik bulgu ile, mutasyon tipleri arasında bir ilişki tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Chetrit ve ark. (191) 53 Behçet hastasının 16'sında mutasyon saptamışlar, mutasyonu olan ve olmayan her iki grupta klinik belirtiler ve hastalık seyri açısından farka rastlamamışlardır. Rabinovich ve ark. (180) 54 hastayı içeren çalışmalarında hastaların klinik, demografik ve genetik özellikleri, MEFV

taşıyıcılığı olup olmamasına göre sınıflandırılmıştır. MEFV mutasyonu taşıyan Behçet hastalarında taşımaya göre üveit, nörobehçet sıklığı anlamlı düzeyde düşük iken, DVT sıklığında belirgin artış saptanmıştır. Atagündüz ve ark (14) 57 behçet hastasını içeren çalışmada vasküler tutulumu olan 20 hastanın 11'inde (%55) MEFV mutasyonu saptarken, tutulumu olmayan 37 hastanın 4'ünde (%11) MEFV mutasyonu saptamışlar ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca paterji testi pozitif olan hastalardaki MEFV mutasyonu sıklığının, olmayanlara göre daha sık (%40'a %11) olduğu saptanmıştır. Diğer klinik bulguların herhangi biri ile, gen mutasyonu varlığı arasında bir ilişki saptayamamışlardır. Bu sonuçlara dayanarak bölgelerindeki, Behçet hastalarında, özellikle M694V mutasyonunun vasküler tutulumda genetik yatkınlık faktörü olarak etkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Akbolat ve ark. (182) 19 amiloidozlu Behçet hastasının, amiloidoz varlığı ile herhangi bir MEFV mutasyonu sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

MEFV gen mutasyonu ile Behçet hastalığı arasında ki patogenezi açısından ilişkiyi bugün kavrama derecemiz sınırlıdır, bunun nedeni de pirinin immunitede ki rolünün henüz tam olarak tanımlanmadığı gerçeğidir. Son veriler pirinin IL-1 salınımı üzerinde etkili olduğunu öne sürmektedir (19,20). Mutasyona uğramış pirin proteinlerinin varlığı durumunda pirinin bu işlevi kesintiye uğramaktadır. Sonuç olarak da, istenenden fazla değerinde IL-1 seviyesi oluşmakta ve enflamatuar aktiviteye sebep olmaktadır. IL-1'in Behçet Hastalığı patogeneziinde rol oynayabileceğini gösteren bir çok çalışma vardır (11,21).

Bu çalışmada beş MEFV gen mutasyonu sıklığı araştırdık ve toplam mutasyon oranını %35 olarak bulduk. Farklı çalışmalarda farklı sayılarda MEFV mutasyonları çalışıldığı için diğer çalışmalarla karşılaştırma yapılamadı. Biz özellikle M694V geninde istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile yüksek oranda mutasyon saptadık. Bu sonuç, İmirzalıoğlu ve ark. (13), Atagündüz ve ark. (14), Rabinovich ve ark. (180), Ayesh ve ark. (183) ve Akpolat ve ark.'larının (182), yaptıkları çalışmalardaki

sonuçlara benzerdi. Bu nedenle M694V geni Behçet hastalığı genetik zemininde, rol oynayan bir faktör olabilir. İstatistiksel fark olmaması, bu çalışmada önemli bir limitasyonumuz olan kontrol grubu azlığına bağlı olabilir. Bu nedenle özellikle bu genin daha geniş örneklem ve kontrol grubunu içine alan çalışmalarda araştırılması uygundur.

V. SONUÇ

Çalışmamızda İç Batı Ege Bölgesinde yaşayan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre tanı almış 40 Behçet hastası ile 20 kişilik sağlıklı kontrol grubu ele alındı. MEFV mutasyonları (E148Q, M694V, M680I, M694I, V726A) Behçet hastalarında %35, kontrol grubunda %25 oranında gözlemlendi. En sık gözlenen mutasyon M694V (hasta grubunda %20 kontrol grubunda %5) idi. E148Q mutasyonu hasta grubunda %10, kontrol grubunda %15, M680I mutasyonu hasta ve kontrol gruplarında %5, V726A mutasyonu hasta grubunda %5 oranında gözlenirken kontrol grubunda gözlenmedi. M694I mutasyonunu hasta ve kontrol grubunun hiçbirinde rastlanmadı. Çalışmalarda yapılan istatistiksel değerlendirmelerde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca Behçet hastalığı klinik bulgularının MEFV mutasyonlarıyla ilişkisi değerlendirildi. MEFV gen mutasyonu saptanan hastalarla normal genotipik özellik taşıyan hastalar arasında hastalığın başlangıç yaşı, oral aft varlığı, aft sıklığı, iyileşme süresi, genital ülser varlığı, deri tutulumu ve tutulum tipleri, göz tutulumu, eklem tutulumu ve artrit tipi, tromboflebit varlığı, derin ven trombozu varlığı, paterji testi pozitifliği, aile hikayesi ve ailesel yakınlık karşılaştırıldı. Herhangi bir klinik bulgu ile MEFV mutasyonları arasında belirgin bir ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen sonuçlar, Behçet hastalığı ile MEFV gen mutasyonları arasında bir ilişki göstermemektedir. Bölgemizdeki Behçet hastalarında ve kontrol grubunda MEFV mutasyon sıklığının birbirine yakın olması Behçet hastalarında bu mutasyonun ayrıca bir risk oluşturmadığını düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda hasta ve kontrol sayılarımızın az olması sınırlayıcı bir faktördür. Ülkemizdeki Behçet hastalarında MEFV gen mutasyon taşıyıcılığının oranının saptanabilmesi için, populasyon tabanlı prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. ÖZET

Behçet hastalığı (BH), deri, mukoza, göz, eklem, damar ve santral sinir sistemi tutulumları ile seyredabilen sistemik bir hastalıktır. FMF ve Behçet hastalığının benzer popülasyonlarda daha sık görülmesi, klinik olarak karışabilen vakaların olması, aynı ailede hatta aynı kişide görülebilmesi, her iki hastalığın son yıllarda otoinflamatuvar hastalık olarak ele alınması ortak genetik zemini akla getirir. Bu çalışma her iki hastalığın aynı genetik zeminden kaynaklanmış olabileceği tezi ile, Behçet hastalığının, FMF ile ilişkisi bilinen MEFV geni ile ilişkisi açısından araştırılması amacı ile planlanmıştır.

Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği'nde aralık 2007-haziran 2008 tarihleri arasında Uluslararası Behçet Çalışma grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı alan 23 (%57.5) erkek ve 17 (%42.5) kadın olmak üzere toplam 40 hasta ve 12 (%60) erkek ve 8 (%40) kadın toplam 20 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Hasta grubunda yaş ortalaması 36.85 iken kontrol grubunda 36.2 idi. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş ortalamaları açısından fark yoktu. Behçet hastalarının klinik bulguları değerlendirildiğinde hastaların tamamında oral aft, %90'ında deri bulguları (%69 papülopüstüler lezyon, % 19.4 eritema nodozum), %85'inde genital ülserasyonlar, %35'inde artrit, %32.5 göz tutulumu, %17.5 vasküler tutulum saptandı. Hastaların %56.5'inde paterji testi pozitif. Aile hikayesi hastaların %22.5'inde saptandı.

MEFV mutasyonları (E148Q, M694V, M680I, M694I, V726A) Behçet hastalarında %35, kontrol grubunda %25 tespit edildi. En sık gözlenen mutasyon M694V (hasta grubunda %20 kontrol grubunda %5) idi. E148Q mutasyonu hasta grubunda %10, kontrol grubunda %15, M680I mutasyonu hasta ve kontrol gruplarında %5, V726A mutasyonu hasta grubunda %5 oranında görülürken kontrol grubunda gözlenmedi. M694I mutasyonuna hasta ve kontrol grubunda rastlanmadı.

Çalışmalarda yapılan istatistiksel değerlendirmelerde hasta ve kontrol grupları arasında MEFV alt mutasyonları açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı zamanda MEFV mutasyonu mevcudiyetinin, herhangi bir klinik bulgunun gelişiminde rolü olup olmadığı, tek tek, ilişki testleriyle değerlendirildi. Tanı kriteri olarak yer alan; oral aft, genital ülser, deri bulguları, göz tutulumu varlığı ve paterji testi pozitifliği gibi bulgular ilişki açısından öncelikli olarak değerlendirilirken; artrit ve DVT gibi önemli ek bulguların gelişiminde de katkısı araştırıldı. Ayrıca başlangıç yaşı, aile hikayesi ve yakınlık derecesi gibi genetik zemin düşündürülen bulguların da, mutasyon ile ilişkisi incelendi. Bu bulguların hiçbirisiyle MEFV mutasyonları arasında belirgin bir ilişki saptanmadı.

Litaratürde çalışmamızdaki MEFV mutasyon sıklığı Türk, Arap ve Yahudilerde yapılan çalışmalara benzerlik gösterirken, İtalyan, Fransız ve İspanyol' larda yapılan çalışmalardaki oranlardan yüksekti. Bu da bu mutasyonun bölgesel dağılımına işaret etmekteydi.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda Behçet hastalığı ile MEFV gen mutasyonları arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bölgemizdeki Behçet hastalarında ve kontrol grubunda MEFV mutasyon sıklığının birbirine yakın olması Behçet hastalarında bu mutasyonun ayrıca bir risk oluşturmadığını düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda hasta ve kontrol sayılarımızın az olması sınırlayıcı bir faktördür. Ülkemizdeki Behçet hastalarında MEFV gen mutasyon taşıyıcılığının oranının saptanabilmesi için, popülasyon tabanlı prospektif kohort çalışmalara ihtiyaç vardır. Bölgemizdeki Behçet hastalarında ve Behçet hastalığı ve FMF olmayan sağlıklı bireylerde MEFV mutasyon oranlarının birbirine yakın olması bölgesel mutasyon taşıyıcılığı ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Özellikle Türk Behçet hastalarında ve sağlıklı bireylerde MEFV gen mutasyon taşıyıcılığının daha geniş serilerle değerlendirilmesiyle daha doğru sonuçlar elde edilebileceği düşüncesindeyiz.

VI. SUMMARY

Behçet's disease (BD) is a systemic disease (disorder) which includes skin lesions, mucocutaneous, ocular, articular, vascular and central nervous system manifestations. The frequent appearance of FMF and Behçet's disease within similar human populations, presence of clinically mistreated cases, emergence in the same family even in the same patient and acceptance of both diseases as auto inflammatory diseases brings to mind the possibility of common genetic background. This study aims to scrutinize the relationship of Behçet's disease with MEVF gene with the thesis of both diseases have the same genetic background, since it is already known that FMF has relation with MEVF gene.

Between December 2007 and June 2008, 23 (57.5 %) male and 17 (42.5%) female Behçet's disease patients and 12 (60%) male and 8 (40%) female healthy volunteer (control group) have been studied in Afyonkarahisar Kocatepe University Faculty of Medicine Dermatology Department in accordance with the International Behçet's Disease Working Group criteria.

While the mean age was 36.85 years in the patient group, it was 36.2 years in the control group. However there was no difference in sex and the mean age between the two groups. The evaluation of clinical findings in Behçet's disease patients shows that all patients have oral aphthae, 90% have cutaneous lesions (papulopustular lesions 69%, erythema nodosum 19.4%), 85% have genital ulceration, 35% have arthritis, 32.5% have eye lesions and 17.5% have vascular lesions. Family story was only seen in 22.5% of patients.

MEFV mutations (E148Q, M694V, M680I, M694I, V726A) were 35% in Behçet's patients and 25% in control group. The most observed mutation was M694V (20% in patients group, 5% in control group). E148Q mutation was 10% in patients group, 15% in control group. M680I mutation was 5% in both groups. While V726A

mutation was 5% in patients group, it was not detected in control group. M694I mutation was not detected in either group. According to the statistical evaluation in our study, there was no significant difference in MEFV sub mutations. At the same time, it has been evaluated with one-to-one correspondence tests whether presence of MEFV mutation has any relationship with the development of any clinical symptoms.

While diagnostic criteria such as oral aphthae, genital ulceration, cutaneous lesions, eye lesions, positive patergi test was evaluated with higher priority, important additional findings such as arthritis and DVT was also investigated. Additionally the relationship of background findings; such as onset age, family story, and consanguinity to mutation was also investigated. No evidence of relationship between any of those findings and MEFV mutations has been detected.

Compared with our search in the Literature, the frequency of MEFV mutation in our study was found similar in Turkish, Arabish and Jewish studies, while the frequency of MEFV mutation in our study was higher compared to Italian, French and Spanish studies.

