

**T.C.**  
**FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALARINDA KONJONKTİVAL FLORA DEĞİŞİKLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Ayten Gündüz

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Adnan Seyrek

**ELAZIĞ-2007**

## DEKANLIK ONAYI

.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Prof. Dr. Mustafa Yılmaz

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Adnan Seyrek .....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## TEŐEKKÜR

Tezimin danıőmanlık görevini üstlenen, tez konusunun seğiminde yardımcı olan, tez çalıőmamdaki yardımları nedeni ile sayın hocam Prof. Dr. Adnan SEYREK başta olmak üzere; bölüm baőkanımız ve değerli hocamız Prof. Dr. Mustafa YILMAZ ve diğer hocalarımız Prof. Dr. Zülal Aőçı TORAMAN, Doę Dr. Ahmet KİZİRGİL, Yard. Doę. Dr. Yasemin BULUT ve Uzm. Dr. Yusuf YAKUPOęULLARI'na teőekkürü borę bilirim.

Tezimin istatistik çalıőmasında yardımcı olan Halk Sağlığı ABD. başkanı Prof. Dr. Yasemin AÇIK ve tez çalıőmamın her aőamasında benden yardımlarını esirgemeyen eőim Uzm. Dr. Abuzer GÜNDÜZ'e teőekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıőtıęım ve tezimin çalıőmalarında bana destek olan asistan arkadaşlarıma teőekkür ederim.

Dr. Ayten GÜNDÜZ

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Behçet Hastalığı	7
3.2. Göz Yüzeyinin Savunma Mekanizmaları	18
3.3. Konjonktivanın Normal Mikrobiyolojik Florası	25
4. GEREÇ VE YÖNTEM	32
5. BULGULAR	34
6. TARTIŞMA	45
7. KAYNAKLAR	51
8. ÖZGEÇMİŞ	60

## TABLULAR LİSTESİ

<b>TABLO ADI</b>	<b>AÇIKLAMA</b>	<b>SAYFA NO</b>
Tablo 1	Behçet hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	34
Tablo 2	Behçet hastalarının ve kontrol gurubunun konjonktival florasında üreyen mikroorganizmalar.....	35
Tablo 3	Behçet hastalarının göz tutulumuna göre üreme oranları .....	37
Tablo 4	Behçet hastalarının ailesel tutulumuna göre üreme oranları .....	39
Tablo 5	Behçet hastalarının sistemik ilaç kullanımına göre üreme oranları .....	41
Tablo 6	Behçet hastalarının konjonktivalarında üreyen mikroorganizmaların cinsine göre ortalama hastalık süreleri .....	43

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>ŞEKİL ADI</b>	<b>AÇIKLAMA</b>	<b>SAYFA NO</b>
Şekil 1	Behçet hastalarının ve kontrol gurubunun konjonktival florasında üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....	36
Şekil 2	Behçet hastalarının göz tutulumuna göre üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....	38
Şekil 3	Behçet hastalarının ailesel tutulumuna göre üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....	40
Şekil 4	Behçet Hastalarının sistemik ilaç kullanımına göre üreyen mikroorganizmaların dağılımı.....	42
Şekil 5	Behçet hastalarının konjonktivalarında üreyen mikroorganizmaların cinsine göre ortalama hastalık süreleri .....	44
Şekil 6	Behçet hastalığının immünogenetik mekanizması .....	48

## KISALTMALAR LİSTESİ

1. **EMB:** Eosine Methylene Blue
2. **PNL:**Polimorf Nüveli Lökosit
3. **SSS:** Santral Sinir Sistemi
4. **MR:** Manyetik Rezonans
5. **BBT:** Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
6. **EEG:** Elektroensefalografi
7. **KNS:** Koagülaz Negatif Stafilokok
8. **MRSA:** Metisilin Rezistans Stafilokokkus Aureus
9. **ET-1:** Endotelin-1
10. **TM:** Trombomodulin

## 1. ÖZET

### Behçet Hastalarında Konjunktival Flora Değişiklikleri

Behçet hastalarının konjunktival florasının normal popülasyonuna göre değişikliklerini saptamayı amaçladık.

Bu çalışma inaktif periyotta olan 50 Behçet hastasından oluşan çalışma grubu ile ( 11-76 yaş arası, 32 erkek, 18 bayan) sistemik ve oküler başka hastalığı olmayan, sağlıklı, yaş ve cins açısından çalışma grubu ile uyumlu 50 olgudan oluşan kontrol grubunu (11-74 yaş arası, 31 erkek, 19 bayan) kapsamaktadır. Hastaların yaş ortalamaları Behçet grubunda  $36.04 \pm 2.16$ , kontrol grubunda  $35.64 \pm 1.96$  idi. Kültür için steril eküvyonla alt konjunktival forniksten sürüntü alınıp, kanlı, Eosine Methylene Blue (EMB), çukulatamsı ve Sabouraud Dekstroz Agar besiyerlerine ekim yapıldı.

Behçet grubunun %92'sinde (n=46) ve kontrol grubunun %56'sında (n=29) bakteriyel üreme gözlemlendi. Behçet hastalarının 12'sinde (%24) *Staphylococcus aureus*, 32'sinde (%64) koagülaz negatif stafilokok (KNS), 8'inde (%16) *Moraxella* spp., 8'inde (%16) *Streptococcus* spp. 4'ünde (%8) *Bacillus* spp., 4'ünde (%8) *Neisseria* spp., 3'ünde (%6) *Candida* spp. ve 1'inde (%2) *Haemophilus* spp. üremesi saptandı. Kontrol grubundaki olguların 2'sinde (%4) *S. aureus*, 24'ünde (%48) KNS, 2'sinde (%4) *Moraxella* spp, 1'inde (%2) *Streptococcus* spp, 3'ünde (%6) *Bacillus* spp, 3'ünde (%6) *Neisseria* spp ve 1'inde (%2) *Candida* spp üredi. Kontrol grubunda *Haemophilus* spp üremedi.

Behçet grubunda *S. aureus*, *Moraxella* spp ve *Streptococcus* spp kolonizasyonları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). Bu nedenle göz içi cerrahi uygulanacak Behçet hastalarında



Özellikle *S. aureus*'a bağlı ameliyat sonrası endoftalmilerden korunmak için profilaktik tedavilerin yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet Hastalığı, Konjonktival Flora, Gz Enfeksiyonu.

## 2. ABSTRACT

### **Conjunctival Flora Alteration in the Patients with Behcet's Disease**

In this study, it was aimed to determine the differentiation of conjunctival flora in the patients with Behcet's Disease regarding to normal population.

Fifty Behcet patients (age range 11-76, 32 man and 18 women) in inactive period as a study group and 50 healthy persons (age range 11-74, 31 man and 19 women) as a control group, who did not have any ocular and systemic disease and were age and sexually consistent with study group, were included in to the study. The average age of the Behcet patients was  $36.04 \pm 2.16$  and of the control group patients was  $35.64 \pm 1.96$ . Swab cultures were taken from the lower conjunctival fornix and were inoculated to blood, Eosine-Methylene Blue (EMB), chocolate and sabouraud dextrose agar mediums.

Bacterial growth was observed in 92% (n=46) of the Behcet group and 56% (n=29) of the control group. Of the Behcet patients, *Staphylococcus aureus* grew in 12 (24%) samples, *coagulase negative staphylococci* (CoNS) grew in 32 (64%), *Moraxella* spp. grew in 8 (16%), *Streptococcus* spp grew in 8 (16%), *Bacillus* spp. grew in 4 (8%), *Neisseria* spp. grew in 4 (8%), *Candida* spp. grew in 3 (6%) and *Haemophilus* spp. grew in 1 (2%) samples. Of the control group, *S. aureus* grew in 2 (4%) samples, CoNS grew in 24 (48%), *Moraxella* spp. Grew in 2 (4%), *Streptococcus* spp. grew in 1 (2%), *Bacillus* spp. grew in 3 (6%), *Neisseria* spp. grew in 1 (2%) and *Candida* spp. grew in 1 (2%) samples. *Haemophilus* did not grow in control group.

Colonization of *S. aureus*, *Moraxella* spp. and *Streptococcus* spp. in Behcet patients was determined significantly higher ( $p<0.05$ ) regarding to the control group. Therefore, we suggest that particularly *S. aureus* should be considered while managing therapy for Behcet patients whom will receive eye surgery or whom having external eye infection.

**Key-words:** Behcet's Disease, Conjunctival Flora, Eye Infection.

### 3. GİRİŞ

Konjonktivanın normal florası doğumdan itibaren oluşmakta ve hayat boyu devam etmektedir. Konjonktiva küçük bir popülasyonda steril kalabilir. Buna karşın doğumdan itibaren çevreye, yaşa, mevsimlere, vücut direncine ve genel hijyenik koşullara bağlı olarak değişiklik gösteren bir flora oluşur (1-3). Patolojik durumlarda yapılan kültür sonuçlarının iyi değerlendirilebilmesi için normal konjonktival floranın iyi bilinmesi gerekir. Normal konjonktival florada bulunan bakteriler derinin florasında bulunanlara benzerler ve normal florada en sık görülen mikroorganizmalar; *S. epidermidis*, difteroidler, streptokok türleri ve hemofiluslardır (2). Ayrıca anaerob bakteri ve mantar türleri de daha seyrek olarak normal florada bulunabilirler. Gözün fungal florası genellikle değişken olup yaşanılan bölgeye ve kişilerin uğraşlarına göre de değişmektedir (2,4-8).

Konjonktivada normalde saprofit olarak bulunan bakterilerin uygun ortam bulduklarında patojen olabildikleri ve birçok oküler enfeksiyona sebep oldukları bilinmektedir. Normal konjonktival florada %3-15 arasında izole edilen *S. aureus* oküler enfeksiyonlarda en sık izole edilen bakterilerdendir (2). Konjonktivada bulunan mikroorganizmaların cerrahi girişim esnasında göz içine girip enfeksiyon oluşturmasını engellemek için uygun antibiyotik ve antiseptiklerin kullanılması gereklidir. Nitekim operasyon öncesi hazırlığa rağmen ön kamara kontaminasyonu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9,10).

Behçet hastalığı vaskülit ile karakterize sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Behçet Hastalığının patogenezi hala tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, etyoloji multifaktöriyel olarak kabul

edilmektedir. Bakteriyel veya viral infeksiyöz ajanlar, genetik predispozisyon, immünolojik olaylar ve endotelial disfonksiyon gibi sebeplerin patogeneizde rol oynadığı düşünölmektedir (11,12). Endotelial disfonksiyon, doku plazminojen aktivatörü ve heparin benzeri aktivite yetersizliği şeklinde ve buna bağılı trombozis artışı şeklinde kendini göstermektedir (13).

Postoperatif endoftalmiye yol açabilen konjonktival floradaki mikroorganizmaların kolonizasyonunda olabilecek farklılıklar, tedavide kullanılan antibiyotikleride değıştirecektir. Bu nedenle biz bu çalışmamızda; Behçet hastalığında konjonktival florayı oluşturan mikroorganizmaları ve bunların normal popölasyon florasından farklı olup olmadığını araştırdık.

### 3.1. BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı, etyolojisi bilinmeyen sistemik bir vaskülitir. Behçet hastalığını ilk defa 1937 yılında, Dermatolog Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet, "viral olması muhtemel bir trisemptom-kompleks" olarak tanımlamış ve semptomları şu şekilde belirtmişti:

1. Ağızda aft,
2. Genital bölgede ülserasyon,
3. Gözde hipopiyonlu iridosiklit.

1947'de İsviçre'de toplanan Uluslararası Dermatoloji Kongresi'nde bu trisemptoma, Prof. Dr. G. Miescher'in önerisiyle, "Behçet Hastalığı" adı verilmiştir. Daha sonraki çalışmalarla, hastalığın bu üçlü semptomdan başka belirtiler de gösterdiği, hemen tüm sistemleri tutabilen bir hastalık olduğu ortaya konulmuştur.

Behçet hastalığına erkeklerde biraz daha sık rastlanır. En sık 20-40 yaş arasında başlar. Hastalığın başlangıcı nadiren çocukluk çağında ve 50 yaşın üzerinde de olabilir. Türkiye başta olmak üzere Akdeniz ülkelerinde, Japonya'da, Güneydoğu Asya'da, Orta Doğu'da sık görülür. Akdeniz ülkelerinde genellikle üçüncü dekatta başlayan ve erkeklerde daha sık gözlenen Behçet hastalığı, Kore ve diğer Asya ülkelerinde dördüncü dekatta başlar ve kadınlarda daha fazladır. Olguların %2-3'ünde juvenil başlangıç gözlenir. Hastalık, genellikle genç erkeklerde daha ağır seyreder. Yaş ilerledikçe klinik bulgular gerileme eğilimindedir. Behçet hastalığı prevalansının en sık olduğu ülke Türkiye'dir. Türkiye içerisinde de hastalık sıklığı bölgesel farklılıklar gösterir. Son veriler, Trakya'da, Balkan

kökenli Türkler arasında Behçet prevalansının, diğer bölgelere göre belirgin az olduğunu göstermektedir. Ülkemizde ayrı bölgelerde yapılan iki çalışmada, normal popülasyondaki sıklığı 8/10.000 ve 37/10.000 olarak bulunmuştur. Akdeniz, Ortadoğu ve Güney Asya'daki prevalansı nedeniyle "ipek yolu hastalığı" olarak adlandırılmıştır (14).

### **3.1.1. Etyoloji:**

Hastalığın etyolojisi bilinmemekte, bu konuda pek çok faktör suçlanmaktadır:

1. Virüsler,
2. Bakteriler,
3. Koagülopatiler,
4. Otoimmün bozukluklar,
5. Toksik maddeler,
6. Çevresel faktörler,
7. Heredite,
8. İmmünolojik faktörler.

