

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALARINDA FİBROMİYALJİ SIKLIĞI
ANKSİYETE – DEPRESYON - UYKU VE YAŞAM KALİTESİ
ARASINDA İLİŞKİ**

**Dr. Murat TOPRAK
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU**

VAN-2009

TEŞEKKÜR

Çalışma hayatım ve eğitimim süresince büyük destek ve ilgisini gördüğüm sayın hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim TEKEOĞLU'na; eski hocam Doç.Dr. Burhan ADAK'a; Yrd. Doç.Dr. Özcan HIZ'a; fibromiyalji gibi zor bir hastalık konusunda bizi cesaretlendiren ve tez süresince destek veren Doç.Dr. Ali GÜR'e; yine kendisinden her konuda faydalandığım Doç.Dr. Necmettin AKDENİZ'e ve Doç. Dr. Lütfullah BEŞİROĞLU'na, Dr. Metin ERDEN'e, birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım mesai arkadaşlarıma, psikiyatriden Dr. Adem AYDIN'a

isimlerini yazamadığım klinik çalışanlarına,

varlığımın sebebi aileme,

ayrıca destek ve yardımlarını her zaman arkamda hissettiğim eşim Dr. Nurşen ve oğlum Ömer Yiğit'e teşekkür ederim.

Dr.Murat TOPRAK

VAN-2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
1. İÇİNDEKİLER SAYFASI	i
2. KISALTMALAR SAYFASI	iii
3. ÖZET.....	v
4. SUMMARY	vi
5. GİRİŞ.....	1
6. GENEL BİLGİLER:	2
6.1 BEHÇET HASTALIĞI :.....	2
6.1.1. TARİHÇE	2
6.1.2 EPİDEMİYOLOJİ	3
6.1.3 ETYOPATOGENEZ	4
6.1.3.1 Genetik faktörler	4
6.1.3.2 İnfeksiyöz ajanlar ve ısı şok proteoinler	6
6.1.3.3 İmmünolojik Faktörler	7
6.1.4. KLİNİK	10
6.1.5. LABORATUAR	16
6.1.6 HİSTOPATOLOJİ	16
6.1.7. TANI	17
6.1.8 AYIRICI TANI	20
6.1.9. TEDAVİ	21
6.1.10. PROGNOZ	24
6.2. FİBROMİYALJİ SENDROMU :	25
6.2.1. TANIM	25
6.2.2. TARİHÇE	25
6.2.3. EPİDEMİYOLOJİ	25
6.2.4. ETYOPATOGENEZ	26
6.2.4.1. Periferik teoriler	26
6.2.4.1.1. Kas ve kas işlevlerindeki bozukluk	26
6.2.4.1.2 Otonomik disfonksiyon	27

	<u>Sayfa no</u>
6.2.4.1.3 İmmünolojik mekanizmalar	27
6.2.4.2. Santral teoriler	28
6.2.4.2.1. Uyku bozukluğu	28
6.2.4.2.2. Ağrı modülasyon bozukluğu	29
6.2.4.2.3.SSS'nin fonksiyonel aktivitesi ...	29
6.2.4.2.4. Nöroendokrin disfonksiyon	29
6.2.4.3. Diğer nedenler	31
6.2.5. KLİNİK	33
6.2.6. TANI	37
6.2.7 AYIRICI TANI	39
6.2.8. TEDAVİ	40
6.2.9. PROGNOZ	43
7. GEREÇ-YÖNTEM - İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	44
8. BULGULAR	48
9. TARTIŞMA.....	61
10. SONUÇLAR	71
11. TABLO-GRAFİK- ŞEKİLLER	72
12. KAYNAKLAR	74
13. ÖZGEÇMİŞ	96
14. TEZ ONAY SAYFASI	97

KISALTMALAR

BH	Behçet hastalığı
HLA	Human Lökosit Antijen
MHA	Major Histokompabiliti Antijen
TNF	Tümör Nekroz Faktör
İL	İnterlökin
CTLA	Sitotoksik T Lenfosit Antijen
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
İCAM	Intercellular Adezyon Molekülü
e-NOS	Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
AAA	Ailevi Akdeniz Ateşi
HSV	Herpes Simpleks Virüs
ISP	Isı Şok Protein (HSP)
IgA-IgG	İmmün Globulin A - İmmün Globulin G
ELİSA	Enzim Bağlı İmmünosorbent Assay
m-RNA	Mesanger Ribonükleik Asit
RA	Romatoid Artrit
ANCA	Antinötrofilik Sitoplazmik Antikor
AECA	Anti Endotelyal Sitoplazmik Antikor
ACA	Antikardiolipin Antikor
ANA	Antinükleer Antikor
ADA	Adenozin Deaminaz
SOD	Süperoksit Dismutaz
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
NB	Nöro-behçet
BCS	Budd-Chiari Sendrom
LAP	Lenfadenopati
C3/C4	Kompleman 3 – Kompleman 4
RF	Romatoid Faktör
BHUÇG	Behçet Hastalığı Uluslar Arası Çalışma Grubu
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
HIV	Human İmmünodeficienci Virüs

FMS	Fibromiyalji Sendromu
ACR	Amerikan College of Rheumatology
ATP	Adenozin Tri Fosfat
EMG	Elektromyografi
EEG	Elektroensefalografi
HPA	Hipofiz- Adrenal Aks
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
TRH	Tirotropin Relasing Hormon
Non-REM	Non-Rapid Eye Movement
TME	Temporomandibuler eklem
MAS	Myofasial ağrı sendromu
CRP	C-Reaktif protein
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
EN	Eritema Nodosum
TSA	Trisiklik Antidepresan
SSRI	Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
MAO-İ	Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
TENS	Transkutan Elektriksel Nörostimulasyon
SSS	Santral Sinir Sistemi
NSAİİ	Non-Streoid Anti inflamatuvar İlaçlar
SAM	S-adenozin metionin
5-HT	5- Hidroksi triptamin
PUKİ	Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi
SF-36	Kısa form 36
WHOQOL	Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi İndeksi

3. ÖZET

BEHÇET HASTALARINDA FİBROMİYALJİ SIKLIĞI ANKSİYETE – DEPRESYON - UYKU VE YAŞAM KALİTESİ ARASINDA İLİŞKİ

Fibromiyalji sendromu (FMS), otoimmün hastalıklar içinde yaygındır. Behçet hastalığındaki (BH) disabilitenin ve semptomların birçoğu FMS'den köken alır. Psikiyatrik semptomlar ve yaşam kalitesi ölçümü BH'de önemli faktörlerdir. BH'de FMS, psikiyatrik semptomlar ve yaşam kalitesinin değerlendirildiği çalışmalar sınırlıdır.

Amacımız, BH'de FMS prevalansını tespit etmek, anksiyete, depresyon, uyku ve yaşam kalitesi arasında ilişkiyi değerlendirmektir.

Çalışmaya Üniversite kliniğine başvuran 97 BH hastası ile benzer sosyodemografik özelliklerde 95 sağlıklı-kontrol seçildi. Hasta ve kontrol grubu Beck Depresyon indeksi (BDİ), Beck Anksiyete indeksi (BAİ), Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ve Yaşam kalitesi indeksi (SF-36 ve WHOQOL-Bref) ile değerlendirildi. İstatistiksel analizde t testi ve two-way anova kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$, $p < 0.01$ alındı.

BH grubunda Amerikan Romatoloji Kriterlerine göre 19 (%20.1) hasta FMS tanısı aldı ve FMS'li hastaların tamamı bayandı. BH'de BDİ ve BAİ skorları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. PUKİ skorları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. BH'de yaşam kalitesi skorlarında SF-36 ölçeğinin vitalite ve mental, WHOQOL-Bref ölçeğinde ise fiziksel ve psikolojik subskala skorları dışındaki skorlar anlamlı derecede düşüktü. BH grubunda FMS olan hastalarda BDİ ve PUKİ skorları anlamlı derecede yüksekti, SF-36 ölçeğinde fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, ağrı, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol ve mental sağlık ile WHOQOL-Bref ölçeğindeki psikolojik alanlardaki skorlar anlamlı derecede düşüktü. BH'de SF-36, WHOQOL-Bref alan skorları ile BDİ, BAİ, PUKİ arasında anlamlı derecede negatif korelasyon bulundu.

Bu çalışmada BH'de FMS oldukça yaygın bulundu, anksiyete, depresyon, uyku ve yaşam kalitesi ile ilişkiliydi. Bu yüzden BH ile FMS'nin tedavilerine psikiyatrik değerlendirmenin eklenmesi faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Fibromiyalji, Anksiyete, Depresyon, Uyku Kalitesi, Yaşam Kalitesi

4. SUMMARY

FIBROMYALGIA IN BEHÇET'S DISEASE IS ASSOCIATED WITH ANXIETY, DEPRESSION, SLEEP QUALITY AND QUALITY OF LIFE

Fibromyalgia (FMS) is common in autoimmune diseases, and is the source of many of the symptoms and much of the disability in Behçet's disease (BD). Psychiatric symptoms and quality of life measures are important factors in BD. Studies on the assessment of FMS, psychiatric symptoms and quality of life BD are limited.

We aimed to determine the prevalence of FMS in BD and to evaluate their association with anxiety, depression, sleep quality and quality of life.

97 people were selected from consecutive patients who applied to BD outpatient clinics of a university hospital and 95 healthy subjects with similar sociodemographical status (age, sex, educational level and marital status) were recruited as controls. The patients and controls were assessed with Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI) and Quality of Life (SF-36 and WHOQOL-Bref). Statistical significance was tested using t test and two-way anova test. Statistical significance is at $p < 0.05$, $p < 0.01$.

19 (%20.1) of the BD patients were diagnosed with FMS according to the criteria of American Collage of Rheumatology. All patients with FMS were female. BDI and BAI scores were significantly higher in BD group compared to contols. No significant difference was found between PSQI scores. BD patients had significantly lower scores in domains of SF-36 except vitality, mental health, physical and psychological subscale scores of WHOQOL-Bref. While BDI and PSQI scores were significantly higher in BD patients with FMS, physical functioning, role physical, bodily pain, vitality, social functioning, role emotional and mental health of SF-36 and psychological WHOQOL-Bref scores were significantly lower. Overall, a significantly negative corelation was found in all SF-36, WHOQOL-Bref subscale scores and BDI, BAI, PSQI scores in BD patients.

In this study FM was very common among BD patients and was associated with the presence of anxiety, depression, sleep quality and quality of life. Therefore BD patients with FMS may benefit from psychological evaluation as part of their treatment.

Key Words: Behçet's disease, Fibromyalgia, anxiety, depression, sleep quality, quality of life

5. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) İlk kez 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından; oral ve genital ülserle birlikte hipopyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır. BH'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir ve hastalık kronik alevlenmelerle ve remisyonlarla seyrederek. Hem arteriyel, hem venöz sistemde değişik çapta damar tutuluşları gösterir, özellikle venöz trombozla seyreden primer sistemik vaskülitir. Ayrıca deri, mukoza, göz, eklem, damar, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi tutulumu olabilir.

Fibromiyalji sendromu (FMS), etyolojisi belli olmayan, yaygın vücut ağrısı, spesifik anatomik bölgelerde hassasiyet (hassas noktalar), azalmış ağrı eşiği, yorgunluk, sabah sertliği ve uyku bozukluğu gibi klinik özellikleri olan kronik muskuloskeletal bir bozukluktur. Tek başına görülebildiği gibi başka bir hastalığa da eşlik edebilir. Özellikle romatizmal hastalıklarla birlikteliği siktir.

BH ve FMS hastalarında değişen oranlarda psikiyatrik sorunlar görülmektedir. Ataklarla giden ve kronik bir seyir izleyen BH ve FMS hastalarında özellikle anksiyete, depresyon, uyku kalitesi etkilenmektedir.

Yıllarca morbidite, mortalite ve beklenen yaşam süresi veya ruhsal, bedensel iyi oluş şeklinde açıklanmaya çalışılan yaşam kalitesi son zamanlarda oldukça dikkat çeken bir konu olmuştur. Bireyin sağlık durumu hastalığı dışında birçok faktörden etkilenir. Dahası bir insanın yaşam kalitesi algılaması tercihlere ve özellikle bireye özgüdür. Bu haliyle yaşam kalitesi ölçümü zordur. Bu nedenle hastalığın bir insanın Yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi daha daraltılarak işlevsel kabiliyetin, hastalık semptomlarının, sosyal rollerin ve duygulanımların bir bileşeni olarak sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine odaklanılmalıdır.

Bu çalışmadaki amacımız, BH'de FMS sıklığını tespit etmek, anksiyete, depresyon, uyku ve yaşam kalitesi arasında ilişkiyi değerlendirmektir.

6. GENEL BİLGİLER

6.1 Behçet hastalığı :

Behçet hastalığı (BH) etyolojisi henüz bilinmeyen, primer vaskülit sınıfında anılan; deri, mukoza, göz, eklem, damar, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İlk kez 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserle birlikte hipopyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (Lehner T, Barnes CG.,1979; Sakane T ve ark.,1999).

6.1.1. Tarihçe

Hipokrat'tan bu yana BH'deki belirtiler hakkında çok yazı bulunmaktadır. 1937 yılında İstanbul'da dermatoloji profesörü Hulusi Behçet oral ve genital ülserasyonlar ile hipopiyonlu iridosikliti bulunan üç hastayı 21, 7 ve 3 yıl boyunca izlemiş, bulguları ayrıntılı olarak tanımlamış ve bulguların yeni bir hastalığın semptomları olduğunu belirtmiştir. Sonradan bu sendromun çok sayıda klinik belirtilerinin daha bulunduğu anlaşılmıştır (Braun O ve ark.,200). Bu hastalıkla ilgili ilk uluslararası yazısını 1937 yılında "Dermatologische wohnenshrift" de yayınlayan Hulusi Behçet, bulgularını da aynı yıl French Dermatologists'de sunmuştur (Dilşen N.,1997; Saylan T ve ark., 1999).

Bundan sonra Avrupa'da yeni olgular yayınlandı. Oftalmologlar BH'nin varlığı konusunda görüş birliğine varırken, dermatologlar ısrarla onlara katılmadılar. Bu tartışmalar ilerledikçe dünyada bildirilen olgu sayısı arttı. 1947'de Zürih Tıp fakültesinden Prof. Mischner'in isteğiyle uluslararası Cenevre Tıp kongresi'nde hastalık "Morbus Behçet" olarak adlandırıldı. İlk günlerde Behçet sendromu ve trisemptom Behçet gibi isimler kullanıldı (Türkiye klinikleri J İnt Med Sci dermatoloji.,2007).

Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlamasından sonraki dönemde, diğer araştırmacıların katkılarıyla uluslararası Behçet hastalığı grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir. İki yılda bir ulusal ve uluslararası Behçet hastalığı konferansları düzenlenmekte ve bu toplantılarda hastalığa ait bulgular, etyopatogenezele ilişkili yeni görüşler sunulmaktadır (Dilşen N.,1997). Behçet hastalığı, literatürde Behçet'in üçlü semptom kompleksi, Adamantiades-Behçet sendromu, Behçet'in rekürren hastalığı, Morbus Behçet, Behçet sendromu gibi değişik isimlerle de adlandırılmaktadır. Yaygın kullanım Behçet hastalığı

şeklindedir (Behcet's Disease. Lancet 1989; Valante RM ve ark.,1997; Türkiye klinikleri J İnt Med Sci 2005).

6.1.2. Epidemiyoloji

Dünyada en sık ülkemizde görülen BH ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar az sayıdadır (Tüzün Y ve ark.,1996; Yurdakul S., 1997). Hastalık Akdeniz ülkeleri, Orta Asya, Uzak Doğu ülkeleri şeklinde coğrafik bir dağılım gösterdiğinden "ipek yolu hastalığı" olarak bilinir (James DG.,1998).

Ülkemizde yapılan BH prevalansı araştırmalarında bir çalışmada 8/10.000 bulunmuşken (Demirhindi O ve ark.,1981), bir diğer çalışmada 37/10.000 bulunmuştur (Yurdakul S ve ark.,1998). Azizlerli ve ark.(Azizlerli G ve ark.,2003) yaptığı çalışmada ise prevalansı 8-42/10.000 olarak saptamışlardır. Diğer endemik ülkelerdeki prevalans ise; İran'da 1.67/10.000, Irak'da 1.7/10.000, Suudi Arabistan'da 2/10.000, Çin'de 1.4/10.000, Japonya'da 2.2/10.000 dir (Kaneko F ve ark.,2003). Amerika, İngiltere ve kuzey Avrupa ülkelerinde daha az oranda (1/300.000) görülmektedir (Verity DH ve ark.,1999). Almanya'da yaşayan Türkler arasında prevalans 21/100.000 olarak saptanmış (Zouboulis CC ve ark.,1997) bu oran Türkiye ortalamasından düşük, ama Almanya ortalamasından (Papoutsis NG ve ark.,2006) yüksek idi.

Sıklıkla 30'lu yaşlarda başlar, fakat herhangi bir yaşta da görülebilir. 50 yaşın üzerinde ve çocuklarda nadir görülür (Gurler A ve ark.,1997). Ortalama başlama yaşı; Türkiye de 23.3, İran da 26.2, Mısır da 25.3, Kore de 29 ve Japonya da 35.7 idi (Tüzün Y ve ark.,1996; Yazıcı H ve ark.,2002).

Cinsler arasında sıklık açısından farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda erkek üstünlüğünden sözedilirken, bazı çalışmalarda kadın/erkek arasında fark olmadığı belirtilmektedir. Ancak erkeklerde hastalığın daha ağır geçtiği bilinmektedir (Gurler A ve ark.,1997; Doğanavşargil E, Gümüşiş G.,2003; Yazıcı H ve ark.,1984; Yazıcı H. Behçet's syndrome. Rheumatology.,1994).

Japonya ve Kore'de kadınlarda daha sık olarak gözlenmektedir. Ortadoğuda ise erkeklerde fazla olma eğilimindedir (Tsuyoshi S ve ark.,2002). Amerika ve İngiltere'deki serilerde de kadın erkek oranı kadınlar lehine yüksek bulunmuştur (Al-Mutawa SA, Hegam SM.,2004).

Erkek olgularda püstüler lezyonlar, oküler bulgular, vasküler lezyonlar daha alevli seyrederken, kadın olgularda genital ülser ve eritema nodosum daha sık gözlenmektedir (Davatchi F ve ark.,2003; Bang D ve ark.,2003). Erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve HLA B51 pozitifliğinin kötü prognoz gösterdiği bildirilmektedir (Bang D ve ark.,2003).

BH'de ailevi vakaların varlığından dolayı etyopatogeneizde genetik faktörlerin önemli olabileceğini düşündürmüş, özellikle HLA-B51 için artmış bir risk olduğu, BH'nin sık görüldüğü Türkiye ve Japonyada HLA-B51 sık görülmesine karşın , Amerika ve İngiltere'de HLA-B5'in az görülmesi ve HLA-A28 ve HLA-B12 artmış olması bu düşüncüyü doğrulamaktadır (Müftüoğlu AY ve ark.,1981).

6.1.3 Etyopatogeneiz

BH'nin etyopatogenezi henüz bilinmemektedir. Bugün için üzerinde durulan en önemli görüş, genetik olarak hastalığa yatkın kişilerde viral/bakteriyel v.b gibi bir çevresel faktör sonucunda oluşan düzensiz bir immün yanıt olduğudur (Alpsoy E.,2003). Kısacası BH etyopatogenezinde genetik, çevresel, enfeksiyöz ve immünolojik faktörler suçlanmakla beraber olasılıkla, tüm bu faktörlerin kombinasyonu sorumludur (Onder M, Gurer MA.,2001).

Etyopatogeneizde rol oynayan faktörler;

6.1.3.1.Genetik faktörler:

İlk kez 1973'de Ohno isimli bir Japon araştırmacı tarafından BH'de genetik bir ilişki olabileceği belirtilmiş ve sonrasında da HLA-B5 ile arasındaki güçlü ilişkiden bahsedilmiştir (Ohno S ve ark.,1982). HLA-B5 gen lokusu B5-1 ve B5-2 allelerinden oluşur. BH'nin coğrafik dağılımı kısmen B5-1 ile uyum gösterir. BH'nin sık görüldüğü toplumlarda ise pozitifliği %50-80 civarındadır (Yazıcı H ve ark.,2002; Yazıcı H ve ark.,2003). O yıldan bu yana değişik etnik kökenli insanlarda yapılan çalışmalarla bu güçlü ilişki kanıtlanmıştır (Arayssi T, Hamdan A.,2004). HLA-B5(+) bireylerde BH gelişme rölatif riski Japonya'da %6 (Ohno S ve ark.,1982), Türkiye'de %13.3 (Yazıcı H ve ark.,1977; Yazıcı H ve ark.,1980), İsrail'de %18.2 (Arber N ve ark.,1991) olarak bildirilmiştir. İngiltere'de sadece göz tutulumu

olan hastalarda HLA-B5 antijeninin anlamlı olarak artmış olduğu bulunmuştur (Yazıcı H ve ark.,1980).

HLA-B51'in hastalığa yatkınlık mı oluşturduğu yoksa hastalığın şiddetine mi etkili olduğu konusu tartışmalıdır. HLA-B51 pozitifliği, posterior üveit ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda oran olarak daha yüksektir.

Günümüzde HLA-B5101, HLA-B5102, HLA-B5108, HLA-B5109 haplotipleri etkileri tam net olmasa da Behçet hastalığına yatkınlık oluşturan genler olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte HLA-B5'in etyopatogenezden sorumlu tek gen olmadığı ve daha tanımlanmamış gen ve/veya genlerin olabileceği düşünülmekte ve son zamanlarda en sık MICA (Major Histokompatibiliti Antijen Kompleks sınıf I ilişkili) genler üzerinde çalışılmaktadır (Ota M ve ark.,1999).

Yine bu genler içerisinde HLA-B51'e yakın komşuluk gösterenlerden özellikle tümör nekroz edici faktör (TNF) geni ile ilgili polimorfizmler üzerinde yoğun olarak çalışılmış, anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Ahmad ve ark (Ahmad T ve ark.,2003) İngiliz toplumunda yaptıkları çalışmalarında TNF- α -1031T/C polimorfizminin, HLA-B51'den bağımsız olarak hastalıkla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da TNF- α -1031T/C polimorfizminin HLA-B51'den bağımsız bir risk faktörü olabileceği ve fonksiyonel bir görev üstlenerek hastalığın patogenezinde rol alabileceği belirtilmiştir (Akman A ve ark.,2006).

HLA-B12 mukokutanöz form, HLA-B5, DR7 oküler form, HLA-B27 eklem tutulumu ile ilişkili bulunmuştur (Falco OB ve ark.,2000). HLA-DR1 ve HLA-DQw1 pozitifliğinin ise BH'ye karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (Jorizzo JL 1985 Conference).

İnterlökin (IL) gibi inflamasyonda rol alan sitokinlerin yapısında bulunan ve bu moleküllerin işlevini etkileyen farklılıkların (mutasyonlar, polimorfizmler) inflamatuvar sürece katkıda buldukları ve BH'ye yatkınlıkla ilişkili oldukları yönünde birçok kanıt vardır. Yapılan çalışmalarda özellikle 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 BH arasında ilişki kuran sonuçlar bildirilmiştir (Coskun M ve ark.,2005; Karasneh J ve ark.,2003; Duymaz-Tozkir J ve ark.,2005; Yanagihori H ve ark.,2006; Sallakci N ve ark.,2005; Nam EJ ve ark.,2005; Boiardi L ve ark.,2001; Salvarani C ve ark.,2002).

Ailevi Akdeniz Ateşi ile benzer klinik ve epidemiyolojik özelliklere sahip olan BH arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (Atagündüz P ve ark.,2003).

6.1.3.2. İnfeksiyöz ajanlar ve ısı şok proteinler :

Tüm hastalıklarda olduğu gibi, BH'nin tetiklenme ve gelişmesinde de çevresel faktör olarak enfeksiyon ajanları sorumlu tutulmuştur. Herpes simpleks virüs ülserlerinin, BH'de görülen oro-genital ülserlere morfolojik olarak benzemesi ve Behçet oral ülserlerinden yapılan biyopsilerde virüs benzeri oluşumların görülmesi nedeniyle, aralarında Hulusi Behçet'in de bulunduğu çok sayıda araştırmacı, BH'de viral etiyoloji üzerinde durmuş ve geçmişten günümüze, BH'de viral etiyoloji açısından, hepatit virüslerinden, parvovirüs B19'a kadar çok sayıda virüs araştırılmıştır. Muhtemelen BH ile ilişkili tek virüs herpes simpleks virüsüdür. Antiviral tedavinin etkinliği çok azdır ve sonuçlar tartışmalıdır (Sakane T ve ark.,1999; Yazıcı H ve ark.,2002; Yazıcı H ve ark.,2003; Zouboulis CC, May T.,2003; Direskeneli H.,2001; Aksu K ve ark.,1999).

BH'de ilk bulgu oral aftöz lezyonların olması, bu lezyonların streptokok tonsilliti ve diş tedavisi sonrası artması (Narikawa S ve ark.,1995; Yokota K ve ark.,1992; Oshikawa K ve ark.,1991) ve penisilin gibi antibiyotik tedavisine cevap vermesi (Al-Waiz MM ve ark.,2005; Akmaz O ve ark.,2000) nedeniyle oral floranın patogeneze rolü olabileceği düşünülmüştür. Lyme hastalığı etkeni "*Borrelia Burgdorferi*", "*Saccharomyces Cerevisiae*" ve "*Helicobacter pylori*" gibi çok sayıda bakteri de araştırılmıştır. Ancak günümüzde egemen olan görüş viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan BH'ye neden olmadığı, genetik olarak yatkın bireylerde bazı immünolojik olayları tetikledikleri şeklindedir (Yazıcı H ve ark.,2002; Direskeneli H., 2001).