In conclusion, there is no correlation between Behçet's Disease and MEFV gene mutation in our study. Since the frequency of MEFV mutation is very close between Behçet's disease patients and control group, we can conclude that this mutation does not pose any additional risk to Behçet's disease patients. However the small number of patients and control members is a restrictive factor in our study. Wider population based prospective cohort studies are required to determine MEFV gene mutation ratio in Behçet's disease patients in our country. Since in our region MEFV mutation ratios are closely in Behçet's patients and healthy controls, which had not Behçet's disease and FMF, we can consider the connection with regional mutation carrier. More realistic results can be carried on a large number of series which include especially Turkish Behçet's disease and healthy persons MEFV gene mutation carriers.

VII. KAYNAKLAR

- 1- Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoe K, Isogoi E. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60:1903-22.
- 2- Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37:92-99.
- 3- Elgin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Dedection of RNA complemantary to herpes-simplex virus in mononüclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ülcers. *Lancet* 1982; 2:1356-61.
- 4- Lehner T. The role of the heat shock protein, microbial and outoimmune agents in the aetiology o Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:21-32.
- 5- Kaneko F, Takahaski Y, Muramatsu Y, Miura Y. Immunological studies on affthous ulcer and erytema nodosum- like eruptions in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985; 113: 303-12.
- 6- Mzushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behçet Disease's symptoms following dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988; 61: 1029-30.
- 7- Isogai E, Ohno S, Takehashi K.et al. Close association of Streptococcus sangius uncommon serotypes with Behçet's Disease. *Bifidobact microflora* 1990; 9:27-41.
- 8- Hamzaoui K, Ayed K , Slim A, Hamza M, Touraine J. Naturel killer cell activity, interferon- gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet Disease. *Clin Exp. Immunol* 1990; 79:28-34.
- 9- Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cyotokine profile in Behçet's disease patients. Relationship wih disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31:205-10.
- 10- Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, Nomura E, Onari K, Ohno S, İnoko H. HLA-B51 allele analysis by the PCR- SBT method and a

- strong association of HLA-B5101 with Japanese patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2001; 58:181-4.
- 11- Coskun M, Bacanlı A, Sallakçı N, Alpsoy E, Yavuzer U, Yegin O. Specific interleukin-1 gene polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Experimental Dermatology* 2005;14:124-9.
 - 12- Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Oliveri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, malatesta R, Gavani M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E, Macchioni P. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002;29:535-4.
 - 13- Imirzalıoğlu N, Dursun A, Taştan B, Soysal Y, Yakıcıer MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 2005; 34:56-8.
 - 14- Atagündüz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:35-7.
 - 15- Eisenberg S, Aksentijevich I, Deng Z, Kastner DL and Matzner J. Diagnosis of Familial Mediterranean Fever by a Molecular Genetics Method. *Ann Int Med* 1998;129:243-251.
 - 16- Pras M. Familial Mediterranean fever: from the clinical syndrome to the cloning of the pyrin gene. *Scand J Rheumatol* 1998;27:92-97.
 - 17- Matzner Y, Brzezinsky A. C5a- inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with familial Mediterranean Fever. *N Eng J Med* 1984; 311: 287-290.
 - 18- Matzner Y, Partridge RE, Levy M, Babior BM. Diminished activity of a chemotactic inhibitor in synovial fluids from patients with familial Mediterranean fever. *Blood* 1984; 63: 629-633.
 - 19- Chae JJ, Komarow HD, Cheng J, Wood G, Raben N, Liu PP, Kastner DL. Targeted disruption of pyrin, the FMF protein, causes heightened sensitivity to endotoxin and a defect in macrophage apoptosis. *Mol Cell* 2003; 11:591-604.
 - 20- Siohara M, Taniguchi S, Masumoto J, Yasui K, Koike K, Komiyama A, Sagara J. ASC, which is composed of a PYD and a CARD, is up-regulated by

- inflammation and apoptosis in human neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293:1314-18.
- 21- Yosipovitch G, Shohat B, Bshara J, Wysenbeek A, Weinberger A. Elevated serum interleukin 1 receptors and interleukin 1B in patients With Behçet's disease: correlations with disease activity and severity. *Isr J Med Sci* 1995; 31:345-8.
- 22- Livhen A, Lengevitz P, Zewer D. Criteria for the diagnosis of FMF. *Arthritis Rheumatol* 1997; 40:1879-85.
- 23- Sakane T, Takeno M, Suziki N, Inaba G. Behçet's disease. *N. Eng J Med* 1999; 341:1284-1291.
- 24- Dişlen 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- Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P. Silivri Fener Köy'ü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılacak bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 1998; 12:509-14.
- 27- Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, Yazıcı H. The prevalence of Behçet's syndrome in rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820-2.
- 28- İdil A, Gürler A, Boyvat A, Çalışkan D, Özdemir O, Isık A, Tunçbilek A, Koçyiğit P, Çalışkan E. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9:325-31.
- 29- Azizlerli G, Köse AA, Sarıca R, Gül A, Tutkun İT, Kulaç M, Tunç R, Urgancıoğlu M, Dişçi R. Prevalence of Behçet's disease in İstanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003; 42:803-6.
- 30- Al Rawi ZS, Neda AH. Prevalence of Behçet's disease among Iraqis. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:37-41.
- 31- Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Mortus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet's disease in

- Germany current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4:49-64.
- 32- Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L, Pleyer U, Djawari D, Stadler R, Wollina U, Kohl PK, Gollnick HP, Kirch W, Ochsendorf FR, Keitel W, Martus P, Zouboulis CC. Prevalence of Adamantiades- Behçet's Disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:125.
- 33- Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. *Dermatoloji*. Ed. Kotoğyan A, Aydemir E.H, Baransü O. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 393-399.
- 34- Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical manifestations of Behçet's disease: An analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38:423-27.
- 35- Bang D, Oh S, Lee KH, Lee ES, Lee S. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *Adv. Exp. Med. Biol* 2003; 528:59-63.
- 36- Al-Dalaan AN, al-Bala SR, el-Ramahi K, al-Kawi Z, Bahlega S, Bahabri S, al-Janadi MA. Behçet's disease in Saudi Arabia. *J Rheumatol* 1994; 21:658-61.
- 37- Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanlı M, Ülkü BY. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:783-9.
- 38- Davatchi F, Shahram N, Chams C, Chams H, Nadji A, Jamshidi AR, Akbarian M, Gharibdost F. The influence of gender on the frequency of clinical symptoms in Behçet's disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2003; 528:65-6.
- 39- Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I. Behçet's disease. *Journal Rheumatology* 2002; 12:134-136.
- 40- Özen S. Vasculitis in children. In; David A, Isenberg, Peter J. Maddison, Patricia Woo, David Glass, Ferdinand C. Breedveld. *Oxford Textbook of Rheumatology* 3rd edition. Oxford: Oxford University Press 2004; 993-98.
- 41- Pipetti-Pezzi P, Accorinti M, Abdülaziz MA, La Cava M, Torella M, Riso D. Behçet's disease in children. *Jpn J Ophthalmol* 1995; 39: 285-9.