1953'de Prof. Dr. Necdet Sezer, Behçetli hastalardan bir virüs izole etmeyi başarmış, ancak virüs her hastada ortaya konamamıştır. Eşler arasında bulaşıcılık görülmemiştir.

Çevre kirliliğinin göstergesi olarak kabul edilen organik klorür, organik fosfat ve inorganik bakır düzeylerinin artması, hastalığın etyolojisinde çevresel faktörlerin etkilerinin bulunduğunu düşündürmektedir.

Son yıllarda hastalığın immünolojik kökenli olduğuna ve infeksiyöz ajanlar tarafından tetiklendiğine ilişkin görüşler yoğunluk kazanmıştır.

İmmünolojik bulgular arasında mukozal epitelyal hücrelere karşı oluşmuş antikorlar ve dolaşan immün kompleksler vardır. Tetikleyici olduğu düşünülen infeksiyöz ajanların başında herpes simpleks tip I virüsü ve bazı streptokok suşları (*S. pyogenes*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. faecalis*, *S. salivarius*) gelmektedir. Bu infeksiyöz ajanların ortak özelliği antijenik yapılarının benzerliğidir (15).

Etyopatogenezdeki diğer bir bulgu da, doku grupları ile olan ilişkidir, ancak bu ilişki yöresel farklılık gösterir. Örneğin, Türk Behçetliler büyük oranda HLA B5, Japon Behçetliler HLA B5 ve HLA B51, İngiliz Behçetliler HLA B12 ve HLA B51, Koreli ve Ortadoğulu Behçetliler HLA B51 taşırlar (16).

### **3.1.2. Klinik:**

Behçet hastalığının belirtilerini şu şekilde inceleyebiliriz:

1. Deri ve mukoza belirtileri,
  1. Oral aftlar,
  2. Genital ülserler,
  3. Ekstragenital ülserler,
  4. Nodüler lezyonlar,
  5. Papülopüstüler lezyonlar,
2. Göz belirtileri,
3. Eklem belirtileri,
4. Damar belirtileri,
5. Nörolojik belirtiler,
6. Gastrointestinal belirtiler,
7. Diğer belirtiler.



### **3.1.2.1.-Deri ve mukoza belirtileri:**

**1. Oral aftlar :** Behçet hastalığının ana belirtilerinden biridir. Genellikle hastalığın ilk belirtisi oldukları gibi, hastaların hemen hemen tümünde bulunurlar. Diğer belirtiler ortaya çıkmadan, yıllarca aft yakınması olan hastalar az değildir. Yanak, dil ve farinks mukozasına yerleşirler; ağrılıdır, beslenmeyi güçleştirebilirler; genellikle ayda bir veya birkaç kez tekrar ederler ve birkaç gün ile birkaç hafta arasında iyileşirler. Çoğu defa rekürren aftöz stomatitlerden ayırdedilemezlerse de çok sayıda olmaları ve daha sık nüksetmeleri gibi farklılıklar bulunmaktadır.

Minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç tip aft gözlenir. Minör aft en sık görülenidir, genellikle 0.5 cm'den daha küçük çaplıdır, 2 haftadan daha kısa bir süre içinde iyileşir ve yerinde sikatris bırakmaz. Majör aft daha seyrek görülür, çapı 0.5 cm'den daha büyüktür, 2 haftadan daha geç iyileşir, yerinde sikatris bırakır. Herpetiform aft birkaç mm çapında yüzeysel bir erozyondur, bazen birkaçı birleşerek daha büyük bir lezyon oluşturabilir, seyrek görülür.

Histopatolojik olarak nekrotik materyal gösteren nonspesifik bir ülser vardır. Polimorf nüveli lökosit (PNL) ve mononükleer hücrelerden oluşan iltihabi bir infiltrat görülür. Vaskülit bulguları hafif veya orta derecede olup, mast hücreleri artmıştır.

**2. Genital ülserler :** Kadınlarda labiumları, erkeklerde skrotumu özellikle seçerler. Bir papül ya da papülopüstül halinde başlarlar, bunu çabucak, zımbayla delinmiş gibi ve yavaş iyileşen ülserlerin gelişmesi izler. Erkeklerdeki genital ülserlerin daha ağrılı olmalarına karşılık, kadınlardaki

ülserler daha az rahatsız edici niteliktedirler. Genital ülserler haftalarca sürer ve çoğunda sikatris bırakarak iyileşir.

Genital ülserlerin histopatolojik bulguları aftla aynıdır.

**3. Ekstragenital ülserler :** Zaman zaman koltukaltı, kasık gibi büyük kıvrım yerlerinde, püstüllerin erode olmasıyla ortaya çıkarlar.

**4. Nodüler lezyonlar :** Klinikte karşımıza eritema nodozuma benzer veya yüzeysel gezici tromboflebite benzer lezyonlar halinde çıkarlar. Genellikle akut gelişen, yuvarlak veya oval, fındık ile ceviz arasında değişen büyüklükte, parlak kırmızı, ağrılı lezyonlardır. Özellikle alt ekstremitelerde lokalize olurlarsa da seyrek olarak yüz, ense ve kalçalarda da görülebilir. 10-15 gün içerisinde ülserleşmeden, bazen yerlerinde hafif bir pigmentasyon bırakarak iyileşirler.

Yüzeysel gezici tromboflebite benzer lezyonlar erkeklerde, eritema nodozuma benzer lezyonlar ise daha çok kadınlarda görülür. Eritema nodozuma benzer lezyonları, özellikle bir ven üzerine yerleştiklerinde, yüzeysel tromboflebitten klinik olarak ayırmak oldukça zordur.

Histopatolojileri nonspesifik olup, vasküler ya da dermohipodermal hakimiyete göre, değişik derecede olabilen vaskülit ya da pannikülit görülür.

**5. Papülopüstüler lezyonlar:** Follikülit veya akneye benzerler. Papül halinde başlayıp 24-48 saatte püstüle dönerler. Püstüller sterildir. Ense, sırt, yüz, göğüs, ekstremiteler, glutealar, genitokrural kıvrım ve genital bölgeye lokalize olurlar.

Histopatolojik olarak kama şeklinde püstüller vardır. Yaygın PNL ve lenfosit infiltrasyonu görülür.

Papülopüstüler lezyonların deneysel olarak oluşturulması paterji fenomeni (derinin nonspesifik hiperreaktivitesi) adını alır.

**Paterji Fenomeni:**

Behçetli hastaların önkol derilerine steril bir iğne batırılarak aranır. Reaksiyonun oluşabilmesi için iğnenin dermise girmesi gereklidir. 24 saatte belirginleşip 48 saatte maksimum olan reaksiyonda, önce eritemli bir halka ile çevrili 1-2 mm çapında, çoğu kez palpasyonla ancak hissedilen bir papül belirir. Öyle kalabildiği gibi, çoğu defa 1-5 mm'lik bir steril püstül haline döner.

Paterji testi, genellikle hastalığın aktif dönemlerinde pozitiftir, remisyonlarda negatifleşir ya da hafif pozitif olur. Türk Behçetlilerde duyarlılığı oldukça yüksek bir testtir, pozitiflik oranı % 50-80'dir.

Paterji testi :

1. Rekürren aftöz stomatit,
2. İridosiklit,
3. İdyopatik eritema nodozum,
4. Herpes genitalis,
5. Romatoid artrit,
6. Eritema elevatum diutinum,
7. . Piyoderma gangrenozum,
8. Sweet sendromunda ve
9. Behçetli hastaların sağlıklı aile bireylerinde pozitif olabilir.

Histopatolojik olarak, zamanlı paterji fenomeninin incelenmesinde lenfositlerin ortaya çıkışını mast hücrelerinin artması izlemekte, PNL'lerinde gelmesiyle püstüler reaksiyonun şiddeti 24 saatte maksimum olmaktadır.

### **3.1.2.2. Göz Belirtileri:**

Behçet hastalığının en önemli belirtilerini oluşturur. Uvea (iris, korus siliare, koryoid), retina ve optik sinir tutulabilmektedir. Göz tutulumu, hastaların % 10-20'sinde körlüğe yol açabilir. Göz belirtileri, hastalığın ilk tanımlanmasındaki gibi sadece hipopiyonlu iridosiklitten ibaret değildir. Göz lezyonları hem ön segmenti, hem de arka segmenti birlikte tutarlar. Belirtilerin en sık görülenlerini önden arkaya doğru şu şekilde sıralayabiliriz:

- Kornea arka yüzünde presipitatlar,
- İritis,
- İrisin lens üzerine yapışması,
- Ön kamarada iltihabi hücreler, protein artması, eksüda (hipopiyon),
- Komplike katarakt,
- Vitreus içinde iltihabi hücreler, iltihabi membran, hemoraji veya dekolman,
- Koryoretinit,
- Retinada eksüda,
- Episklerit, göz kasları paralizisi, konjonktivit, keratit.

### **3.1.2.3. Eklem Belirtileri:**

Behçetli hastalarda, genellikle artrit, seyrek olarak da artralji şeklinde eklem tutulması görülebilir. En sık tutulan eklemler dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirseklerdir. Artrit monoartiküler veya oligoartikülerdir. Oligoartrit olduğunda çoğu kez 2-4 eklem tutulmuştur. Sabah sertliğine pek rastlanmaz ve artrit atağı çoğunlukla birkaç gün-birkaç hafta kadar sürer. Sedimentasyon hafifçe yükselebilir. Radyolojik erozyonlara nadiren rastlanır. Romatoid faktör ve ANA negatiftir.

#### **3.1.2.4. Damar Belirtileri:**

Damar komponenti bulunan Behçet hastalığına anjio-Behçet adı da verilmektedir. Behçet hastalığında hem venler hem de arterler tutulabilir, ancak daha çok venler tutulmaktadır. En sık damar tutulumu, bacaklarda yüzeysel veya derin venlerde tromboflebit olarak genellikle erkeklerde karşımıza çıkar. Vena kava trombozları, arteriyel anevrizmalar da Behçet'te rastlanabilen damar bozukluklarıdır.

#### **3.1.2.5. Nörolojik Belirtiler:**

Santral sinir sistemi (SSS) komponenti bulunan Behçet hastalığına nöro-Behçet adı da verilmektedir. SSS tutulumu, olguların yarısında bir yıl içerisinde ölüme yol açar. Periferik sinir tutulumu oldukça seyrek.

SSS tutuluşunun karakteristik bir örneği yoktur. Diğer belirtiler gibi tekrarlayıcı özellik gösterirler. Alt motor nöron dışında nöroksisin herhangi bir kısmı tutulmuş olabilir. Beyin MR'sinde, BBT ve EEG'de klinik seyre paralel bulgular görülür.

Nöro-Behçetin ayırıcı tanısında multipl skleroz, arteriyosklerotik damar hastalığı, nörosifiliz gibi hastalıklar akla gelmelidir.

#### **3.1.2.6. Gastrointestinal Belirtiler:**

Gastrointestinal sistem tutulması Japonlarda oldukça sık Türk ve İngilizlerde oldukça seyrek görülmektedir. Gastrointestinal belirtilerin de sabit bir özelliği bulunmamaktadır. Karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı gibi belirtilerden, ülseratif kolite benzeyen, kanlı diyare ile seyreden anüs ve kolon ülserasyonlarına kadar değişen özelliktedir. Entero-Behçet Japonya'da siktir.

#### **3.1.2.7. Diğer Belirtiler:**

Behçet hastalığında görülen diğer belirtiler olarak perikardit, epididimit, orşit, pulmoner fibroz, miyokardiyal fibroz, amiloidoz, hepatit, pankreatit, ateş, fazla terleme, bölgesel lenfadenopati sayılabilir (17).

**Laboratuvar:** Behçet hastalığında, hastalığa özgü laboratuvar bulgusu yoktur. Hafif derecede kronik hastalıklar anemisi, sedimentasyon ve CRP yükselmesi saptanabilir.

**3.1.3. Tanı:** Behçet hastalığının tanısı, spesifik laboratuvar bulgusunun olmaması nedeniyle ancak klinik belirtilerle konabilmektedir. Şimdiye kadar çeşitli yazarlar tarafından değişik tanı kriterleri önerilmiştir. Bu tanı kriterlerinden biri O'Duffy Kriterleri'dir.

#### **O'Duffy Kriterleri**

1. Oral aft,
2. Genital ülserasyon,
3. Üveit,
4. Dermal vaskülit: Eritema nodozum ve/veya yüzeysel gezici tromboflebit,
5. Artrit,

Oral aft veya genital ülserasyondan en az bir tanesinin bulunması koşuluyla, bu beş belirtiden en az üç tanesinin varlığında Behçet hastalığı tanısı konur.

Son olarak 1990 yılında, Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu da yeni tanı kriterleri ortaya koymuştur.

#### **Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri**

1. Oral aft:  
-Yılda en az üç kez rekürrens göstermesi,

-Hekim tarafından görülmesi veya hasta tarafından tanımlanması.

2. Genital ülserasyon veya sikatris:

-Rekürrens göstermesi,

-Hekim tarafından görülmesi veya hasta tarafından tanımlanması.

3. Göz lezyonları:

-Anterior üveit,

-Posterior üveit,

-Vitreusda hücre görülmesi,

-Retinal vaskülit.

4. Deri lezyonları:

-Eritema nodozum,

-Eritema nodozum benzeri lezyonlar,

-Papülopüstüler lezyonlar.

5. Paterji testinin pozitifliği.

Oral aft ve diğer dört kriterden ikisinin varlığı ile Behçet hastalığı tanısı konur.