BH'ye neden olabileceği gerekçesiyle, geçmişten günümüze araştırılan HSV, mikobakteriler, streptokoklar ve stafilokoklar gibi birbirinden çok farklı mikroorganizmaların belki de tek ortak noktaları Isı Şoku Proteinleri (IŞP) olarak dilimize çevirebileceğimiz "Heat Shock Protein" (HSP)'dir. IŞP'ler, ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. IŞP'ler, evrim sürecinde oldukça iyi korunmuş moleküllerdir ve çeşitli mikroorganizmaların IŞP aminoasit dizilimleri arasında ve hatta bazı mikroorganizmalar ile insan IŞP aminoasit dizilimleri arasında belirgin bir benzerlik (homoloji) vardır. Örneğin,

mikobakterinin en baskın peptidi, 65 kDa ağırlıklı IŞP (IŞP-65) olup, bunun insandaki karşılığı 60 kD ağırlıklı IŞP (IŞP-60) (Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G.,2003)'dir.

Son yıllardaki çok sayıda çalışma bu mikroorganizmalardaki IŞP'lere gelişen antikorların Behçet hastalarında çapraz otoimmün reaksiyona yol açtığına işaret etmektedir (Lehner T ve ark.,1991).

Behçet hastalarının diş etleri ve aftöz ülserlerindeki mikrobiyal yük ve bununla ilişkili mikrobiyal IŞP'ne karşı oluşan immün yanıtın endojen IŞP ile çapraz reaksiyona girerek otoreaktif T hücre klonları oluşturduğu ve buna bağlı olarak da BH'deki immünopatolojik değişikliklerin görüldüğü düşünülmektedir. Sıklıkla BH'nin tekrarlayıcı mukozal ülserlerle başlayıp zaman içinde diğer klinik belirtilerin ortaya çıkması da bu görüşü desteklemektedir. IŞP'nin BH patogenezinde rol aldığını gösteren birçok kanıt söz konusudur. BH etiolojisinde suçlanan dört streptokok suşunda da 65-kD'lik IŞP bulunduğu saptanmıştır (Isogai E ve ark.,1990).

Behçet hastalarının serumlarında bu IŞP'ye karşı IgA ve IgG alt tiplerinde antikorlar bulunduğu immunoblotting ve radioassay yöntemleriyle gösterilmiştir. Ayrıca ELİSA yöntemiyle hasta serumlarında, hem mikrobiyal hem de insan IŞP sekanslarına karşılık gelen dört B hücre epitopu belirlenebilmiştir (Lehner T ve ark.,1991).

Ek olarak IŞP ile fetal oral mukoza ve insan mitokondriyal P1 antijeni arasında çapraz reaktivite in vitro çalışmalarda kanıtlanmıştır. Yine mikrobiyal IŞP üzerinde T hücrelere bağlanarak onları uyaran kısmın, bu uyarıyı tekrarlayan oral ülserli, juvenil romatoid artritli hastalarda veya sağlıklı kontrol grubunda değil, sadece Behçet hastalarında ortaya çıkardığı da gösterilmiştir (Lehner T.,1997).

Günümüzde, mikrobiyal kökenli ve insan IŞP'leri arasındaki çapraz reaksiyonun, enfeksiyon ile otoimmünite arasındaki bağlantıyı sağladığı düşünülmektedir.

6.1.3.3 İmmünolojik Faktörler :

HLA-B51'in bağladığı antijeni yalnızca sitotoksik T hücrelerine sunabilmesi, Th1 sitokin sunumunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olması, T hücrelerinin çeşitli viral ve bakteriyel antijenlere aşırı duyarlı olması, Paterji reaksiyonunda geç döneminde T hücresinden zengin infiltrasyon izlenmesi ve siklosporin-A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan

ilaçların BH üveitinde etkili olması; BH patogeneğinde T lenfositlerin orkestra şefi olduğunu düşündürmektedir (Doğanavşargil E, Keser E.,2005).

Çoğunlukla T yardımcı hücresi tip 1 (Th1) tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesinin genetik yatkınlıkla birlikte, artmış inflamasyon reaksiyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Streptokokkal antijenler ve lipopolisakkaritle uyarılma sonucunda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferon- γ (IFN- γ) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) başta olmak üzere özellikle inflamasyonun gelişiminde önemli olan sitokinler artmaktadır. Behçet hastalarının periferik kan mononükleer hücrelerinde yakın zamanda saptanmış olan artmış T-bet (Th1'e özgün T-box transkripsiyon faktörü) gösterimi, BH'de Th1 hücrelerinin rolünü desteklemektedir (Li B ve ark.,2003).

Ben Ahmed ve ark (Ben Ahmed M ve ark.,2004) deri ve mukoza lezyonlarında çeşitli kemokinlerle birlikte Th1 ve 2 sitokinlerini araştırmışlar, Th1 sitokinlerinde mRNA düzeyinde belirgin bir artış bildirmişlerdir. Bu çalışmada IL-8'de 700, monosit kemoatraktan proteinde (MCP) 65, IFN- γ 'da 71, IL-12'de 69 ve IL-10'da 75 kat artış gözlenirken, IL-4 ve IL-13 mRNA gösteriminde ise artış olmadığını saptanmıştır.

T hücreleri taşıdıkları reseptörlere göre α - β ve γ - δ olmak üzere ikiye ayrılırlar. Behçet hastalarında γ - δ T hücrelerinin oranının arttığı tespit edilmiştir (Hamzaoui K ve ark.1994).

Çalışmalar mikrobiyal IŞP'nin T hücre proliferasyonunu bu reseptörler üzerinden sağladığını göstermektedir (Hasan A ve ark.,1996). IŞP'ye karşı T hücre proliferatif yanıtının BH için tanısal bir test olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür. Öyle ki Behçet hastalarının %76'sında pozitif olan bu test, tekrarlayan oral ülserleri olan, başka sistemik hastalığı bulunan ve sağlıklı kişilerden oluşan kontrol gruplarının yalnızca %3'ünde pozitifdir. BH'nin aktif döneminde yapıldığında %76'dan da fazla oranda pozitif çıkmaktadır (Lehner T.,1998).

Son yıllarda α - β T hücrelerinde ve bu hücrelerden IFN- γ yapımında da artış olduğu gösterilmiştir (Sayinalp N ve ark.,1996).

BH'de CD4+/CD8+ T hücre oranı azalmıştır. Bu azalma, aktif BH'de CD4 + CD45RA + (baskılayıcı-indükleyici) T hücrelerinde azalmaya bağlanmıştır (Yazıcı H ve ark.,2002; Doğanavşargil E, Keser E.,2005).

Nötrofiller, immün cevabın başlamasında önemli rol oynayan matür hücrelerdir (Direşkeneli H.,2001). BH'de, eritema nodozum ve steril püstüllere benzer cilt lezyonlarının

histopatolojisinde, damar duvarında fibrin birikimleri, mononükleer hücre infiltrasyonu ve perivasküler lenfositlerin eşlik ettiği küçük damar vaskülitisi görülmüştür (Onder M, G Gurer MA.,1999). Ayrıca lezyonlarda nötrofil aktivasyonu ve fonksiyonunda artış vardır (2,34). Periferik lökositlerde L-selektin, mac-1, CD44 gibi lökosit adezyon molekülleri gösterilmiş ve bu adezyon moleküllerinin lökosit adezyonu ve kemotaksis kaskadına iştirak ettiği düşünülmüştür (Onder M, G Gurer MA.,1999).

BH'de, HLA-B51 pozitifliği, nötrofil hiperfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur. Chajek-Shaul ve ark. (Chajek-Shaul T ve ark.,1987) HLA-B51 pozitif hastalarda nötrofil kemotaksisinde belirgin artışın olduğunu bildirmişlerdir. Sensi ve ark.(Sensi A. ve ark.,1991) ise HLA-B51 pozitif hastalarda nötrofil ile ilişkili süperoksit üretimini yüksek bulmuşlardır.

Hastalığın seyrinde inflamasyonda görev alan sitokinlerin salınımı ve inflamasyonun kronik seyri göz önüne alındığında monositlerin hastalıkta aktif bir görev üstlendiği akla gelebilir. TNF- α , IL-6, ve IL-8'in monositler tarafından spontan olarak aşırı miktarlarda üretilmesi hastalığın aktivitesi ile doğrudan ilişkili gibi görünmektedir. Değişik in vitro çalışmalarda monositlerin hastalığın seyrinde aktif bir rol oynadığı, CD14 ifadesinin, 25F9 ve G16/1 antijenlerinin arttığı gösterilmiştir (Sahin S ve ark.,1996).

BH'de IL-1, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri yüksek bulunmuştur. TNF geni 6. kromozomda HLA genlerine yakın yer almaktadır ve bu nedenle BH gibi HLA ile ilişkili hastalıklarda önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir (Sakane T, Miura K.,1996; Sayınalp N ve ark.,1996). Nörolojik tutulumun olduğu hastalarda, serebrospinal sıvıda yüksek saptanan IL-6 düzeylerinin hastalık aktivitesi ile paralel olduğu gösterilmiştir (Onder M, G Gurer MA.,1999; Wang R ve ark.,1992).

BH'de serum düzeylerinin yanı sıra, sinoviyal sıvıda sitokin ve kemokin düzeyleri de araştırılmıştır. Nötrofil migrasyonu, pannus gelişimi ve anjiyogenezde katkısı olan sitokin ve kemokinlerin sinoviyal sıvı düzeyleri, BH'de RA'lı hastalardan düşük saptanmıştır. Bu bulgu, BH artritinde niçin pannus oluşumu ve eklem erozyonunun az görüldüğünü açıklayabilir (Ertenli İ ve ark.,2001; Pay S ve ark.,2002; Pay S ve ark.,2004).

BH'nin diğer sistemik vaskülitlerden bir diğer önemli farkı da artmış bir tromboz eğilimi ile birliktelik göstermesidir. BH hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilen, yaygın, tıkaçıcı tipte bir vaskülitte kendini gösterebilir. Damarsal lezyonlardaki tıkaçıcı

karakterin, hiperkoagülabilité ve protrombotik durumun işareti olduğu söylenmektedir. Hastalığın seyrinde gözlenen immün kökenli inflamasyon sonucunda gelişen endotel hücre aktivasyonu ve/veya hasarı tromboza olan eğilimden sorumlu tutulmaktadır (Zierhut M ve ark.,2003; Kiraz S ve ark.,2002).

BH gibi primer vaskülitlerde üç önemli otoantikor üzerinde durulmaktadır. Bunlar antifosfolipid antikorlar (AFA), anti nötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA) ve anti endotel hücre antikor (AECA)'lardır. BH'de gözlenen arteriyel ve venöz trombüslerin ve nörolojik tutulumun anti fosfolipid antikorları ile açıklanabileceği düşüncesiyle çalışmalar yapılmıştır. Anti kardiyolipin antikorlarının IgM izotipinin akut enfeksiyonlarda, IgG izotipinin ise trombotik olaylarla ilişkili olduğu görülmüştür. BH'de saptanan AFA IgM tipidir ve trombotik olaylarla korelasyon göstermemektedir (Emmi L ve ark.,1997; Sakane T ve ark.,1997; Gürler A, Boyvat A.,1997; Evereklioğlu C.,2005).

ANCA pozitifliği BH'de son derece nadirdir ve patogeneizde rol oynamadığına inanılmaktadır (Evereklioğlu C.,2005; Burrows NP ve ark.,1996). AECA BH'de %17-50 arasında pozitifdir. Ayrıca AECA bulunan hastalarda % 80, AECA bulunmayanlarda %33 oranında aktif hastalık bulunmuştur. AECA vasküler hasarın primer sorumlusu olabileceği gibi, vasküler inflamasyon sırasında ortaya çıkan yeni determinantlara karşı da oluşabilir (Evereklioğlu C.,2005; Burrows NP ve ark.,1996).

Ayrıca AECA ile birlikte endotelde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunda da artış gösterilmiştir. BH'de 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 (Emmi L ve ark.,1997; Gürler A, Boyvat A.,1997; Burrows NP ve ark., 1996).

Son olarak Behçet hastalığı etyopatogenezinde damar duvarındaki hasarın oluşumunda serbest oksijen radikalleri suçlanmıştır. Behçet hastalarında artmış oksidatif stresin göstergesi olarak superoksitler, Adenozin deaminaz , hidrojen peroksit düzeylerinde artış, anti oksidatif fonksiyonlarda azalmanın göstergesi olarak da süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazın azaldığı bildirilmiştir (Evereklioğlu C.,2005).

6.1.4 Klinik bulgular :

BH, hafif deri yakınmalarından, ağır nörolojik bozukluğa ve büyük damar vaskülitine kadar değişen bir klinik seyir gösterir. Klinik belirtilerinin çoğunluğu, başka hastalıklarda da sıkça görülebilen bulgulardan oluşur, ancak bunların belirli bir kombinasyon halinde görülmesi tanıyı kolaylaştırır (Al-Mutawa SA ve ark.,2004; Suzuki Kurosowa M ve ark., 2004).

6.1.4.1 Mukokutanöz bulgular:

Deri ve mukoza belirtileri BH'nin en karakteristik bulgularıdır. Bunlar hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminden sık saptanan ve tanıda en önemli bulgulardır.

Yineleyen oral ülserler;

BH'nin en sık, en önemli ve bazen ilk belirtisidir. Tüm hastalık seyri boyunca görülme sıklığı %95-100, yaklaşık %70-77 olguda ise ilk bulgudur (Kaklamani VG ve ark.,1998). Genellikle dil, dudak ve yanak mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine, daha az sıklıkta da uvula, farinks gibi ağız posterior alanlarına yerleşirler. Tonsil ve farenks yerleşimi nadir de olsa görülebilir. Ağrı en önemli semptomdur. Ayrıca yılda en az 3 kez yineleme özelliği gösteren oral ülserler, BH'de tanı için olmazsa olmaz kriterdir. Oral aftöz ülserler genellikle 1 cm'den küçük, beyaz sarı pürülan , kırmızı kenarlı minör tipte (%80) ya da, daha nadir görülen, daha büyük, birkaç adet, ateş, lenfadenopatinin eşlik ettiği major tipte (%10) olabilir. Nadirde olsa bir üçüncü tip olarak çok sayıda olan ve 1-2 mm çaplı herpetiform ülserler BH'de görülebilir ve minor ülserler gibi skatris bırakmadan iyileşebilir.

Genital ülserler

Hastaların %60-80'inde görülür (Yazıcı H ve ark.,1999). Genellikle papül veya püstül olarak başlayıp hızla ülser şekline dönüşürler. Kadınlarda daha çok vulva, vajina ve servikte, erkeklerde ise prepisyum ve skrotumda yerleşirler. İnguinal, perineal ve perianal bölgelerde de görülebilir (Yazıcı H ve ark.,1999; Kontogiannis V, Powel RJ.,2000).

Oral ülserlere benzerler, fakat daha derindirler ve skar bırakma eğilimindedirler (Yazıcı H ve ark.,2002; Onder M, Gurer MA.,2001). Erkeklerde kadınlardan daha ağırlı ve rahatsızlık

verici şekilde seyrederekler (Yazıcı H ve ark.,2002). Genital ülserler BH dışında herpes simpleks, sifiliz, lenfograduloma venerum, granuloma inguinale, reiter ve crohn hastalığında da görülür.

Deri bulguları

Bunlar arasında eritema nodosum benzeri lezyonlar, papülopüstüleri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğeri vaskülitik deri belirtileri sayılabilir. Yaklaşık olarak hastaların %48-88'inde bu lezyonlara rastlanabilir.

Eritema nodosum benzeri lezyonlar

Diğeri hastalıklardaki eritema nodozumlardan klinik ve histopatolojik olarak ayırt edilemezler. Kadınlarda daha sık gözlenen bu deri belirtisinin diğeri çalışmalarda hastaların %15-78'inde kabaca 1/3'ünde bulunduğu bildirilmiştir (Tursen U ve ark.,2003). Eritema nodosum benzeri lezyonlar özellikle alt ekstremitelere lokalize olurlar. Subkutan yerleşimli olan bu lezyonlar ağrılıdır. Eritemli lezyonlar lokal ısı artışı gösterir ve ortalama 2-3 hafta içerisinde ülserleşmeksizin pigmentasyonla ve spontan olarak iyileşirler (Tsuyoshi S ve ark., 2002).

Papülopüstüleri lezyonlar

Psodofolikülitler veya akneiform lezyonlar şeklindedirler. Papül halinde başlayan lezyonlar 24-48 saatte püstüle dönüşürler. Vücudun herhangi bir yerinde görülebilirler. En sık sırt, yüz ve göğüs ön yüzünde görülürler. Steril lezyonlardır Akne vulgaristen gerek klinik, gerekse patolojik açıdan ayrılamazlar. Uluslar arası BH çalışma gurubu psodofollikülit, papülopüstüleri lezyonlar ve akneiform nodüllerin duyarlılığını %70, özgüllüğünü ise % 76 olarak bildirmişlerdir (International Study Group For Behcet's Disease.,1992). Sweet sendromu benzeri, pyoderma gangrenozum benzeri, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve ekstragenital ülserler de BH'de tanımlanan deri lezyonlarıdır (Alpsoy E.,2003).

Yüzeyel tromboflebit

BH'deki vasküler tutulum oranı %7.7-60 arasında değişir. Koç ve ark.(Koc Y ve ark., 1992) çalışmasında, ana tutulumun venöz sistemde olduğu gösterilmiştir. Vasküler komplikasyonlar içinde tromboflebit %47.3 oranı ile en sık tutulum şeklidir (Kuzu MA ve ark.,1994). Yüzeyel tromboflebit gezici olabilir ve klinik olarak eritema nodozumdan ayırmak gerekir

Paterji testi

Minör travma sonrası derinin nonspesifik hiperreaktivitesi olarak tanımlanır. Deri Paterji reaksiyonu, iğne batırılan alanda gelişen artmış nonspesifik deri reaktivitesini gösterir (Ergun T ve ark.,1998). Paterji testi steril koşullar altında, ön kol fleksör yüzüne uygulanır. Testin 20G enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. Pikür alanında 24. saatte başlayan ve 48. saatte maksimum olan eritemli papül veya püstül oluşumu pozitif reaksiyonu gösterir. BH için yüksek spesifite gösterir ve tanı kriterlerinden biridir. Uluslar arası BH çalışma gurubu testin duyarlılığını %58, özgüllüğünü %90 olarak bildirmiştir (International study group for Behçet's disease.,1990). Paterji testinin pozitiflik oranı %6-71 arasında değişmektedir. Japonya ve Akdeniz ülkelerinde test pozitifliği ortalama %60-70 iken batılı ülkelerde bu oran düşmekte ve testin tanı koydurucu özelliği azalmaktadır (Zouboulis CC.,1999). Ayrıca paterji bölgesinde cerrahi temizliğin paterji pozitifliğini azalttığı, küntleştirilmiş iğne kullanımının pozitif bulunma sıklığı ve şiddetini arttırdığı, yine intradermal olarak serum fizyolojik / otolog serum / monosodyum urat kullanımının pozitifliği arttırdığı bilinmektedir.

Göz Tutulumu

BH'nin en ciddi organ tutuluşlarından birisi olup, Japonya'da körlüğün önde gelen nedenlerinden birisidir ve sonradan gelişen körlüğün %11-12'sinden sorumlu tutulmuştur. En önemli organ tutulumlarından biri olan göz tutulumu hastaların %30-70'inde görülür.

Gözde kanlanma ve bulanık görme şeklinde kendini gösterir. Erkeklerde ve genç kişilerde göz hastalığı daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda ise daha seyrek ve daha hafiftir. En sık hipopiyon, posterior üveit, vitreusta birikimler, koroidit ve retinit şeklinde görülür. Diğer göz tutulumları ise, konjonktivit, korneal ülserler, papil ödemi ve arterittir.

Hastalık kronik ve nükslerle seyreden bir süreç izler. Göz tutulumu yaşam kalitesini en çok etkileyen faktördür. Ön üveit veya arka üveit şeklinde olabilir. Vitre içinde hücre görülmesi tanı için yeterlidir. Sekonder glokom, katarakt, kistoid maküler ödem, maküla dejenerasyonu, maküler delik, optik atrofi, retina dekolmanı ve fitizis bulbi Behçet hastalığı olan olgularda izlenebilen ciddi komplikasyonlar olup ağırlıklı olarak erkek cinsiyette daha fazla ortaya çıkmaktadır (Shenoy R.,2002).

Eklemler Tutulumu

BH'de özellikle alt taraf büyük eklemlerini tutan, asimetric, mono veya oligoartrit şeklinde tutulum %40-70 arasında değişmektedir. Ayrıca %6-9 hastada başvuru yakınması olabilmektedir (Gur A ve ark.,2006). RA'nın aksine küçük eklem tutulumu, eklem erozyonu ve deformitesi beklenmez. En sık diz, ayak bileği, dirsek, el bileği etkilenir ve birkaç haftada kendiliğinden geriler (Gur A ve ark.,2006; Lee SK, Lee J.,1997). Sinovial sıvı inflamatuvar karakterde olup RA'ya benzer şekilde Polimorfonükleer Lökosit (PMNL) hakimiyeti vardır (Çalgüneri M ve ark.,1997). BH'de artrit genelde tekrarlı (intermittan) eğilimindedir. Bazı araştırmacılar sinovial hipertrofi ve kontraktür gelişimi tanımlamışlardır (Gur A ve ark.,2006). Spondiloartropati grubu hastalıklarla birlikteliğine ve bu grup hastalıklara benzer klinik özelliklerine dair bildirimler olmakla beraber, günümüzde BH'nin spondiloartropati grubu hastalıklar arasında sınıflandırılması için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Nörolojik tutulum

Sinir sistemi tutulumu BH'de minör kriterlerden olmasına karşın en ciddi tablolardan biridir. "Nöro-Behçet hastalığı" terimi sadece santral sinir sistemini tutulumlarında kullanılmaktadır. Nöro-Behçet, BH tanısı alan hastaların yaklaşık %5'inde görülür (Akman-Demir G ve ark.,1999). BH'de nörolojik tutulum kısaca parankimal (%80) veya non-parankimal/vaskülo-behçet (%20) olabilir. Parankim tutulumunun prognozu daha kötü olabilir.

BH'de nörolojik belirtiler, başağrısı, meningoensefalit, epileptik nöbet, serebral venöz tromboz, kranial sinir felçleri, serebellar ataksi, hemipleji ve benign intrakranyal hipertansiyonu içerir (Akman-Demir G ve ark.,1999).

Kalp-Damar Tutulumu

BH, her çaptan (büyük-orta-küçük) arter ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Klinikte büyük damar tutulumu hastaların %7-49'unda görülür. Venöz ve arteriyel vaskülit ise hastaların üçte birinde izlenir ve genellikle yüzeysel tromboflebit ile karakterizedir.

BH'de kalbin tüm katmanlarında (endokard, miyokard, perikard), ileti sisteminde, arteriyel ve venöz sistemde, hastalığa ikincil farklı tutulumlar izlenebilmektedir. Özellikle pulmoner arter anevrizması BH'deki en önemli mortalite nedenidir.

Mide-Barsak Tutulumu

Behçet hastalığının mide-barsak tutulumu İntestinal BH veya 'Entero-Behçet' olarak da bilinir. En sık tutulum yeri ileo-çekal bölge ve kolondur. Temel belirtiler kolik tarzında karın ağrısı, gaz, diyare ve melenadır. Ülserler genellikle aftöz veya zımbayla delinmiş gibi derin, yuvarlak veya oval ülserler şeklinde izlenirler. Coğrafik dağılım gösterir, Türk BH'de az, Japon BH'de siktir. BH'nin en sık hepatik komplikasyonu Budd-Chiari Sendromudur (BCS).

Akciğer Tutulumu

Prevalansi %1-18'dir. Pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner enfarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi akciğer tutulumunun temel özellikleridirler. Ana semptom hemoptizidir (%64).

Böbrek Tutulumu

BH'de renal tutulum nadir olmakla beraber, olgu sunumları şeklinde bildirimler mevcuttur ve %0-55 bir oran verilmektedir (Akpolat T ve ark.,2002) En sık asemptomatik hematüri ve proteinüri görülür. Ayrıca glomerülonefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit, ilaç tedavisinin komplikasyonları ya da genitoüriner anormallikler gibi

sorunlarda görülebilmektedir. Böbrek tutulumu açısından rutin idrar incelemesi yararlıdır. Amiloidoz yaşam süresini etkileyen prognoz belirleyicisi olması bakımından akılda tutulması gereken bir tanıdır ve BH’de AA tipi amiloidoz görülür. Sıklığı %1-2 dir.

BH’de seyrek olarak; epididimit, orşit, pulmoner fibrozis, pankreatit, ateş, terleme, bölgesel lenfadenopati olabilir (Yurdakul S ve ark.,2002).

Jüvenil BH nadirdir, vakaların %3-7’sinde görülür, sadece birkaç yenidoğan vaka bildirilmiştir (Zouboulis CC ve ark.,1997). Gebelik, hastalık aktivitesini etkilemez. Düşük veya diğer gebelik komplikasyonlarının sıklığında artış yoktur (Marsal S ve ark.,1997). Behçet hastalığında malignite ile birliktelik oldukça nadirdir. Mesane karsinomlu bir vaka bildirilmiştir (Baltacı S ve ark.,2003).

6.1.5. Laboratuvar

BH’nin spesifik bir tanısal laboratuvar testi olmadığı (Lee S.,1997) gibi aktif hastalığı bildirecek özgün bir test de yoktur. Aktif hastalıkta; hafif derecede kronik hastalık anemisi, lökositoz, ESR, CRP, C3, C4, C9, faktör B, IgG, IgA, IgM, ve alfa-2 globülin seviyelerinde yükselme görülür. RF ve ANA gibi otoantikörler negatiftir. Bir çalışmada interlökin-8, hastalık aktivitesini değerlendirmede güvenilir bir serolojik belirleyici olarak bildirilmiştir (Katsantonis J ve ark.,2000). Sinovial sıvı inflamatuvar karakterde olup RA’ya benzer şekilde PMNL hakimiyeti vardır, görünümü bulanık, glukoz seviyesi serum glukoz düzeyinden düşüktür ((Çalgüneri M ve ark.,1997). BH’de non-eroziv bir artrit olduğundan radyolojik değişikliklere de sık rastlanmaz (Gur A ve ark.,2006).