- 42- Sarıca R, Azizlerli G, Köse A, Dişçi R, Ovül C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients. *Jnt J Dermatol* 1996; 35:109-11.
- 43- Arca E, Gür A.R. Behçet hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23: 261-268.
- 44- Behçet H. Über rezidivierende Aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, amAuge und an den Genitalien. *Dermatol ochenschr* 1937; 105: 1152–1157.
- 45- Ghate JV, Jarizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.
- 46- Gürler A, Boyvat A, Behçet hastalığının immunopatogenezi. II. *Ege Dermatoimmunoloji Simpozyum Kitabı*. İzmir 1997, ss 29-38.
- 47- Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Immunol* 1997; 14: 21-32.
- 48- Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Shon S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 179-183.
- 49- Çalgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaaslan Y, Çelik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2062–2065.
- 50- Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H. Behçet's disease and streptococcal antigens. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996; 100: 173-180.
- 51- Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997; 38: 350-358.
- 52- Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 44–48.
- 53- Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada E, Masuda C, Tsukikawa S, Ozaki S, Matsuda T, Suzuki N. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 371–378.

- 54- Celet B, Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Yentur SP, Taşçı B, Van Noort JM, Eraksoy M, Direskeneli SG. Anti- α - β -crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000; 247: 935–939.
- 55- Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 150: 483- 487.
- 56- Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1997; 24: 128-132.
- 57- Houman H, Hamzaoui A, BenGhorbal I, Khanfir M, Feki M, Hamzaoui K. Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease: Relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *J Autoimmun* 2004; 23: 267-273.
- 58- Sayinalp N, Özcebe OI, Özdemir O, Haznedaroğlu IC, Dündar S, Kirazlı S. Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 321-322.
- 59- Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, Ohse T, Haraoka H, Takeuchi A, Hashimoto T. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 12-17.
- 60- Yamashita N, Kaneko H, Kaneko S, Takeno M, Oneda K, Koizumi H, Kogure M, Inaba G, Sakane T. Role of $\gamma\delta$ T lymphocytes in the development of Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 1997; 107: 2, 241-247.
- 61- Erkiş K, Evereklioğlu C, Çekmen M, Özkiriş A, Duygulu F, Doğan H. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm* 2003; 12: 107–116.
- 62- Treudler R, Zoubolis CC, Buttner P, Detmar M, Orfanos CE. Enhanced interaction of patient's lymphocytes with human dermal microvascular endothelial cell cultures in active Adamantiades-Behçet disease. *ArchDermatol* 1996; 132: 1323-1329.

- 63- Everekliöglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behcet Disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 297- 350.
- 64- Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behçet's disease. *Brit J Rheumatol* 1993; 32: 908- 910.
- 65- Burrows NP, Zhao MH, Norris PG, Lockwood CM. ANCA associated with Behçet's disease. *J Roy Soc Med* 1996; 89: 47-48.
- 66- Everekliöglu C, Çekmen M, Özkiris A, Karabaş L, Çalış M. The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet's disease. *Mediators Inflamm*, 2003; 12: 255–256.
- 67- Accardo-Palumbo A, Triolo G, Carbone MC, Ferrante A, Ciccia F, Giardina E, Triolo G. Polymorphonuclear leukocyte myeloperoxidase levels in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 495-498.
- 68- Erel A, Özsoy E, Biberöglu G, Bilgihan A, Hasanoöglu A, Yis MO, Atahan C, Oruk S. Serum levels of vitamins A, C, and E, beta-carotene, selenium, and zinc in patients with Behçet's disease: a controlled study. *Biol Trace Elem Res* 2003; 95: 97–106.
- 69- Borlu M, Aşçıöglu O, Uksal U, Utaş S. ICAM- 1 Levels in Behçet's Disease and Correlation with Disease Activity. Abstracts of the 11th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Blackwell science Prague 2001; Free Communications FC5-5.
- 70- Duygulu F, Everekliöglu C, Çalış M, Borlu M, Cemken M, Aşçıöglu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease; a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 324-330.
- 71- Bouloumie' A, Schini-Kerth VB, Busse R: Vascular endothelial growth factor upregulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 509-10.
- 72- Yalcındağ FN, Kısa Ü, Batioöglu F, Yalcındağ A, Özdemir Ö, Çağlayan O. Serum leptin levels in patients with ocular and nonokular Behçet's Disease. *J Mediators İnflamm* 2007; 31986.

- 73- Bayraktar Y, Harmancı O. Etiology and consequences of thrombosis in abdominal vessels. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1165-1174.
- 74- Toydemir PB, Elhan AH, Tukun A, Toydem R, Gürler A, Tüzüner A, Bökesoy I. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothombin gene G20210A mutation on deep venous thrombogenesis in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000; 27: 2849-2854.
- 75- Özkul Y, Evereklioğlu C, Borlu M, Tahari S, Calis M, DüNDAR M, İlhan O. 5,10-Metylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in behçet's patients with without ocular involvement. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(12):1634-7.
- 76- Gül A, İnanç M, Öcal L, Oral O, Konice M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622-5.
- 77- Ota M, Mizuki N, Katsuyama Y, Tamiya G, Shiina T, Oka A, Ando H, Kimura M, Goto K, Ohno S, Inoka H. The critical region for Behçet disease in the human major histocompatibility complex is reduced to a 46-kb segment centromeric of HLA-B, by association analysis using refined microsatellite mapping. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1406-1410.
- 78- Ahmad T, Wallace GR, James T, Neville M, Bunce M, Mulcahy-Havwes K, Armuzzi A, Crawshaw J, Fortune F, Walton R, Stanford MR, Welsh KI, Marshall JE, Jewell DP. Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphism? *Arthritis Rheum* 2003; 48: 807-13.
- 79- Akman A, Sallakcı N, Coşkun M, Bacanlı A, Yavuzer V, Alpsoy E, Yeğın O. TNF-alfa gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *British Journal of Dermatology* 2006; 155: 350-6.
- 80- Şahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Brit J Rheumatol* 1996; 35: 424-429.
- 81- Alpsoy E, Dönmez L, Önder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoğlu Y, Kandi B, Büyükkara S, Keseroğlu O, Uzun S, Tursen U, Seyhan M, Akman A. Clinical features and natural course of Behçet's disease. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 901-906.