#### **3.1.4. Ayırıcı tanı:**

1. Rekürren aftöz stomatit,

2. Herpes simpleks,

3. Sifiliz,

4. Pemfigus vulgaris,

5. Stevens-Johnson sendromu.

#### **3.1.5. Prognoz:**

Behçet hastalığı nöksler ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Ne nökslerin, ne de remisyonların süresi önceden kestirilemez. Ancak yaş

ilerledikçe remisyonlar uzar, nükslerin şiddeti azalır. Hastanın yaşı ve cinsi de klinik belirtileri etkiler. Behçet hastalığı kadınlarda ve yaşlılarda daha hafif, erkeklerde ve gençlerde daha ağır seyreder. Başlıca mortalite nedenleri vasküler anevrizma rüptürü, barsak ülserasyonu rüptürü ve santral sinir sistemi tutulumudur (17).

### **3.1.6. Tedavi:**

Behçet hastalığının spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. Etyopatogenezdaki belirsizlik nedeniyle daha çok semptomatiktir. Semptomların kontrolü ve enflamatuvar vaskülitin süpresyonu amaçlanır (18,19). Tedaviyi 3 kategori altında sıralayabiliriz:

1. Mukozal ve deri lezyonları ile artrit semptomatik tedavisi
2. Enflamatuvar göz hastalığının (üveit) tedavisi
3. Tromboz ve santral sinir sistemi tutulumunu içeren vaskülitin süpresyonu

Semptomatik tedavide yararı tam olarak kanıtlanmamış olmakla beraber, eklem tutulumunda anti-enflamatuvar analjezikler kullanılır. İmmünsüpresiflerin de tedavide yeri vardır. Oral ve genital ülserler lokal kortikosteroidlerle ve nadiren ciddi durumlarda yeterli miktarda thalidomide ile tedavi edilebilir (20,21).

Kolşisin günümüze kadar tavsiye edilen temel ilaç iken, günümüzde sadece artralji/artrit, eritema nodozum ve oral ve genital ülserasyonların kontrolünde ve çoğunlukla bayanlarda kullanılır oldu (22,23).

Enflamatuvar göz hastalığı, eğer retinal tutulum yoksa ve sadece fazla ciddi olmayan panüveit varsa lokal kortikosteroidli damlalarla tedavi edilebilir. Bununla beraber akut ciddi üveitte immünsüpresiflerden



siklosporin (sandimmun) tedavisinin yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Azatioprin de üveit/retinit tedavisinde, rekürrensın önlenmesinde ve vizyonun korunmasında etkili bir immünsüpresif ajandır (19,24,25).

Akut ve ciddi alevlenmelerde yüksek doz kortikosteroid ve siklofosamid gerekli olabilir. Alfa-interferonda enflamatuvar göz tutulumunda kullanılan potansiyel droglardandır.

Vaskülit tedavisinde immünosüpresiflerle kombine oral veya parenteral steroid kullanımı tercih edilir. Behçet hastalığındaki tromboflebit embolizan olmadığından antikoagülan kullanılmaz, hatta kontrendike kabul edilir. Çünkü pulmoner arter anevrizma varlığında ölümcül kanamalara yol açabilir.

### **3.2. GÖZ YÜZEYİNİN SAVUNMA MEKANİZMALARI**

Behçet hastalığının en önemli belirtisi göz tutulumudur. Bu tutulumun patogenezinde muhtemelen immun disregölasyon, inflamatuvar mediyatörler, dolaşan immun kompleksler ve nötrofil migrasyonu rol oynamaktadır. Bütün bu mekanizmalar gözün anatomik yapıları üzerinde de etki oluşturmaktadır. Bunların sonucunda göz yüzeyinin savunma mekanizmalarıda etkilenmektedir. Göz yüzeyinin savunma mekanizmalarını 3 başlık altında toplamak mümkün olmaktadır (26).

#### **3.2.1. Anatomik Bariyerler:**

Göz kapakları, gözyaşı tabakası, kornea ve konjonktiva yüzeyleri savunma mekanizmalarının önemli bir bölümünü kapsamaktadır. Göz kapakları çok çeşitli işlevleri ile gözleri dış etkenlere karşı korumaktadırlar. Uyku esnasında kapaklar kornea ve konjonktivanın kurummasına engel olurken, göz kırpma refleksi göz yüzeyini havada taşıyan

mikroorganizmalara, yabancı cisimlere ve minör travmalara karşı korumaktadır (26,27). Göz kapaklarının hareketiyle gözyaşı, konjonktiva ve korneayı yıkayarak, mukusla karışmış yabancı cisimleri iç kantüse doğru hareket ettirmektedir (28).

Gözyaşı tabakası, konjonktiva ve korneanın devamlı olarak ıslanmasını sağlayarak, gözün savunma mekanizmaları içinde yer alır. Göz yüzeyinin savunması bakımından, gözyaşı tabakasını oluşturan her bir komponentin ayrı ayrı önemi bulunmaktadır. Gözyaşı tabakası göz küresini sürekli olarak yıkayarak enfeksiyonların önlenmesi için çok önemli bir işlevi yerine getirmiş olmaktadır (29). Bunun dışında gözyaşı, taşıdığı immüoglobulinler, lizozimler, beta-lizin, laktoferrin, serüloplazmin ve kompleman gibi maddelerle enfeksiyonlara karşı dirençte, kısmen tartışmalı olsa bile, rol almaktadır (29).

Kornea yüzeyi gözün savunma mekanizmaları arasında konjonktivaya nazaran oldukça farklı özellikler taşıyan bir dokudur. Kan damarları, lenfatikler ve büyük ölçüde immünoaktif hücreleri kapsamı bakımından immünolojik olarak ayrıcalıklı bir doku olarak kabul edilmektedir (30). Bu duruma rağmen korneanın immüoglobulinlerin bir kısmını ve komplemanı içermesi pek çok immünolojik olayın korneada da yer almasını ve dokusal özellikleri nedeniyle uzun süre devam etmesini sağlamaktadır (31). Korneanın, göz yüzeyinde bir savunma bariyerini oluşturmasını sağlayan asıl özelliği, istenmeyen antijenlerin anatomik olarak korneadan uzak tutulması ve kornea yüzeyini penetre edebilecek mikroorganizmalara karşı bir antikor duvarı oluşturulmasıdır. Fiziksel

kornea bariyerinin bir bölümü ise bazal epitel hücrelerinin yapıştığı bazal membrandır (26).

Konjonktiva bir savunma sistemi oluşturacak biçimde bütün immünolojik vasıtalarla donatılmıştır. Konjonktivada antijenlerin tanınmasıyla ilgili en önemli iki dokusal özellik, Langerhans hücreleri ve konjonktiva ile ilişkili lenfoid dokudur (32). Konjonktiva ile ilişkili lenfoid doku (CALT) subepitelyal bölgede yer almakta, bunun yanısıra konjonktiva epitelinde de lenfoid hücrelere rastlanmaktadır. CALT, yapısı bakımından bronşlarda ve barsakta bulunan ve mukoza ile ilişkili lenfoid sisteme (MALT/GALT) çok benzemektedir. Konjonktivanın pek çok yerinde lenfositlerin toplandığı CALT bölgeleri bulunmaktadır. Bu bölgelerde antijenler işlenmektedir. Antijenle karşılaşan B - hücre öncülleri olgunlaşmakta ve daha sonra afferent konjonktiva lenfatikleri vasıtasıyla bölgesel lenf bezlerine ulaşmakta ve burada da plazma hücrelerine dönüşmektedir (32). Lenf düğümlerini efferent lenfatikler vasıtasıyla terkeden lenfositlerde, B-hücreleri gibi torasik duktus yoluyla kan akımına katılmakta , buradanda T-lenfositler konjonktivanın substantia propriasına ulaşırken, B-lenfositler lakrimal ve yardımcı lakrimal bezlere gelerek sekretuar Ig A yapımını gerçekleştirmektedirler (26,30).

İmmünolojik özelliklerin yanısıra, konjonktivanın epitel tabakası, hasara uğrayan kornea epitelinde, tam epitel kaybı gösteren olgularda, kaplayarak ve restore ederek oküler yüzeyi koruyucu etkisini gerçekleştirmektedir (33).

### **3.2.2. Hümmoral İmmün Yanıt:**

**3.2.2.1. İmmüoglobulinler:** Normal şartlarda gözyaşı tabakasında immüoglobulinlerin bulunduğu gösterilmiştir (34). Gözyaşında IgG ve IgA en yüksek konsantrasyonlarda bulunan antikordur, ancak IgE ve IgM'ye sadece bazı patolojik durumlarda rastlanmaktadır. Buna karşılık IgD nadiren saptanabilmektedir (35).

Sekretuar immüoglobulin A (SIgA), gözyaşında seruma göre çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmakta ve tüm protein kapsamının %17'sini oluşturmaktadır (26). Bir J zinciri ile bağlanmış birarada sekretuar bir komponentle tutulan SIgA iki 7S monomerinden müteşekkil dimerik 11S molekülüdür. IgA monomerleri gözyaşı bezlerindeki plazma hücreleriyle subepitelyal hücreler tarafından yapılmakta, epitelden geçerken iki monomer birleştirilmekte ve eklenen sekretuar komponent, molekülün belirli bakteriler tarafından salgılanan proteolitik enzimlerle yıkımını önlemektedir (26,36). SIgA'nın asıl rolü bakterileri, örneğin *Chlamydia* ve gonokok gibi mikroorganizmaları muköz zar yüzeyinde tutarak, onları örterek epitele yapışmalarını önlemektir. Konjonktivanın normal florasını düzenlemekte rol aldığı gibi, lizozimle birlikte bakteriyoliz yapabilir, toksinleri nötralize edebilir ve komplemanın klasik yolunu aktive edebilir (29,37). Ayrıca IgA virusların nötralize edilmesinde de yükümlülük taşımaktadır (26).

Gözyaşındaki IgG bakteri ve virüslere karşı ikinci bir savunma hattı oluşturmaktadır. Akut iltihap esnasında damarlardan gözyaşına bol miktarda geçen IgG, toksinleri, virüs ve bakterileri nötralize edebilir. Oponizasyonu kolaylaştırır ve komplemanın fikse olmasını sağlayan ve immün yapışma ile sonuçlanan immün kompleksleri teşkil eder, polimorf

çekirdekli lökositlerin kemotaksisini ve anaflatoksinlerin salınmasını gerçekleştirir (37).

IgA ve IgG hem kornea hem de konjonktivada bulunmaktadır; korneanın periferik ve merkezi kısımlarında bulunan IgG ve IgA düzeyleri aynıdır. Konjonktivada IgM de bulunmakta, buna karşılık bazen korneanın limbosa yakın kısmında saptanan IgM'nin merkezi korneada nadiren yer aldığı dikkati çekmektedir (30,37,38).

Gözyaşında IgE konsantrasyonu vernal keratokonjonktivit gibi atopik hastalıklarda yükselmekte, ancak bu maddenin mast hücrelerinden vazoaaktif aminlerin salınmasına yol açmasıyla, vazodilatasyon olması ve kan damarlarından immünoglobulin sızması, çeşitli zararlı etkenlere karşı savunmada yardımcı olmaktadır (26).

**3.2.2.2. Lizozim:** Lizozim gözyaşı proteinlerinin yaklaşık olarak %20-40'ını oluşturmakta ve 16-130 mg/ml konsantrasyonda bulunmaktadır. Bu düzey tükürük, burun ve mide-barsak salgıları, süt ve idrardaki lizozimden daha yüksektir ve serumdakinin birkaç yüz mislidir (27). Molekül ağırlığı 14 000 dalton olan ve ısıya dirençli bulunan lizozim 1922 yılında Fleming tarafından penisilinin keşfinden önce bulunmuştur. Doğada yaygın olarak bulunan lizozimin kompleman, laktoferrin ve SIgA gibi maddelerle yakın bir etkileşimi söz konusudur.

Lizozim bazı gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı komponenti olan peptidoglikanı (N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asidin tekrarlayan şeker birimlerinden oluşan çapraz bağlı polimer) beta (1,4) bağında parçalamaktadır. Antikor ve komplemanın etkileşimi olmaksızın, gram-pozitif bakteriler lipopolisakkarit örtüleri ile lizozime karşı korunmaktadırlar.

Lizozimin mikroorganizmaların makrofajlar, monositler ve nötrofiller tarafından fagositozlarını artırıcı etkisinde gösterilmiştir (39). Şelatör ajanlar lizozimin litik etkilerini artırdıklarından laktoferrin, lizozimin yardımcısı olarak görülmektedir.

Lizozim lakrimal asiniler tarafından salgılanmakta ve asinus apeksinde immünohistokimyasal olarak gösterilebilmektedir (40).

**3.2.2.3. Beta-Lizin:** Gözyaşında bulunan bu antibakteriyel madde, lizozimin etkisine dirençli bazı bakterileri de lizise uğratar. Etkisi hücre duvarından ziyade hücre zarını parçalamak, yani sitoliz şeklindedir (41). Bazı araştırmacılar gözyaşında beta-lizinin varlığını şüphe ile karşılamaktadırlar (42).

**3.2.2.4. Laktoferrin:** Laktoferrin, lokal olarak lakrimal bezler tarafından salgılanmaktadır. 82 000 daltonluk demir bağlayıcı bu protein gözyaşında 65-160 mg/ml gibi yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Bazı bakterilerin, özellikle gram-negatiflerin virülansları, ortamda demir bulunduğu zaman artmaktadır. Ortamdaki demirin laktoferrinle bağlanması, mikroorganizmaların lizozim gibi enzimlerin etkisinde daha çok kalmasına yol açmaktadır (26,27).

**3.2.2.5. Serüloplasmin:** Bir akut faz proteini olan ve bakır taşıyan bu protein, bazı virusların çoğalma ve enfeksiyon oluşturmasını önlemektedir. Ayrıca polimorf çekirdekli lökositlerden salınan yüksek reaktif serbest-radikal süperoksidi hidrojen peroksite çevirerek süperoksit dismütaz olarak görev yapar (27).