6.1.6. Histopatoloji

Tüm organ sistemlerindeki yaygın histopatolojik lezyon vaskülit ve tromboz ile karakterizedir. Temel patolojik özellik lenfomononükleer hücrelerin oluşturduğu perivasküler infiltrasyondur. Erken kutanöz lezyonların histopatolojik özelliği nötrofilik vasküler reaksiyon veya lökositoklastik vaskülitir. Geç dönem lezyonlarında lenfositik perivaskülit görülür (Onder M, Gurer MA.,2001).

Paterji lezyonlarının histopatolojik incelemesinde; lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromunda görüldüğü gibi nötrofilik vasküler reaksiyon gözlenir. Bu histopatolojik bulgular BH'nin patogenezinde yer alan immun kompleks aracılı vaskülit teorisini vurgular (Ghate J.V, Jorizzo J.L.,1999).

6.1.7. Tanı

BH'nin tanısı hastadan alınan öykü ve klinik bulgulara dayanılarak konur. Günümüzde en sık kullanılan uluslar arası Behçet çalışma gurubunun 1990 yılında belirlediği kriterlerdir (International study group for Behçet's disease.,1990) (Tablo.6.1.7.).

Tablo.6.1.7.1:Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri (1990):

1) Tekrarlayan oral ülserler:

Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir şekilde bildirilen, yılda en az üç defa tekrar eden minör, majör veya herpetiform aftlar.

2) Tekrarlayan genital ülserler:

Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir bir şekilde bildirilen genital aftöz ülserler veya skarlar.

3) Göz lezyonları:

- Anterior üveit,
- Posterior üveit,
- Slit lamp muayenesinde vitreusta hücreler
- Oftalmolog tarafından saptanan retinal vaskülit.

4) Deri lezyonları:

- Doktor tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir şekilde bildirilen eritema nodozum benzeri lezyonlar,
- Psödofolikülit,
- Papülopüstüler lezyonlar
- Postadölesan çağda kortikosteroid kullanmayan hastalarda, doktor tarafından gözlenen akneiform lezyonlar.

5) Paterji testi pozitifliği

Bu kriterlerden tekrarlayan oral ülserler şart olmak üzere diğer kriterlerden en az ikisinin olması tanı için yeterlidir (121).

Behçet hastalığı tanısını koymada kullanılan diğer sınıflamalar şunlardır :

Japon kriterleri (1987) : (Mizushima Y.,1998) (Tablo.6.1.7.2)

Tablo.6.1.7.2.Behçet hastalığında Japon tanı kriterleri:

Majör Bulgular

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

Minör bulgular

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

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

O'Duffy kriterleri (1974) (O'duffy JD.,1974) (Tablo.6.1.7.3)

(Tablo.6.1.7.3 O'Duffy kriterleri:

- 1) Oral ülserasyonlar
- 2) Genital ülserasyonlar
- 3) Göz lezyonları
 - a) Uveit + hipopiyon
- 4) Deri lezyonu
 - b) Eritema nodozum
- 5) Artrit/artralji

Tanı için oral ve genital ülserlere ek olarak 2 bulgunun varlığı gerekmektedir.

Dilşen kriterleri (1986): (Dilşen N ve ark.,1986) (Tablo.6.1.7.4)

Tablo.6.1.7.4 Dilşen kriterleri:

Spesifik kriter : Deri paterji pozitifliği

Majör bulgular

- 1) Rekurren oral ülserasyon
- 2) Genital ülserasyonlar
- 3) Göz
 - a) anterior
 - b) Posterior
- 4) Deri
 - a) Eritema nodozum
 - b) Diğerleri
- 5) Tromboflebit
 - a) Yüzeysel
 - b) Derin

Minör bulgular

Klinik

- 1) Periferik artrit
- 2) Nöropsikiyatrik

- 3) Gastrointestinal
- 4) Plöropulmoner
- 5) Arteryel
- 6) Orşiepididimit

Diğerleri

- 1) İğne batmasında hiperreaktivite öyküsü
- 2) Ailede Behçet hastalığı öyküsü
- 3) Şüpheli paterji testi

Tanı

1) Kesin Behçet hastalığı

- a) Paterji pozitifliği: 1 majör veya 1 klinik minör
- b) Şüpheli paterji: 2 majör + 1 klinik minör
- c) Negatif paterji: 3 majör veya 2 majör + 2 minör

2) Şüpheli Behçet hastalığı

- a) Şüpheli paterji: 1 majör veya 1 klinik minör
- b) Negatif paterji: 2 majör veya 1 majör + 2 klinik minör

3) Behçet hastalığı eğilimi

- a) Pozitif paterji (Majör veya minör kriter yok)

6.1.8. Ayırıcı Tanı

BH'nin ayırıcı tanısında yaygın bağ dokusu hastalıkları (Romatoid Artrit, Juvenil Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematozus, Skleroderma, Poliarteritis Nodoza, Wegener Granülomatozu, Temporal Arterit) yer almaktadır. Seronegatif spondiloartropatiler (Ankilozan Spondilit, Reiter Sendromu, Psöriyazis, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Whipple hastalığı vs.), Sarkoidoz, AIDS, Liken Planus, Pemfigus Vulgaris, B1, B2, B6, B12 vitaminlerin ve folik asit, demir, çinko gibi elementlerin eksiklikleri ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

6.1.9. Tedavi

Hastalığın tedavisi hastalık belirtilerinin şiddeti, cinsiyet, yaş ve belirtilerin hayatı ne kadar tehdit ettiğine göre belirlenmesi gerekir. Yine hastalık genç erkeklerde daha şiddetli seyrettiğinden daha agresif bir tedavi yapılması gerekebilir. Hiçbir ilaç BH'nin tüm semptomlarına etkili olmayacağı için, tedavi bireysel semptomlara göre ayarlanır. Tedavide amaç, inflamasyonu baskılamak, semptomları düzeltmek, kalıcı organ hasarını en aza indirmek ve rekürrensleri önlemektir. Genel olarak aft ve genital ülserlerde lokal tedavi yeterlidir. Genital lezyonlarda lokal kortikosteroid ve antibakteriyel uygulamalar başarılıdır. Kolşisin, Behçet hastalığında oldukça sık ve başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Yine Levamizol, Talidomid, NSAİİ, Steroidler, Vit-E, Dapson, Pentoksifilin, Aspirin, Azelastin hidroklorid (H1 res. antagonisti), Azatiopirin, Siklofosfamid, İnterferon-alfa, Siklosporin-A ve Anti-TNF ajanlar tedavide kullanılmaktadır.

Mukokutanöz belirtilerin tedavisi

BH'de en sık görülen aftöz stomatit, genital ülserler, eritema nodozum, tromboflebit ve akneiform belirtiler gibi belirtiler hastaların yaşam kalitesini büyük ölçüde etkilerler. Aftların lokal tedavisinde antiseptik gargaralar, triamsinolon veya deksametazon içeren preparatlar kullanılır (Lin P, Liang G.,2006; Alpsyoy E.,2005). Topikal sükralfat kullanımı alternatif bir tedavidir. Günde 4 kez 5 ml süspansiyon ağız içinde tutulur. Aftların sıklığını, ağrı ve şiddetini azaltır, iyileşme süresini kısaltır.

Kolşisin nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etkir ve BH'de başarılı şekilde kullanılmaktadır (Ben-Cherit E, Lewy M.,1998). Günde 1.5 gr kullanımının artrit ve eritema nodozum sıklığını azalttığı bulunmuştur. Kadınlarda kolşisine cevap daha iyidir. Bulantı, kusma, ishal, oligoazospermi, amenore, dismenore, başlıca yan etkileridir (Alpsyoy E.,2005; Ben-Cherit E, Lewy M.,1998).

Dapson'da kolşisine benzer şekilde nötrofil aktivitesi üzerinden etkir. Kolşisine alternatif olarak 100-150 mg'lık dozları etkili bulunmuş ama kesilme sonrası hızla yeni ataklar gözlenmiştir. Mukokutanöz belirtiler yanında eritema nodozum ve artritte de yararlı bulunmuştur. Tedavi sırasında hemoliz, methemoglobinemi ve agranülositoz yaptığı için dikkat edilmelidir (Sharquie KE ve ark.,2002).

Talidomid monositlerden TNF- α sentezini inhibe eder. Erkek hastalarda ya da postmenapozal kadınlarda kullanılır. Hamuryudan ve ark. (Hamuryudan V ve ark.,1998) kontrollü çalışmasında talidomidin hastaların %22'sinde mukokutanöz semptomları baskıladığını göstermiştir. İlk 8 haftada EN benzeri belirtilere ve yüzeysel tromboflebite neden olabilir. Teratojeniktir. En sık yan etkileri periferik nöropati, başağrısı, uyku hali, kserostomi ve kabızlıktır.

Çeşitli antibiyotikler tedavide kullanılır. Özellikle tetrasiklinler oral ülserlerin tedavisinde, 250 mg'lık kapsülü 5 ml su içinde çözülerek 1-2 dk. ağız içinde tutulur. Günde 4 defa uygulanabilir (Alpsoy E.,2005). Benzatin penisilin, Sefaleksim ve azitromisin de benzer şekilde uygulanabilir.

Pentoksifilin, hücre reseptör aracılığı ile hücre fonksiyonlarını düzenler. Fagositleri ürettiği TNF- α gibi sitokinlerin yapımını azaltır ve nötrofil fonksiyonlarını düzenler. Özellikle oral aftlarda etkilidir. Günde 3 kez 400 mg şeklinde kullanılır.

Bunlar dışında nispeten daha az veya deneysel amaçlarla kullanılan tedavi seçenekleri de vardır. Lokal anestetikler, gümüş nitrat çubukları, ıslak pansumanlar (Burrow solüsyonu), koloni uyarıcı faktör, interferon-alfa-2a, TNF-alfa blokörleri gibi çeşitli uygulamalarda mukokutanöz lezyonların tedavisinde uygulanır (Alpsoy E.,2005).

Sistemik belirtilerin tedavisi

Özellikle genç erkek hastalarda prognoz kötü olduğu için sistemik tedaviye erken başlanılmalıdır.

Kortikosteroidler hemen hemen hastalığın tüm belirtilerinde yaygın olarak kullanılan bir seçenektir. Özellikle deri ve mukoza belirtileri, akut üveit, nörolojik tutulum ve aktif büyük damar tutulumunda etkilidir. Ancak yan etki profili çok geniş ve önemlidir.

İmmüsupresif ilaçlar; Klorambusil, Metotreksat, Siklofosfamid ve Azatiopirin tek başlarına veya steroidlerle kombine olarak etkili bulunmuştur. Azatiopirin hem hücresel hem humoral immüniteyi baskılar ve prognoz üzerine etkisi gösterilmiş bir ilaçtır. 2.5 mg/kg/gün dozunda göz belirtileri, artrit, oral ve genital ülserlere etkisi gösterilmiştir. Sterilite, miyelotoksisite, immüsupresyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve Karaciğer hastalığı önemli yan etkileridir. Yine sistemik tutulumda etkili ilaç olan siklofosfamid alkilleyi bir ajandır. İlaç 2-

3 mg/kg/gün veya yüksek doz pulse olarak 750-1000 mg/m²/ay dozlarında kullanılır. Miyelosupresyon, pulmoner fibrozis, böbrek toksisitesi, hemorajik sistit, infertilite, alopesi gibi geniş yan etkileri vardır. Metotraksat, nörolojik tutulum yanı sıra deri ve mukoza tutulumunda da 7.5-20 mg/hafta dozlarında etkili bulunmuş. Hamilelik ve laktasyonda kullanımı önerilmez. Kemik iliği depresyonu, Karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonlar, renal toksisite önemli yan etkileridir. Bu immüsupresif ajanlardan hangisinin daha etkili olduğuna ilişkin çalışmalar yeterli değildir.

Siklosporin-A özellikle göz tutulumunda etkili bir ilaçtır. T-lenfosit inhibisyonu yapar. 2-3 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Siklosporin-A'nın geç dönem etkisinde azalma olur. Yine nefrotoksisite, hipertansiyon, hirsütizm, gingival hiperplazi ve hiperürisemi yapar. Bazı yazarlarca SSS tutulumu olan vakalarda kullanımı da sakıncalıdır.

Takrolimus, siklosporine benzer immüsupresif etki gösterir. Göz tutulumu olan Behçet hastalarında doza bağlı olarak etkinliği artarken, böbrek fonksiyon bozukluğu, nörolojik ve gastrointestinal semptomlar, hiperglisemi, hipomagnezemi ve hiperkalemi gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Levamisol'un etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle T hücrelerini etkileyerek hücrel immünite üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir (Bang D.,1997).

Salazoprin, 2-4 gr/gün dozunda, artrit ve gastrointestinal tutulumda kullanılabilir.

İnterferon-alfa 2a antiviral ve immünmodülatör etkilidir. Haftada 3 kez 3-12 MÜ arasında değişen dozlarda kullanılır. Mukokutanöz belirtiler, eklem ve göz belirtilerinde belirgin bir düzelme sağlar. Özellikle göz tutulumlu BH'de sonuçların iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Grip benzeri semptomlar (ateş, terleme, üşüme, titreme, miyalji), bulantı-kusma, iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, lökopeni, psikiyatrik değişiklikler ve karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler yapabilir.

Son yıllarda BH'nin tedavisinde infliksimab ve etanersept gibi Anti-TNF ilaçlar da kullanılmaktadır. Tedaviye dirençli Behçet üveitinde infliksimab'ın etkili olduğu gösterilmiştir. Anti-TNF ilaçlar hemen hemen BH'nin tüm semptomlarını baskılar. Bu tedavinin oldukça pahalı olması, halen BH için kullanım endikasyonu olmaması ve başta tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlık nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Bunlar dışında sistemik olarak warfarin, heparin ve aspirin tromboz gelişimi açısından, NSAİİ'ler ise artrit için kullanılabilir.

Cerrahi tedavi

Gastrointestinal perforasyon, pulmoner arter ve aorta benzeri büyük arter anevrizmaları cerrahi olarak tedavi edilebilir. Ciddi göz tutulumlu olgulardaki glokom ve katarakt bir diğer cerrahi endikasyondur. Yalnız cerrahi girişim üveit ataklarını tetikleyebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Ciddi artrit vakalarında da sinoviyektomi veya artoplasti yapılabilir.

6.1.10. Prognoz

BH nöksler ve remisyonlarla seyrederek. Gençlerde ve erkeklerde prognozu daha kötüdür. Özellikle göz, santral sinir sistemi, büyük damar tutulumu ve gastrointestinal sistem tutulumunda prognoz kötüdür. İleri yaşlarda remisyon süreleri uzar ve nöksler azalır. Ülkemizde yeni yapılmış bir çalışmada BH'nin 20 yıllık bir süre içindeki uzun dönem mortalite ve morbiditesine bakılmıştır. Buna göre genellikle hastalığın ilk yıllarında hastalık yükünün arttığı, zamanla ise aktivitesinin azaldığı saptanmıştır. İstisna olarak büyük damar tutulumu ve santral sinir sistemi tutulumu hastalığın seyri sırasında geç dönemde de ortaya çıkabilmektedirler. Dahası bu seride ölümlerin çoğunun bu iki durumdan kaynaklandığı görülmüştür (Kural-Seyahi E ve ark.,2003).

6.2. FİBROMİYALJİ SENDROMU (FMS):

6.2.1. Tanım

FMS, yaygın vücut ağrısı, spesifik bölgelerde aşırı hassasiyet (hassas nokta), yorgunluk, sabah sertliği ve uyku bozukluğu gibi klinik özellikleri olan kronik muskuloskeletal bir bozukluktur. Beraberinde başağrısı, baş dönmesi, irritabl barsak sendromu, subjektif şişlik hissi, pareteziler, psikolojik bozukluklar, dismenore, sık idrara çıkma, göğüs ağrısı, çene ağrısı, karın ağrısı, raynaud fenomeni, sikka semptomları, deri duyarlılığı ve renk değişiklikleri, hipermobilité sendromu gibi fonksiyonel yetersizlikler görülür (Akkus S.,2002; Bennet RM.,1997; Bradley LA.,1997).

6.2.2.Tarihçe

Her ne kadar uzun bir tarihsel zaman verilmiş olsa da FMS semptomları 18. yy ortalarında ilk defa Froriep tarafından tanımlanmıştır. 1904 yılında ilk defa fibrozit terimi kullanmış fakat bu adlandırma 1970'li yıllarda yerini halen kullandığımız fibromiyalji'ye bırakmıştır. Sonraki süreçte hastalığıdaki yorgunluk, uyku bozukluğu gibi komponentler tanımlanmış ve özellikle Yunus'un çalışmalarıyla da tanı kriterleri ortaya çıkmıştır. Daha sonra çok merkezli çalışmalarla FMS'nin tanı kriterleri ortaya konulmuş ve bu konuda kavram birliği sağlanmıştır. 1990 yılında ACR'nin yayınladığı tanı kriterleri genel kabul görmüş, kısa bir süre sonrada dünya sağlık örgütü FMS'yi tanımıştır (Bradley LA.,1997).

6.2.3 Epidemiyoloji

Hastalığın prevalansı genel popülasyonda %2, yetişkin kadınlarda %3.4, yetişkin erkeklerde %0.5'tir (Wolfe F ve ark.,1995). Çocuk ve yaşlılarda da görülmekle birlikte en sık orta yaşlarda görülür. En sık 30-60 yaş arası ve ortalama yaş 47'dir. Kadınlarda erkeklerden 9-10 kat daha fazla görülür (Wolfe F ve ark.,1995).

Amerika'da osteoartroz ve romatoid artrit sonra en sık görülen 3. hastalık FMS'dir ve romatoloji kliniklerinde görülen hastaların %15-20'sini oluşturur (Yunus MB ve ark., 1981).

FMS'li hastaların %90'ı kadındır ve doğurganlık çağındadır. FMS beyaz ırkta sık görülürken siyah ırkta nadirdir ve coğrafik dağılım göstermez.

6.2.4 Etyopatogenez

FMS etyopatogenezinde önemli gelişmeler olmasına karşın henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Bulgular FMS gelişiminde anormal santral ve/veya periferik mekanizmaların genetik faktörlerle ilişkisine dikkat çekmektedir (Gür A.,2008).

Lyme hastalığı, hepatit, HIV, parvovirüs, enfeksiyöz mononükleoz, koksaki, kanser, cerrahi girişim ve travma gibi birçok faktör hastalığı presipite edebilir (Goldenberg DL.,1995).

Semptomlar iklim değişikliklerinden etkilenir, bazı fibromiyalji hastaları düşük ısıya duyarlıdır.

6.2.4.1. Periferik teoriler

6.2.4.1.1. Kas ve kas işlevlerindeki bozukluk

FMS'deki ağrıyı izah etmek için çok sayıda araştırmacı, ağrının müsküler kaynaklı olabileceğini düşünmüşler, kas dokularındaki olası anormallikleri araştırmışlardır. Özellikle kasların ultrasütrüktürel yapı ve fonksiyonlarında bozukluk olduğu ileri sürülmüştür. Bengtsson ve ark. (Bengtsson A ve ark.,1986), FMS'li hastaların trapezius kasındaki hassas bölgede ATP ve fosfokreatin düzeyinde azalma ve kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu bildirmişlerdir. FMS'li hastaların kaslarında düşük kan akımı olduğu gösterilmiş (Bennet RM ve ark.,1989), ancak elektron mikroskopik değerlendirmelerinde farklılık bulunamamıştır.

FMS'li hastalarda kaslarda herhangi bir inflamasyon saptanmamıştır. Bu bulgu FMS için kullanılan fibrozit teriminin ne kadar yanlış olduğunu gösterir. Kaslarda bazı nonspesifik bulgular gözlenmiştir. Bunlar, mitokondrilerde düzensiz krista paterni ve lipofucin inklüzyonları gibi daha çok hücrel hasarı gösteren, hipoksik bulgular şeklinde özetlenebilir. Yapılan EMG çalışmalarında ise çelişkili sonuçlar olmasına rağmen genel olarak bir farklılık saptanmamıştır (Svebak S ve ark.,1993). FMS'de ağrının kaynağının periferik olduğunu gösteren kaslara ilişkin olan özellikler ve bulgular şunlardır (Bennet RM ve ark.,1997);

1. Hastaların ağrılı bölgeyi göstermesi
2. Egzersizden tipik olarak 24 saat sonra ağrı artma
3. Epidural blokla ağrı azalma
4. Karakteristik hassas noktaların olması

5. Yüksek enerjili fosfat düzeylerinde fokal azalma
6. Tetik nokta enjeksiyonu sonrası bölgesel ağrıda azalma
7. Duyarlı bölge noktalarında kas oksijenizasyonun fokal olarak bozulması
8. Duyarlı nokta bölgelerinde iğne EMG aktivitesinde artma.

Sonuç olarak yapılan çalışmalarda kaslarda sorunun varlığı gösterilmiş, ancak bu amaçla yapılan histolojik ve EMG çalışmaları ise inflamasyondan ziyade lokal anoksiyi göstermiştir (Gür A.,2008).

6.2.4.1.2 Otonomik disfonksiyon

FMS'de otonomik sinir sisteminin etkilendiğine dair çeşitli bulgular vardır. Bu hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında çeşitli otonomik fonksiyon testlerinin belirgin olarak bozulduğu tespit edilmiştir. Otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, FMS'li hastalarda akustik stimülasyon ya da soğuk basınç testine azalmış bir cevap verdiği görülmüştür (Akkoç Y.,2001).

FMS olan hastalarda cilt vazokonstriktör yanıtının bozuk olması nedeniyle sempatik sinir sisteminde aşırı bir aktivasyon hali olduğu düşünülmektedir. FMS'de görülen otonomik disfonksiyon bu hastalığın multisistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir. Nokturnal sempatik hiperaktivite, bu hastalarda karakteristik uyku bölünmesine neden olabilir. Yorgunluk, strese sempatik cevapta bozulmayla açıklanabilir. Adrenerjik aktivite artışı anksiyete, sıkka semptomları, Raynaud benzeri fenomenin yanı sıra iritabl barsağa neden olabilir. FMS'nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir (Akkoç Y.,2001).

FMS'deki subjektif şişlik hissi de kesin olmamakla birlikte otonomik disfonksiyonla açıklanabilir. Son olarak stellar ganglion blokajı ve bölgesel sempatik blokaj ile hassas nokta sayısı ve ağrının azaldığı gösterilmiştir (Gür A.,2008).

6.2.4.1.3 İmmünolojik mekanizmalar

Bazı çalışmalarda hastaların %55'i FMS'ye ait semptomların grip sonrası başladığını belirtmişlerdir (Leventhal L.J ve ark.,1991). Ayrıca Epstein Barr virüs, koksaki virüs, Parvovirüs, HIV, Hepatit- C sonrası FMS vakaları görülmüştür. FMS'de, aktif infeksiyonun

doğrudan etkisinden ziyade infeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği veya daha büyük olasılıkla infeksiyonların davranışları engelleyici, inaktivite ve stresi tetikleyici bir mekanizma olduğu bildirilmiştir.

ANA ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Pozitif ANA testi %10-20 hastada görülür. FMS hastalarında raynaud fenomeni, ağız ve göz kuruluğu sıklığında artış olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Akkus S.,2002; Yunus MB ve ark.,1993).

Sitokinler, üzerinde araştırma yapılan oldukça güncel bir konudur. Özellikle FMS patogenezinde proinflamatuvar sitokinlerin rolü güncelliğini korumaktadır. Yapılan bir çalışmada FMS'li hastalarda IL-2R ve IL-8 düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca IL-2R ve IL-8 ile ağrı şiddeti arasında da pozitif bir korelasyon varlığı gösterilmiştir (Gür A.2008; Gur A ve ark.,2002).

Özet olarak, bugün için FMS ile ilgili spesifik immünolojik bir bozukluk veya infeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli delil mevcut değildir.

6.2.4.2. Santral teoriler

FMS'nin doğasını açıklayacak santral mekanizmalar son yıllarda önem kazanmıştır.

6.2.4.2.1. Uyku bozukluğu

Hafif, huzursuz uyku veya dinlendirmeyen uyku şeklindeki nonrestoratif uyku FMS'nin temel özelliklerindedir. FMS'li hastalarda yapılan uyku çalışmalarında, ilk kez Moldofsky'nin gösterdiği, EEG'de alfa dalgaları ve non-REM uyku fazında görülen alfa-delta dalgaları, FMS'de halen çürütülmemiş yaygın görülen bir bulgudur (Cote K, Moldofsky H., 1998). Ancak bu EEG bulgularının FMS'ye spesifik olmadığı, romatoid artrit, nokturnal miyoklonus, emosyonel stres, depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıkabileceğini bildirilmektedir.

FMS'li hastalarda uyanma sıklığı ve indeksinde artış saptanmış ve bu bozukluk apne veya hipopne şeklindeki respiratuvar anomali ile bağlantılı bulunmuştur. Roizenbalt ve ark.

(Roizenblatt S ve ark.,1997) uyku etkinliği ile ilgili yaptıkları çalışmalarında uykunun FMS'li çocuklarda %79.4 ve annelerinde ise %100 anlamlı derecede azaldığını, uykudan uyanmanında aynı çocuklarda %82.3 ve annelerinde %63.7 anlamlı derecede arttığını saptamışlardır.

Kısaca, yavaş dalga uyku bozukluğunun, FMS semptomlarının ortaya çıkması için gerekli olmadığı, FMS semptomlarının gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Ayrıca uyku bozukluğunun sadece tek bir endojen bozukluğa mı bağlı, yoksa anksiyete, depresyon veya FMS'nin gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiği, yani uyku bozukluğunun mu FMS'yi oluşturduğu, yoksa FMS'nin mi uyku bozukluğu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir.

6.2.4.2.2. Ağrı modülasyon bozukluğu

FMS'li hastalarda anormal ağrı algılaması ve diğer semptomlar bu hastalığın psikiyatrik bir tablo olduğu anlamına gelmemektedir. Yani FMS etyopatolojisiyle ilişkili görülmemektedir (Akkus S.,2002).