- 82- Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behçet's disease: a review. *J Dental Res* 2005; 84: 209-22.
- 83- Main DM, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 767-70.
- 84- Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *JEADV* 2001; 15: 126-36.
- 85- Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's Disease. *Yonsei Med J* 2007; 48: 573-585.
- 86- Tulunay Ö. Behçet hastalığının patoloji ve patogenezi. *Türkiye klinikleri Behçet özel sayısı* 1985; 7: 396-402.
- 87- Türsen Ü, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-51.
- 88- Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in behçet's disease. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 379-90.
- 89- Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. Randomized controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998; 37: 839-843.
- 90- Ergun T, Gürbüz O, Doğusoy G, Mat C, Yazıcı H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998; 37: 194-196.
- 91- Jorizzo JL, Abernethy, White Wl, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarıca R, Gaffney K, Mor C, Yazıcı H, al Ialaan A, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 968-76.
- 92- Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memişoğlu HR, Başaran E. Histological and immunofluorescence findings of nonfollicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *JEADV* 2003; 17: 521-4.
- 93- Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 380-9.

- 94- Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkancı F, Akaya S. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19: 402-410.
- 95- Akmaz Ö, Erel A, Gürer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behçet's disease. *Int J dermatol* 2000; 39: 121-5.
- 96- Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behçet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assesment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 747-51.
- 97- İnternational 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.
- 98- Tüzün Y, Yurdakul S, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B, Yazıcı H. Epidemiology of Behçet's Syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996; 35: 618-620.
- 99- Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 125-129.
- 100- Lee SK, LEE J. Behçet's disease a rheumalogic perspective. *Yonsei Med J* 1997; 38: 395-400.
- 101- Gur A, Saraç AJ, Burkan YK, Nas K, Çevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behçet's disease: Relationship between arthritis and these factors. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 524-31.
- 102- Mason RM, Barnes CG. Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969; 28: 95-103.
- 103- Tosun M, Uslu T, İbrahim İmamoğlu H, Bahadır S, Erdolu S, Güler M. Coexisting ankylosing spondilitis and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 619-20.
- 104- Chang HK, Lee DH, Jung SM, Choi SJ, Kim Ju, Choi YJ, Baek SK, Cheon KS, Cho EH, Won KS. The comparison between Behçet's disease and spondylloarthritis: Does Behçet's disease belong to the spondyloarthropathy complex *J Korean Med Sci* 2002; 17: 524-9.

- 105- Haghghi AB, Pormand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet Disease A review. *The Neurologist* 2005; 11: 80-9.
- 106- Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Taşçı B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's Disease: Evaluation of 200 patients. *The Neuro-Behçet Study Group Brain* 1999; 122: 2183-94.
- 107- Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications of Behçet's syndrome. *Brain* 1999; 122: 2183-94.
- 108- Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998; 245: 197-205.
- 109- Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Bahar S et al. Intracranial hypertension in Behçet's disease. *Eur J Neurol* 1996; 3: 66-70.
- 110- Bayraktar Y, Özaslan E, Van Thiel D. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 144-155.
- 111- Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004; 126: 1518-32.
- 112- Erkan F, Gül A, Tasalli E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* 2001; 56: 572-8.
- 113- Marshal S.E. Behçet's disease. *Best Practice and Research in Clinical Rheumatology*. 2004; 18: 291-311.
- 114- Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease: A cumulative analysis. *Chest* 2005; 127: 2243-53.
- 115- Azizerli G, Özarmağan G, Övül C. A nev kind of skin lesion in Behçet's disease: extagenital ulcers. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 286.
- 116- Garton RG, Jorizzo JL. Behçet's disease. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Freedberg I.M, Eisen A.Z, Wolf K, Austen K.F, Goldsmith L.A, Katz S.I. Sixth edition. New York, McGraw-Hill, 1836-1840.
- 117- International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1708-1080.
- 118- Mizushima Y: Recent research into Behçet's disease. *Int J Tissue Reac* 1988; 10: 59-65.

- 119- Katsantonis J, Adler Y, Orfanos C, Zouboulis C. Adamantiades- Behçet's disease. Serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology* 2000; 201: 37-39.
- 120- Kavala M, Büyük AY, Aral H ve ark. Behçet Hastalarında plazma fibronektin düzeyi ve diğer laboratuvar değerleri ile hastalık aktivasyonu arasındaki ilişki. *Göztepe Tıp Dergisi* 2000; 15: 214-216.
- 121- Yazıcı H, Basaran G, Hamuryudan V, Hızlı N, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Dimitriadis I. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 39-41.
- 122- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Özyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazıcı H. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82: 60-76.
- 123- Alpsoy E. Behçet's disease: Treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23: 532-9.
- 124- Bang D. Treatment of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:401-10.
- 125- Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, Niehaus C, DePaola LG, Siegel MA. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 425-9.
- 126- Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gel. *Br Dent J* 1976; 141: 118-20.
- 127- Pfeiffer P, Madsen EI, Hansen O, May O. Effect of prophylactic sucralfate suspension stomatitis induced by cancer chemotherapy. *Acta Oncol* 1990; 29: 171-3.
- 128- Binnie WH, Curro FA, Khandwala A, Van Inwegen RG. Amlexanox oral paste: a novel treatment that accelerates the healing of aphthous ulcers. *Compend Contin Educ Dent* 1997; 18: 1116-24.
- 129- Allı N, Karakayalı G, Kahraman I, Artüz F. Local intralesional therapy with rhGM-CSF for a large genital ulcer in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1997; 136: 639-40.

- 130- Bacanlı A, Yerebakan Dicle O, Parmaksızoğlu B, Yılmaz E, Alpsoy E. Topical granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 931-5.
- 131- Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 744-5
- 132- Aktulga E, Altac M, Müftüoğlu A, Özyazgan Y, Pazarlı H, Tüzün Y, Yalçın B, Yazıcı H, Yurdakul S. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica* 1980; 65: 399-402.
- 133- Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Şenocak M, Yazıcı H. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686-92.
- 134- Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, Serdaroğlu S, Oğuz V, Yurdakul S, Lovatt GE. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-5.
- 135- Alpsoy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. *Therapy* 2006; 3: 139-51.
- 136- Davatchi F, Shahram F, Chams H, et al. Pulse cyclophosphamide (PCP) for ocular lesions of Behçet's disease: double blind crossover study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 320.
- 137- Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kagure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* 1989; 20; 1:1093-6.
- 138- Assaad-Khalil SH. Low-dose cyclosporin in Behçet's disease: follow-up controlled study with emphasis on extraocular manifestations and neuro-Behçet's disease. In: *Behçet's Disease: Basic and Clinical Aspects*, O'Duffy JD, Kokmen E, eds. New York, Marcel Dekker 1991; 603-12.
- 139- Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteriitis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 973-8.