**3.2.2.6. Kompleman Sistemi:** Komplemanın klasik yolunu IgG veya IgM ile oluşan kompleksler aktive ederken, alternan yol endotoksin, IgA immün

kompleksleri, bakteri polisakkaritleri gibi maddelerle aktive olur. C3'te birleşen yollar bakteri opsonizasyonu, lizisi, kemotaksis ve fagositozda rol oynarlar (30,37).

### **3.2.3. Hücresel İmmün Yanıt:**

**3.2.3.1. Langerhans Hücreleri:** Mezenşimal kökenli Langerhans hücreleri kornea ve konjonktiva yüzeylerinde yer alan dendritik hücrelerdir. Son yıllarda önemlerine dikkat çekilen bu hücreler ATPaz pozitif olup Ia/HLA-DR antijenlerini taşımaktadırlar (43). Langerhans hücreleri, limbus ve konjonktivada yoğun olarak yer almalarına rağmen, kornea merkezinde çok az sayıda bulunurlar. Ancak iltihabi durumlarda kornea merkezinde göç edebilirler ve proliferere olabilirler (30).

Langerhans hücreleri makrofajların bazı özelliklerini taşımaktadır. Bu hücrelerde immünooglobulinlerin Fc parçaları için reseptörler bulunmakta, bir kompleman reseptörü yer almakta ve Ia antijeni bulunmaktadır. Langerhans hücreleri antijenleri bağlayarak, bunları lenf düğümlerine taşımakta ve konakçı sensitizasyonunu sağlamaktadırlar. Bu hücreler yardımcı T hücrelerini ve B hücrelerini uyarak humoral immün yanıtta katkıda bulunmaktadır (37). Langerhans hücreleri, iltihabi mediyatör maddeleri salgılayarak inflamasyonda da rol almaktadır. Topikal veya sistemik olarak verilen kortikosteroidler Langerhans hücrelerinin sayılarını azaltmaktadır (43).

**3.2.3.2. Mast Hücreleri:** Travma veya allerjenler subkonjonktival mast hücrelerinin histamin, platelet aktive edici faktör, lökotrien ve heparin gibi maddeleri salgılayarak vazodilatasyon ve transüstasyona yol açmasına neden olmaktadır. Böylece özgül antikor ve kompleman gibi maddeler

ortamda mikroorganizmaların çoğalmasını önlemekte ve enfeksiyona karşı direnç göstermektedir (37).

**3.2.3.3. Lenfositler:** Konjonktiva ile ilişkili lenfoid doku içinde hem T hem de B lenfositler yer almaktadır. Bu bölgeler antijenin işlendiği lenfoid doku özelliğini taşımakta ve göz yüzeyinin dış etkenlere karşı korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (26,37). Submukozal dokuda yer alan plasma hücreleri ise özellikle IgA yapımından sorumlu bulunmaktadır.

**3.2.3.4. Doğal Öldürücü Hücreler:** Bu hücreler geniş granüler lenfositler olup T ve B - hücresi yüzey belirleyicilerini taşımamaktadırlar. Virüslerin enfekte ettiği ve transformasyona uğrattığı hücelere karşı aktivite göstermektedirler. Bu hücreler etkilerini kontakt lizisle göstermektedirler (44).

### **3.3. KONJONKTIVANIN NORMAL MİKROBİYOLOJİK FLORASI**

Konjonktivanın normal mikrobiyolojik florası doğumdan itibaren oluşur ve yaşam boyu devam eder. Kapak ve konjonktiva florası koruyucu bir mekanizma olarak görev yapar ve daha patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu önler. Konjonktiva bazı bireylerde steril kalabilir ancak doğumdan itibaren çevreye, yaşa, mevsime, vücut direncine ve genel hijyenik koşullara bağlı olarak değişiklik gösteren bir flora oluşur ve yaşlı popülasyonda steril kültür sayısı azalır. Oküler yüzeyin mikrobiyal florası primer olarak stafilokok ve difteroidlerden oluşan gram-pozitif mikroorganizmalardır. Konjonktival yüzeylerden *Streptococcus pneumoniae*, Hemofilus türleri, Moraksella, Neisseria, Basillus türleri ve *Staphylococcus aureus* izole edilmekle birlikte genellikle bunlar geçici kolonizasyondur. Normal konjonktival florada %3-15 arasında izole edilen



*Staphylococcus aureus*, göz enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakterilerdendir. Konjonktival florada bulunan bakteriler deri ve burun florası ile benzerlik gösterirler. Gram-negatif koliform bakteriler çok nadiren kapak veya konjonktivadan izole edilebilir. Ciddi patojen bakteri türlerinin florada geçici olarak bulunup, kolonizasyon yapmadıkları ancak ciddi enfeksiyon kaynağı olabilecekleri bildirilmiştir. Konjonktival florada bulunan mikroorganizmalar göze yapılan cerrahi girişimler, vücut direncinin kırılması, kötü beslenme gibi durumlarda patojen hale geçerek enfeksiyon kaynağı olabilirler (5,45-48). Ayrıca anaerob bakteri ve mantar türleride daha seyrek olarak normal florada bulunabilirler. Gözün fungal florası genellikle değişken olup yaşanılan bölgeye ve kişilerin uğraşlarına göre değişmektedir (5,7-11). Konjonktival flora, cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde erkek-kadın arasında fark izlenmemektedir (5,49).

### **3.3.1. Stafilokoklar**

Stafilokoklar yuvarlak, katı besiyerlerinde daha belirgin olmak üzere düzensiz üzüm salkımına benzer kümeler bazen 3-5 kottan ibaret veya ikişerli gruplar oluşturan, tüm hücreleri birbirine benzerlik gösteren, sporsuz, hareketsiz ve kapsülsüz koklardır. Bazı kökenlerinde belirgin bir kapsül veya mukus katmanı oluşur. Gram pozitiflerdir. Birçok besiyerinde üreyebilirler. En tipik üremeleri kanlı agardadır. Kolonileri yuvarlak düzgün, kabarık, mat, S tipinde olup *S. aureus*'un kökenlerinin çoğunluğunda sarı pigment ve beta-hemoliz görülür. Stafilokoklar başta glikoz olmak üzere birçok karbonhidratları fermentatif olarak parçalarlar ve son ürün olarak laktik asit yaparlar. Gaz oluşturmazlar. Mannitole etkileri değişken olup özellikle *S. aureus* bu şekere etkilidir. Diğerlerinin etkisi değişkendir. Tüm

stafilokoklar ve mikrokoklar özellikle glikozlu besiyerlerinde katalaz pozitifler.

Stafilokoklar başta burun mukozası, nazofarinks, deri ve daha az olmak üzere bağırsak ve diğer mukozaların normal florasında bulunan bakterilerdir. İnsanlarda endojen ve eksojen kaynaklı çok çeşitli ve besin zehirlenmelerinden lokal irinlenmelere ve sepsislere varacak kadar çeşitli hastalıklar oluşturabilirler (50).

Stafilokoklar arasında çeşitli türler vücudun değişik yerlerinde kolonize olurlar. Stafilokokların *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *S. saprophyticus* olmak üzere üç türü insan patojenidir. Bu üçünden *S. aureus* en önemlisidir. *S. aureus* diğerlerinden esas olarak koagülaz üretmesi ile ayırdedilir (51). İnsanlardaki stafilokok enfeksiyonlarında *S. aureus* öncelikle patojen olarak yer alır. *S. aureus* dışındaki diğer stafilokoklar koagülaz negatif stafilokok (KNS) adı altında isimlendirilmiştir. Bunlar içinde de en sık izole edilen *S. epidermidis*'tir. *S. epidermidis* yerleşim bakımından yaygın bir özellik gösterir ve sıklıkla fırsatçı patojen olarak enfeksiyon yapar (50).

### **3.3.2. Streptokoklar**

Streptokoklar yuvarlak veya oval şekilli, tek tek, ikişer ikişer birarada bulunan veya kısa-uzun zincir teşkil eden, gram pozitif, katalaz negatif, kok şeklinde mikroorganizmalardır. Ağız, boğaz, burun ve diğer mukozal alanlar ve deri ile sindirim ve genital sistemin normal florasında bulunabilen streptokoklar, insanlarda çok çeşitli hastalıklar meydana getirmektedir. Streptokokkal farenjit, impetigo, bakteriyel endokardit ve idrar yolu enfeksiyonları yanında akut romatizmal ateş, romatizmal kalp

hastalığı ve akut glomerulonefrit gibi çok ciddi postinfeksiyöz sendromlara yol açmaktadır. Streptokokların çoğu aerob veya fakültatif anaerob iken bir kısmı zorunlu anaerobtur (*Peptostreptococcus*). Rutin besiyerlerinde üreyebilirler, ancak kan, beyin veya kalp infüzyon, serum veya glikozla zenginleştirilmiş ortamlarda oldukça iyi ürerler. Katı besiyerlerinde yavaş gelişirler ve buldukları döneme göre değişik özellikte mukoid, mat ve parlak koloniler oluştururlar (52). Streptokoklar kanlı agardaki hemolizlerine göre sınıflandırılabilirler. *S. pyogenes* beta (şeffaf) hemoliz yaparken, *S. pneumoniae* ve *S. viridans* alfa hemoliz yapar. Beta-hemolitik streptokoklar hücre duvarı polisakkarit antijenlerine göre Lancefield gruplarına ayrılırlar (53).

### 3.3.3. Moraxella

*Moraxella*, *Neisseriaceae* familyası içerisinde, gram-negatif diplokoktur. Bazen kokobasil şeklinde olabilirler (*M. Lacunata*). Başlıca hastalık yapan türü *M. catarrhalis*'tir (52). Bunlar üst solunum yolu normal florasının üyesi olarak kabul edilirse de özellikle immün yetmezlikli olgularda sinüzit, otit, bronşit ve pnömoni yapabilirler (51). Ayrıca başta *M. lacunata* olmak üzere bazen konjonktivit de yapabilirler. Oksidaz-pozitifler (53). Başta *M. catarrhalis* olmak üzere aerob veya fakültatif anaerob olup basit besiyerlerinde kolayca ürerler. Endosporları yoktur ve hareketsizdirler, katalaz-pozitifler. Şekerlere etkisizdirler ve nitratları nitrite çevirirler (52).

### 3.3.4. Neisserialar

*Neisserialar* *Neisseriaceae* familyası içerisinde gram-negatif koklar olup, genellikle çift çift dururlar. İnsanlar için patojen olanlar adi ortamlarda ya

üremezler veya çok hafif ürerler. Üremeleri için seruma gereksinim gösterirler. Fermentasyon kabiliyetleri azdır. Bazı türleri sarımsak pigment yaparak ürerler. Aerob mikroorganizmalar olup, anaerobik şartlarda üremezler. Katalaz ve oksidaz reaksiyonları pozitif olup indol negatiftirler. Nitratları nitrite çeviremezler ve genelde şekerlere etkilidirler. %10 kan içeren, pH 7.4 kaynatılmış kanlı (çikolata) agarda ve besleyici ilave edilmiş Thayer-Martin gibi vasatlarda daha iyi ürerler (52). *Neisseriae* cinsi *N.gonorrhoeae* ve *N. meningitidis* olmak üzere iki önemli insan patojeni içerirler. *N. meningitidis* (meningokok) esas olarak menenjit ve meningokoksemiye neden olur. *N. gonorrhoeae* (gonokok) ise gonore, yenidoğan konjonktiviti ve pelvik inflamatuvar hastalığın (PID) nedenidir (51). Bunların dışındaki diğer *Neisseriae* cinsleri (*N. subflava*, *N. lactamica* vb.) normal nazofarinks mukoza florasında bulunurlar ve bunlar bazen lokal mukoza enfeksiyonlarında yer alabilirler (50).

### **3.3.5. Bacillus**

*Bacillus* cinsi *Bacillacea* ailesi içinde, aerob, sporlu, gram pozitif boyanan basil şeklinde bakterilerdir. Tek tek veya uzun zincirler şeklinde görülürler. Santral, terminal veya subterminal sporları vardır. Uygun şartlarda polipeptid yapısında kapsül geliştirirler. Bu cins içinde *B. anthracis* ve *B. mycoides* dışında tüm bakteriler hareketlidir. *B. anthracis* dışındaki türler nadiren primer patojen olarak karşımıza çıkarlar ve ancak immün yetmezlikli hastalarda karışık enfeksiyonlarda seyrek olarak patojen rol oynarlar (52). Tıbbi önem taşıyan iki *Bacillus* türü vardır: Şarbona neden olan *B. anthracis* ve gıda zehirlenmesine neden olan *B. cereus*. Bunların

dışındaki diğer *Bacillus* türleri yara enfeksiyonu, bakteriyemi menenjit, göz enfeksiyonu gibi pek çok enfeksiyona neden olabilirler (51).

### **3.3.6. Haemophilus**

*Haemophilus* grubu bakteriler, çok zor üreyen ve gelişebilmek için kan ve kan faktörlerine gereksinimi olan küçük, pleomorfik (kokobasilden flaman şekline kadar) gram negatif, sporsuz, hareketsiz, aerob ve fakültatif anaerob, çoğunlukla üst solunum yollarında yerleşen, kokobasil şeklinde mikroorganizmalardır. Bu bakteriler, çoğalabilmeleri için ısıya dayanıklı X faktörüne ve ısıya duyarlı V faktörüne gereksinimlerine göre birbirinden ayrılır. İnsanlarda enfeksiyona neden olan en önemli tür kapsül oluşturabilen *H. influenzae*'dir. Hemofilusların biyokimyasal reaksiyonları değişkendir. Safraya dayanıksızdır, erirler. Nitrat redüksiyonu yaparlar, genelde indol yapar, üreyi parçalarlar. *Haemophilus* türü bakteriler başta *H. influenzae* olmak üzere pek çok sistemde hastalık oluştururlar. Bakteriyemi, nazofarenjit, üriner sistem enfeksiyonu, menenjit, konjonktivit, pnömoni, sellülit gibi pek çok enfeksiyonun nedenidirler. *Haemophilus* gurubundaki bakteriler başta solunum yolu olmak üzere vücudun değişik bölgelerinde flora elemanı olarak bulunabilir ve uygun koşullarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilirler (52).