6.2.4.2.3. Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi

FMS'li hastaların ağrıyı algılaması ile ilişkili olarak nöropeptid düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Talamus, ağrı algılamasında ve integrasyonunda önemli bir role sahiptir. Yapılan bir çalışmada FMS ve diğer kronik ağrılı sendromlarda talamusda azalmış kan akımı tespit edilmiştir (Mountz JM ve ark.,1998). Başka bir çalışmada ise FMS'li hastalarda kontrollere göre kaudat nükleusda artmış kan akımı bulunurken; sağ superior parietal, gyrus rectalis ve pons'da azalmış kan akımı bulunmuş ve sağ superior parietalde kan akımı ile uyku düzensizliği arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Gür A ve ark.,2002).

6.2.4.2.4. Nöroendokrin disfonksiyon

Çeşitli çalışmaların sonuçları, hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aksın fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların FMS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmalarda diurnal paternlerde düzleşme ile beraber yüksek kortizol düzeyleri bulunmuş, fakat deksametazon verilmekle gerilemediği görülmüştür (Bagge E ve ark.,1998; Crafford LJ ve ark.,1993).

Gür ve ark.(Gur A ve ark.,2004) yaptıkları çalışmada, FMS'li hastalarda kortizol düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve depresyon skoru yüksek hastalarda bu anlamlılık

daha belirgin olarak tespit edilmiş. Ayrıca kortizol düzeyi ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Bennet ve ark. (Bennett RM ve ark.,1992) FMS'li hastalarda düşük somatomedin-C düzeyleri saptamışlardır. Somatomedin-C düzeyindeki bu düşüklüğün büyüme hormonunda azalmaya ve HPA cevabında bozukluğa neden olabileceği belirtilmektedir.

Bazı araştırmalarda Serotonin, Substans-P düzeyleri ve serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HİAA) BOS sıvısında düşük olduğu gösterilmiştir. Serotonin, derin uyku ve ağrı algılanmasından sorumlu bir kimyasal mediatördür ve sensoriyel uyarılarla Substans-P düzeyindeki değişimleri düzenler. Substans-P ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immünolojik fonksiyonları düzenler. Bu nedenle plazma Serotonin ve BOS'da 5-HİAA düzeylerinin düşük olması bu hastalarda görülen uyku bozukluğuna katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (Wolfe F ve ark.,1997).

Yine yapılan kontrollü çalışmalarda serotonerjik ilaçlar FMS'de etkili bulunmuştur. Trisiklik antidepresanların etkinliklerinin tam bilinmemekle birlikte analjezik ve uykuyu düzeltici etkilerinin serotonin geri alımını bloke etmelerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Carette S ve ark.,1986; . Goldenberg DL.,1989).

FMS'nin daha çok kadınlarda ve premenapozal dönemde görülmesinden dolayı seks hormonları ile ilişkisi araştırılmıştır. Östrojenin, Serotonin ve Substans-P'yi beyinde modüle ettiği gösterilmiştir. Yine deneysel çalışmalarda iskelet kası miyoblastlarında östrojen reseptör varlığı gösterilmiştir (Bethea CL ve ark.,1998).

Prolaktinin gece sekresyonu, uyku açısından önemli ve yapılan araştırmalarda FMS'de kan prolaktin düzeylerinde artma saptanmış, hiperprolaktinemik kadınların kontrol noktalarındaki hassasiyet eşiği de anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Buskila D ve ark., 1993).

Ayrıca nörohormonal bozukluklar içinde TRH, serotonin'in prekürsörü olan triptofan (Yunus MB ve ark.,1992), melatonin (Korszun A ve ark.,1999), Dinorfin-A, kalsitonin gen ilişkili peptid gibi nöropeptidler, endorfinler ve eser elementler (Bağış S ve ark.,2003)'in rolü olduğu düşünülmektedir.

6.2.4.3. Diğer nedenler

6.2.4.3.1 Genetik faktörler

FMS'li hastaların aile bireylerinden bir veya daha fazlasında ağrı semptomları veya romatolojik hastalıklar olduğu klinisyenler tarafından sık olarak gözlenmektedir. Bir çalışmada 17 olguluk FMS grubunun yakın akrabalarının %73'ünde FMS benzeri semptomlar veya palpasyonda anormal kas yoğunluğunun tespit edildiği bildirilmiştir (Pellegrino MJ ve ark.,1989).

Yunus ve ark. (Yunus MB ve ark.,1995) FMS'deki ailevi toplanmayı göstermelerine rağmen, hastalık ile herhangi bir Klas II major histokompabilite kompleksi (MHC) antijeni arasında ilişkiyi gösterememişlerdir.

6.2.4.2.2 Fiziksel travma, posttravmatik stres, psikososyal bozukluk

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi bazı araştırmacılarda, hastalığın psikolojik orijinli olduğu yönünde bir kanaat gelişmesine neden olmuştur. Psikolojik sendromlar ve FMS arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur. Bazı araştırmacılara göre FMS, irritabl kolon, panik bozukluk, major affektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolarıdır. Yapılan bir çalışmada, FMS'lilerin yalnız %30'unda psikolojik bozukluk saptanmış, %70'i normal olarak bulunmuştur (Bennet RM ve ark.,1997). FMS semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir. Yaklaşık % 14-23 hasta şikayetlerinin travma veya cerrahi gibi fiziksel bir hasar sonrasında başladığını bildirmişlerdir (Greenfield S ve ark., 1992).

FMS'li hastaların %50'sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu olduğu bulunmuştur (Cohen H ve ark.,2002). Sendrom belirgin bir travmatik olaydan sonra oluşur ve davranışsal, duygusal, fonksiyonel ve psikolojik semptomlarla karakterizedir. Ancak posttravmatik stres bozukluğunun FMS'nin sebebi mi, yoksa sonucu mu olduğu açık değildir.

Son yıllarda travma ve kazaların FMS sıklığını arttırdığına dair çalışmalar gündeme gelmiş, yetişkin bireylerde alt ekstremitte kırıkları, ayak bileği travmaları ve boyun bölgesi yaralanmalarından sonraki 1 yıl içinde FMS gelişme riskinin 10 kat arttığı bulunmuştur (Buskila D ve ark.,1997).

Hipermobilite kadınlarda daha sıktır ve FMS ile güçlü birliktelik gösterir. Yapılan çalışmalarda FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında %28 gibi yüksek bir oranda eklem hipermobilite sendromu tespit edilmiştir.

FMS ayırıcı tanısında miyofasiyal ağrı sendromu önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca miyofasiyal ağrı sendromu FMS ile güçlü korelasyon gösterir ve FMS'li hastalarda %68 oranında myofasiyal ağrıya bağlı tetik noktalar bulunur (Granges G, Littlejohn G.,1993).

Kısacası bulgular, FMS patogenezinde multipl stres tetikleyicilerinin önemli bir role sahip olduklarını göstermektedir.

FMS'de Etiyopatogenetik Modeller

Şu an için Yunus, Bennett ve Weigent tarafından öne sürülen 3 temel teori bulunmaktadır. Yunus (Yunus MB ve ark.,1992)'a göre, genetik predispozisyonu olan şahısların viral enfeksiyon veya diğer streslere maruz kalması, HPA aksında bozukluk gibi nörohormonal disfonksiyona neden olur ve bu durum, spinal/supraspinal seviyelerde inhibitör transmitterlerde (serotonin) fonksiyonel azalma ve eksitator transmitterlerde (substans P) ise yüksek aktivite ile karakterize aberan santral ağrı mekanizmasına yol açabilir. Düşük serotonin ve yüksek substans P düzeyleri bu hastalardaki düşük ağrı eşiğini izah edebilir. Yunus teorisinde alfa EEG, non-REM uyku bozukluğu ve psikolojik stresden oluşan santral faktörlerin önemini ortaya koymuştur.

Bennett (Bennett RM.,1993)'in geliştirdiği modelde, FMS'deki ağrı, alışılmadık bir şekilde düşük düzeydeki fiziksel eforla ortaya çıkan kas mikrotravmasıyla başlar ve normal olarak iyileşme görülmez. Bu kas mikrotravması genetik yatkınlığın yanı sıra GH sekresyonunun bozulmasına, bozulmuş HPA aks fonksiyonuna, alfa EEG non-REM uyku bozukluğuna ya da bölgesel bir ağrı sendromuna bağlı olabilir. Bu modelde de serotonin ve substans P düzeylerindeki anormalliklerin ağrı algılanmasını arttırdığı tanımlanmıştır.

Weigent ve ark.(Weigent DA ve ark.,1998) oluşturduğu grup ise bir üçüncü model olarak , FMS'deki ağrı duyarlılığının etiopatogenezi için hem Yunus, hem de Bennett'in unsurlarını içeren başka bir model geliştirmişlerdir. Buna göre genetik yatkınlığı olan bireylerde fiziksel travma, enfeksiyon ve stres gibi bir veya daha fazla presipitan faktörün

etkisiyle FMS ortaya çıkmaktadır. Bu faktörlerden bir kısmının nöroendokrin fonksiyonu bozduğu veya substans P düzeylerinde artış ve serotonin düzeylerinde azalma yaptığı bilinmektedir. Benzer şekilde nosisepsiyon non-REM delta uykusunu ve HPA aks fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir.

6.2.5. Klinik

FMS bir klinik belirtiler bütünüdür. FMS'nin klinik özellikleri kronik yaygın ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluktur (Bennet RM.,1997). En sık 5 muskuloskeletal semptom içerir:

1. Ağrı ve sızı
2. Sertlik
3. Yumuşak doku şişliği
4. Hassas noktalar
5. Kas spazmları ve nodüller

6.2.5.1 Semptomlar

FMS'de kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, sabahları yorgun uyanma, dinlenememe, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda subjektif şişkinlik hissi, parestezi, tremor, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler, globus hissi, kronik baş ağrısı (migren), temporamandibüler eklem ağrısı, dismenore, premenstrüel sendrom, iritabl barsak sendromu, dizüri (kadın üretral sendrom), fonksiyonel solunum sistemi semptomları, fonksiyonel kardiyak semptomlar, semptomların hava şartları ile değişmesi, semptomların stres ve anksiyete ile artması, anksiyete, Raynaud fenomeni, sikka semptomları şeklinde çok farklı semptomlar görülür (Akkus S.,2002; Bennet RM.,1997; Bradley LA, Alarcon GS.,1997). FMS'de semptomlar ve yüzdeleri Tablo 6.2.5.1'de gösterilmiştir;

Tablo.6.2.5.1. FMS’de görülen semptomlar ve yüzdeleri

Semptom	Yüzde (%)
*Multipl alanlarda yaygın ağrı	100
*Yorgunluk	88
*Sabah tutukluğu	78
*Rahat uyuyamama	65
*İncinme duyusu	64
*Anksiyete	62
*Parestezik şikayetler	54
*Baş ağrısı	53
*Yumuşak dokularda şişkinlik hissi	47
*Dismenore	43
*İrritabl kolon sendromu	40
*Depresyon	34
*Sıkka semptomları-ağız kuruması	15
*Reyno fenomeni	13
*Kadın üretral sendromu	12

Ağrı

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısıdır. Yaygın ağrı ACR’nin 1990 tanı kriterleri içindedir ve en az 3 aydır süren, vücudun sol veya sağ yarısında, belden aşağı veya üst kısmında lokalize ağrıyı ifade eder (Wolf F ve ark.,1990). FMS’li hastaların en az 2/3’ü her yerlerinin ağrıdığını söylerler. Ağrının sık hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremiteler, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı ve çenedir. Akkus ve ark. (Akkus S., 2002) 220 FMS hastasında yaptığı çalışmada hastayı hekime getiren ilk semptomun %22 bel ağrısı, %15 diz ağrısı, %12 ayak-kruris ağrısı, %10 boyun ağrısı, %9 kol-el ağrısı, %9 yaygın ağrı, %9 omuz ağrısı, %8 sırt ağrısı %3 kalça ağrısı, %2 tek taraf ağrısı, %2 göğüs ağrısı olduğu tespit edilmiştir.

Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizemez. Gezici tarzda ağrılar olabilir. Hastaların çoğu kas ağrısı ifade etmelerine rağmen bazı hastalar, eklem ağrısından şikayet ederler. Sabahları belirginleşen tutukluk artriti düşündürür. Ağrı ve tutukluk diurnal ritim gösterir ve saat 11 ile 15 arasında en düşük seviyededir (Bennet RM.,1997).

Ağrı, infeksiyonlar, soğuk, nem, stres, fiziksel germe, çalışma şartları, travma ve aşırı yorgunluk gibi nedenlerle artabilir.

Yorgunluk

Özellikle sabahları olan yorgunluk FMS'li hastaların en sık semptomları arasındadır. Toplumda yorgunluğun %10-28 gibi bir sıklığı varken, bu oran FMS hastalarında %78-94 dür (Nicassio PM ve ark.,2002). Hastalar 8-10 saat uyumalarına rağmen dinlenemediklerini ve her zaman yorgun uyandıklarını söylerler. Basit aktiviteler bile yorgunluğu artırır, ev işlerinde dahi zorlanırlar. FMS'de yorgunluk diğer romatizmal hastalıklara göre daha belirgindir. FMS kronik yorgunluk sendromu ile benzer özellikler taşır. Kronik yorgunluk sendromu hastaların %70'de FMS mevcuttur.

Tutukluk

FMS'de görülen tutukluk sabahları daha belirgindir ve tüm gün sürebilir. Romatoid artritte görülen tutukluktan farkı, tutukluluğun tüm vücutta olması ve fonksiyonel kayıp yapmamasıdır. Tutukluk diğer şikayetlerle korelasyon göstermez (Fan PT, Blanton ME.,1992).

Yumuşak dokularda subjektif şişlik hissi

FMS hastalarının yaklaşık yarısı yumuşak dokularda ve bazen eklemlerde şişlik tarif ederler. Ancak bu şişlik muayenede tespit edilemeyen sübjektif bir şişliktir, objektif bir şişlik yoktur (Yunus MB ve ark.,1981). Artrit bulguları yoktur. Hastalar bazen şişlikle birlikte eller ve ayaklarda renk değişikliği, kızarma ve morarma tanımlayabilirler.

Uyku bozukluğu

FMS'nin en önemli özelliklerinden biri %60-90 oranında görülen uyku bozukluğudur. Uykusuzluğun yanı sıra, uykuya dalmada güçlük çektiklerini, gece sık uyandıklarını belirtirler. Dinlendirmeyen uyku FMS'nin temel özelliklerindedir. Hastalar gece genellikle ağrı sebebiyle uyandıklarını belirtirler. Daha önce de belirtildiği gibi uyku bozukluğunun rolü etyopatogeneizde ve kronik ağrıda bir çok klinik araştırmada incelenmiştir (Fan PT, Blanton ME.,1992).

Paresteziler

FMS'de yaygındır. Genellikle uyuşukluk, karıncalanma, iğne batması ve duyu kaybı şeklinde ifade edilen paresteziler mevcuttur. Nörolojik muayene normaldir. Daha çok üst ekstremitede görülür. Segmental/dermatomal dağılım sözkonusu değildir.

Psikolojik bulgular

FMS' li hastaların %30- 40 kadarında değişik derecelerde depresyon, anksiyete, stres ve sağlıkla aşırı ilgilenme görülmektedir. Ayrıca FMS'li hastalarda migren, gerilim tipi baş ağrıları, dismenore, irritabl barsak sendromu, kadın üretral sendrom, mitral valv prolapsusu, hipotiroidi, TME disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit, huzursuz bacak sendromu, Reynaud fenomeni, ağız ve göz kuruluğu, fotosensitivite, deri döküntüleri, deri ve mukoza ülserasyonları da görülebilir (Waylonis GW, Heck W.,1992; Waylonis GW ve ark.,1994).

6.2.5.2 Klinik Bulgular

Saptanabilen tek bulgu hassas noktalardır. ACR'nin 1990 tanı kriterleri içinde 18 hassas noktadan en az 11'inde 4 kg'lık parmak basıncı ile saptanan ağrı tanı açısından önemlidir (Wolf F ve ark.,1990). Bu hassas nokta varlığının sensitivitesi %90, spesifitesi %78 dir (Gracely RH.,2003).

Fizik muayenede 4 kg'lık basınç miktarı , muayene edenin tırnağının beyazlaşması ile belirlenir. Alın ortasına parmakla bastırılınca tırnak altında beyazlık oluşturan kuvvet yaklaşık olarak 4 kg'dır. Hassas nokta değerlendirmesi parmakla yapılabildiği gibi dolorimetre veya algometre denilen aletlerle de yapılabilir. Bir noktanın ağrılı kabul edilmesi için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. Hassas nokta muayenesi yapmak için hasta muayene masasına yatırılmalı her bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrı olup olmadığı sorulmalıdır. Ayrıca hassas noktalarda ortaya çıkan ağrının değerlendirildiği bir yöntem olan "miyaljik skor"da bu amaçla kullanılabilir ama güvenilirliği düşüktür.

Tablo. 6.2.5.2. FMS’de ACR (Wolf F ve ark.,1990) tarafından tanımlanan 18 hassas nokta (Şekil.6.2.5.1.)

Oksiput: Bilateral subokspital kas insersiyolarında

Alt servikal: Bilateral, C5-7 intertransvers bölgelerin önünde

Trapez: Bilateral, üst sınıırn orta noktasında

Supraspinatus: Bilateral, origolarında, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın

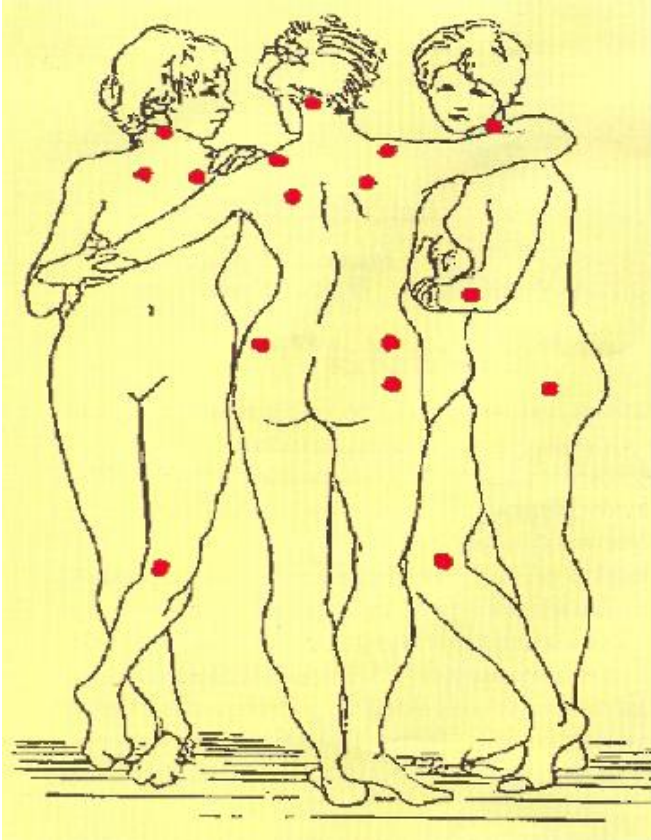
İkinci kosta: Bilateral, ikinci kostokondral bileşkede, üst yüzeylerin hemen lateralinde

Lateral epikondil: Bilateral, epikondillerin 2 cm distalinde

Gluteal: Bilateral, kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında

Büyük tokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının posteriorunda

Diz: Bilateral, eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında



Şekil.6.2.5.1.FMS’de hassas noktalar

Aynı komite tarafından kontrol noktaları da tanımlanmıştır. Bu kontrol noktaları (Wolf F ve ark.,1990);

Ön kol; ön kolun dorsalinde alt 1/3'ü

Ayak ortası; dorsal 3. metatars

Ayak baş parmağı tırnağı

FMS'de hassas nokta (tender point) dışında, cilt kıvrım hassasiyeti (skinfold tendernes), kutanöz hiperemi (dermografizm) ve deride retiküler pigmentasyon bulguları da gözlenir.

6.2.5.3. Laboratuvar bulguları ve Radyoloji

Laboratuvar ve radyolojik incelemeler özgül değildir. Ancak ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Hemogram, ESH, tiroid hormonları, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, kas enzimleri, ANA, RF ayırıcı tanıda yardımcı testlerdir. Radyolojik incelemeler, EMG ve sintigrafi başka bir patoloji yoksa gereksizdir. Myopati düşünülüyorsa kas biyopsisi gerekmez. Şu an için patolojik EEG görüntülerinin ise tanısal değeri yoktur.

6.2.6.Tanı

FMS tanısı klinik bir tanıdır. Kendi tanı kriterlerine göre konur. FMS tanısı koymak için benzer semptomlara yol açabilecek patolojilerin ekarte edilmesi görüşü yanlıştır. Tam bir öykü ve fizik muayene ile birlikte bazı yakınmalara dikkat edilmesi çoğunlukla FMS tanısı koydurur. FMS'li hastalarda fizik incelemede, eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareketlerde kısıtlanma yoktur. Hastalarda çok belirgin bir yorgunluk, bitkinlik olmasına karşın, kas gücü normaldir. Parestezi görülmesine rağmen nörolojik muayene normaldir (Bradley LA, Alarcon GS.,1997).

Günümüzde ACR'nin 1990 yılında yayınladığı tanı kriterleri (Tablo.6.2.6) genel kabul görmüştür (Wolf F ve ark.,1990).

Tablo.6.2.6.ACR'nin 1990 yılında yayınladığı FMS tanı kriterleri (Wolf F ve ark.,1990);

1. Yaygın ağrı öyküsü olması: Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzerinde ve belin altında olması gerekir. Buna ek olarak aksiyel iskelet ağrısının; boyun, göğsün ön duvarı, torakal omurga veya bel ağrısı şeklinde olması gerekir. En az 3 ay süre ile ağrı devam etmelidir.

2.Palpasyonla 18 hassas noktadan en az 11'inde ağrı olması

Bu iki bulgunun varlığı FMS tanısı koymak için yeterlidir. Yaygın ağrı en az 3 aydır devam ediyor olmalıdır. Başka bir klinik bozukluğun varlığı FMS tanısını dışlamaz (Wolf F ve ark.,1990).

Son yıllarda ACR kriterlerinin tanıdaki yeterliliği ve kullanılabilirliği üzerine tartışmalar söz konusudur. Genel olarak bu tanı kriterlerinin epidemiyolojik çalışmalarda, hasta toplamak için yeterli olabileceği, fakat günlük pratikte, atipik ağrıları olan hastalarda ve tedavi düzenlenmesinde yetersiz olduğu düşünülmektedir (Petzke F ve ark.,2003). Clauw (Clauw D.,2007), fibromiyaljili hastalarda tüm vücutta artmış bir hassasiyetin olduğunu ve hassas nokta kavramının tartışılması gerektiğini söylemiştir.

Yine bazı yazarlar tanı için hassas 11 nokta sayısının önemli olmadığını, beraberinde diğer semptomların varlığı söz konusuysa pekala 8-9 hassas nokta varlığında da FMS tanısı konulabileceğini belirtmektedirler (Akkus S.,2002; Clauw D.,2007; Petzke F ve ark.,2003; Harden RN ve ark.,2007).

6.2.7 Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda; miyofasyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, polimiyaljiya romatika, miyozitis gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (Tablo.6.2.7).

Tablo.6.2.7. FMS'nin Ayırıcı Tanısında Göz Önünde Bulundurulması Gereken Hastalıklar ve klinik-laboratuvar özellikleri;

Romatoid artrit.(*)	Sinovit, pozitif serolojik testler, yüksek Sedimentasyon
Sistemik lupus eritamatozus.(*)	Dermatit, serozit
Polimyalji romatika	Yüksek sedimentasyon, yaşlı hasta, steroide iyi cevap
Miyozit	Artmış kas enzimleri, ağrıdan ziyade kas güçsüzlüğü
Hipotiroidi (*)	Anormal tiroid fonksiyon testleri
Kronik yorgunluk sendromu	Ağrılı LAP, boğaz ağrısı, güçsüzlük
Nöropatiler	Nöropatinin klinik ve elektrofizyolojik bulguları

(*):Fibromyalji bu hastalıklarla birlikte bulunabilir.

FMS'ye benzer semptom verebilen diğer hastalıklar; sarkoidoz, osteomalazi, sistemik enfeksiyonlar, paraneoplastik sendromlar, hiperparatiroidi, enflamatuvar barsak hastalıkları ve anemilerdir. Ayrıca somatoform ağrı bozukluğu ve psikojenik romatizmadan da ayırt edilmelidir (Akkus S.,2002).

6.2.8 Tedavi

FMS tanısı ne kadar kolay ise de, tedavisi buna rağmen zor bir hastalıktır. Sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeniyle karmaşık bir spektrumu vardır. Günümüzde FMS tedavisi, multidisiplinerdir ve mümkünse tedavi ekibinde fizyatristin yanı sıra psikolog, sosyal hizmet uzmanı, iş-uğraşı terapisti, masör, endokrinolog, diyetisyen olmalıdır.

FMS tedavisinde amaç (Goldenberg DL.,1989) ;

1. Periferik ve santral analjezi sağlamak
2. Uyku bozukluğunu düzeltmek
3. Mizaç bozukluklarını düzeltmek
4. Yüzeyel doku ve kaslara kan akımını düzeltmek

FMS'nin tedavi sonuçlarını değerlendirmek de zordur. Objektif bir bulgu veya laboratuvar parametresi yoktur. Değerlendirmede VAS gibi çeşitli yöntemler kullanılır (Goldenberg DL.,1989).