- 140- Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Günaydın. Human recombinant interferon alpha 2 a for the treatment of Behçet's disease with sight-threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 423-31
- 141- Alpsoy E, Yılmaz E, Başaran E. Interferon therapy for Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 617-619.
- 142- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Özyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwungenberger K, Yazıcı H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443-50.
- 143- Sharquie KE. Suppression of Behcet's disease with dapsone. *Br J Dermatol* 1984; 110: 493-4.
- 144- Turanlı AY, Mengü K, Cantürk T, ve ark. Behçet hastalığında levamizol ve kolşisin tedavisiyle elde edilen sonuçlar. *Deri Hast Frengi Arş* 1991; 25: 103-11.
- 145- Santos LM, Marcos MC, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001; 33: 251-5.
- 146- Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancıoğlu M, Kemali S, Kasapoğlu E, İnanç M, Gül A. Efficacy of Infliximab in the treatment of uveitis that is refractory to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in behcet's disease. An open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2478-84.
- 147- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105.
- 148- Sfikakis PP, Markomichelakis N, Assad-Khalil S, Bodoghi B, Gül A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, Wechsler B, Zouboulis C, Kaklamanis P, Yazıcı H. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease: review and basis for recommendations. *Rheumatol* 2007; 46: 736-41.

- 149- Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gögüs F, Masatlıoğlu S, Atlas K, Yazıcı H. The pustüler skin lesion of Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1450-2.
- 150- Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behcet disease: a case comparative study. *Dermatology Online Journal* 2005; 11: 3.
- 151- Mumcu G, Ergün T, Elbir Y, Eksioğlu- Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, Direskeneli H. Clinical and immunological effect of azithromycine in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 134-6.
- 152- Gershoni-Baruch R, Shinawi M, Leah K, Badarnah K, Brik R. Familial Mediterranean fever: prevalence, penetrance and genetic drift. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 3-7.
- 153- The French FMF Consorsium. Candidate gene for familial Mediteranean fever. *Natur Genet* 1997; 17: 25-31.
- 154- Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quellec AL, Picco P, Seri M, Özen S, Bakkaloğlu A, Karaduman A, Garnier JM, Demaille J, Koné-Paut I. MEFV Mutations in Behçet's Disease. *Hum Mutat* 2000; 16: 271-2.
- 155- Mansfield E, Chae JJ, Komorow HD, Brotz TM, Frucht DM, Aksentijevich I, Kastner DL. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, associates with microtubules and colocalizes with actin filaments. *Blood* 2001; 98: 851-9.
- 156- Babior BM, Matzner Y. The familial Mediterranean fever gene-cloned at last. *New Engl J Med*. 1997; 377: 1548-1549.
- 157- S. Chaner PE, Gumicio DL. Familial Mediterranean Fever in the post-genomic era: how an ancient disease in providing new insight into inflammatory rethways. *Current Drug Targents-İnflammation & Allergy* 2005; 4: 45-52.
- 158- Wise CA, Gillium JD, Seidman CE, Lindar NM, Veile R, Bashiardes S, Lovett M. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 961-9.

- 159- Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Lıvneh A. Behçet's disease in familial Mediterranean fever: characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 286-95.
- 160- Birlik M, Tunca M, Hızlı N, Soytürk M, Yenicerioğlu Y, Özcan MA. Coexistence of familial Mediterranean fever with sacroiliitis and Behçet's disease: a rare occurrence. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 397-9.
- 161- Al-Dalaan AN, al Bala SR, el ramahi K, al-Kawi Z, Bohlega S, Bahabri S, al Janadi MA. Behçet's disease in Saudi Arabia. *J Rheumatol* 1994; 21: 658-61.
- 162- Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HP, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411-22.
- 163- Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical manifestations of Behçet disease: An analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-27.
- 164- Baixauli A, Calvo J, Tamarit JJ, Campos C, Garcia S, Herrera A. Behçet's disease: retrospective study. *An Med Interna* 2001; 18: 401-4.
- 165- Pipitone N, Boiardi L, Oliveri I, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, La Corte R, Triolo G, Ferrante A, Filippini D, Paolazzi G, Sarzi-Puttini P, Restuccia G, Salvarani C. Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: results of a multicenter study. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 46-51.
- 166- Karıncaoğlu Y, Borlu M, Toker S, Akman A, Önder M, Gunasti S, Usta A, Kandi B, Durusoy C, Seyhan M, Utaş S, Sarıcaoğlu H, Özden MG, Uzun S, Türsen U, Çiçek D, Dönmez L, Alpsyoy E. Demographic and clinical features of Juvenile-onset Behçet's disease: A multicenter controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 579-84.
- 167- Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades- Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 150: 488-498.

- 168- Al-Aboosi MM, al Salem M, Saadeh A, al-Jamal M, Hiawi M, Khammash M, Sharma RV. Behçet's disease: clinical study of Jordanian patients. *Int J Dermatol* 1996; 35: 623-25.
- 169- Arbesfeld SJ, Kurban AK. Behcet's disease. New perspectives on an enigmatic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1998; 19: 767-779.
- 170- Mat C, Göksugür N, Engin B, Yurdakul S, Yazıcı H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol* 2006; 45: 554-6.
- 171- Kuzu MA, Özaslan C, Köksoy C Gürler A, Tüzüner A. Vascular involvement in Behcet's disease. 8-year audit. *World J Surg* 1994; 18: 948-4.
- 172- Thomas I, Helmond ME, Nychay S. Behcet's disease presenting as superior vena cava syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 863-5.
- 173- Sarıca-Küçüköğlü R, Akdağ-Köse A, Kayabalı M, Yazganoğlu KD, Dişci R, Erzençin D, Azizlerli G. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 919-921.
- 174- B'chir Hamzaoui S, Harmel A, Bouslama K, Abdallah M, Ennafaa M, M'rad S, Ben Dridi M: Le groupe Tunisien d'étude sur la maladie de Behçet. Behçet's disease in Tunisia. Clinical study of 519 cases. *Rev Med Interne* 2006; 27: 742-50.
- 175- Nishiyama M, Nakae K, Kuriyama T, Hashimoto M, Hsu ZN. A study among related pairs of Japanese patients with familial Behcet's disease: Group comparisons by interval of disease onsets. *J Rheumatol* 2002; 29: 743-7.
- 176- Pande I, Uppal SS, Kailash S, Kumar A, Malaviya AN. Behcet's disease in India: A clinical, immunological, immunogenetic and outcome study. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 825-30.
- 177- Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Özen S, Özdoğan H, Rozenbaum M, Touitou I. Familial aggregation in Behcet's disease: High frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999; 135: 89-93.