### **3.3.7. Candida**

*Candida* türleri normalde insan deri ve mukoza florasında bulunan organizmalardır. Bazı hazırlayıcı faktörlerin varlığında kandidoz olarak tanımlanan yüzeysel ve/veya derin akut ve/veya kronik enfeksiyonlara neden olurlar. Florada bulunmaları nedeniyle enfeksiyonların çoğu endojendir. Sistemik mikozlar arasında en sık görüleni kandidozdur. Klinik

örneklerde ve kültürlerinde *Candida* türleri 3-6µm büyüklüğünde oval, tomurcuklanan hücreler olarak görülürler. Ayrıca yalancı hif (pseudohif) de oluştururlar. *Candida* türleri Sabouraud-Dekstroz-Agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde oda ısısında ve 37 °C'de 24 saatte üreyip genellikle kirli beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı ve tipik olarak mayamsı kokulu koloniler oluştururlar.

Çok sayıda olan *Candida* türlerinden ancak bazıları insanda enfeksiyon etkenidir. En sık görülen kandidoz etkeni *C. albicans*'tır. Kandidozun gelişmesinde derinin maserasyonu, hücresel immün yetmezlik, immünsüpresif ilaçlar gibi bazı predispozan faktörler söz konusudur. Kandidozdan korunmada en önemli olan, normal flora dengesinin korunması ve sağlam bir bağışıklık sistemidir (52).

#### **4. GEREÇ ve YÖNTEM**

Yaptığımız çalışma inaktif periyotta olan 50 Behçet hastasından oluşan çalışma grubu ile ( 11-76 yaş arası, 32 erkek, 18 bayan) sistemik ve oküler bir başka hastalığı olmayan, sağlıklı, yaş ve cins açısından

çalışma grubu ile uyumlu 50 olgudan oluşan kontrol grubunu (11-74 yaş arası, 31 erkek, 19 bayan) kapsamaktadır.

Çalışma öncesinde hastaların rızası alınmış ve çalışma Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma dönemi boyunca, oral aftöz ülserasyonu, genital ülserasyonu, panüveiti, pseudofoliküler veya papülopüstüler deri lezyonu olmayan, paterji testi negatif, inaktif periyottaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Ayrıca Behçet hastalığının tedavisine yönelik topikal ilaç kullanmayan ya da en az üç ay önceden topikal ilaç kullanımını kesmiş hastalar seçildi. Hastaların bazılarında sistemik ilaç (Siklosporin A, Kolşisin) tedavisi devam etmekteydi. Hastalar ile ilgili bölümlere danışılarak, çalışma grubundan bazı sistemik hastalıklar, örneğin kronik seronegatif veya seropozitif romatolojik hastalığı olanlar, kronik hepatik ve kronik renal yetmezliği olan hastalar, diabetes mellituslu hastalar, esansiyel hipertansiyonu olan hastalar ve gebeler çalışmaya alınmadı. Sistemik hastalığı olanlar (Diyabet, hipertiroidi, böbrek yetmezliği v.b.) ile göziçi cerrahi geçirmiş, kuru göz, blefarit, kronik dakriyosistitli, keratit geçirmiş olan ve son üç ay içinde topikal ve sistemik antibiyotik ve/veya herhangi bir göz ilacı (damla,pomad) kullanmış hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Hasta ve kontrol grubundan örnek alınması sırasında, sağ ve sol gözün floraları arasında fark bulunmadığı için (54) yalnızca sağ gözden örnek alındı. Topikal anesteziğin bazı bakteriler üzerine inhibitör etki yapması nedeniyle örnek alınması sırasında ve öncesinde bu damlalar kullanılmadı (54-56). Bakteri izolasyon olasılığını arttırmak için, örnek almadan önce eküvyon buyyon ile ıslatıldı ve alt göz kapağı çekilerek

eküvyon konjonktivaya sürüldü. Örnekler bekletilmeden besiyerine ekildi. Aerobik kültürler önce Brain Heart Infusion (beyin kalp infüzyon) sıvı besiyerine ekildi ve üreme olan örneklerden, Eosine Methylene Blue (EMB) agar, %5 koyun kanlı agar ve cukulatamsı agar katı besiyerine pasaj yapıldı. Aerob ekimler 37 C'de 24-48 saat bekletildi. Mantar izolasyonu için Sabouraud Dextrose Agar besiyeri kullanıldı. Örnekler 26 C'de ve 37 C'de 1-3 hafta süreyle inkübe edildi. Üreyen mikroorganizmalar standart mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlandı.

Laboratuar çalışmaları, Fırat Tıp Merkezi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuarında yapıldı. Sonuçların istatistiksel analizi için Ki-kare (Chi square) testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların demografik özellikleri Tablo-1'de verilmiştir.

**Tablo 1:** Behçet hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri



	Behçet Hastalıklı		Kontrol Grubu	
	Grup (n=50)		(n=50)	
Yaş ortalaması	36.04±2.16		35.64±1.96	
Yaş aralığı	11-76		11-74	
Cinsiyet (E/K) oranı	%64/%36	(n=32/18)	%62/%38	(n=31/19)
Göz tutulumu oranı	%76	(n=38)	0	
İlaç kullanım oranı	%72	(n=36)	0	
Ailede Behçet hastalığı oranı	%4	(n=2)	0	
Hastalık süresi aralığı	1-22		0	
Ortalama süre oranı	%6.92		0	
Mikroorganizma üreme oranı	%92	(n=46)	%58	(n=29)

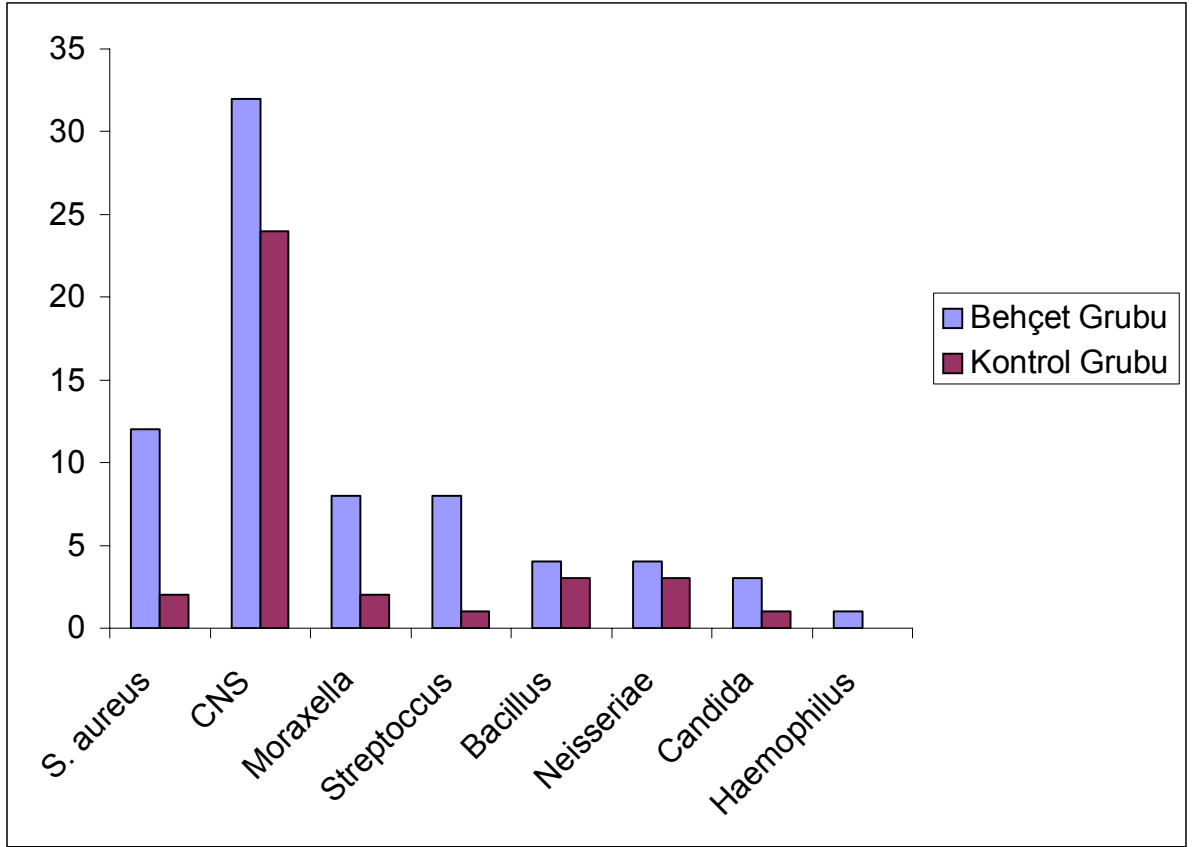
Behçet hastalarının ve kontrol grubunun konjonktival florasında üreyen bakteriler sırasıyla şöyledir: Behçet grubunda %92 (n=46), kontrol grubunda %58 (n=29) üreme oldu. Behçet hastalarının 12'sinde (%24) *S. aureus*, 32'sinde (%64) koagülaz negatif stafilokok (KNS), 8'inde (%16) *Moraxella* spp., 8'inde (%16) *Streptococcus* spp. 4'ünde (%8) *Bacillus* spp., 4'ünde (%8) *Neisseria* spp., 3'ünde (%6) *Candida* spp. ve 1'inde (%2) *Haemophilus* spp. üremesi saptandı. Kontrol grubundaki olguların 2'sinde (%4) *S. aureus*, 24'ünde (%48) KNS, 2'sinde (%4) *Moraxella* spp, 1'inde (%2) *Streptococcus* spp, 3'ünde (%6) *Bacillus* spp, 3'ünde (%6) *Neisseria* spp ve 1'inde (%2) *Candida* spp üredi. Kontrol grubunda *Haemophilus* spp üremedi.

Behçet grubunda *S. aureus*, *Moraxella* spp ve *Streptococcus* spp kolonizasyonları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.05).

Her iki grupta konjonktival kültürde üreyen mikroorganizmaların dağılımı Tablo-2 ve Grafik 1'de verilmiştir.

**Tablo 2:** Behçet hastalarının ve kontrol gurubunun konjonktival florasında üreyen mikroorganizmalar

Bakteri	Behçet Hastaları		Kontrol Gurubu		P=
	(n=50)	(n=50)	(n=50)	(n=50)	
<i>S. aureus</i>	%24 (n=12)	%4 (n=2)			<b>0.004</b>
CNS	%64 (n=32)	%48 (n=24)			0.079
<i>Moraxella</i> spp	%16 (n=8)	%4 (n=2)			<b>0.046</b>
<i>Streptococcus</i> spp	%16 (n=8)	%2 (n=1)			<b>0.015</b>
<i>Bacillus</i> spp	%8 (n=4)	%6 (n=3)			0.500
<i>Neisseria</i> spp	%8 (n=4)	%6 (n=3)			0.500
<i>Candida</i> spp	%6 (n=3)	%2 (n=1)			0.309
<i>Haemophilus</i> spp	%2 (n=1)	0			0.500



**Şekil 1.** Behçet hastalarının ve kontrol gurubunun konjonktival florasında üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Göz tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarındaki mikroorganizma üreme oranları sırasıyla şöyledir:

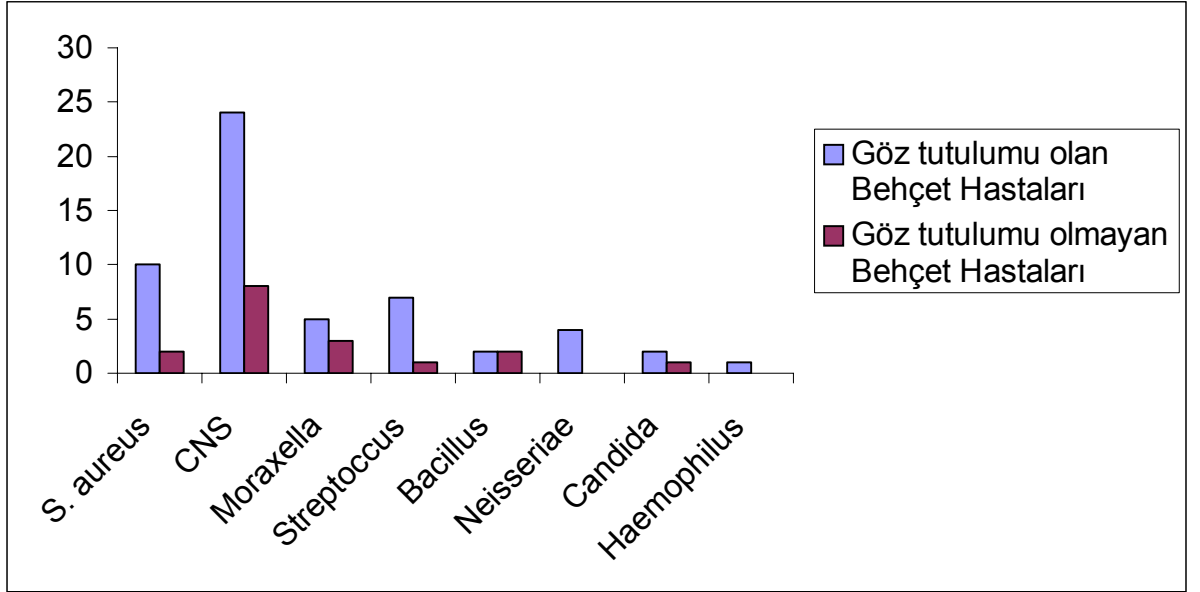
Göz tutulumu olan Behçet hastalarının 10'unda (%26.3) *S. aureus*, 24'ünde (%63.2) KNS, 5'inde (%13.2) *Moraxella* spp., 7'sinde (%18.4) *Streptococcus* spp. 2'sinde (%5.3) *Bacillus* spp., 4'ünde (%10.5) *Neisseria* spp., 2'sinde (%5.3) *Candida* spp. ve 1'inde (%2.6) *Haemophilus* spp. üremesi saptandı. Göz tutulumu olmayan Behçet hastalarının 2'sinde (%16.7) *S. aureus*, 8'inde (%66.7) KNS, 3'ünde (%25.0) *Moraxella* spp, 1'inde (%8.3) *Streptococcus* spp, 2'sinde (%16.7) *Bacillus* spp, ve 1'inde (%8.3) *Candida* spp üredi. Göz tutulumu olmayan Behçet hastalarında *Haemophilus* spp ve *Neisseria* spp üremesi saptanmadı.