FMS'li hastaların 1/3'ünün tedavisinde, farmakolojik ve non- farmakolojik yöntemlerle anlamlı klinik düzelme bildirilmiştir (McCain GA.,1996). FMS hastalarında tedavide çok çeşitli alternatifler vardır. Bunlar hastanın semptomlarının şiddetine ve sosyo-ekonomik durumuna göre değerlendirilir;

- 1.Hasta ve çevresinin eğitimi
- 2.Egzersiz tedavisi
- 3.İlaç tedavisi
- 4.Diyet önerileri
- 5.Fizik tedavi
- 6.Lokal enjeksiyon uygulamaları (serum fizyolojik-lokal anestezi-botoks)
- 7.Ozonterapi
- 8.Kaplıca, hidroterapi, talasoterapi
9. Meditasyon
- 10.Diğer tedaviler

Tedavide öncelik hasta ve ailesinin eğitimidir. Hastaya, hastalığının gerçek olduğu ve ağrısının gerçekten dayanılmaz olabileceği söylenmelidir. Hasta kendisinin çevresi tarafından eleştirilen bir "sinirsel hasta" değil, değişik nedenleri olabilen bir romatizmal hastalığı olduğunu ve aynı yakınmalarla tedavi gören çok sayıdaki hasta grubunun bir üyesi olduğunu bilmesi, tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilemektedir. Hastalar egzersiz, postür, rekreasyon, iş planı, stresin önemi, yakınmaları arttıran ve azaltan faktörler konusunda bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir (Göksoy T.,2006).

FMS'li hastaların şikayetleri arttıran ve azaltan çeşitli faktörler vardır. Arttıran faktörler; stres, anksiyete, depresyon, kötü postür, obezite, soğuk ve nemli hava, basınç değişiklikleri, non-restoratif uyku, fiziksel/mental yorgunluk, aşırı fiziksel aktivitedir. Azaltan faktörler ise; sıcak-kuru hava, sıcak duş, dinlendirici uyku, orta derecede aktivite, germe egzersizleri, masaj ve tatile çıkmadır (Bradley LA, Alarcon GS.,1997).

FMS hastalarına stresin azaltılması, mobilitenin artırılması, postürün düzeltilmesi, dayanıklılık ve endurans kazandırılması için egzersiz ve fiziksel kondüsyon çalışmaları önerilmelidir. Hastalara fleksibilite, germe, güçlendirme, aerobik egzersizler ve pilates egzersizleri önerilebilir. Özellikle aerobik egzersizler ağrı, duygu durum ve disabilite üzerine etkili bulunmuştur. Yine FMS'li hastalarda kognitif davranış tedavisi önerilebilir. Bu amaçla, relaksasyon girişimleri, sağlıklı davranış paternlerinin güçlendirilmesi, maharet çalışmalarının desteklenmesi ve kişilerin ağrı semptomlarını kontrol etme konusundaki uygun olmayan inançlarının düzeltilmesi gibi çeşitli tedavi yaklaşımlarını kapsamaktadır. FMS'li hastalarda da yapılan iki çalışmada fonksiyonel kapasite, psikolojik stress ve ağrıda belirgin iyileşme yaptığı bildirilmiştir (Akkus S.,2002).

Tedavide ağrı kesicilerden, romatizmal ilaçlara kadar oral alınan veya topikal olarak uygulanan çeşitli ilaçlar kullanılır. Ağrı kesiciler ve kas gevşeticilerin etkileri sınırlıdır. Kortizonun hiçbir yararı yoktur. Kullanılan ilaçlar 5 ana grupta toplanabilir;

1. Antidepresanlar; Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRİ), Tri Siklik Antidepresanlar (TSA) ve Mono Amin Oksidaz İnhibitörleri (MAO-I) bulunmaktadır.
2. Anksiyolitik-sedatif-hipnotikler; Alprazolam başta olmak üzere bağımlılık yapma potansiyeli olan benzodiazepinler
3. Kas gevşeticiler; Karisoprodol, siklobenzaprin gibi ilaçlar bazen tercih edilebilirler
4. NSAİİ; bu gruptaki tüm ilaçların sınırlı etkileri sözkonusudur.
5. Yeni ilaçlar; Tropisetron (5-HT3 antagonisti), melatonin, kapsaisin, gabapentin kullanılabilir (Göksoy T.,2006).

Yapılan çalışmalarda SSS'ni aktive edici ilaçların özellikle TSA'dan amitriptilin (25-50 mg/gün) ve siklobenzpirin (10-40 mg/gün) uyku, yorgunluk ve ağrı üzerine etkili bulunmuştur (Carette J ve ark.,1994). Wolfe ve ark.(Wolfe F ve ark.,1994) çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında fluoksetinin semptom ve bulguları düzeltmediğini bulmuşlardır. Goldenberg (Goldenberg DL ve ark.,1996) ise, amitriptilin ve fluoksetinin ikisini de uyku bozuklukları, ağrı ve global değerlendirmede plaseboya göre etkili bulmuş, yine iki ilacın kombine kullanımı tek tek kullanımlarından daha etkili olduğu görülmüş, ancak hassas nokta ve beck depresyon skalalarında aynı etkiyi elde edememişlerdir.

Yaygın kullanılan bir grub olan antiinflamatuvar ilaçların etkinliği konusunda az kanıt vardır. Kas gevşeticiler FMS'li hastalarda çok faydalı değildirler. Hastalara bazen bu ilaçlar kombine tedaviler şeklinde verilebilir.

Ayrıca destek tedaviler şeklinde kullanılan çok sayıda ilaç sözkonusudur; Flaxseed/ Borage oil, SAM, vitamin-E, Coenzyme-Q10, L-Lysine, L-Arginine, B-komplex, Aloe vera, Ginkgo-Biloba,.....v.s bu ilaçlara örnektir (Göksoy T.,2006).

Kullanılan fizik tedavi yöntemleri ise; egzersiz, hidroterapi, TENS, ultrason, infraruj, EMG biyofeedback, nöromusküler teknikler, kas enerji teknikleri, masaj, manipülasyon, bilişsel ve davranışsal teknikler, akupunktur, laser, magnetoterapi, ozon terapi ve kriyoterapidir (Akkus S.,2002; Şendur ÖF.,2004).

Çeşitli lokal enjeksiyon uygulamaları denenebilir. Son yıllarda botox ile iyi sonuçlar alınmaktadır.

6.2.9 Prognoz

FMS benign bir hastalık olmasına rağmen kronik bir hastalıktır. Alevlenmeler ve remisyonlarla seyreder. Hastaların yaşam kalitesini ve mesleki performansını olumsuz etkiler. Genelde karşımıza iş gücü kaybı şeklinde çıkar. Fonksiyon açısından disabilite oranı % 9-44 arasındadır (Kennedy MJ ve ark.,1994). FMS'den ölüm bildirilmemiştir.

7. GEREÇ – YÖNTEM – İSTATİSTİKSEL ANALİZ

7.1. Gereç

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ile Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran Behçet hastalarında yapıldı. Behçet hastalarının Uluslararası Behçet Çalışma grubu BH tanı ölçütlerini karşılamaları çalışmaya alınma kriteri olarak kabul edildi.

Aşağıdaki özellikler hastaların çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak değerlendirildi ;

- a) Hastaların 16 yaşından küçük olması
- b) Santral sinir sistemi tutulumu olması,
- c) Son bir ayda psikotrop v.b ilaç kullanıyor olmak ,
- d) Çalışmaya katılmayı istemiyor olmak.

Çalışma öncesinde etik kurul izni (B.30.2.YYÜ.0.00.00/300-0224) alındı.

7.2. Yöntem

Mart 2008-Ocak 2009 tarihleri arasında Uluslararası Behçet Derneği'nin BH tanı ölçütlerini karşılayan 16 yaş üstü 97 BH değerlendirildi. BH grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri kaydedildi. BH grubunun benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip 95 sağlıklı gönüllü, kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Her iki grup 1990 ACR kriterlerine göre FMS açısından değerlendirildi. Sorgulama ve değerlendirme tüm hastalar için standart bir form kullanılarak yapıldı. Depresyon tanısı için beck depresyon ölçeği, anksiyete için beck anksiyete ölçeği, uyku kalitesini ölçmek için pitsburg uyku kalitesi ölçeği, yaşam kalitesini değerlendirmek için de Kısa Form-36 ve Dünya Sağlık Örgütü'nün Yaşam Kalite Ölçeği kullanıldı. Okuma-yazma bilmeyen hastaların formları araştırmacı doktor tarafından soruların hastalara okunması ile dolduruldu. BH grubu ve kontrol grubu FMS olan ve olmayan şekilde 2 alt gruba ayrıldı. Tüm katılımcıların bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı.

7.2.1. Beck Depresyon ölçeği

Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş, depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini/şiddetini ölçmek için kullanılan kendini değerlendirme ölçeğidir.

Sağlıklı ve hasta gruplarına uygulanır. Bu ölçek 21 maddeden oluşmakta ve her birinde 4 seçenek bulunmaktadır. Her madde 0 ile 3 arasında puan almaktadır. Bu puanların toplanmasıyla depresyon puanı elde edilir. Kesme puanı 17 olarak kabul edilmiştir. Toplam puanın yüksek oluşu depresyon şiddetinin yüksekliğini gösterir. Türk toplumu için uyarlama, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (Hisli N.,1989).

7.2.2. Beck Anksiyete Ölçeği

Bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığının belirlenmesi amacıyla kullanılan kendini değerlendirme ölçeğidir. Yirmi bir maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan likert (derecelmeler toplamı) tipi bir ölçektir. Ölçekten alınan puanın yüksekliği, bireyin yaşadığı anksiyetenin şiddetini göstermektedir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Ulusoy M ve ark.,1998).

7.2.3. Pitsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Toplam 19 soru ve 7 bileşen üzerinden değerlendirilir. PUKİ; subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği yedi öğeden oluşmaktadır. Her soru 0-3 arasında puanlanır. Elde edilen global skor 0-21 arasında değişmekte ve yüksek değerler uyku kalitesinin kötü, uyku bozukluğu seviyesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Global skorun 5 veya üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu göstermektedir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (Agargün MY ve ark., 1996).

7.2.4. Kısa Form 36

SF-36 (The Medical Outcomes Study Short Form 36) en yaygın olarak kullanılan hastalık türüne özgü yöntemdir ve klinik çalışmalarda, uzun dönem gözlemsel çalışmalarda ve diğer klinik araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Sağlık problemleri nedeniyle fiziksel aktivitelerde kısıtlanma , sağlık problemleri nedeniyle sosyal aktivitelerde kısıtlanma, sağlık problemleri nedeniyle olağan rollerde kısıtlanma, vücut ağrıları, genel zihinsel sağlık (psiko-sosyal sıkıntı ve iyilik hali), vitalite (canlılık- enerji) ve genel sağlık algılaması gibi sağlık

durumunun 8 alanını 36 soru ile değerlendirmektedir. Her alan ayrı ayrı hesaplanabilir. Skorlar 0 ile 100 arasında değişir ve yüksek skorlar daha iyi sağlık anlamına gelir.Yöntem kolayca uygulanabilir ve klinik pratikte, araştırmalarda, sağlık politikalarında ve popülasyon araştırmalarında kullanılabilir. Hasta yükünü en aza indirmek amacıyla SF-36'nın kısa versiyonları (SF-12, SF-8) geliştirilmiştir (Barlett SJ ve ark.,2007). SF-36 50'den fazla dile çevrilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (Koçyiğit H ve ark.,1999).

7.2.5. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeği

Genel amaçlı sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçeğidir. Bedensel, ruhsal, sosyal ve çevresel iyilik halini ölçer. Halen 40'dan fazla dil ve kültürde geçerli olan ölçeğe Türkiye 1995 yılında katılmıştır. WHOQOL-100 (uzun form) ve WHOQOL-Bref (kısa form) olmak üzere iki sürümü vardır. WHOQOL-100 orijinal ölçeği 100 sorudan oluşur. WHOQOL-Bref orijinal ölçekteki (WHOQOL-100) genel bölümden (fasetten) iki, geri kalan 24 fasetten birer soru alarak toplam 26 soruluk bir ankettir. Uzun ölçeğin aksine 4 alan (domain)'dan oluşur. Ayrı ayrı bölümleri (faset) yoktur. Bu ölçeğinde toplam skoru yoktur (WHOQOL Group., 1998). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Eser E ve ark.,1999).

7.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 13.0 for Windows programı ile yapıldı. Üzerinde durulan özellikler bakımından tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart. sapma olarak ifade edilmiştir.

BH grubu ile kontrol grubu karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Bakılan parametreler açısından alt gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla iki faktörlü varyans analizi (Two-way ANOVA) testi kullanıldı.

Her grubun kendi içindeki parametreler arasındaki ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Hesaplamalarda anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ ve $p<0.01$ anlamlılık düzeyi alınmıştır.

8. BULGULAR

8.1 Yaş ve cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler.

Çalışmaya alınan 97 BH grubundaki olguların 55'i (%56.7) kadın, 42'si (%43.2) erkekti. BH grubunun yaş dağılımları Tablo. 8.1 görülmektedir.

Tablo 8.1 Yaş ve cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler.

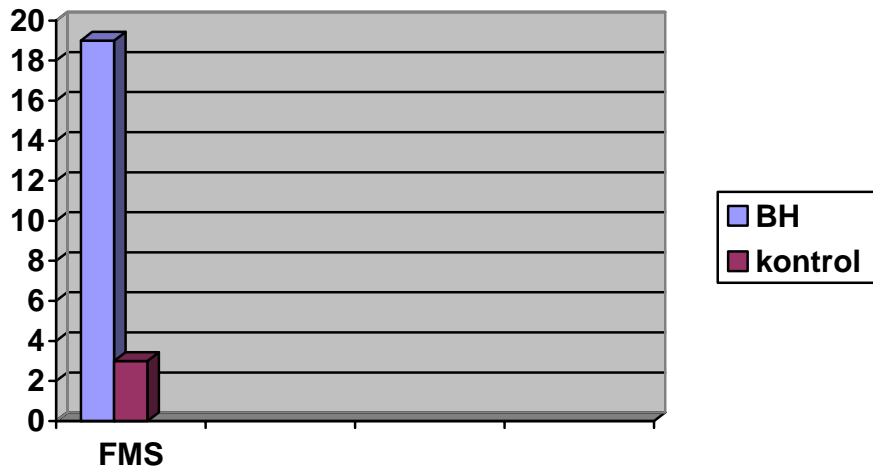
		Behçet grubu					
		<20		21-45		45<	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	4	1.7	32	13.8	6	2.5
	Kadın	7	3.9	42	23.8	6	3.4

Kontrol grubuna BH grubundakine benzer yaş ve cinsiyette olgular seçildiğinden cinsiyet ve yaş dağılımı açısından aralarında istatistiksel olarak bir değerlendirme yapılmadı.

8.2 Fibromiyalji ile ilişkili istatistik

BH grubunda 19 (%20.6) FMS ve kontrol grubunda 3 (%3.1) FMS bulundu. Her iki gruptaki FMS hastalarının tamamı kadındı. BH grubu ile kontrol grubu arasında FMS açısından fark anlamlıydı ($p<0.05$) (Grafik.8.2).

Grafik.8.2. BH ve kontrol grubunda fibromiyalji oranları



8.3. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Beck Depresyonu ile ilgili istatistik.

Beck depresyon skalası total skor ortalaması BH grubunda 18.33, kontrol grubunda 10.94'tü iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. ($p<0.01$) (Tablo.8.3).

Tablo 8.3. BH grubu ile kontrol grubu arasında Beck Depresyon ile ilgili istatistik.

	Behçet grubu					Kontrol grubu					P
	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	
Beck.dep	18,33	1,12	11,00	0	49	10,94	,85	8,25	0	36	<0.01

8.4. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Beck Anksiyetesi ile ilgili istatistik.

Beck Anksiyete envanteri total skor ortalaması BH grubunda 21.25, kontrol grubunda 13.27 bulundu ve bu değer istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0.01$) (Tablo.8.4).

Tablo 8.4. BH grubu ile kontrol grubu arasında beck anksiyete ile ilgili istatistik.

	Behçet grubu					Kontrol grubu					P
	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	
Beck.ank	21,25	1,31	12,85	0	54	13,27	1,13	10,98	0	43	<0.01

8.5. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Uyku Kalitesi ile ilgili istatistik.

PUKİ açısından BH grubunda total skor ortalaması 7.09, kontrol-sağlıklı grupta 7.14 değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.93$).

Tablo 8.5. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Uyku Kalitesi ile ilgili istatistik.

	Behçet grubu					Kontrol					P
	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	
PUKI	7,09	,36	3,55	1	16	7,14	,35	3,39	0	16	0.93

8.6. BH grubu ile Kontrol grubu arasında SF-36'ya göre Yaşam Kalitesi ile ilgili istatistik

BH ile kontrol grubu arasında SF-36 ile değerlendirilen yaşam kalitesinde, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, genel sağlık, sosyal fonksiyon ve emasyonel

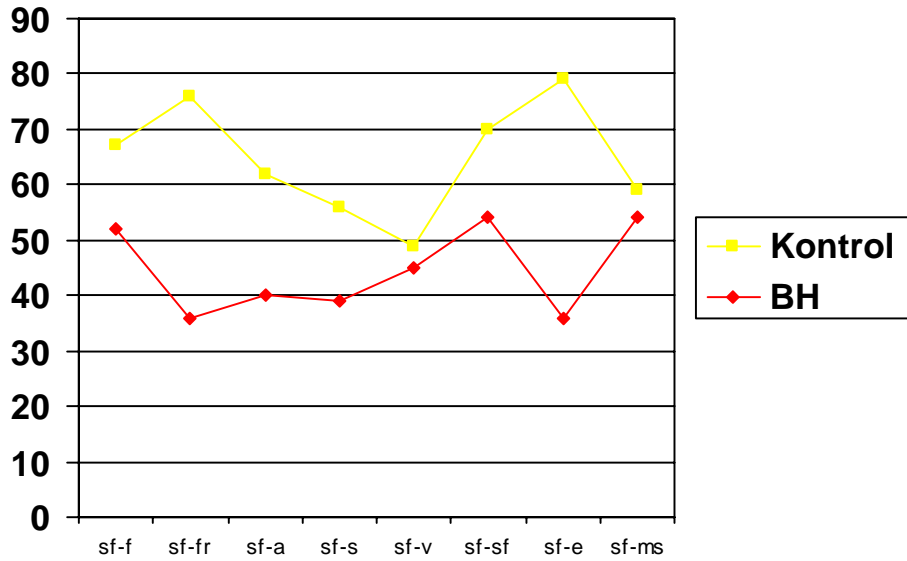
rol kısıtlaması parametrelerindeki fark anlamlı iken ($p<0.01$), vitalite ($p=0.12$) ve mental sağlık ($p=0.74$) parametreleri açısından fark anlamlı değildi (Tablo.8.6).

Tablo 8.6. BH grubu ile Kontrol grubu arasında SF-36'ya bağlı Yaşam Kalitesi ile ilgili istatistik

	BH grubu					Kontrol grubu					P
	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	
sf.f	52,78	2,62	25,84	0	100	77,16	2,09	20,38	25	100	<0.01
sf.fr	36,08	3,89	38,35	0	100	76,05	3,28	31,98	0	100	<0.01
sf.a	40,87	2,64	25,98	0	100	62,41	2,63	25,65	20	100	<0.01
sf.s	39,55	1,93	19,01	0	92	56,84	2,24	21,84	0	100	<0.01
sf.v	45,98	1,97	19,44	0	100	49,89	1,63	15,88	10	95	0.12
sf.sf	54,78	2,37	23,34	0	100	70,48	2,36	23,04	25	100	<0.01
sf.e	36,06	4,11	40,48	0	100	79,37	3,16	30,81	0	100	<0.01
sf.ms	54,64	1,94	19,07	0	100	59,37	1,79	17,40	12	96	0.74

Sf:Kısa Form, f:fiziksel fonk, fr: fiziksel rol kısıtlaması, a:vücut ağrısı, s:genel sağlık, v:vitalite, sf:sosyal fonk., e:emasyonel rol kısıtlaması, ms:mental sağlık

Grafik.8.6. BH grubu ile Kontrol grubu arasında SF-36'ya bağlı Yaşam Kalitesi ile ilgili istatistik



Sf:Kısa Form, f:fiziksel fonk, fr: fiziksel rol kısıtlaması, a:vücut ağrısı, s:genel sağlık, v:vitalite, sf:sosyal fonk., e:emasyonel rol kısıtlaması, ms:mental sağlık

8.7. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite (WHOQOL-bref) İndeksine bağlı Yaşam Kalitesi ile ilgili istatistik

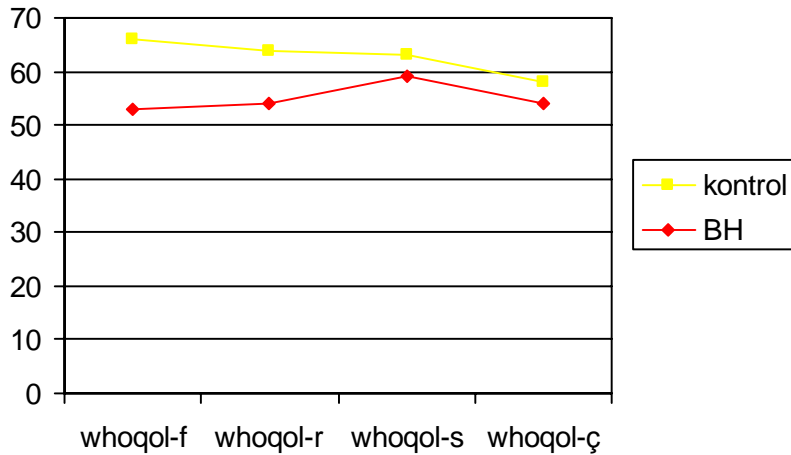
Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalite indeksinin kısa formuna göre ise (WHOQOL-bref) açısından fiziksel ve ruhsal parametrelerdeki fark anlamlı ($p<0.01$), ancak sosyal ve çevresel parametrelerde ise fark anlamlı değildi (sırasıyla 0.218 ile 0.098) (Tablo.8.7 ve Grafik.8.7).

Tablo 8.7. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalite indeksine göre yaşam kalitesi sonuçlarının karşılaştırılması.

	Behçet					Kontrol					P
	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	
whoqol.f	53,72	1,75	17,25	19	100	66,97	1,62	15,83	25	100	<0.01
whoqol.r	54,88	1,90	18,69	13	94	64,52	1,51	14,75	25	94	<0.01
whoqol.s	59,23	2,03	20,01	19	100	63,01	2,29	22,34	0	100	0.218
whoqol.ç	54,45	1,81	17,82	25	100	58,55	1,67	16,26	19	94	0.098

Whoqol:Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi, f:fiziksel, r:ruhsal, s:sosyal ,ç:çevresel

Grafik.8.7. BH grubu ile Kontrol grubu arasında WHOQOL-Bref'e göre Yaşam Kalitesi



Whoqol:Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi, f:fiziksel, r:ruhsal, s:sosyal ,ç:çevresel

8.8. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı Beck Depresyon total skor ortalamaları ile ilgili istatistik.

BH grubunda FMS olan hastalarda olmayan hastalara göre Beck Depresyonu anlamlıydı. ($p<0.01$). Kontrol grubunda da FMS olan hastalarda olmayanlara göre Beck

Depresyonu anlamlıydı ($p<0.01$). Ancak kontrol grubunda 3 olgu FMS olduğundan değerlendirilmeleri uygun değildi.

BH grubunda FMS olanlar ile kontrol grubu FMS olanlar arasında anlamlı bir fark ($p<0.01$) vardı. Yine BH grupta FMS olmayanlarla kontrol grubunda FMS olmayanlar arasında da anlamlı bir fark vardı ($p<0.01$) (Tablo.8.8).

Tablo 8.8. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı Beck Depresyon total skor ortalamaları.

	FMS	Behçet					Kontrol				
		Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.
Beck. Dep	Yok	17,23	1,22	11,02	0	46	10,68	,84	8,02	0	36
	Var	24,33	2,33	9,01	13	49	18,67	7,69	13,32	4	30

8.9. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı Beck Anksiyete total skor ortalamaları ile ilgili istatistik

BH grubunda FMS olan hastalarda olmayan hastalara göre Beck Anksiyetesi anlamlı değildi ($p>0.05$). Kontrol grubunda FMS olan hastalarda olmayanlara göre Beck Anksiyete ölçeği anlamlıydı ($p<0.05$). Ancak kontrol grubunda 3 olgu FMS olduğundan değerlendirilmeleri uygun değildi.

BH grubunda FMS olanlar ile kontrol grubu FMS olanlar arasında anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$), ancak BH grubunda FMS olmayanlarla kontrol grubunda FMS olmayanlar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo.8.9).

Tablo 8.9. BH grubu ile kontrol grubu arasında Fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı Beck Anksiyete total skor ortalamaları

	FMS	Behçet					Kontrol				
		Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.
Beck.Ank	Yok	20,89	1,43	12,93	0	54	12,98	1,14	10,96	0	43
	Var	23,20	3,27	12,67	7	47	22,33	5,04	8,74	15	32

8.10. BH grubu ile Kontrol grubu arasında fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı Uyku Kalitesi ile ilgili istatistik

Uyku kalitesi açısından hem BH hem de kontrol grubunda FMS olan ile FMS olmayanlar arasında anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). Ancak kontrol grubunda 3 olgu FMS olduğundan değerlendirilmeleri uygun değildi.

BH grubunda FMS olan olgular ile kontrol grubunda FMS olan olgular arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). BH grubta FMS olmayan olgular ile kontrol grubunda FMS olmayan olgular arasında da anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo.8.10).

Tablo 8.10. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı Uyku Kalitesi total skor ortalamaları

	FMS	Behçet					Kontrol				
		Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.
PUKI	Yok	6,59	,37	3,39	1	15	7,03	,35	3,37	0	16
	Var	9,87	,83	3,20	5	16	10,33	1,76	3,06	7	13

8.11. BH grubu ile kontrol grubu arasında fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı SF-36'ya bağlı yaşam kalitesi ile ilgili istatistik

BH grubunda SF-36 açısından FMS olan hastalar ile FMS olmayan hastaların fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlaması ve mental sağlık parametrelerindeki fark anlamlıydı ($p<0.05$). Bu grupta sadece genel sağlık parametresi anlamlı değildi ($p>0.05$).