- 178- Yazıcı H, Chamberlain MA, Schreuder I, D'Amaro J, Müftüoğlu M. HLA antigens in Behçet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 344-348.
- 179- Müftüoğlu AU, Yazıcı H, Yurdakul S, Pazarlı H, Özyazgan Y, Tüzün Y, Altaç M, Yalcın B. Behçet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens* 1981; 17: 226-30.
- 180- Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, Ehrenfeld M, Langevitz P, Livneh A. Common FMF alleles may predispose to development of Behçet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 48-52.
- 181- Touitou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Quéllec AI, Picco P, Seri M, Özen S, Bakkaloğlu A, Karaduman A, Garnier JM, Demaille J, Kone-Paut I. MEFV Mutations in Behçet's Disease. *Hum Mutat* 2000; 16: 271-2.
- 182- Akpolat T, Yılmaz E, Özdoğan H, Melikoğlu M, Altıok E, Özen S. Do MEFV mutations play a role in the development of Behçet's disease related amyloidosis? *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 273-4.
- 183- Ayesb S, Abu-Rmaileh H, Nassar S, Al-Shareef W, Abu-Libdeh B, Muhanna A, Al-Kafri F. Molecular analysis of MEFV gene mutations among Palestinian patients with Behçet's disease. *Scan J Rheumatol* 2008; 1: 1-5.
- 184- Espinosa G, Arostegui JI, Plaza S, Rius J, Cervera R, Yagüe J, Font J. Behçet's disease and hereditary periodic fever syndromes: Casual association or causal relationship? *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 64-66.
- 185- Dursun A, Durakbasi-Dursun HG, Zamani AG, Gülbahar ZG, Dursun R, Yalciner C. Genetic analysis of MEFV gene pyrin domain in patients with Behçet's disease. *Mediators of Inflammation* 2006; 41783: 1-4.
- 186- Yılmaz E, Özen S, Balcı B, Düzova A, Topaloğlu R, Besbas N, Saatçi U, Bakkaloğlu A, Özgüç M. Mutation frequency of Familial Mediterranean Fever and evidence for a high carrier rate in the Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 553-5.
- 187- Staoffman N, Magal H. Higher than expected carrier rates for FMF in various Jewish ethnic groups. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 307-10.

- 188- Schaner PE, Gumicio DL. Familial Mediterranean Fever in the post-genomic era: how an ancient disease in providing new insights into inflammatory pathways. *Current Drug Targets- Inflammation&Alergy* 2005; 4: 45-52.
- 189- Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean Fever in Turkey results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
- 190- Livneh A, Aksentijevich I, Langevitz P, Torosyan Y, G-Shohom N, Shinar Y, Pras E, Zaks N, Padeh S, Kastner DL, Pras M. A single mutated MEFV allele in Israeli patient suffering from familial Mediterranean fever and Behçet's disease (FMF-BD). *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 191-6.
- 191- Ben-Chetrit, Cohen E, Chajek-Shaul T. Familial Mediterranean fever and Behçet's disease – are they associated ? *J Rheumatol* 2002; 29: 530-4.

EK I. BEHÇET HASTALIĞI ÇALIŞMA TAKİP FORMU

HASTA KİŞİSEL BİLGİLERİ

İSİM	
YAŞ	
CİNSİYET	
DOSYA NO	
TELEFON	
İŞ	
ÖZGEÇMİŞ	
SİGARA	

TANI KRİTERLERİ

REKÜRREN ORAL ÜLSER	TİPİ a. Mjr b. Mnr c. hrptfrm	Sayısı a. 1 b. 1-3 c. 3-5 d. 5-10 e. 10<	Süresi	Sıklığı a. sürekli b. haftada c. onbeşg d. ayda e. birkaçay f. yılda	İyileşme süresi	Gn yerleşim yeri a. dudak b. bukkal c. dil d. dil kökü, tonsil e. intmndbl angl
REKÜRREN GENİTAL ÜLSER	Büyüklüğü . cm	Sayısı	Süresi	Sıklığı	İyileşme süresi	Yerleşim yeri Skatris: var : yok
DERİ BULGULARI	Eritema nodozum	süresi sıklığı sayısı iyileş süresi	Papülo püstüler lezyon	Süresi: Sıklığı: Sayısı: İyileş süre:	Vaskülit ik& sweet- like lz	Süresi sıklığı sayısı iyileş süresi
GÖZ BULGULARI	Kons notu:				Tanı:	
PATERJİ		Sağ İV () SF () P () SONUÇ	Sol İV () SF () P ()	ORAL Sağ Sol SONUÇ	ÜRAT	

BEHÇET HASTALIĞI DİĞER BULGULAR

ARTRALJİ	süresi	Sıklığı: a. sürekli b. haftada c. onbeşgünde d. ayda e. birkaçayda f. yılda g. seyrek	Dağılımı: a. ayak bileği b. diz c. kalça d. bel e. sırt f. el bileği g. dirsek h. küçük eklemler MKF, PİF, DİF, MTP	İyileşme süresi a. Tedavi ile; b. Tedavisiz:
ARTRİT	süresi	Sıklığı: a. sürekli b. haftada c. onbeşgünde d. ayda e. birkaçayda f. yılda g. seyrek	Dağılımı a. monoarti b. oligoart c. poliart d. sakroileit e. spondiloar f. romotoid artrit benzeri g. erozif artrit h. AS	İyileşme süresi a. Tedavi ile b. tedavisiz
SUBKUTAN TROMBOFLEBİT	Süresi:	Sıklığı:	İyileşme süresi:	Dağılımı (trase adı):
DERİN VEN TROMBOZU	İlk oluşma trh	Toplam tekrar sayısı	Yerleşim yeri (ven adı)	Topl hast kalım süresi
EPİDİDİMİT	Süresi	Toplam tekrar sayısı	İyileşme süresi	
ARTERİAL OKLÜZYON&AN EVRİZMA	İlk oluş tarihi	Toplam tekrar sayısı	Yerleşim yeri (damar adı)	Topl hast kalım süresi
MSS TUTULUMU	Noroloji kons notu;			sonuç
GİS BULGULARI	Gastent kons notu		Radyolojik ve endoskopik bulgular	sonuç
EKSTRAGENİTA L ÜLSER				
AİLE HİKAYESİ				
HLA B 51 +				