**Tablo 3:** Behçet hastalarının göz tutulumuna göre üreme oranları

Bakteri	Göz tutulumu olan (n=38)		Göz tutulumu olmayan (n=12)		P=
	Üreme var	Üreme yok	Üreme var	Üreme yok	
S.aureus	%26.3 (n=10)	%73.7 (n=28)	%16.7 (n=2)	%83.3 (n=10)	0.398
CNS	%63.2 (n=24)	%36.8 (n=14)	%66.7 (n=8)	%33.3 (n=4)	0.556
Moraxella spp	%13.2 (n=5)	%86.8 (n=33)	%25.0 (n=3)	%75 (n=9)	0.287
Streptococcus spp	%18.4 (n=7)	%81.6 (n=31)	%8.3 (n=1)	%91.7 (n=11)	0.373
Bacillus spp	%5.3 (n=2)	%94.7 (n=36)	%16.7 (n=2)	%83.3 (n=10)	0.240
Neisseria spp	%10.5 (n=4)	%89.5 (n=34)	0	%100 (n=12)	0.321
Candida spp	%5.3 (n=2)	%94.7 (n=36)	%8.3 (n=1)	%91.7 (n=11)	0.570
Haemophilus spp	%2.6 (n=1)	%97.4 (n=37)	0	%100 (n=12)	0.760

Göz tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarındaki mikroorganizma üreme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Göz tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarındaki mikroorganizma üreme oranları Tablo-3 ve Grafik 2’de verilmiştir.



**Şekil 2.** Behçet hastalarının göz tutulumuna göre üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Ailesel tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarındaki mikroorganizma üreme oranları sırasıyla şöyledir:

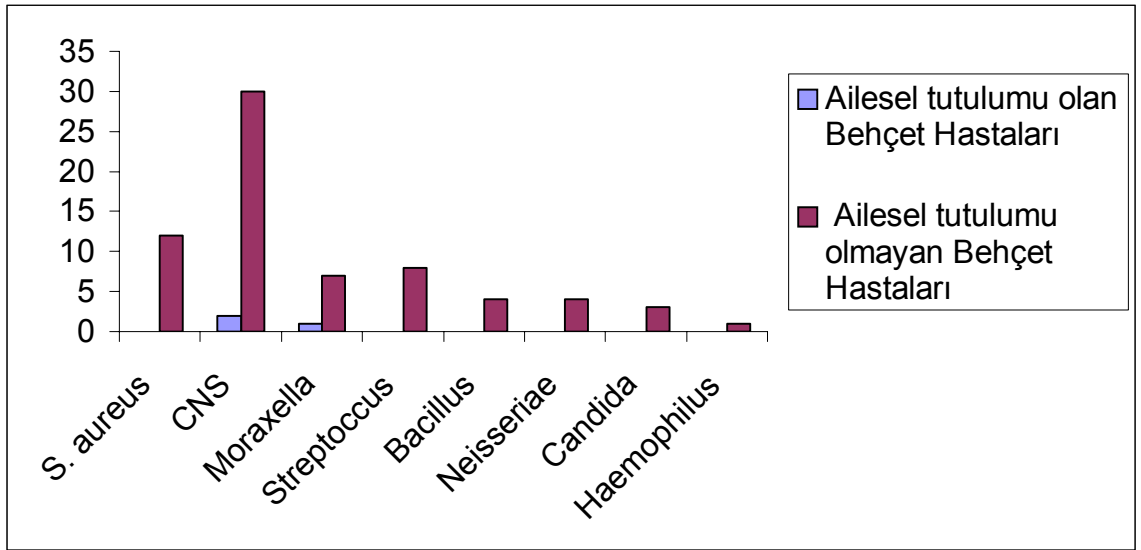
Ailesel tutulumu olan Behçet hastalarının 2’sinde (%100) KNS, 1’inde (%50.0) *Moraxella* spp. üremesi saptandı. *S. aureus*, *Streptococcus* spp, *Bacillus* spp, *Neisseria* spp., *Candida* spp. ve *Haemophilus* spp. üremesi saptanmadı. Ailesel tutulumu olmayan Behçet hastalarının 12’sinde (%25.0) *S. aureus*, 30’unda (%62.5) KNS, 7’sinde (%14.6) *Moraxella* spp, 8’inde (%16.7) *Streptococcus* spp, 4’ünde (%8.3) *Bacillus* spp, 4’ünde (%8.3) *Neisseria* spp, 3’ünde (%6.3) *Candida* spp ve 1’inde (%2.1) *Haemophilus* spp üremesi saptandı.

**Tablo 4:** Behçet hastalarının ailesel tutulumuna göre üreme oranları

Bakteri	Ailesinde Behçet Hastalığı olan (n=2)		Ailesinde Behçet Hastalığı olmayan (n=48)		P=
	Üreme var	Üreme yok	Üreme var	Üreme yok	
	S.aureus	0	%100 (n=2)	%25.0 (n=12)	
CNS	%100 (n=2)	0	%62.5 (n=30)	%37.5 (n=18)	0.405
Moraxella spp	%50.0 (n=1)	%50.0 (n=1)	%14.6 (n=7)	%85.4 (n=41)	0.297
Streptococcus spp	0	%100 (n=2)	%16.7 (n=8)	%83.3 (n=40)	0.703
Bacillus spp	0	%100 (n=2)	%8.3 (n=4)	%91.7 (n=44)	0.845
Neisseria spp	0	%100 (n=2)	%8.3(n=4)	%91.7 (n=44)	0.845
Candida spp	0	%100 (n=2)	%6.3 (n=3)	%93.8 (n=45)	0.882
Haemophilus spp	0	%100 (n=2)	%2.1 (n=1)	%97.9 (n=47)	0.960

Ailesel tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarındaki mikroorganizma üreme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Ailesel tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarındaki mikroorganizma üreme oranları Tablo-4 ve Grafik 3'de verilmiştir.



**Şekil 3.** Behçet hastalarının ailesel tutulumuna göre üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Sistemik ilaç kullanan ve kullanmayan Behçet hastalarındaki mikroorganizma üreme oranları sırasıyla şöyledir:

Sistemik ilaç kullanan Behçet hastalarının 8'inde (%22.2) *S. aureus*, 22'sinde (%61.1) KNS, 7'sinde (%19.4) *Moraxella* spp., 7'sinde (%19.4) *Streptococcus* spp. 2'sinde (%5.6) *Bacillus* spp., 3'ünde (%8.3) *Neisseria* spp., 2'sinde (%5.6) *Candida* spp. üremesi saptandı. *Haemophilus* spp. üremesi saptanmadı. Sistemik ilaç kullanmayan Behçet hastalarının 4'ünde (%28.6) *S. aureus*, 10'unda (%71.4) KNS, 1'inde (%7.1) *Moraxella* spp, 1'inde (%7.1) *Streptococcus* spp, 2'sinde (%14.3) *Bacillus* spp, 1'inde

(%7.1) *Neisseria* spp, 1'inde (%7.1) *Candida* spp ve 1'inde (%7.1) *Haemophilus* spp üremesi saptandı.

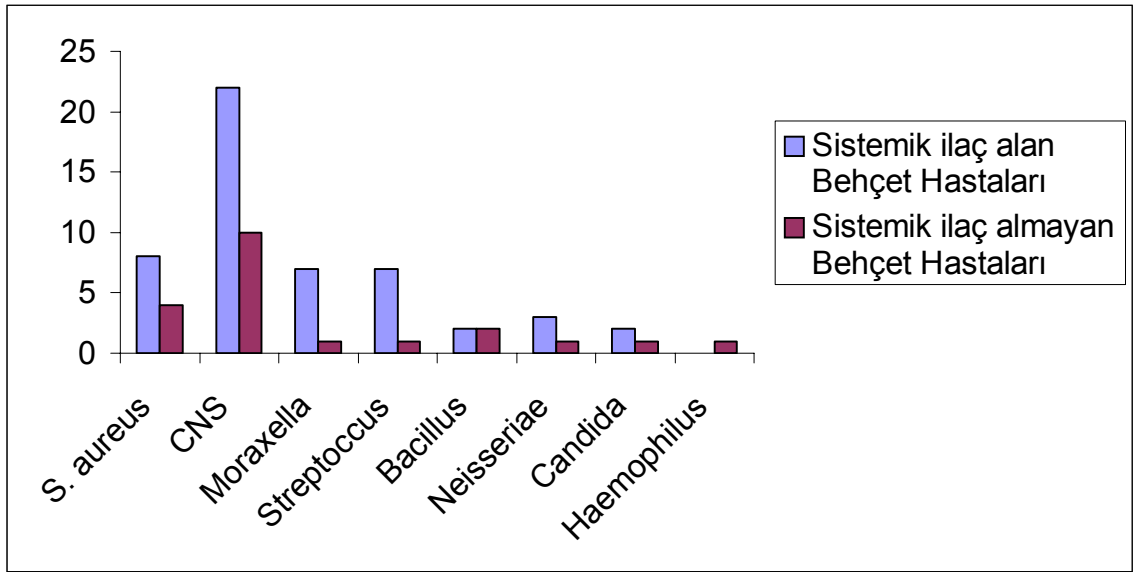
**Tablo 5:** Behçet hastalarının sistemik ilaç kullanımına göre üreme oranları

Bakteri	Sistemik ilaç kullanan (n=36)		Sistemik ilaç kullanmayan (n=14)		P=
	Üreme var	Üreme yok	Üreme var	Üreme yok	
S.aureus	%22.2 (n=8)	%77.8 (n=28)	%28.6 (n=4)	%71.4 (n=10)	0.448
CNS	%61.1 (n=22)	%38.9 (n=14)	%71.4 (n=10)	%28.6 (n=4)	0.367
Moraxella spp	%19.4 (n=7)	%80.6 (n=29)	%7.1 (n=1)	%92.9 (n=13)	0.274
Streptococcus spp	%19.4 (n=7)	%80.6 (n=29)	%7.1 (n=1)	%92.9 (n=13)	0.274
Bacillus spp	%5.6 (n=2)	%94.4 (n=34)	%14.3 (n=2)	%85.7 (n=12)	0.310
Neisseria spp	%8.3 (n=3)	%91.7(n=33)	%7.1 (n=1)	%92.9 (n=13)	0.690
Candida spp	%5.6 (n=2)	%94.4 (n=34)	%7.1 (n=1)	%92.9 (n=13)	0.636
Haemophilus spp	0	%100 (n=36)	%7.1 (n=1)	%92.9 (n=13)	0.280



Sistemik ilaç kullanan ve kullanmayan Behçet hastalarındaki mikroorganizma üreme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Sistemik ilaç kullanan ve kullanmayan Behçet hastalarındaki mikroorganizma üreme oranları Tablo-5 ve Grafik 4'de verilmiştir



**Şekil 4.** Behçet hastalarının sistemik ilaç kullanımına göre üreyen mikroorganizmaların dağılımı

Konjonktivada mikroorganizma üremesi olan ve olmayan Behçet hastalarındaki ortalama hastalık süreleri üreyen mikroorganizmaya göre sırasıyla şöyledir:

Konjonktivada mikroorganizma üremesi olan Behçet hastalarında ortalama hastalık süreleri *S. aureus*'da (n=12)  $6.33\pm 1.19$ , KNS'de (n=32)  $7.4\pm 1.00$ , *Moraxella* spp'de (n=8)  $5.50\pm 1.05$ , *Streptococcus* spp'de (n=8)  $7.62\pm 1.54$ , *Bacillus* spp'de (n=4)  $5.50\pm 0.64$ , *Neisseria* spp'de (n=4)

5.25±0.75, *Candida* spp'de (n=3) 15.33±2.60 ve *Haemophilus* spp'de.(n=1) 6.00±0.00'dır.