Kontrol grubunda SF-36 açısından FMS olan hastalar ile FMS olmayan hastaların fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, vitalite, sosyal fonksiyon ve mental sağlık parametrelerindeki fark anlamlıydı ($p<0.05$). Genel sağlık ve emosyonel rol kısıtlamasında ise anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ancak kontrol grubunda 3 olgu FMS olduğundan değerlendirilmeleri uygun değildi.

Gruplar arası karşılaştırmada ise BH grubu ile kontrol grubu FMS olan hastalar ve FMS olmayan hastalara göre bir istatistik yaptığımızda ise fiziksel fonksiyon, fiziksel rol

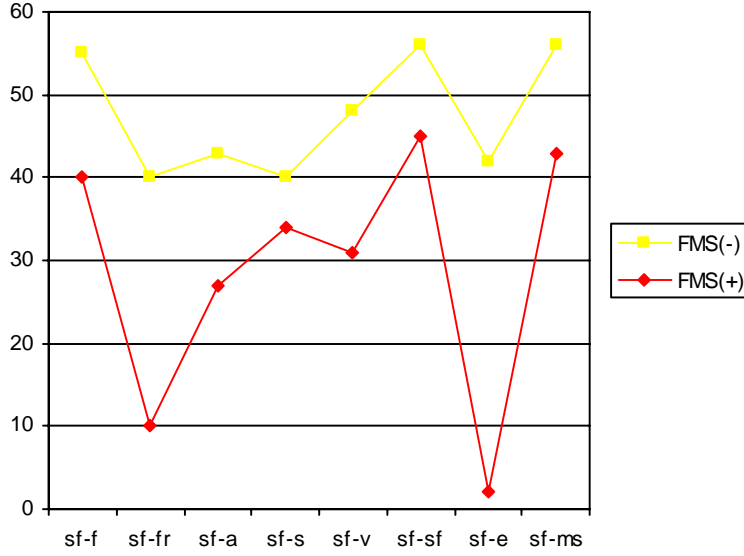
kısıtlaması, vücut ağrısı, genel sağlık ve emasyonel rol kısıtlaması parametrelerinde anlamlı fark varken ($p<0.05$), vitalite ve mental sağlık parametrelerinde ise fark yoktu ($p>0.05$) BH grubu ile kontrol grubunun sosyal fonksiyon parametresinde ise FMS olan grupta anlamlı fark var iken ($p<0.05$), FMS olmayan hastalardaki fark istatistik olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 8.12.).

Tablo 8.11. BH grubu ile kontrol grubu arasında fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı SF-36'ya bağlı yaşam kalitesi ile ilgili istatistik

	FMS	Behçet					Kontrol				
		Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.
sf.f	Yok	55,12	2,94	26,62	0	100	77,72	2,12	20,31	25	100
	Var	40,00	4,25	16,48	0	65	60,00	10,00	17,32	40	70
sf.fr	Yok	40,85	4,33	39,19	0	100	77,99	3,18	30,53	0	100
	Var	10,00	4,76	18,42	0	50	16,67	8,33	14,43	0	25
sf.a	Yok	43,26	2,93	26,50	0	100	63,07	2,67	25,65	20	100
	Var	27,80	4,80	18,61	0	54	42,33	10,84	18,77	31	64
sf.s	Yok	40,45	2,13	19,29	0	92	57,21	2,26	21,72	0	100
	Var	34,60	4,43	17,15	5	67	45,67	15,98	27,68	20	75
sf.v	Yok	48,66	2,03	18,41	10	100	50,54	1,61	15,43	15	95
	Var	31,33	4,89	18,94	0	55	30,00	11,55	20,00	10	50
sf.sf	Yok	56,57	2,48	22,49	12	100	71,15	2,41	23,11	25	100
	Var	45,00	6,77	26,22	0	100	50,00	,00	,00	50	50
sf.e	Yok	42,26	4,52	40,97	0	100	80,14	3,14	30,07	0	100
	Var	2,20	2,20	8,52	0	33	55,67	29,42	50,95	0	100
sf.ms	Yok	56,68	2,07	18,78	0	100	59,87	1,71	16,45	12	96
	Var	43,47	4,43	17,16	20	88	44,00	22,74	39,40	12	88

SF: Kısa Form, f: fiziksel fonk, fr: fiziksel rol kısıtlaması, a: vücut ağrısı, s: genel sağlık, v: vitalite, sf: sosyal fonk., e: emasyonel rol kısıtlaması, ms: mental sağlık

Grafik. 8.11. BH grubunda FMS olan ve olmayan olgulardaki SF-36 parametrelerinin dağılım grafiği



Sf:Kısa Form, f:fiziksel fonk, fr: fiziksel rol kısıtlaması, a:vücut ağrısı, s:genel sağlık, v:vitalite, sf:sosyal fonk., e:emasyonel rol kısıtlaması, ms:mental sağlık

8.12. BH grubu ile kontrol grubu arasında fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı WHOQOL-bref'e göre yaşam kalitesi ile ilgili istatistik

BH grubunda FMS varlığı veya yokluğuna bağlı olarak bakılan Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi parametreleri içinde yalnızca ruhsal parametrede anlamlı bir fark ($p<0.05$) varken, diğer parametrelerdeki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Kontrol grubunda FMS varlığı veya yokluğuna bağlı olarak bakılan Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi parametreleri içinde yalnızca ruhsal parametrede anlamlı bir fark ($p<0.05$) varken, diğer parametrelerdeki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Ancak kontrol grubunda 3 olgu FMS olduğundan değerlendirilmeleri uygun değildi.

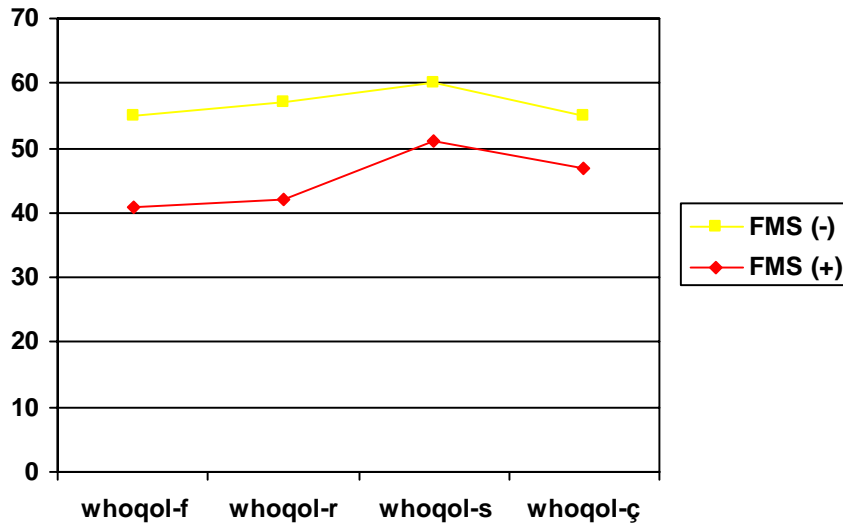
BH grubu ile kontrol grubu arasında FMS hastaların varlığı veya yokluğuna göre Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi fiziksel ve ruhsal parametreleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark ($p<0.05$) varken, sosyal ve çevresel alt parametrelerde ise anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 8.12. BH grubu ile kontrol grubu arasında fibromiyalji FMS varlığı veya yokluğuna bağlı WHOQOL-bref'e göre yaşam kalitesi

	FMS	Behçet					Kontrol				
		Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.	Ort	St. Hata	St. Dev.	Min.	Mak.
whoqol.f	Yok	55,88	1,88	17,03	19	100	66,91	1,64	15,77	25	100
	Var	41,93	3,54	13,70	19	69	68,67	12,33	21,36	44	81
whoqol.r	Yok	57,12	2,00	18,14	13	94	64,23	1,54	14,78	25	94
	Var	42,60	4,47	17,32	19	81	73,33	7,54	13,05	63	88
whoqol.s	Yok	60,66	2,21	19,98	19	100	63,23	2,30	22,07	0	100
	Var	51,40	4,89	18,94	19	94	56,33	20,17	34,93	25	94
whoqol.ç	Yok	55,72	1,96	17,77	25	100	58,48	1,71	16,38	19	94
	Var	47,53	4,39	17,00	25	81	60,67	8,33	14,43	44	69

Whoqol:Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi, f:fiziksel, r:ruhsal, s:sosyal ,ç:çevresel

Grafik.8.13. BH grubunda FMS varlığı ve yokluğuna göre Whoqol-bref ile ilgili istatistik.



Whoqol:Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi, f:fiziksel, r:ruhsal, s:sosyal ,ç:çevresel

8.14. BH grubunda özellikler arasındaki korelasyon

BH grubunda Beck Depresyon ile Beck. Anksiyete oranları arasında pozitif bir korelasyon vardı. (Beck Depresyon skörları arttıkça anksiyete skörları da artmakta). Yine

uyku kalitesi ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyete arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.01$).

SF-36 yaşam kalitesinin fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, genel sağlık, vitalite, sosyal fonksiyon, emasyonel rol kısıtlaması ve mental sağlık parametreleri ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyete arasında negatif bir korelasyon vardı ve bu istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.01$).

Uyku kalitesi ile SF-36'nın tüm parametreleri arasında anlamlı ($p<0.01$) ve pozitif bir korelasyon vardı.

SF-36'nın iç parametreleri arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.01$).

WHOQOL-Bref ile depresyon ve anksiyete arasında negatif bir korelasyon vardı ve bu istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Yalnızca ölçeğin sosyal parametresi ile anksiyete arasında ki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

WHOQOL-Bref ile uyku kalitesi arasında fiziksel ve ruhsal parametrelerinde pozitif korelasyon varken, sosyal ve çevresel parametrelerinde negatif korelasyon vardı. Sosyal parametresi dışındaki parametreler istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.01$).

WHOQOL-Bref parametreleri arasındaki korelasyona baktığımızda pozitif bir korelasyon vardı ve anlamlıydı ($p<0.01$).

Kullandığımız iki yaşam ölçeğini karşılaştırdığımızda;

WHOQOL-Bref ölçeğinin fiziksel parametresi ile SF-36'nın tüm parametreleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ve bu anlamlı idi ($p<0.05$). WHOQOL-Bref ölçeğinin ruhsal parametresi ile SF-36'nın tüm parametreleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ve bu anlamlı idi ($p<0.05$ ve $p<0.01$). WHOQOL-Bref ölçeğinin sosyal parametresi ile SF-36'nın fiziksel fonksiyon parametresi arasında negatif korelasyon varken, diğerleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ve sadece sosyal fonksiyon ile mental sağlık arasındaki fark anlamlı idi ($p<0.05$ ve $p<0.01$). WHOQOL-Bref ölçeğinin çevresel parametresi ile SF-36'nın tüm parametreleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ve fiziksel rol kısıtlaması, genel sağlık, vitalite, emasyonel rol kısıtlaması ve mental sağlık parametreleri arasındaki fark anlamlı idi ($p<0.05$ ve $p<0.01$) (Tablo. 8.14).

Tablo. 8.14. BH grubunda özellikler arasındaki pearson korelasyonu

	beckdep	beckank	PUKI	sf.f	sf.fr	sf.a	sf.s	sf.v	sf.sf	sf.e	sf.ms	who.f	who.r	whol.s	who.ç
beckdep	1														
beckank	,658**	1													
PUKI	,564**	,503**	1												
sf.f	-,365**	-,420**	,353**	1											
sf.fr	-,393**	-,360**	,336**	,306**	1										
sf.a	-,546**	-,476**	,465**	,415**	,467**	1									
sf.s	-,505**	-,481**	,526**	,223*	,502**	,465**	1								
sf.v	-,515**	-,497**	,521**	,389**	,432**	,570**	,530**	1							
sf.sf	-,416**	-,307**	,350**	,201*	,420**	,533**	,368**	,294**	1						
sf.e	-,410**	-,319**	,391**	,232*	,646**	,497**	,408**	,462**	,481**	1					
sf.ms	-,582**	-,457**	,430**	,268**	,509**	,497**	,460**	,567**	,423**	,439**	1				
who.f	-,561**	-,465**	,547**	,325**	,500**	,608**	,498**	,585**	,388**	,578**	,506**	1			
who.r	-,539**	-,313**	,334**	,227*	,413**	,369**	,367**	,472**	,297**	,412**	,558**	,617**	1		
whol.s	-,229*	-,066	-,191	-,041	,044	,092	,094	,104	,310**	,096	,247*	,348**	,387**	1	
who.ç	-,460**	-,307**	-,200*	,127	,211*	,173	,229*	,257*	,189	,231*	,388**	,523**	,632**	,386**	1

*: p<0.05, ** p<0.01

8.15.Kontrol grubunda özellikler arasındaki korelasyon

Kontrol grubunda Beck Depresyon ile Beck Anksiyete oranları arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu korelasyon istatistiki olarak anlamlı ($p<0.01$) idi. Yine Uyku Kalitesi ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyetesi arasında pozitif bir korelasyon vardı ve bu anlamlı idi ($p<0.01$)

SF-36 yaşam kalitesinin tüm parametreleri ile Beck Depresyon ve Beck Anksiyete oranları arasında negatif bir korelasyon vardı ve bu istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Uyku kalitesi ile SF-36'nın tüm parametreleri arasında anlamlı ($p<0.01$) ve pozitif bir korelasyon vardı.

WHOQOL-Bref ile depresyon ve anksiyete arasında negatif bir korelasyon vardı ve bu istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.05$ ve $p<0.01$).Yalnızca ölçeğin ruhsal parametresi ile anksiyete arasında ki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

WHOQOL-Bref ile Uyku kalitesi arasında fiziksel ve ruhsal parametrelerinde negatif korelasyon varken, sosyal ve çevresel parametrelerinde pozitif korelasyon vardı. Ruhsal parametresi dışındaki parametreler istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.05$ ve $p<0.01$).

SF-36'nın alt parametreleri arasında pozitif bir korelasyon vardı. Bu istatistiki olarak anlamlı idi ($p<0.01$).

WHOQOL-Bref kendi içindeki korelasyona baktığımızda pozitif bir korelasyon vardı ve anlamlıydı ($p<0.01$)

Kullandığımız iki yaşam ölçeğini karşılaştırdığımızda;

WHOQOL-Bref ölçeğinin fiziksel parametresi ile SF-36'nın tüm parametreleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ve mental sağlık dışında anlamlı bir fark vardı. ($p<0.05$ ve $p<0.01$) WHOQOL-Bref ruhsal parametresi ile SF-36'nın tüm parametreleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ancak bu anlamlı değildi ($p>0.05$). WHOQOL-Bref sosyal parametresi ile SF-36'nın tüm parametreleri arasında pozitif korelasyon vardı. Fiziksel fonksiyon ve vücut ağrısı parametreleri dışında parametreler arası fark anlamlı idi ($p<0.05$ ve $p<0.01$). WHOQOL-Bref çevresel parametresi ile SF-36'nın tüm parametreleri arasında pozitif bir korelasyon vardı ve fiziksel rol kısıtlaması, genel sağlık, emosyonel rol kısıtlaması ve mental sağlık parametreleri dışındaki parametrelerdeki fark anlamlı idi. ($p<0.01$) (Tablo.8.16).

Tablo.8.15. Kontrol grubunda özellikler arasındaki pearson korelasyon

	beckdep	beckank	PUKI	sf.f	sf.fr	sf.a	sf.s	sf.v	sf.sf	sf.e	sf.ms	who.f	who.r	who.s	who.ç
beckdep	1														
beckank	,690**	1													
PUKI	,567**	,628**	1												
sf.f	-,498**	-,693**	,299**	1											
sf.fr	-,489**	-,547**	,396**	,556**	1										
sf.a	-,437**	-,692**	,360**	,653**	,511**	1									
sf.s	-,429**	-,610**	,339**	,550**	,410**	,601**	1								
sf.v	-,479**	-,597**	,418**	,533**	,451**	,448**	,588**	1							
sf.sf	-,421**	-,647**	,401**	,612**	,552**	,649**	,675**	,655**	1						
sf.e	-,491**	-,482**	,301**	,501**	,680**	,308**	,442**	,549**	,559**	1					
sf.ms	-,422**	-,525**	,287**	,300**	,418**	,292**	,457**	,739**	,610**	,535**	1				
who.f	-,343**	-,243*	-,221*	,261*	,308**	,364**	,392**	,232*	,365**	,207*	,197	1			
who.r	-,286**	-,156	-,196	,058	,157	,061	,107	,103	,190	,174	,170	,509**	1		
who.s	-,253*	-,308**	,310**	,071	,271**	,185	,259*	,259*	,319**	,278**	,296**	,504**	,492**	1	
who.ç	-,331**	-,262*	,293**	,174	,285**	,204*	,176	,259*	,250*	,183	,194	,675**	,704**	,676**	1

*: p<0.05, **: p<0.01

9. TARTIŞMA

BH etkilediği organlarda geçici veya kalıcı işlev bozukluklarına yol açarak bireyin hem bedensel ve ruhsal sağlığını bozarak hem de fiziksel fonksiyonlarında engelliliğe yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (Uguz F ve ark.,2006; Lee SS ve ark.,2005; Yavuz S ve ark.,1998; Al-Izzi MK, Jabber AS.,2004; Calikoglu E ve ark.,2001; Karlidag R ve ark.,2003; Aslan SH ve ark.,1996; Koptagel-Ilal G ve ark.,1983; Eren I ve ark.,2006; Taner E ve ark.,2006).

Çalışmamızda, BH'de FMS sıklığını ve bunun hastanın psikolojik durumuna ve yaşam kalitesine olan etkisini araştırdık.

BH'nin görülme oranı; bazı çalışmalarda erkek üstünlüğünden szedilirken, bazı çalışmalarda kadın/erkek arasında fark olmadığı bildirilmiştir (Tsuyoshi S ve ark.,2002; Al-Mutawa SA, Hegam SM.,2004). Bizim alışmamızdaki 97 hastasının, 55'i (% 56.7) kadın, 42'si (% 43.2) erkekti.

BH ile FMS'nin ilişkisinin olabileceğini belirten yayınlar olmasına karşın literatürde bu konuyla ilgili çok az sayıda klinik çalışma vardır. Lee ve ark. (Lee SS ve ark.,2005) yapmış olduğu çalışmada, BH'de % 37.1 oranında FMS varlığını tespit etmişlerdir. Yavuz ve ark. (Yavuz S ve ark.,1998) yaptıkları çalışmada ise 108 BH'den 10'unda (% 9.2) FMS tespit etmişlerdir. Al-Izzi ve ark. (Al-Izzi MK, Jabber AS.,2004) alışmalarında ise özellikle bayan hastalarda artmış oranda olmak üzere BH grubunda % 8.9 FMS bulmuşlardır. Bizim alışmamızda BH Grubunda 19 (% 20.6) FMS bulduk çalışmamızda bulduğumuz oran Lee ve ark. buldukları oranın yarısı, ancak Yavuz ve ark. ile Al-Izzi MK ve ark. oranının 2 katı idi. Bulgularımıza göre BH grubunda, kontrol grubuna göre 7 kat daha fazla FMS görülmektedir.

FMS prevalansı genel popülasyonda % 2, yetişkin kadınlarda % 3.4 olduğu bildirilmektedir (Akkus S.,2002; Bennet RM.,1997; Bradley LA, Alarcon GS.,1997; Wolfe F ve ark.,1995). Al-Izzi ve ark. yaptıkları çalışmada; sağlıklı- kontrol grubunda % 2.5, çalışmamızda ise % 3.1 idi ve bu değer literatür ile uyumluydu.

FMS ocuk ve yaşlılarda görülmekle birlikte en sık 3.-5. dekat dediğimiz orta yaşlarda görülür (Wolfe F ve ark.,1995). Çalışmamızda hem BH grubunda hem de kontrol grubundaki FMS hastalarının tamamı 21-45 yaş aralığında idi.

FMS cinsiyet olarak kadınlarda erkeklerden 9-10 kat daha fazla görülür (Bradley LA, Alarcon GS.,1997). Yunus'un (Yunus MB ve ark.,1989), 113 vakalık serisinde hastaların % 94'ü kadın, Goldenberg'in (Goldenberg DL.,1987) 118 vakalık serisinde % 87 ve Wolfe'un (Wolf F ve ark.,1985) 155 vakalık serisinde ise % 89'unu kadın hastalar oluşturur. Çalışmamızda 97 vakalık Behçet grubunda 19 FMS hastası ve 95 olguluk kontrol grubundaki 3 FMS hastası vardı ve tamamını kadın hastalar oluşturuyordu.

BH'de FMS üzerine yapılan çalışmalardan; Lee ve ark. çalışmasında % 64.2 oranında kadın hasta varken, Al-Izzi ve ark. çalışmasında % 45.5 kadın hasta vardı. Bizim çalışmamızda bu oran % 56.7 idi. Çalışmalarda en düşük kadın BH sayısı Al-Izzi MK ve ark. (Al-Izzi MK, Jabber AS.,2004) çalışmasında, en yüksek oran ise Lee SS ve ark. (Lee SS ve ark.,2005) çalışmasında görülmektedir. Çalışmalardaki kadın hasta sayısı ile orantılı olarak FMS görülme sıklığında belirgin artış olmaktadır.

BH'nin ortaya çıkması ve alevlenmesinden önce yüksek oranda stresli yaşam olaylarının varlığı ve tanı konulmuş hastalarda sıklıkla anksiyete ve depresif belirtilerin gelişmesi, bu hastalığın psikosomatik yönünün de olduğunu düşündürmektedir (Calikoglu E ve ark.,2001; Karlidag R ve ark.,2003; Aslan SH ve ark.,1996).

BH'de sıklıkla anksiyete ve depresyon gözlenmektedir. Psikiyatrik belirti görülme sıklığı % 8-50 arasındadır ve hastaların % 86'sında eşzamanlı psikosomatik belirtiler görüldüğü bildirilmiştir (Koptagel-Ilal G ve ark.,1983). Bazı çalışmalarda BH'nin anksiyete ve depresyon düzeyi sağlıklı- kontrol (Uguz F ve ark.,2006; Calikoglu E ve ark.,2001; Karlidag R ve ark.,2003; Eren I ve ark.,2006) ve psöriyazisli hastalar (Taner E ve ark.,2006) ile karşılaştırılmış ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da BH'nin depresyon ve anksiyete düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.01$).

BH'de anksiyete ve depresyon başta olmak üzere çeşitli ruhsal sorunların daha fazla görülmesinin nedeni açık değildir. Özellikle BH'nin kronik seyri ve şiddetli sistemik komplikasyonlarına ikincil olarak geliştiği (Calikoglu E ve ark.,2001) ve hastalık sonrası stresle başa çıkma mekanizmaları ile ilişkili olduğu (Karlidag R ve ark.,2003) ileri sürülmektedir. Yine BH'de yüksek saptanın IL-1b, IL-8 ve TNF-alfa gibi bazı

proinflamatuvar sitokinler nöroendokrin aktiviteyi etkileyerek ve merkezi nörotransmitter sistemde değişikliklere yol açarak ruhsal belirtilerin gelişmesine yatkınlık oluşturduğu belirtilmektedir (Uguz F ve ark.,2006).

Benzer şekilde FMS olan hastalarda da ruhsal sorunlar sıktır. Değişik oranda ve şiddette depresyon, anksiyete, panik ataklar görülmektedir. FMS'nin depresyonun kliniğine yansımış bir görünüm olduğunu ileri süren yazarlar olmuş ve FMS'li kişilerde depresyonun % 22-68 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (Goldenberg DL.,1994). Yine FMS'nin tedavisinde antidepressanların yaygın kullanılıyor olması bu görüşü kuvvetlendirmektedir. Hem BH'de hem de FMS'de depresyon ve anksiyete sık olarak görülmektedir. BH ve FMS birlikte olduğunda bu oran daha da artmaktadır.

Çalışmamızda hem BH hem de kontrol grubunda, FMS olan hastalarda olmayan hastalara göre Beck depresyon skorları yüksekti ($p<0.01$). Aynı karşılaştırmayı BH ve kontrol grubunda FMS olmayanlar arasında da yaptığımızda depresyon açısından anlamlı bir fark vardı ($p<0.01$). Biz bu farkın FMS olsun ya da olmasın BH'nin bu gruptaki depresyon değerlerinde artış yapmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Uguz ve ark. (Uguz F ve ark.,2006), Lee ve ark. (Lee SS ve ark.,2005), Gür ve ark. (Gur A ve ark.2006) ile Bodur ve ark. (Bodur H ve ark.,2006) yapmış olduğu çalışmalarda da benzer şekilde Beck depresyon skorlarını anlamlı derecede yüksek bildirmişlerdir.

FMS olan ve olmayan BH'de Beck anksiyete ölçeği anlamlı değilken ($p>0.05$), kontrol grubundaki FMS olan hastalarda FMS olmayanlara göre fark anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol grubunda üç FMS hastası olması nedeni ile bunun istatistiksel olarak sağlıklı bir sonuç olmadığını düşünüyoruz. İki gruptaki FMS'li olgular karşılaştırıldığında anksiyete ölçeği açısından anlamlı bir fark varken ($p<0.05$), FMS olmayanlarda anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

BH'de anksiyete ve depresyon düzeyi, hastalık aktivasyonundan ve süresinden etkilenmemektedir (Uguz F ve ark.,2006; Lee SS ve ark.,2005; Gur A ve ark.2006). Bu doğrultuda anksiyete ve depresyonun hastalığın klinik semptomlarına bağlı olarak gelişmiş belirtiler olmadığı, hastaların genel kişilik yapılarından ya da kronik hastalığa bakış açılarının doğurduğu gelecek ile ilgili endişelerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bununla beraber,

yapılan iki çalışmada, aktif semptomları olan ve olmayan hastalar arasında benzer şekilde anksiyete ve depresyon düzeyi arasında fark saptanmadığı vurgulanmıştır (Uguz F ve ark.,2006; Eren I ve ark.,2006). Yine bu hastalar için bir aktivasyon kriteri belirtilmemiş ve hastalığın klinik şiddeti derecelendirilmemiştir. Bu durum, FMS olsun ya da olmasın BH'de tanı ve tedaviye mutlaka multidisipliner yaklaşmayı ve psikiyatrik yaklaşımın buna dahil edilmesi gerektiğini göstermektedir.