EK 11. BEHÇET HASTALARI KLİNİK BULGULARI

Hasta sıra no	Hasta adı	Cins	Yaş	Başl yaşı	Rec oral aft	Aft tipi			Genital Ülser	Deri bulgusu	Deri bulguları			Göz
						Mir	Mnr	Her			EN	PP	Vas	
1	A.Y	Erkek	33	29	+	+	-	-	+	+	-	+	-	+
2	A.A	Erkek	45	17	+	-	+	-	+	+	-	+	-	N
3	H.B	Erkek	27	23	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+
4	K.Y	Erkek	34	24	+	-	+	-	+	+	-	+	-	N
5	N.A	Erkek	53	28	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+
6	S.K	Erkek	44	29	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
7	A.Y	Erkek	37	34	+	+	+	-	+	+	-	+	-	N
8	H.A	Erkek	30	28	+	+	-	-	-	+	-	+	-	+
9	V.K	Erkek	30	24	+	-	+	-	+	+	-	+	+	N
10	Y.A	Erkek	41	29	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
11	S.K	Erkek	53	28	+	+	-	-	+	-	-	-	-	N
12	M.R	Erkek	51	26	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+
13	A.A	Erkek	42	24	+	-	+	-	+	+	+	-	-	N
14	K.B	Erkek	49	15	+	-	-	-	+	-	-	-	-	N
15	A.O	Erkek	31	18	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
16	İ.U	Erkek	28	26	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+
17	N.A	Erkek	32	28	+	+	-	-	+	+	+	+	-	N
18	A.O	Erkek	57	54	+	-	+	-	+	+	-	+	-	N
19	N.K	Erkek	47	37	+	-	+	-	-	+	+	-	-	N
20	S.Ü	Erkek	34	28	+	+	+	-	+	+	+	+	+	N
21	S.Ç	Erkek	38	37	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
22	S.G	Erkek	28	26	+	+	-	-	+	+	-	+	-	N
23	A.D	Erkek	40	20	+	-	+	-	+	+	-	+	-	N
24	S.S	Kadın	20	19	+	+	-	-	+	+	+	+	-	N
25	H.Ö	Kadın	22	21	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+
26	N.C	Kadın	38	8	+	+	-	-	+	+	+	+	-	N
27	E.K	Kadın	26	24	+	+	-	-	+	+	-	+	-	N
28	B.K	Kadın	42	39	+	-	+	-	-	+	+	-	-	N
29	H.E	Kadın	34	19	+	-	+	-	+	+	-	+	-	N
30	S.Ö	Kadın	21	12	+	-	+	-	+	-	-	-	-	N
31	M.B	Kadın	37	17	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
32	S.U	Kadın	36	29	+	+	+	-	+	-	-	-	-	N
33	Ş.K	Kadın	14	13	+	+	-	-	+	-	-	-	-	N
34	M.K	Kadın	50	41	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+
35	A.Ö	Kadın	38	28	+	+	-	-	+	+	-	+	-	N
36	S.P	Kadın	44	36	+	+	-	-	+	+	+	-	-	N
37	H.O	Kadın	43	24	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+
38	N.G	kadın	40	25	+	+	-	-	+	+	+	-	-	N
39	Y.C	kadın	24	20	+	-	+	-	+	+	+	-	-	
40	H.Ö	kadın	41	30	+	+	-	-	+	+	+	+	-	N

EK III. HASTA VE KONTROL GRUBU MEFV GEN MUTASYON SONUÇLARI

Behçet hasta grubu MEFV gen mutasyon sonuçları

Hasta sıra no	Hasta adı	Cins	Yaş	E148Q	M680I	M694V	M694I	V726A
1	A Y	Erkek	33	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
2	A A	Erkek	45	wt/wt	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	<i>wt/mut</i>
3	H B	Erkek	27	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
4	K Y	Erkek	34	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
5	N A	Erkek	53	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
6	S K	Erkek	44	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
7	A Y	Erkek	37	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
8	H A	Erkek	30	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
9	V K	Erkek	30	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt	wt/wt
10	Y A	Erkek	41	wt/wt	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt
11	S.K	Erkek	53	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
12	M.E	Erkek	51	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
13	A.A	Erkek	42	<i>wt/mut</i>	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt
14	K.B	Erkek	49	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
15	A .O	Erkek	31	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
16	İ .U	Erkek	28	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
17	N.A	Erkek	32	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
18	A .O	Erkek	57	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
19	N.K	Erkek	47	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
20	S .Ü	Erkek	34	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
21	S .Ç	Erkek	38	wt/wt	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt
22	S .G	Erkek	28	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
23	A.D	Erkek	40	wt/wt	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt
24	S.S	Kadın	20	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	<i>wt/mut</i>
25	H.Ö	Kadın	22	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
26	N.C	Kadın	38	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
27	E .K	Kadın	26	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
28	B.K	Kadın	42	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
29	H.E	Kadın	34	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt	wt/wt
30	S.Ö	Kadın	21	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
31	M.B	Kadın	37	wt/wt	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt
32	S.U	Kadın	36	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
33	Ş.K	Kadın	14	wt/wt	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt
34	M.K	Kadın	50	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
35	A.Ö	Kadın	38	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
36	S.P	Kadın	44	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
37	H.O	Kadın	43	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
38	N .G	kadın	40	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
39	Y.C	kadın	24	wt/wt	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt
40	H.Ö	kadın	41	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt

Kontrol grubu MEFV gen mutasyon sonuçları

Hasta sıra no	Hasta adı	Cins	Yaş	E148Q	M680I	M694V	M694I	V726A
1	S.G	Erkek	30	<i>mut/mut</i>	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
2	Ö.A	Erkek	30	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
3	S.A	Erkek	23	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
4	V.B	Erkek	43	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
5	İ.K	Erkek	33	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
6	B.K	Erkek	35	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
7	R.U	Erkek	24	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
8	A.Ö	Erkek	33	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
9	İ.K	Erkek	60	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
10	M.I	Erkek	55	wt/wt	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt
11	S.A	Erkek	53	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
12	H.Ç	Erkek	34	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
13	G.S	Kadın	25	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
14	N.T	Kadın	41	wt/wt	<i>wt/mut</i>	wt/wt	wt/wt	wt/wt
15	N.Y	Kadın	23	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
16	S.D	Kadın	21	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
17	D.K	Kadın	20	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
18	T.Ü	Kadın	60	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
19	K.B	Kadın	18	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt
20	Ü.B	Kadın	39	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt	wt/wt