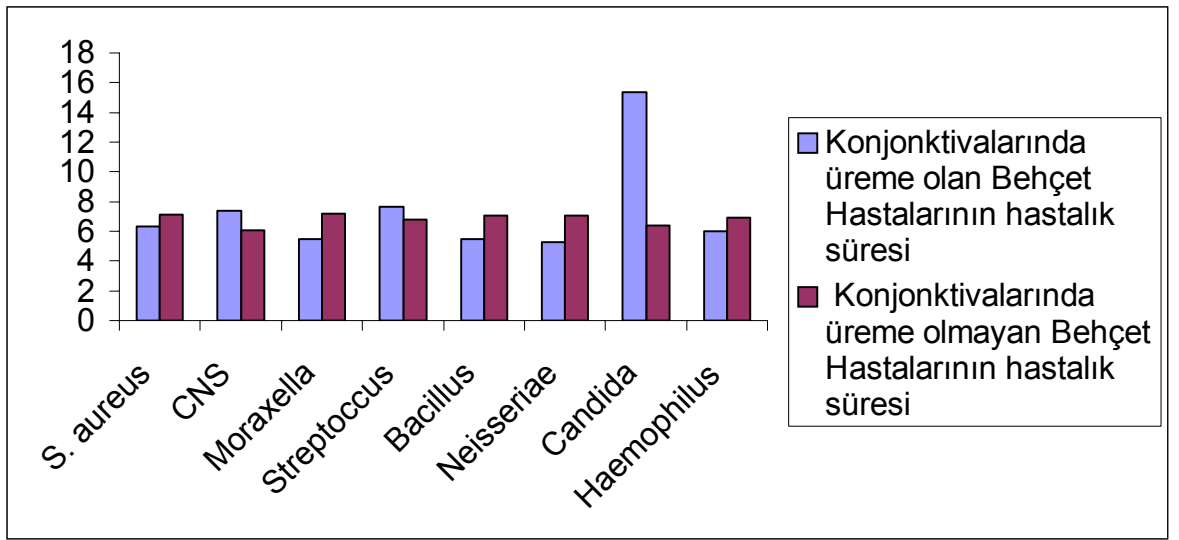
Konjonktivada mikroorganizma üremesi olmayan Behçet hastalarında ortalama hastalık süreleri *S. aureus*'da (n=38) 7.10±0.85, KNS'de (n=18) 6.05±0.82, *Moraxella* spp'de (n=42) 7.19±0.81, *Streptococcus* spp'de (n=42) 6.78±0.79, *Bacillus* spp'de (n=46) 7.04±0.76, *Neisseria* spp'de (n=46) 7.06±1.00, *Candida* spp'de (n=47) 6.38±0.66 ve *Haemophilus* spp'de.(n=49) 6.93±0.72'dir.

**Tablo 6:** Behçet hastalarının konjonktivalarında üreyen mikroorganizmaların cinsine göre ortalama hastalık süreleri

	Üreme var (n=46)		Üreme yok (n=4)		P=
	n	Ortalama süre	n	Ortalama süre	
<b>Bakteri</b>					
<i>S.aureus</i>	12	6.33±1.19	38	7.10±0.85	0.605
CNS	32	7.40±1.00	18	6.05±0.82	0.303
<i>Moraxella</i> spp	8	5.50±1.05	42	7.19±0.81	0.221
<i>Streptococcus</i> spp	8	7.62±1.54	42	6.78±0.79	0.639
<i>Bacillus</i> spp	4	5.50±0.64	46	7.04±0.76	0.143
<i>Neisseria</i> spp	4	5.25±0.75	46	7.06±1.00	0.117
<i>Candida</i> spp	3	15.33±2.60	47	6.38±0.66	0.067
<i>Haemophilus</i> spp	1	6.00±0	49	6.93±0.72	0

Konjonktivada mikroorganizma üremesi olan ve olmayan Behçet hastalarındaki üreyen mikroorganizma cinsine göre ortalama hastalık süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Behçet hastalarının konjonktivalarında üreyen mikroorganizmaların cinsine göre ortalama hastalık süreleri Tablo-6 ve Grafik 5'de verilmiştir



**Şekil 5.** Behçet hastalarının konjonktivalarında üreyen mikroorganizmaların cinsine göre ortalama hastalık süreleri

## 6. TARTIŞMA

Behçet hastalığı vaskülit ile karakterize sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Behçet hastalığının patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, etyoloji multifaktöriyel olarak kabul edilmektedir. Bakteriyel veya viral infeksiyöz ajanlar, genetik predispozisyon, immünolojik olaylar ve endotelial disfonksiyon gibi sebeplerin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (1,2). Endotelial disfonksiyonu, doku plazminojen aktivatörü ve heparin benzeri aktivite yetersizliği şeklinde ve buna bağlı trombozis artışı şeklinde kendini göstermektedir (3).

Behçet hastalığında vasküler tutulum yaklaşık %25 civarındadır ve Behçet Hastalığına bağlı ölümün önemli sebeplerinden sayılmaktadır (57). Vasküler tutulumun patolojisi ise; arteriyel ve venöz inflamatuvar süreç ve trombozis sonucu vaso vasorumların mediasında kalınlaşma şeklinde kendini gösteren vaskülit biçiminde özetlenebilir (58).

Behçet hastalarında endotel hücrelerine karşı antikorlar (AECA) saptanmıştır. Behçet hastalığındaki trombotik olaylar ile bu antikorların ilişkisi gösterilmiştir (59). Oksijen radikallerinin yükselmesi ve oto-oksidatif hasarın endotel hücre hasarına sebep olduğu bildirilmiştir (60). Diğer çalışmalarda düşük dansiteli lipoproteinlere karşı yüksek otoantikor titrelerinin patogenesisinde önemli rol oynadığı rapor edilmiştir. Bunların muhtemelen endotelial disfonksiyondan sorumlu olduğu bildirilmiştir (61).

Behçet hastalarında bozulmuş damar duvarında prostasiklin sentez edildiği ve Tromboxan-B<sub>2</sub> ile prostaglandinlerin yükseldiği gösterilmiştir (62). Bunların Behçet hastalığında tromboz riskini arttırdığı saptanmıştır (63).

Zouboulis ve ark. yaptığı çalışmada Behçet hastalığında antikardiolipin antikörlerini göstermişlerdir. Ancak bunların Behçet hastalığının patogenezisinde majör rol oynamadıklarını saptamışlardır (64).

Aktif hastalık esnasında fibrinopeptid-A seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Anormal fibrinolizise sebep olan bu durumun hastalığın patogenezisinde rol oynamadığı bildirilmiştir. Bazı vakalarda protein-S eksikliği saptanmış ve bunların trombotik olaylarda rol aldığı gösterilmiştir (65).

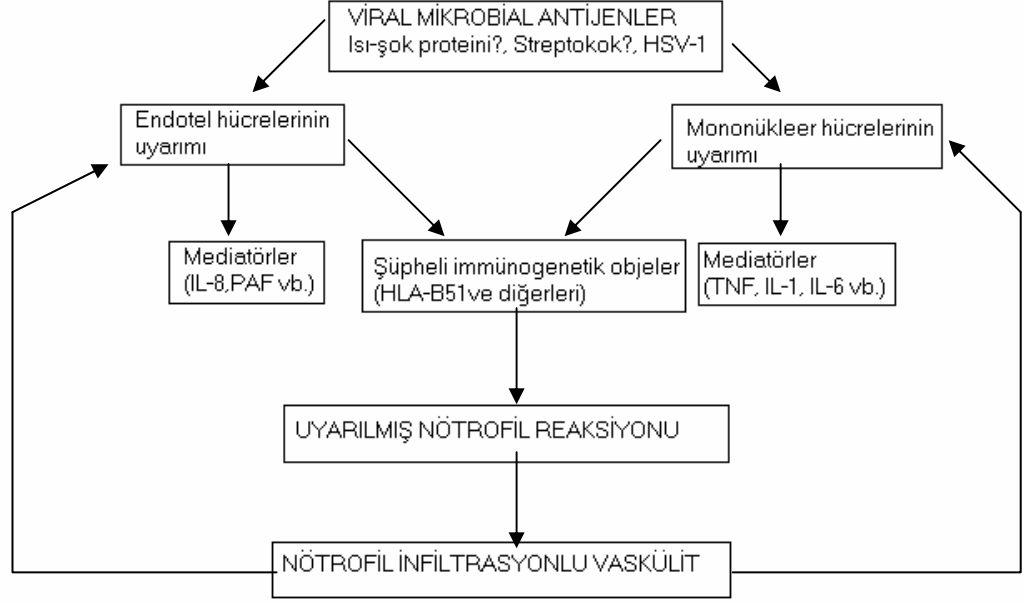
Aktif Behçet hastalarında plazma endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir (66). Bu artışın vasküler endotel hücrelerinin hasarının direkt sonucu olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar göstermiştir ki; vaskülitin gelişmesi ve ilerlemesinde ET-1 önemli bir patogenetik faktördür. Hastalığın aktivitesi ile ET-1'in plazma konsantrasyonunun doğru orantılı olduğu saptanmıştır.

Trombomodulin (TM) vasküler endotelyumun hücre yüzey glikoproteinidir. Tüm Behçet hastalarında TM seviyelerinin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır. Behçet hastalığının vaskülitinde artan plazma TM'nin endotel hücre hasarına neden olduğu gösterilmiştir (66).

Lipoprotein-a'nın aterogenik ve trombotik olaylarda son zamanlarda yeni bir risk faktörü olduğu tanımlanmıştır (67).

Şahin ve ark. Behçet Hastalığının etyopatogenezi için bir çalışma hipotezi önermişlerdir (68). Genetik olarak yatkın HLA B51 pozitif bireylerde ısı-şok proteinleri içeren endotel hücrelerindeki mononükleer hücreleride etkileyen bazı enfeksiyöz ajanların olduğu düşünülmüştür. Bu etkileşimlerin son basamağı sırasında farklı mediyatörler salınmakta ve bunların enflamasyona neden olduğu düşünülmektedir.

Behçet hastalığının patofizyolojisinde farklı mekanizmalar önerilmiştir. Tartışmalar, immün kompleks birikimleri içeren oluşumlar etrafında odaklanmıştır. Behçet hastalığındaki hücresel immüniteden sorumlu en önemli hücrenin CD4+ T hücrelerinin olduğu saptanmıştır. CD8+ T hücrelerinin nisbi eksikliği B hücrelerinde aktivasyon ve uyarı kaybına sebep olmaktadır. Antikorların lokal üretimleri immün kompleks birikimlerine neden olmaktadır. Dolayısıyla humoral ve hücre sel immün mekanizmalar birlikte Behçet hastalığının patofizyolojide rol oynamaktadırlar (69-77). Ek olarak son zamanlarda vasküler endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin aşırı salınımı saptanmıştır. Bu adezyon moleküllerinin vaskülitik olayda önemli rol oynadığını bildirilmiştir (66,78). Bu immünopatolojik mekanizmalar Şema-1'de gösterilmiştir.



**Şekil -6.** Behçet hastalığının immünojenetik mekanizması

Behçet hastalarında, bütün bu immüno patolojik olaylar sonucu vasküler yapılarda değişiklikler meydana gelmektedir. Bunların sonucu olarak göz konjunktiva yüzeyinde değişiklikler oluşmaktadır. Bütün bu olayların neticesinde, konjunktivanın normal florasında da değişiklikler beklenir. Behçet hastalığında oluşan bu enflamatuar ve sitolojik hasarlar neticesinde, konjunktivanın normal florasında da değişiklikler olduğunu bu çalışmamızın sonucunda saptadık.

Konjunktivanın normal mikrobiyolojik florası doğumdan itibaren oluşur ve yaşam boyu devam eder. Kapak ve konjunktiva florası koruyucu bir mekanizma olarak görev yapar ve daha patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu önler. Konjunktiva bazı bireylerde steril kalabilir ancak doğumdan itibaren çevreye, yaşa, mevsime, vücut direncine ve genel hijyenik koşullara bağlı olarak değişiklik gösteren bir flora oluşur ve yaşlı

popülasyonda steril kültür sayısı azalır. Oküler yüzeyin mikrobiyal florası, primer olarak stafilokok ve differoidlerden oluşan gram-pozitif mikroorganizmalardır. Konjonktival yüzeylerden *Streptococcus pneumoniae*, Hemofilus türleri, *Moraxella* ve *S. aureus*'ta izole edilmekle birlikte genellikle bunlar geçici kolonizasyondur. Normal konjonktival florada %3-15 arasında izole edilen *S. aureus* göz enfeksiyonlarında en sık izole edilen bakterilerdendir. Konjonktival florada bulunan bakteriler deri ve burun florası ile benzerlik gösterirler. Gram-negatif koliform bakteriler çok nadiren kapak veya konjonktivadan izole edilebilir. Ciddi patojen bakteri türlerinin florada geçici olarak bulunup, kolonizasyon yapmadıkları ancak ciddi enfeksiyon kaynağı olabilecekleri bildirilmiştir (79). Ayrıca anaerob bakteri ve mantar türleri de daha seyrek olarak normal florada bulunabilirler. Gözün fungal florası genellikle değişken olup yaşanan bölgeye ve kişilerin uğraşlarına göre de değişmektedir (9).

Klinik olarak sağlıklı konjonktivalarda bakteriyel flora varlığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Florada bulunan bu mikroorganizmaların göze yapılan cerrahi girişimler, vücut direncinin kırılması, kötü beslenme gibi durumlarda patojen hale geçerek enfeksiyon kaynağı olabildiği bilinmektedir. Ülkemizde sağlıklı konjonktivalarda yapılan çalışmalarda florada en sık *S. epidermidis* izole edilmiştir (5,47,48,80). Manav ve ark (5), 12-76 yaş arası normal popülasyonda %53 *S. epidermidis*, %31 *S. epidermidis*+*Corynebacterium* türleri,%3 *S. aureus*,%2 *Acinetobacter* spp izole etmişlerdir. Birinci ve ark (47), hemodiyaliz hastalarından aldıkları konjonktiva kültürlerinde %35.7 oranında *S. aureus* kolonizasyonu saptamışlar, 3 gözden metisilin-rezistans *S. aureus* (MRSA) izole



etmişlerdir. Tekeli ve ark (48), diabetes mellitus'lu 55 hastanın 39'unda (%71); 55 kontrol hastasının 43'ünde (%78) konjonktivadan bakteriyel üreme saptamıştır. Bu hastaların %58'inde konjonktival florada KNS, %24'ünde *Corynebacterium* türleri, %7 *S. aureus* izole edilmiş, bu oranlar kontrol grubunda sırası ile %62, %18 ve %7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada her iki grupta en sık KNS izole etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Behçet'li hastaların 12'sinde (%24) *S. aureus*, 32'sinde (%64) KNS, 8'inde (%16) *Moraxella* spp., 8'inde (%16) *Streptococcus* spp., 4'ünde (%8) *Bacillus* spp., 4'ünde (%8) *Neisseria* spp., 3'ünde (%6) *Candida* spp ve 1'inde (%6.6) *Haemophilus* spp. üremesi saptandı. Kontrol grubundaki olguların 2'sinde (%4) *S. aureus*, 24'ünde (%48) KNS, 2'sinde (%4) *Moraxella* spp, 1'inde (%2) *Streptococcus* spp, 3'ünde (%6) *Bacillus* spp, 3'ünde (%6) *Neisseria* spp ve 1'inde (%13.3) *Candida* spp üredi.