BH'nin uyku üzerine etkisi konusunda literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ama FMS de uyku kalitesi çalışmaları çok sayıda vardır. FMS'li hastaların klinik sorgulamasında % 60-90 gibi yüksek oranlarda uyku bozukluğuna rastlanmıştır (Fan PT.,1992). Ağrı şiddetine bakılmaksızın hastaların büyük çoğunluğu uykuya dalmada ve uykuyu sürdürmede güçlük çekerler, sık uyanırlar ve sabah dinlenmemiş olarak kalkarlar. Roizenbalt ve ark. (Roizenblatt S ve ark.,1997) çalışmasına göre uyku etkinliğinin FMS'li çocuklarda % 79.4 ve annelerinde % 100 anlamlı derecede azaldığı, uykudan uyanmanın da aynı çocuklarda % 82.3 ve annelerinde % 63.7 anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir. Uyku ve ağrı üzerine yapılan bir derlemede FMS hastalarının non-REM dönemindeki alfa-delta dalgalarının anlamlı olduğu ve bunun ağrı ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Moldofsky H.,2001). Yine Nicassio ve ark. (Nicassio PM ve ark.,2002) çalışmasında uyku üzerine ağrının ve yorgunluğun önemli oranda etkili olduğunu göstermişlerdir. Healey ve ark. (Healey ES ve ark.,1981) günlük stresin uyku kalitesinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Theadom ve ark. (Theadom A ve ark.,2007) çalışmalarında uyku kalitesinin ağrı ve yorgunluk gibi genel sağlık belirtileriyle güçlü ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamız BH'de uyku kalitesini araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmada hastaların uyku kalitesini PUKİ kullanarak değerlendirdik. PUKİ açısından BH grubu ile kontrol grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir fark görünmedi ($p>0.05$). Ancak uyku kalitesi açısından hem BH grubunda hem de kontrol grubunda FMS olanlar ile FMS olmayanlar arasında anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$). Bununla birlikte, gruplardaki FMS'li olgular uyku kalitesi açısından karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu ($p>0.05$). Benzer olarak FMS olmayan hastalar arasında da istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Kısacası biz, BH'nin uyku üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı, uyku üzerine özellikle FMS'nin etkisi olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde BH'nin uyku üzerine olan etkisi

konusunda bizim verilerimizi destekleyen veya desteklemeyen veriye rastlamadık çünkü bu konuda yapılan klinik çalışma yoktu.

Uzun yıllar ‘sağlıklılığın değerlendirilmesinde’ ya da ‘sağlığın ölçümünde’ morbidite, mortalite ve beklenen yaşam süresi gibi niceliksel kavramlar esas alınmıştır. Bu terimler fizyolojik veya ruhsal bir hasarın ya da işlev bozukluğunun yalnızca bireyin kendisince nesnel olarak saptanan etkisini açıklamaya yöneliktir. Son yıllarda bu yaklaşımın sağlıklılığın değerlendirilmesi ve ölçümünde yeterli olmadığı düşüncesi ortaya çıkmış, kişinin fizyolojik ya da ruhsal bir patolojinin olumsuz etkileri hakkında öznel değerlendirmesi ve farkındalığı daha çok önem kazanmıştır. Bu düşünceyle, hastayı daha bütüncül olarak ele alma, fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan iyilik durumunu ölçme girişiminin bir sonucu olarak ‘yaşam kalitesi’ kavramı ortaya çıkmıştır. İzleyen dönemlerde iyilik hali ve yaşam kalitesini ölçülebilir kılma girişimleri artmış, sağlığın ekonomik, sosyal ve benzeri farklı boyutları da değerlendirme kapsamına alınmıştır (Beşiroğlu L ve ark.,2007). İşlevsel durum, sağlık durumu, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve yaşam kalitesi, bir hastalığın fizyolojisinin ötesine geçen sonlanım ölçütlerini özetlemek için kullanılan terimlerdir. Yine, literatürde yaşam memnuniyeti, özsaygı, mutluluk, sağlık, itibar, yaşamın önemi, fonksiyonel durum gibi terimler eşanlamlı sayılmıştır (Carr AJ ve ark.,1996).

İşlevsel durumdan (yeme, giyinme, kendine özen gösterme, tuvalet gibi günlük yaşam aktivitelerini yapabilme) yaşam kalitesine doğru hareket ettikçe terim giderek soyutlaşır ve bu nedenle ölçülmesi zorlaşır. Sağlık durumu işlevsel kabiliyetten daha geniş bir kavramdır ve fiziksel, zihinsel ve sosyal açıdan iyi oluş gibi özelliklerin tamamını kapsar. Yaşam kalitesi ise hem işlevsel durum hem de sağlık durumundan daha geniş ve soyut bir kavramdır. Bireyin sağlık durumu hastalığı dışında birçok faktörden etkilenir. Dahası bir insanın yaşam kalitesi algılaması tercihlere ve özellikle bireye özgüdür. Bu haliyle yaşam kalitesi ölçümü zordur. Bu nedenle hastalığın bir insanın Yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi daha daraltılarak işlevsel kabiliyetin, hastalık semptomlarının, sosyal rollerin ve duygulanımların bir bileşeni olarak sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine odaklanılmalıdır. Geleneksel değerlendirmeler ile hastalık durumu ve hastalıkla ilişkili parametreler hakkında bilgi sağlanırken, yaşam kalitesi değerlendirmesi ise ek olarak bireyin hastalığını ve onun fiziksel,

ruhsal ve sosyal sonuçlarını nasıl algıladığı hakkında bilgi edinilmesini sağlar (Barlett SJ ve ark.,2007).

Schipper (Swenson JR, Clinc JJ.,2000) yaşam kalitesini, hasta tarafından algılanan ve hastalığın fonksiyonel duruma etkisini gösteren bir kavram olarak, Wenger (Wenger NK.,1989) fonksiyonel kapasite, algı, semptomlar ve bunların sonuçları olarak üç parametre şeklinde, Bowling (Ekwall A ve ark.,2004), sağlığın fiziksel, sosyal ve psikolojik açıdan aktif olması ve kişinin kendini iyi hissettiği çok boyutlu bakış açısı olarak, Dünya sağlık örgütü (Başaran S ve ark.,2005) ise yaşam kalitesini yalnızca hastalığın, bozukluğun veya yetersizliğin bulunmaması olarak değil, bireyin gerek kültürel ve içinde bulunduğu ortamın değer yargıları, gerekse kendi hedefleri, beklentileri, standartları ve ilgileri bağlamında, hayatta kendi durumunu algılama biçimi olarak tanımlamıştır. Sağlık alanında hızla gerçekleşen gelişmeler hastaların hastalıklarıyla birlikte yaşam süresini uzatmış, buna bağlı olarak kronik hastalıklar ile daha uzun süre birlikte yaşama zorunluluğu doğmuştur. Kronik hastalığın türü ne olursa , hastalık sürecinde sistemlerin tutulumu ve şiddetine bağlı olarak ağrı, uyku bozukluğu, enerji kaybı, hareketin kısıtlanması, emosyonel labilite ve sosyal izolasyon birbirleriyle etkileşerek bireylerin günlük yaşam aktivitelerini yapamamasına, fiziksel iyilik hallerinde bozulmalara ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır.

Bu nedenle biz de çalışmamızda kronik bir hastalık olan BH'nin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştırdık. BH'nin yaşam kalitesi üzerine etkisini araştıran çalışmalarda, yaşam kalitesi genellikle farklı ölçeklerle değerlendirilmekte ve bundan dolayı karşılaştırılmaları büyük güçlük yaratmaktadır.

Multisistem tutulum özelliği nedeniyle BH'nin yaşam kalitesinin tüm parametreleri üzerine olumsuz etkileri vardır. Ağrılı oral aft ve genital ülserler sık tekrarlama özelliğine sahiptir. Oral aftlar beslenme problemlerine de neden olur. Özellikle genç erkeklerde agresif seyreden göz tutulumu, körlüğe neden olabilir. Artrit/artalji şeklindeki eklem tutulumu da hastanın mobilizasyonunu engeller, ağrıya neden olur ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etki eder. Ayrıca sık doktora başvurma, ilaç kullanma zorunluluğu da yaşamsal kısıtlılığa neden olmaktadır. Benzer şekilde FMS'de yaygın vücut ağrısı, uykusuzluk, yorgunluk, emosyonel durgunluk, enerji kaybı ve beraberinde sosyal izolasyon gibi yaşam kalitesinin birçok

parametresi üzerine direkt/indirekt etkili, morbiditesi yüksek ve işgücü kaybına neden olan bir sendromdur.

BH'de hastanın yaşam kalitesinin değerlendirilmesi üzerine yapılan çalışmalar çok sınırlıdır. SF-36'nın kullanıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Tanrıverdi ve ark. (200) göz tutulumlu BH'de SF-36 ile yaşam kalitesini ölçmüşler ve kontrol grubuna göre düşük skorlar elde etmişlerdir. Mumcu ve ark. (Mumcu G ve ark.,2006) ise SF-36'yı kullanarak 94 BH'li olguda yaptıkları çalışmada aktif BH'lilerde, aktif olmayanlara göre yaşam kalitesinde, fiziksel ve duygusal rol güçlüğü ve enerji (canlılık) alanlarında azalma gözlemlenmiştir. Eren ve ark. (Eren I ve ark.,2006) ise, SF-36 ile BH'de semptomu olan ve olmayan hastaların yaşam kalitesini değerlendirmişler ve semptomu olan hastalarda benzer şekilde fiziksel sağlıktan ve ruhsal problemlerden kaynaklanan rol güçlüklerinde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Gür ve ark. (Gur A ve ark.,2006) Nottingham Sağlık Profili (NHP) ölçeğini kullandıkları çalışmada artrit bulgularını ve ağrı şiddetini değerlendirmişler. Artritin BH'de sık rastlanan bir bulgu olduğu, hastanın ağrı ve yaşam kalitesi düzeyini önemli ölçüde etkilediğini bildirmişlerdir. Bodur ve ark. (Bodur H ve ark.,2006) NHP kullandıkları bir başka çalışmada, 41 Behçet hastasında benzer bulgular elde etmişlerdir. Uğuz ve ark. (Uguz F ve ark.,2006) yaşam kalitesi ölçeği olarak WHOQOL-Bref'i kullandıkları çalışmada, hastaların yaşam kalitesi düzeyinin, fiziksel ve psikolojik sağlık alanlarında daha düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Mumcu ve ark. (Mumcu G ve ark.,2006) SF-36'yı kullanarak yaptıkları çalışmada yaşam kalitesinde, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, vücut ağrısı ve genel sağlık parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulmuşlar, vitalite ve mental sağlık alanlarında ise fark tespit etmemişlerdir. Fresko ve ark. (İzzet fresco, Selda Çelik.,2005) BH'nin yaşam kalitesi üzerine olan etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında da emosyonel rol dışında tüm parametrelerde düşük skorlar bulmuşlardır. Tanrıverdi ve ark. (Tanrıverdi N ve ark.,2003) göz tutulumlu 45 BH'de SF-36 ile yaşam kalitesini ölçmüşler ve tüm alt parametrelerde oldukça düşük skorlar elde etmişlerdir. Eren ve ark. (Eren I ve ark.,2006) çalışmasında ise, semptomu olan ve olmayan Behçet hastaların yaşam kalitesini SF-36 ile

değerlendirmişler ve semptomu olan hastalarda fiziksel sağlıktan ve ruhsal problemlerden kaynaklanan rol güçlüklerinde azalma olduğunu göstermişlerdir.

Gür ve ark. (Gur A ve ark.,2006) ile Bodur ve ark. (Bodur H ve ark.,2006), yaşam kalitesi ölçeği olarak NHP kullandıkları çalışmalarında benzer bulgular mevcuttu. Daha önceden kutanöz ve oküler tutulum ile yaşam kalitesi çalışmalarına karşın Gür ve ark. (Gur A ve ark.,2006), artrit'in yaşam kalitesi üzerine etkisine bakmışlar ve yaşam kalitesinde düşüş olduğu, özelliklede NHP'in ağrı parametresinin anlamlı olduğunu buldular. Bodur ve ark. (Bodur H ve ark.,2006), çalışmasında da mukokutanöz tutulumun emasyonel durum, vitalite, fiziksel mobilite, uyku üzerine olumsuz etkileri olduğunu göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda günlük yaşam aktivitesini değerlendirmek için SF-36 ile WHOQOL-Bref'i birlikte kullandık. Çalışmamızda BH ile kontrol grubunun yaşam kalitesi SF-36 ile değerlendirildi, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, genel sağlık, sosyal fonksiyon ve emosyonel rol kısıtlaması parametrelerinde BH grubunda anlamlı azalma tespit edildi. Bizim bulgularımız bu çalışmalardaki bulgularla benzerdi.

Çalışmamızda kullandığımız ikinci ölçek olan WHOQOL-bref ölçeğinde ise, fiziksel ve ruhsal alt parametrelerde anlamlı düşüş varken, sosyal ve çevresel parametreler yönünden gruplar arasında fark bulamadık. Benzer sonucu Uguz ve ark. (Uguz F ve ark.,2006), WHOQOL-Bref kullandıkları çalışmada fiziksel ve ruhsal sağlık alanlarında anlamlı düzeyde düşüklük olduğunu ancak sosyal ve çevresel parametreler yönünden gruplar arasında fark olmadığını bildirmişlerdir.

Bu bulgu BH'nin bireylerin yaşamdan memnuniyetini, fiziksel işlevlerini ve ruhsal yapısını olumsuz etkilemesine karşın, diğer bireylerle ilişkilerinde belirgin bir sorun oluşturmadığını, bir ölçüde yeterince sosyal destek aldıklarını, fiziki çevre, ulaşım ve sağlık hizmeti alma olanakları ile ekonomik durum gibi çevresel şartlar yönünden sağlıklı bireylerden daha kötü olmadıklarını düşündürmektedir. Ayrıca BH'nin, yaşam kalitesinde belirgin azalma yaptığını ve genelde hastaların hastalığın semptomlarının yarattığı olumsuz değerlendirmeler içinde olduğunu, umutsuzluk ve gelecek endişesi taşıdıklarını göstermektedir.

Çalışmamızda FMS olan ve olmayan hastalar açısından SF-36'ya baktığımızda BH grubunda genel sağlık parametresi dışında, kontrol grubunda da yine genel sağlık ve

emasyonel rol kısıtlaması hariç tüm parametrelerde anlamlı azalma vardı. BH ve kontrol grubunun FMS olan hastalar açısından karşılaştığımızda ise fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, genel sağlık ve emasyonel rol kısıtlaması parametrelerinde anlamlı fark varken, vitalite ve mental sağlık parametrelerinde ise fark yoktu. BH grubu ile kontrol grubundaki FMS'li olguların sosyal fonksiyon parametresinde anlamlı fark var iken, FMS olmayan hastalarda fark bulunmadı.

BH grubunda FMS'li ve FMS'siz olgular karşılaştırıldı ve bakılan WHOQOL-Bref parametreleri içinde ruhsal parametre dışında anlamlı bir fark yoktu. Yine kontrol grubunda WHOQOL-Bref içinde ruhsal parametre dışında fark bulunmadı. BH grubu ile kontrol grubu arasında FMS hastaların varlığı veya yokluğuna göre WHOQOL-Brief fiziksel ve ruhsal parametreleri arasında fark varken, sosyal ve çevresel alt parametrelerinde ise fark bulunmadı. FMS'nin ağrı, yorgunluk, anksiyete, depresyon ve uykusuzluk gibi çeşitli ruhsal problemlerle seyreden bir natürü vardır. Bu semptomlar hastaların yaşam kalitesi üzerine hem direkt, hem de indirekt olarak etki eder. Bu bulgu BH'den bağımsızdır.

Çalışmamızda FMS'li grubun tamamının kadın olması bir başka önemli konudur. BH erkeklerde daha agresif seyreder, FMS ise kadınlarda daha sık gözlenir. Demiral ve ark.(Demiral Y ve ark.,2006) saha çalışmasında SF-36'nın yaş ve cinsiyet ile ilişkili olduğunu ve kadınların genelde kötü skorları olduğunu göstermişlerdir. İspanya da genel popülasyondan randomize seçilen adolesan ve genç erişkinlerde yapılan çalışmada da erkeklerin kadınlara göre daha iyi yaşam kalitesi gösterdikleri bulunmuştur (Jorngarden A ve ark.,2006). Kadınların kötü skorları cinse özgü algılama veya daha depresif bir kişilik yapısı ile açıklanabilir.

Çalışmamızda SF-36 ile WHOQOL-Bref skorlarını birbirine paralel bulduk ve her iki ölçekte yaşam kalitesini ölçmek amacıyla kullanılabilir.

Çalışmamızda hem BH'nin hem de FMS'nin depresyon, anksiyete, uyku ve yaşam kalitesi parametrelerinde anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttu. Sonuçta hastaların depresyon, anksiyete ve uyku düzeyi skorları kötüleştikçe diğer bireylerle ilişkisi bozulmakta, çevresindeki insanlardan uzaklaşmakta, olumsuz düşünceler içine girmekte, günlük aktivitelerini yerine getirmekte zorlanmakta, gelecek ile ilgili endişeleri artmakta, cinsel hayatları olumsuz yönde etkilenmekte ve yaşam kalitesi azalmaktadır.

Daha önce BH'deki yüksek depresyon, anksiyete, uyku kalitesi skorları ile düşük yaşam kalitesi skorlarının, hastalığın fiziksel semptomlarına bağlı olarak gelişmiş belirtiler olmadığını, hastaların genel kişilik yapılarından ya da bu kronik hastalığa bakış açılarının doğurduğu gelecek ile ilgili endişelerinden kaynaklandığını düşündüğümüzü belirtmiştik. Bu durum bize hastaların ruhsal belirti düzeylerinin artması ile yaşam kalitesi arasındaki azalmayı göstermektedir.

10. SONUÇ

BH'de FMS'nin sıklığı ile olguların depresyon, anksiyete, uyku ve yaşam kalitesinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Diğer romatizmal hastalıklarda olduğu gibi Behçet hastalığında da FMS sıklığı oldukça yüksek bulundu.

2. BH'de depresyon ve anksiyete sık görüldü.

3. BH grubunda FMS olan hastalarda olmayan hastalara göre Beck Anksiyete skoru yüksek değilken, kontrol grubunda FMS olan hastalarda olmayanlara göre ölçek yüksekti.

4. BH'nin uyku kalitesi skoruna anlamlı etkisi bulunamadı.

5. Uyku kalitesi hem BH hem de kontrol grubunda FMS olan hastalarda bozuktü.

6. BH'de SF-36 ile değerlendirilen yaşam kalitesi, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, genel sağlık, sosyal fonksiyon ve emosyonel rol kısıtlaması parametreleri ve WHOQOL-Bref ise fiziksel ve ruhsal parametreler bozuktü.

7. BH grubunda SF-36 ölçeğinde FMS olan hastalarda fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlaması, vücut ağrısı, vitalite, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlaması ve mental sağlık parametreleri anlamlı derecede düşüktü.

8. FMS'nin varlığı hem BH hem de kontrol grubunda yaşam kalitesi ölçeklerinde vitalite ve mental sağlık parametreleri hariç tüm parametrelerde anlamlı derecede bozulmaya neden olmuştur.

Sonuç olarak, bütün Behçet hastaları FMS açısından değerlendirilerek ve FMS'li olan hastaları ek klinik bulgular açısından bilgilendirilerek daha yakından izlemek gerekmektedir.

11. TABLOLAR – GRAFİKLER – ŞEKİLLER

11.1 TABLO LİSTESİ

Tablo.6.1.7.1.Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri (1990)

Tablo.6.1.7.2.Behçet hastalığında Japon tanı kriterleri

Tablo.6.1.7.3 Behçet hastalığında O’Duffy tanı kriterleri

Tablo.6.1.7.4 Behçet hastalığında Dilşen tanı kriterleri

Tablo.6.2.5.1. FMS’de görülen semptomlar ve yüzdeleri

Tablo. 6.2.5.2. FMS’de ACR (172) tarafından tanımlanan 18 hassas noktalar

Tablo.6.2.6. ACR’nin 1990 yılında yayınladığı FMS tanı kriterleri

Tablo.6.2.7. FMS’nin Ayırıcı Tanısında Göz Önünde Bulundurulması Gereken Hastalıklar

Tablo 8.1 Yaş ve cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler ile ilgili tablo

Tablo 8.3. BH grubu ile kontrol grubu arasında Beck Depresyon ile ilgili tablo.

Tablo 8.4. BH grubu ile kontrol grubu arasında Beck Anksiyete ile ilgili tablo.

Tablo 8.5. BH grubu ile kontrol grubu arasında Uyku kalitesi ile ilgili tablo.

Tablo 8.6. BH grubu ile Kontrol grubu arasında SF-36’ya bağlı Yaşam Kalitesi ile ilgili

Tablo 8.7. BH grubu ile Kontrol grubu arasında WHOQOL-Bref bağlı Yaşam Kalitesi ile ilgili

Tablo 8.8. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı Beck Depresyon total skor ortalamaları

Tablo 8.9. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı Beck Anksiyete total skor ortalamaları

Tablo 8.10. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı Uyku Kalitesi total skor ortalamaları

Tablo 8.11. BH grubu ile Kontrol grubu arasında Fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı SF-36’ya bağlı yaşam kalitesi ile ilgili

Tablo 8.12. BH grubu ile kontrol grubu arasında Fibromiyalji varlığı veya yokluğuna bağlı WHOQOL-Bref’e göre Yaşam Kalitesi

Tablo 8.14. BH grubunda özellikler arasındaki pearson korelasyonu

Tablo 8.15. Kontrol grubunda özellikler arasındaki pearson korelasyon

11.2 GRAFİK LİSTESİ

Grafik 8.2. BH ve kontrol grubunda fibromiyalji oranları

Grafik.8.6. BH grubu ile Kontrol grubu arasında SF-36'ya bağlı Yaşam Kalitesi

Grafik.8.7. BH grubu ile Kontrol grubu arasında WHOQOL-Bref'e göre Yaşam Kalitesi

Grafik 8.11. BH'da FMS'ye göre SF-36 parametrelerinin dağılım grafiği

Grafik 8.13. BH grubunda FMS'ye göre WHOQOL-Bref'e göre Yaşam Kalitesi

11.3 ŞEKİL LİSTESİ

Şekil.6.2.5.1.FMS'de hassas noktalar

12. KAYNAKLAR

- Lehner T, Barnes CG, Criteria for Diagnosis of Behcet's syndrome. In Behcet's Syndrome. Lehner T, Barnes CG. Eds. London: Academic Pres, 1979:1-9.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G Behcet's disease. N Engl J Med. 1999; 341:1284-91.
- Braun O, Falko GP, Wolff HH, Winklermann RK : Dermatology . 2. Baskı, 2000 ; 800-22.
- Dilşen N: Behçet hastalığı tarihçesi. Behçet sayısı. (Derleyen) Dilşen N. Aktuel Tıp Dergisi 1997;2:62-65.
- Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M:Behcet's Disease In The Middle East. Clin in Dermatol 1999;17:209-22.
- Türkiye klinikleri J İnt Med Sci dermatoloji. 2007;3(9):3.
- Behcet's Disease. Lancet 1989;1:761-62.
- Valante RM, Hall , O'Duffy JD,Conn DL. Vasculitic syndromes in Textbook of Rheumatology. Kelly WN, Rudy S, Haris ED, Sledge CB, WB Saunders Company Fifth edition, Pennsylvania 1997;1114-16.
- Türkiye klinikleri J İnt Med Sci 2005, 1(43):80-91.
- Tüzün Y, Yurdakul S, Mat C, Hamuryudan V, Tüzün B, Yazıcı H.Epidemiology of Behcet's syndrome in Turkey. Int J Dermatol 1996;35:618-20.
- Yurdakul S. Behçet sendromunun epidemiyolojisi. Aktuel Tıp Dergisi 1997;2:66-7.
- James DG. Silk route disease. West J Med 1988 ;148:433-37.
- Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P ve ark. Silivri Fener Köyü yöresinde Behçet hastalığı

sıklığı ve bu hastalığın toplum içerisinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem.
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi. 1981;12:509-14.

- Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y ve ark. The prevalence of behcet's syndrome in rural area in Northern Turkey. J Rheumatol 1988;15:820-2.
- Azizlerli G, Köse A, Sarıca R et al. Prevalance of behcet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol, 2003;42(10):803-6.
- Kaneko F, Nakamura K, Sato M. Epidemiology and behcet's disease in Asian countries and Japan. Adv Med Biol. 2003;528:25-9.
- Verity DH, Marr JE, Ohno S, et al. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens 1999;54: 213–20.
- Zouboulis CC, Kötter I, Djawwari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades- Behcet's disease in Germany and in Europa. Yonsei Med J. 1997;38:411-22.
- Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A et al. Prevalance of Adamantiades- Behcet's disease in Germany and The municipality of Berlin: Result of a nationwide survey. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(5 Suppl 42):125.
- Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997;38:423-5.
- Yazıcı H, Fresko I, Tunç R, Melikoğlu M: Behçet's Syndrome: Pathogenesis, Clinical manifestations and Treatment. Vasculitis. Gene V Ball, S. Louis Bridges eds. Oxford University Pres, 2002:406-32.
- Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Klinik Romatoloji El Kitabı 1.baskı Güven, İzmir, 2003; 473 -500.
- Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. Annals of the Rheumatic

- Disease. 1984;43:783-9.
- Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Rheumatology*. Klipper J.H, Dieppe A.P, 1994;20:1-6.
 - Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I. Behçet's disease. *Journal Rheumatology* 2002 ;12:134-6.
 - Al-Mutawa SA, Hegam SM. Behçet's disease. *Clin Exp Med*. 2004;4:103-31.
 - Davatchi F, Shahram N, Chams H. The Influence of gender on the frequency of clinical symptoms in Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:65-6.
 - Bang D, Oh S, Lee KH, Lee ES, Lee S. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Kores. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:59-63.
 - Müftüoğlu AY, Yazıcı H, Yurdakul S ve ark. Behçet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens* 1981;17:226-30.
 - Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Deri hastalıkları ve frengi arşivi* 2003;37:92-9.
 - Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereal* 2001;15:126-36.
 - Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1455-8.
 - Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V, Fresko I: Behçet's syndrome. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH eds. *Rheumatology*. 3rd ed. London: Mosby, 2003:1665-9.
 - Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:183-8.
 - Yazıcı H, Akokan G, Yalçın B, Müftüoğlu A. The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's

- disease. *Clin Exp Immunol.* 1977;30:259-61.
- Yazıcı H, Chamberlain MA, Schreuder I, D'Amato J, Müftüoğlu M. HLA Antigens in Behcet's Disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis.* 1980;39:344-8.
 - Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A. Close association of HLA B51 ve 52 in Israel patients with Behcet's Syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:351-3.
 - Ota M, Mizuki N, Katsuyama Y, et al: The critical region for Behcet 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, 64:1406–10.
 - Ahmad T, Wallace GR, James T, Neville M, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Armuzzi A, Crawshaw J, Fortune F, Walton R, Stanford MR, Welsh KI, Marshall SE, Jewell DP. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum.*2003;48:807-13.
 - Akman A, Sallakçı N, Coskun M, Bacanlı A, Yavuzer U, Alpsyoy E, Yegin O. TNF-alfa gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease, *Br J of Dermatol* 2006;155:350-6.
 - Falco OB, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology.* second edition. Berlin, Springer-Verlag . 2000;1187-9.
 - Jorizzo JL. Behçet's Disease: an update based on the 1985 International Conference in
 - Coskun M, Bacanlı A, Sallakçı N, Alpsyoy E, Yavuzer U, Yegin O. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Exp Dermatol.* 2005;14;124-9.
 - Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M. Association of specific

- interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology* 2003; 42: 860-4.
- Duymaz-Tozki J, Yilmaz V, Uyar FA, Hajeer AH, Saruhan-Direskeneli G, Gul A. Polymorphisms of the IL-8 and CXCR2 genes are not associated with Behçet's disease, J. *Rheumatol.* 2005;32:93-7.
 - Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Mizuki N, Oguma K, Kaneko F. Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades-Behçet's disease susceptibility: An involvement of Th1 immunoreactivity against *Streptococcus Sanguinis* antigen. *J Invest Dermatol* 2006;126:1444-47.
 - Sallakci N, Bacanli A, Coskun M, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. CTLA-4 gene 49 A/G polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:546-50.
 - Nam EJ, Han SW, Kim SU, Cho JH, Sa KH, Lee WK, Park JY, Kang YM. Association of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms With Behçet's Disease in a Korean Population. *Human Immunol.* 2005;66:1068-73.
 - Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, Govoni M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E, Macchioni L. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's Disease. *J Rheumatol.* 2001;28:1283-7.
 - Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, Govoni M, Trotta F, Flippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E, Macchioni P. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002; 29:535-40.
 - Atagündüz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4 suppl 30):35-7.

- Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behcet's disease. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2003;192:149-55.
- Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
- Aksu K, Kabasakal Y, Sayiner A, et al. Prevalances of Hepatitis A, B, C and E viruses in Behçet's disease. *Rheumatology* 1999;38:1279-81.
- Narikawa S, Suzuki Y, Takahashi M, Furukawa A, Sakane T, Mizushima Y. *Streptococcus oralis* previously identified as uncommon '*Streptococcus sanguis*' in Behcet's disease. *Arch Oral Biol.* 1995;40:685-90.
- Yokota K, Hayashi S, Fujii N, Yoshikawa K, Kotake S, Isogai E, Ohno S, Araki Y, Oguma K. Antibody response to oral streptococci in Behcet's disease. *Microbiol Immunol.* 1992;36:815-22.
- Oshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda HTI. Close association of *Streptococcus sanguis* and Behcet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1991;95;1261-7.
- Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behcet disease: a case comparative study. *Dermatol Online J* 2005,1;11(3):3.
- Akmaz O, Erel A, Gürer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2000;39:121-5.
- Direskeneli H. Behçet Disease: Infectious aetiology, new autoantigens and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
- Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2003;21(Suppl 30):44-8.

- Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behçet's disease. *Infect Immun.* 1991;59:1434-41.
- Isogai E, Ohno S, Takehashi K. Close association of Streptococcus sanguis uncommon serotypes with Behçet's disease. *Bifidobact. Microflora.* 1990;9:27-41.
- Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol.* 1997;14:21-32.
- Doğanavşargil E, Keser E. Behçet hastalığı. *Türkiye klinikleri J int Med Sci* 2005; 1(43):80-91.
- Li B, Yang P, Zhou H, Zhang Z, Xie C, Lin X, Huang X, Kijlstra A. T-bet expression is upregulated in active Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1264-7.
- Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheumatism.* 2004;50:2291-5.
- Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, Kahan A, Ayed K, Chabbou A, Ben Hamida M, Hamza M. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1994;21:2301-6.
- Hasan A, Fortune F, Wilson A, Warr K, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Stanford MR, Sanderson J, Lehner T. Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1996;347:789-94.
- Lehner T. State of art in Behçet Disease, 8th International Conference on Behçet's disease, Reggio Emilia, 1998.
- Sayinalp N, Ozcebe OI, Ozdemir O, Haznedaroglu IC, Dundar S, Kirazli S. Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1996;23:321-22.

- Onder M, G Gurer MA. Behcet's Disease: An enigmatik vasculitis. *Clin Dermatol.* 1999;17:571-6.
- Chajek-Shaul T, Pisanty S, Knobler H, Matzner Y, Glick M, Ron N, Rosenman E, Brautbar C. HLA-B51 may serve as an immunogenetic marker for subgroup of patients with Behcet's syndrome. *Am J Med.*1987;83:666-72.
- Sensi A, Gavioli R, Spisani S, Balboni A, Melchiori L, Menicucci, A, Palumbo G, Traniello S, Baricordi OR. HLA B51 antigen associated with neutrophil hyperreactivity. *Dis Markers.* 1991;9:327-31.
- Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoglu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol.* 1996;35:424-9.
- Sakane T, Miura K. Research for basic and clinical aspects of Behçet's disease. *Jpn J Clin Med.* 1996;54(3):870-84.
- BA. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1997;24(1):128-32.
- Sayinalp N, Özcebe OI, Özdemir O, Haznedaroğlu IC, Dündar S, Kirazlı S. Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996;23(2):321-2.
- Wang R, Chuang CY, Chen CY. Anticardiolipin antibodies and interleukin-6 in cerebrospinal fluid and blood in Chinese patients with neuro Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:599-602.
- Ertenli İ, Kiraz S, Calgüneri M, et al. Synovial fluid cytokine levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(Suppl 24):37-41.
- Pay S, Erdem H, Serdar M, Dinç A, Şimşek I, Turan M. Comparison of Synovial MMP-1 and TIMP-1 Levels in Patients with Various Inflammatory Arthritides: Is There Any Difference Between Rheumatoid Arthritis, Behçet's Disease and Familial Mediterranean

- Fever? Clin Rheumatol. 2002;21:511-5.
- Pay S, Pekel A, Simsek I, et al. Expression of CXCR-1 and CXCR-2 chemokine receptors on neutrophils in inflammatory arthritides: Does persistent expression of CXCR2 contribute to the erosive changes? Clin Exp Rheumatol. 2004;22(4Suppl 34):98.
 - Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K, Isogai E. Immunology and functional genomics of Behcet's disease. Cell Mol Life Sci. 2003;60:1903-22.
 - Kiraz S, Ertenli I, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, Celik I, Calguneri M. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behcet's disease. Thromb Res. 2002;105:125-33.
 - Emmi L, Brugnolo F, Marchione T. Pathogenesis and therapy of Behcet's disease. Ann Ital Med Int. 1997;2(1):20-5.
 - Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behcet's disease: immunological aspects. Yonsei Med J. 1997;38(6):350-8.
 - Gürler A, Boyvat A, Behcet hastalığının immunopatogenezi. II. Ege Dermatoimmunoloji Sempozyum Kitabı. İzmir 1997:29-38.
 - Evereklioglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behcet Disease. Survey Of Ophthalmology. 2005;50(4):297-350.
 - Burrows NP, Zhao MH, Norris PG, Lockwood CM. ANCA associated with Behcet's disease. J Roy Soc Med.1996;89(1):47-8.
 - Suzuki Kurosowa M, Suzuki N. Behcet's disease. Clin. Exp Med. 2004;3:10-20.
 - Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kahlamanis PG. Behcet's diseases. Seminars and Arthritis and Rheumatism. 1998;27:197-217.
 - Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behcet's syndrome. Curr Opin Rheumatol.1999;

- 11:53-57.
- Kontogiannis V, Powel RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J.* 2000;76:629-37.
 - Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereal.* 2001;15:126-36.
 - Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's Disease. *Int J Dermatol.* 2003;42:346-51.
 - Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I. Behçet's disease. *Journal rheumatology* 2002;12:134-6.
 - International Study Group For Behcet's Disease. Evaluation of Diagnostic (classification) criteria in Behcet's Disease-towards internationally agreed criteria. *Br J Dermatol.* 1992;31:299-308.
 - Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003;37(2):92-99.
 - Koc Y, Gullu I, Akpek G et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992;19(3):402-10.
 - Kuzu MA, Özaslan C, Köksoy C, Gürler A, Tüzüner A. Vascular involvement in Behçet's disease: 8-year audit. *World J Surg.* 1994;18:948-53.
 - Ergun T, Gurbuz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behcet's disease. *Int J Dermatol* 1998;37(12):929-33.
 - International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
 - Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150(6):488-98.

- Shenoy R. Conjunctival ulcer: mucocutaneous or ocular manifestation of Behçet's disease? A case report. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12:435-6.
- Gur A, Sarac A.J, Burkan Y.K, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behçet's disease: Relationship between arthritis and these factors. *Clin Rheumatol.* 2006;25:524-31.
- Lee SK, Lee J Behçet's disease: a rheumatological perspective. *Yonsei Med J.* 1997;38 (6):395-400.
- Çalgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Erman M, Karaaslan Y, Çelik I. Characteristics of peripheral arthritis in Behçet's disease. *N Z Med J.* 1997;110:80-1.
- Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Taşçı B. The Neuro-Behçet Study Group: Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's Disease: Evaluation 200 patients. *Brain.* 1999;122:2183-94.
- Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat İ, Dilek M, Odabaş AM, Özen S. Renal Behçet's disease: A Cumulative Analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31:317-37.
- 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, 393-99.
- Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Sohnchen R, Weber H, Gollnick HP, Holzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and Europa. *Yonsei Med J.* 1997;38:411-22.
- Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol.* 1997;36:234-8.
- Baltacı S, Gogus C, Karamürsel T, Tulunay O : Invasive bladder carcinoma in a patient

- with Behçet's disease. *Int J Urology* 2003;10:669-71.
- Lee S. Diagnostic criteria of Behçet's disease; Problems and suggestions. *Yonsei Med J* 1997;38(6):365-9.
 - 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;201:37-9.
 - Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereal*. 2001;15:126-36.
 - Ghate J.V, Jorizzo J.L. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(1):1-18.
 - Mizushima Y. Recent research into Behçet's disease. *Int J Tiss Reac*. 1988;10:59-65.
 - O'duffy JD. Suggested criteria for diagnosis of Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1974;32:18.
 - Dilşen N, Koniçe M, Aral O : Our diagnostic criteria for Behçet's disease. *Proceedings of the third Mediterranean Congress of Rheumatology*. 1986:11-5.
 - Lin P, Liang G. Behçet's disease ;recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol*.2006;12:282-6.
 - Alpsyoy E, Behçet's disease:Treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:532-9.
 - Ben-Cherit E, Lewy M. Colchicine:1998 update. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;28:48-59.
 - Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease:A Double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol*. 2002;29:267-9.
 - Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of of the

- mucocutaneous lesions of the behcet's syndrome. A Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.*1998;128:443-50.
- Bang D. Treatment of Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 1997; 38:401-10.
 - Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:60-76.
 - Akkus S. Fibromyalji.In: Göksoy T, editör. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul: YÜCE reklam/yayim/dagıtım. 2002;777-89.
 - Bennet RM: The fibromyalgia syndrome. *Textbook of Rheumatology.* 5th edition (Ed. Kelley WN, Haris ED, Ruddy S, Sledge CB)'da. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997:511-9.
 - Bradley LA, Alarcon GS. *Fibromyalgia: Arthritis and Allied Conditions.* Ed by Kopman WJ. 13th edition. Vol 1 Lea-Febriger, Philadelphia 1997;1619-39.
 - Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arth Rheum* 1995;38(1):19-28.
 - Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell I J:Aspects of fibromyalgia in the general population sex, pain, threshold and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol* 1995;22:151-6.
 - Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, and Freigenbaum SL Primary fibromyalgia (fibrositis):Clinical study of 50 patients with matched normal controls *Semin Arthritis Rheum.* 1981;11:151-71.
 - Gür A. Fibromiyaljide etyopatogenez. *Türk Fiz tıp ve Rehab derg* 2008;54(1):4-11.
 - Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol* 1995;22:2313-8.

- Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: light microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol* 1986;15:1-6.
- Bennet RM, Clark SR, Godberg L, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis: A controlled study of respiratory gas exchange and xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 1989;32:454-60.
- Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol* 1993;22:124-30.
- Akkoç Y. Fibromiyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. 4. RASD Geleneksel sempozyumu özet kitabı. Elazığ. 2001.
- Leventhal L.J, Naides S.J, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis and rheumatism*. 1991;34:10;19.
- Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1993;20:1557-60.
- Gur A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Denli A, Sarac J, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:358-61.
- Cote K, Moldofsky H. Sleep daytime symptoms and cognitive performance in Fibromyalgia. *J. Rheumatol*. 1998.24:10;2014-23.
- Roizenblatt S, Tufik S, Goldenberg J. Juvenile Fibromiyalgiya: Clinical and polysomnographic aspects. *J Rheumatol*. 1997;24:579-85.
- Mountz JM, Bradley LA, Alarcon GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci*. 1998;315(6):385-9.
- Gür A, Karakoç M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:753-60.

- Bagge E, Bengtsson B, Carlsson E, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998;25:145-8.
- Crafford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1993;20:469-74.
- Gur A, Çevik R, Nas K, Coplan R, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depression on these hormones. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:232-38.
- Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burchardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1113-16.
- Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol*.1997;24:555-9.
- Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1986;29:655-9
- Goldenberg DL. Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989;15:61-71.
- Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu ZN. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol*. 1998;18:87-123.
- Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, Neumann L, Lunenfeld E, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol*. 1993;20:2112-5.
- Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC. Plasma tryptophan and other aminoacids in primary

- fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol.* 1992;19:90-4.
- Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC, et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol.* 1999;26:2675-80.
 - Bağış S., Tamer L., Şahin G., Biçer A., Karabiber M., Erdoğan C.; Fibromiyaljili hastalarda eser element düzeyleri. *Türk Fiz Tıp ve Rehab derg.* 2003;3(1):19-22.
 - Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sammer A: Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70:60-3.
 - Yunus MB, Rawlings KK, Khan MA, Green JR: Genetic studies of multicase families with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1995;38:247.
 - Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1992;35:678-81.
 - Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:38-50.
 - Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum.* 1997;40:446-52.
 - Granges G, Littlejohn G. Prevalence of myofascial pain syndrome in fibromyalgia syndrome and regional pain syndrome. A comparative study. *J Musculoskel Pain.* 1993;1:19-35.
 - Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatol.* 1992;19:846-50.
 - Bennett RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin North Am*

1993;19:45-59.

- Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE, Alarcon GS. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Med Sci.* 1998;315:405- 12.
- Wolf F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classifications of fibromyalgia: A report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
- Nicassio PM, Moxham EG, Schuman CE, Gevirtz RN. The Contribution of pain, reported sleep quality and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain* 2002;100:271-9.
- Fan PT, Blanton ME. Clinical features and diagnosis of fibromyalgia. *J Musculoskeletal Med.* 1992;4:24-42.
- Waylonis GW, Heck W: Fibromyalgia syndrome: New associations, *Am J Phys Med Rehabil.* 1992;71:343-8.
- Waylonis GW, Ronan PG, Gordon C. A profile of fibromyalgia in occupational environments, *Am J Phys Med Rehabil.* 1994;73:112-5.
- Gracely RH. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:593-606.
- Clauw D. Fibromyalgia:update on mechanism and management. *J Clin Rheumatol* 2007;13:102-9.
- Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia:effect of stimulus type and mode of presentation. *Pain.* 2003;105:403-13.
- Harden RN, Revivo GR, Song S, Nampiaparampil D, Golden G, Kirincic M, et al. A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. *Pain Med.* 2007;8:147-56.

- McCain GA: A cost effective approach to the diagnosis and treatment of fibromiyalgiya. Rheum Dis Clin North Am. 1996;22(2):323-49.
- Göksoy T. Fibromiyalji tedavisinde güncel yaklaşımlar. Romatizma 2006;21(1):361-70.
- Crette J, Bell MJ, Reynolds WJ, et al. Comparison of amitriptyline cyclobenzaprine and placebo in the treatment of fibromiyalgiya. A randomised double-blind clinical trial. Arthritis Rheum. 1994;37:32-40.
- Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double blind placebo controlled trial of fluoksetine in fibromiyalgiya. Scand J Rheumatol. 1994;23(5):255-9.
- Goldenberg DL, Mayskiy M, Mossey C, et al. A Randomized double-blind crossover trial of fluoksetine and amitriptilin in the treatment of fibromiyalgiya. Arth Rheum 1996;39(11) :1852-9.
- Şendur ÖF: Ağrılı kas sendromları. Oğuz H (ed):Tıbbi Rehabilitasyon. 2004;1221-38.
- Kennedy MJ, Godenberg DL, Felson DT, A prospective long-term study of fibromiyalgiya. Arthritis Rheum. 1994;37:213.
- Hisli N:Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliği, güvenilirliği. Psikoloji Dergisi 1989;7;3-13.
- Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. J Cogn Psychother Int Q 1998;12:163-72.
- Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerliği ve güvenilirliği. Turk Psikiyatri Derg 1996;7:107-15.
- Barlett SJ, Bingham CO, Maricic MJ, İversen MD, Ruffing V. Romatizmal hastalıklarda klinik tedavi. 3 basım (çeviri:Diñç A. RAED yayınları). Bölüm 10. işlevsel yetenek, sağlık durumu ve yaşam kalitesi. 2007:59-65.

- Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G ve ark. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12:102-6.
- WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-Bref quality of life assessment. The WHOQOL Group. Psychol Med. 1998 May;28(3):551-8.
- Eser E, Fidaner H, Fidaner C, Yalçın Eser S, Elbi H, Göker E. WHOQOL-100 ve WHOQOL-Bref'in psikometrik özellikleri. 3P(psikiatri psikoloji psikofarmakoloji) dergisi, 1999, 7(ek2):23-40.
- Uguz F, Dursun R, Kaya N, Cilli AS. Behçet hastalarında ruhsal belirtiler ve yaşam kalitesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2006;7:133-9.
- Lee SS, Yoon HJ, Chanq HK, Park KS. Fibromyalgia in Behçet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. Clin Exp Rheumatol. 2005 ;23(4 Suppl 38):15-9.
- Yavuz S, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazıcı H. Fibromyalgia in Behçet's syndrome. J Rheumatol. 1998 Nov;25(11):2219-20.
- Al-Izzi MK, Jabber AS. Fibromyalgia in Iraqi patients with Behçet's disease. J Med Liban. 2004 Apr-Jun;52(2):86-90.
- Calikoglu E, Onder M, Cosar B, Candansayar S. Depression, anxiety levels and general psychological profile in Behçet's disease. Dermatology 2001; 203:238-40.
- Karlidag R, Unal S, Evereklioglu C, Sipahi B, Er H, Yologlu S. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behçet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17:670-5.
- Aslan SH, Soylu MB, Alparlan ZN, Ünal M. Behçet hastalığında psikososyal etkenler ve ruhsal bulgular. Turk Psikiyatri Dergisi 1996;7:215-21.

- Koptagel-Ilal G, Tuncer O, Enbiyaoglu G, Bayramoglu Z. A psychosomatic investigation of Behcet's disease. *Psychother Psychosom* 1983;40:263-71.
- Eren I, Sahin M, Tunc SE, Cure E, Civi II. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with Behçet's disease. *Neurol Psychiatr Brain Res* 2006;13:169-74.
- Taner E, Burhanoglu S, Coşar B, Önder M. Behçet hastalığı olan hastalarda anksiyete ve depresyonun psöriasis hastalarıyla karşılaştırılması. *Türkiye'de Psikiyatri*. 2006;8(1):27-9.
- Yunus MB, Masi AT, Aldag J.C. ; A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: Clinical features and association with other functional syndromes. *J.Rheumatol* 1989 16(Suppl 19) 62-71.
- Goldenberg DL; Fibromyalgia syndrome: An emerging but controversial condition. *Jama*.1987.257: 2782-7.
- Wolf F, Hawley DJ, Cathey MA, et-al.; Fibrositis: symptom frequency and criteria for diagnosis. 1985. *J. Rheumatol*. 12:1159-63.
- Goldenberg DL. Soft Tissue, Fibromyalgia. In *Rheumatology*. Eds: Klippel JH and Dieppe. London 1994; PA 5:16.2.
- Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behcet's disease: relationship between arthritis and these factors. *Clin Rheumatol* 2006;25:524-531.
- Bodur H, Borman P, Ozdemir Y, Atan C, Kural G. Quality of life and life satisfaction in patients with Behcet's disease: relationship with disease activity. *Clin Rheumatol* 2006;25:329-33.
- Moldofsky H. Sleep and pain. *Clinical Review. Sleep Med Rev*. 2001.5;5:387-98.

- Healey ES, Kales A, Monroe LJ, Bixler EO, Chamberlin K, Soldatos CR. Onset of insomnia: role of life-stress events. *Psychosom Med* 1981;43(5):439–51.
- Theadom A, Cropley M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J of Psycho Res* 62 (2007) 145– 51.
- Beşiroğlu L, Uğuz F, Sağlam M, Yılmaz E, Ağargün MY, Aşkın R. Obsesif kompulsif bozuklukta yaşam kalitesi ile ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007;8:5-13.
- Carr AJ, Thompson PW, Kırwan JR. Quality of life Measures. *Br J Rheumatol* 1996;35:275-81.
- Swenson JR, Clinc JJ. Assessment of quality of life in patients with cardiac disease:the role of psychosomatic medicine. *Journal of Psychosomatic Research* 2000;48:405-15.
- Wenger NK. Quality of life:can it and should it be assessed in patients with heart failure?. *Cardiology* 1989;76:391-8.
- Ekwall A, Sivberg B, Hallberg IR. Dimensions of informal care and quality of life among elderly family caregivers. *Scand J Caring Sci.* 2004;18:239-48.
- Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri. *Romatizma.* 2005;20(1):55-63.
- Tanrıverdi N, Taskintuna I, Duru C, Ozdal P, Ortac S, Fırat E. Health-related quality of life in Behcet patients with ocular involvement. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:85-92.
- Mumcu G, Inanc N, Ergun T, İkiz K, Gunes M, Islek U, Yavuz S, Sur H, Atalay T, Direskeneli H. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behcet's disease. *Oral Dis* 2006;12:145-151. Erratum in: *Oral Dis.* 2006;12:356.
- Behçet hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. Selda Çelik, İzzet fresco. İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fak. Romatoloji yan dal uzmanlık tezi.

- Demiral Y, Ergör G, Ünal B et al. Normative data and discriminative properties of short form 36 (SF-36) in Turkish urban population. BMC public Health.2006,9;6:247.
- Jorngarden A, Wettergen L,von Essen L. Measuring health-related quality of life in adolescents and young adults:Swedish normative data for the SF-36 and the hads, and the influence of age, gender and method of administration. Health Qual Life Outcomes. 2006 1;4:1.

13. ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Van'da doğdu. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1998 yılında mezun oldu. 2004 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim dalında asistanlık eğitimine başladı. Evli ve bir çocuk babası olup İngilizce bilmektedir.

14. TEZ ONAY SAYFASI




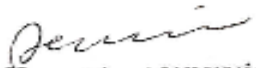
T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
BİLİM ETİK KURULU
KLİNİK VE LABORATUAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

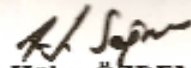



Toplantı Tarihi : 23.01.2008
Toplantı Yeri : Genel Cerrahi A.D.Seminer Odası
Toplantı Sayısı : 2008/02
Karar Sayısı : 2008/01


Etik Kurulumuz, aşağıda belirtilen üyelerin katılımı ile 22.01.2008 tarihinde yapmış olduğu toplantıda, Fizik Tedavi ve Rehab. Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Murat TOPRAK'ın "Behçet Hastalarında Fibromiyalji Sıklığı, Anksiyete, Depresyon, Uyku Yaşam Kalitesi" isimli çalışma dosyası ekleri ile incelenmiştir. Araştırmacıların YYÜ Bilim Etik Kurulu Yönergesinde belirtilen hususları yerine getirdikleri belirlenmiş olup, çalışmalarını ile ilgili tüm sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere, adı geçen çalışmanın yapılmasında uluslar arası çevresel bilim etiği açısından herhangi bir sakınca bulunmadığına, katılan üyelerin oy birliği ile kabulüne karar verilmiştir.


Prof.Dr.Hüseyin ÇAKSEN
Başkan


Prof.Dr.Hayrettin AKDENİZ
Başkan Yardımcısı


Prof.Dr.Hülya ÖZDEMİR



Doç.Dr.İsmail KATI
(katılmadı)


Prof.Dr.Hasan YILMAZ


Doç.Dr.Çetin KOTAN


Doç.Dr. İrfan BAYRAM


Doç.Dr.Tevfik NOYAN
(katılmadı)


Yrd.Doç.Dr.Mustafa TUNCER


Yrd.Doç.Dr. Sükran SEVİMLİ