Sonuçlarımız çalışma ve kontrol grubunda KNS'nin yüksek oranda ürediğini gösterdi. Bu durum literatürdeki diabet ve hemodializ hastaları gibi sistemik hastalığı olan olguların konjonktival floralarıyla paralellik göstermektedir. Behçet hastalarında *S. aureus*, *Moraxella* spp ve *Streptococcus* spp kolonizasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0.005$ ).

Sonuç olarak Behçet hastalarının konjonktival florasında *S. aureus*, *Moraxella* spp ve *Streptococcus* spp kolonizasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu nedenle göz içi cerrahi uygulanacak Behçet hastalarında özellikle *S. aureus*'a bağlı ameliyat sonrası endoftalmilerden korunmak için profilaktik tedavilerin yapılmasının uygun olacağını düşünüyoruz.

## 7. KAYNAKLAR:

1. Brinser JH, Burd EM. Principles of diagnostic ocular microbiology: in infections of the eye, Tabbara KF, Hyindiuk RA eds. Boston / Toronto: Little Brown CO 1986:73-74.
2. Manav G, Bilgin L, Gezer A, Gezer L. Normal populasyonda konjunktival flora T Oft Gaz 1992;22:121-124.
3. Yıldırım N, Akgün Y, Topbaş S, Başmak H. Çeşitli göz infeksiyonlarında konjunktival kültürlerin değerlendirilmesi. Mikrobiyoloji Bült 1990;24:71-78.
4. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brook GF. Medical Microbiology 1989; 27:278.
5. Nasreen AS and Robert A, Hyindiuk RA. Infectuous conjunctivitis, ocular infections, Inf. Disease clinics of nort America.4,1992;4:789-805.
6. Thomas RS, Shervin JI, Leonard A. Conjunctival anaerobic bacterial flora in pediatric versus adult subjects. Br J Ophthalmology 1988;72:448-451.
7. Kılıç AO, Durupınar B. Kontakt lens kullananlarda göz mikrop florasının değişiminin araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cem Derg 1989;19:177-184.
8. Locather-Khroza D, Seegal BC. Microbiology of the eye. St. Louis: Mosby, 1972:13.

9. James BK, Kenneth DT. Anterior chamber aspirate cultures after uncomplicated cataract surgery. *Am J of Oph* 1991;112:278-282.
10. Hara T, Hoshi N. Changes in bacterial strains before and after cataract surgery. *Ophthalmology* 1996;1876-1879.
11. Bonfioli AA, Orefice F. Behçet's disease. *Semin Ophthalmol* 2005;20(3):199-206.
12. Evreklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50(4):297-350.
13. Samloska CP, James WD. Superficial thrombophlebitis. II. Secondary hypercoagulable states. *J. Am Acad Dermatol* 1990;23:1-18.
14. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet Sendromu. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji*. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994;393-399.
15. Namba K, Uena T, Okito M. Behçet's disease and streptococcal infection. *Jpn J Ophthalmol* 1986;30:385-401.
16. Alpsoy E, Yılmaz E, Coşkun M. HLA antigen and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behçet's patients. *J Dermatol* 1998;25:158-162.
17. Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245: 150-156.
18. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. The management of Behçet's syndrome: how are we doing? *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:145-147.

19. Yazıcı H, Özyazgan Y. Medical management of Behçet's syndrome. In: Ben Ezra D ed. Uveitis update. Dev. Ophthalmol 1999;3:118-131.
20. Hamza M. Treatment of Behçet's disease with thalidomide. Clin Rheumatol 1986;5:365-371.
21. Hamuryudan V, Mat C, Saip S. Thalidomide in the treatment of mucocutaneous lesions of Behçet's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998;128:433-450.
22. Aktulga A, A Hac M, Müftüoğlu A. A double-blind study of colchicine in Behçet's disease. Haematologica 1980;65:399-402.
23. Yurdakul S, Mat C, Özyazgan Y. A double-blind study of colchicine in Behçet's syndrome. Arthritis Rheum 1998; suppl. 41:356.
24. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG. A Controlled trial of azathiopurine in Behçet's syndrome. N Eng / J Med 1990;322:281-285.
25. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hızlı N. Azathiopurine in Behçet's syndrome: effects on long term prognosis. Arthritis Rheum 1997;40:769-774.
26. Nassif KF. Ocular surface defense mechanisms. Tabbara KF, Hyndiuk RA (Eds.): Infections of the Eye. Boston, Little, Brown and Company 1986;37-44.
27. Akpek EK, Gottsch JD. Immune defense of the ocular surface. Eye 2003;17(8):949-956.
28. Lemp MA, Blackman HJ. Ocular surface defence mechanisms. Ann Ophthalmol 1981;13:61. (B/4)

29. Selinger DS, Selinger RC, Reed WP. Resistance to infection of the external eye: the role of tears. *Surv Ophthalmol* 1979;124:33.
30. Mondino BJ. Inflammatory disease of the peripheral cornea. *Ophthalmology* 1988;95:463.
31. Allansmith MR. How the cornea defends itself. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978; 98:361.
32. Chandler JW, Gillette TE. Immunologic defense mechanisms of the ocular surface. *Ophthalmology* 1983;90:585.
33. Thoft RA. Conjunctival surgery for corneal disease. Smolin G, Thoft RA (Eds.): *The Cornea*. Boston Little and Brown, 1983; Chap 16.
34. Dawson CR. How does the external eye resist infection? *Invest Ophthalmol* 1976;15:971.
35. McClellan BH, Whitney CR, Newman LP, Allansmith MR. Immunoglobulins in tears. *Am J Ophthalmol* 1973;76:89.
36. Bron AJ, Mengher LS, Davey CC. The normal conjunctiva and its responses to inflammation. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104:424.
37. Smolin G. The Defence mechanism of the outer eye. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1985;104:363.
38. Allansmith MR, McClelland B. Immunoglobulins in the human cornea. *Am J Ophthalmol* 1975;80:123.
39. Klockars MI, Roberts P. Stimulation of phagocytosis by human lysozyme. *Acta Haematol* 1976; 55:289.
40. Franklin RM, Kenyon KR, Thomas TB. Immunohistologic studies of human lacrimal gland: localization of immunoglobulins, secretory component and lactoferrin. *J Immunol* 1973;110:984.

41. Pleyer U, Baatz H. Antibacterial protection of ocular surface. *Ophthalmologica* 1997;211:2-8.
42. Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. *Surv Ophthalmol* 1981;26:84.
43. Gillette TE, Chandler JW, Greiner JV. Langerhans cells of the ocular surface. *Ophthalmology* 1982;89:700.
44. Lowder CY, Lowder JN. Ocular opportunistic infection. Tabbara KF, Hyndiuk RA (Eds.): *Infections of the Eye*. Boston Little Brown and Company 1986;26.
45. Mannis MJ, Bacterial conjunctivitis In: Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Revised Ed 1997; 4, Chapter 5:1-7.
46. Birinci H, Birinci A, Acar O, Öge İ, Günaydın M. Hemodializ hastalarında konjonktival flora. *T Klin Oftalmoloji* 1998;7:262-265.
47. Tekeli O, Tekeli A, Hoşal B, Özenci H, Gürsel E. Diabetes Mellituslu hastalarda konjonktival flora. *MN Oftalmoloji* 1997;4:246-248.
48. Birinci H, Birinci A, Şahin M, Öge F, Öge İ. Konjonktival floranın insülin kullanan diabetik hastalar ile kontrollerde karşılaştırılması. *T Oft Gaz* 1998;28: 144-146.
49. Sobacı G, Bilge AH, Yıldırım E, İlker SS, Erdemoğlu A. Göziçi Ameliyatlarında Konjunktiva Sterilizasyonunun Önemi. *T Oft Gaz* 1990;20:337-41.
50. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 3. Baskı, İzmir: Barış yayınları, 2002; 495-532.
51. Levinson W, Jawetz E. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji*. Özgünen T. 1. Baskı, Ankara: Güneş kitabevi, 2001:98-118.

52. Cengiz AT. Bakteriyoloji. Tümbay E. Mikoloji. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji.1. Baskı, Ankara: Güneş kitabevi, 1999:339-1166.
53. Hart T, Shears P. Tıp Mikrobiyolojisi Renkli Atlas. Anđ Ö, Küçüker MA, Yenen Ş. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:71-226.
54. Gür D, Yuluğ N. Göz infeksiyonlarında bakteriyel etkenler. Mikrobiol Bült 1986; 20:145-159.
55. Fahmy JA, Moller S, Bentzon MW. Bacterial flora of the normal conjunctiva. II methods of obtaining cultures. Acta ophthalmol 1975;53:237-53.
56. Oğuz H, Oğuz E, Sobaci G, Aslan G. The antibacterial effect of topical anesthetic proparacaine on conjunctival flora. International Ophthalmology 1999;23:117-120.
57. Alekberova ZS, Elonakov AV, Mach ES, Guseva IA. Vascular symptoms of Behçet's disease. Ter Arkh 2005;77(5):39-41.
58. Huong DL, Wechsler B, Papo T, de Zuttere D,. Endomyocardial fibrosis in Behçet's disease. Ann Rheum Dis 1997;56:205-208.
59. Zheng WJ, Zhao Y, Tang FL, Dong Y. A study of antiendothelial cell antibodies in Behçet's disease. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2005;44(12):910-913.
60. Pronai L, Ichikawa H, Nakazawa H, Animeri S. Enhanced superoxide generation and decreased superoxide scavenging activity of peripheral blood leukocytes in Behçet's disease. Clin Exp Immunol 1991;9:227-233.

61. Örem A, Çimsit G, Deger O. Auto antibodies against oxidatively modified low density lipoprotein in patients with Behçet's disease. *Dermatology* 1999;198: 243-246.
62. Bozkurt M, Gürer MA, Gülekon A et al. Arachidonic acid metabolites in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1989;28:141-142.
63. Kansu E, Şahin G, Şahin F et al. Impaired prostacyclin synthesis by vessel walls in Behçet's disease. *Lancet* 1986;11:1154.
64. Zouboulis CC, Buttner P, Tebbe B, Orfanos CE. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades- Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1993;128:281-284.
65. Guermazi Z, Hamza M, Dellagi K. Protein S deficiency and antibodies to Protein S in patients with Behçet's disease. *Thromb Res* 1997;86:197-204.
66. Haznedaroğlu I, Özdemir O, Özcebe O. Circulating thrombomodulin as a clue of endothelial damage. *Thromb Haemost* 1996;75:2974.
67. Örem A, Değer O, Memiş O. Lpa lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995;54:726-729.
68. Şahin S, Lawrence R, Direskeneli H. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:424-429.
69. Powell RJ, Dunstan S. Immunopathology of Behçet's disease. *Postgrad Med J* 1991;67:503-507.
70. Sugi N, Nakazawa M, Nakamura S. Analysis of the profile of CD+4 cells in Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101:335-340.



71. Guenane H, Hartani D, Chachoua L, Lahlou-Boukoffa OS, Mazari F, Touil-Boukoffa C. Production of Th1/Th2 cytokines and nitric oxide in Behçet's uveitis and idiopathic uveitis. *J Fr Ophtalmol* 2006;29(2):146-152.
72. Önder M, Gürer MA, Şaşmaz R et al. Behçet hastalığında humoral immunite. *GUTF Dergisi* 1989;5:569-579.
73. Önder M, Gürer MA, Bozkurt M, İlder N. Alterations of the cellular immunity in Behçet's disease. *Gazi Med J* 1992;3:115-119.
74. Gupta RG, O'Duffy JD, McGuffie FC. Circulating immune complexes in active Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1977;20:209.
75. Suziki N, Sakane T, Ueda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in patients with Behçet's disease. *Arth Rheum* 1986;29:212-219.
76. Demiralp EE, Kibaroğlu A, Direskeneli H. Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: Increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* 1999;26:826-832.
77. George MR, Chan C, Whitcup S, Nussenblatt RB. Ocular Immunopathology of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 1997;42:157-162.
78. Hamzaoui A, Hamzaoui K, Chabbaou A, Ayed K. Endothelin 1 expression in serum and bronchoalveolar lavage from patients with active Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:357-358.

79. İnan ÜÜ, Altındış M, Ermiş SS, Öztürk F. Senil Kataraktlı Hastaların Konjonktivalarında Metisilin Rezistan Stafilokok Sıklığı ve İzolatların Antibiogram Duyarlılığı. T Klin Oftalmoloji 2003;12:70-75.
80. Tekeli O, Hoşal B, Tunçbilek S, Işık Y, Gürsel E. Yanık hastalarında konjonktival flora değişiklikleri. MN Oftalmoloji 1998;5:69-71.

## 8. ÖZGEÇMİŞ

4 Temmuz 1972 tarihinde Erzincan'ın Kemah ilçesinde doğdum. İlk öğrenimimi İstanbul Yavuz Selim İlkokulunda orta ve lise öğrenimimi İstanbul Şehremini Lisesinde tamamlayarak 1990 yılında mezun oldum.

Aynı yıl girdiğim üniversite sınavında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesini kazandım. Eğitimimi 1996 yılında tamamlayıp tıp doktoru olarak mezun oldum.

13 Mayıs 1997 tarihinde Mardin'de pratisyen hekim olarak göreve başladım. Daha sonra, Eylül 1998'den itibaren görevime Malatya'da devam ettim. Eylül 2002 tarihinde yapılan tıpta uzmanlık sınavını kazanarak Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalına araştırma görevlisi olarak atandım. Halen bu göreve devam etmekteyim.