

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. Ahmet ÖZKAĞNICI

BEHÇET HASTALIĞINDA OKÜLER TUTULUM
VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Rezzan NUHVEREN

UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Banu BOZKURT

KONYA
2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Behçet Hastalığı	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	4
2.1.3.1. Genetik ve HLA Tiplemesi	5
2.1.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar	7
2.1.3.3. Heat Shock Protein (Isı Şoku Proteini)	8
2.1.3.4. Alfa-Beta Kristalin	8
2.1.3.5. Self Antijenler	9
2.1.3.6. Hücresel İmmünite	9
2.1.3.7. Humoral İmmünite	10
2.1.3.8. Otoantikorlar	11
2.1.3.9. Nötrofiller ve Monositler	12
2.1.3.10. Kompleman Sistemi	12
2.1.3.11. Nitrik Oksit	12
2.1.3.12. Oksidatif Stres, Antioksidatif Savunma ve Eser Elementler	13
2.1.3.13. Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem	14

2.1.3.14.	Hiperhomosisteinemi	15
2.1.4.	Tanı Kriterleri	16
2.1.5.	Histopatoloji	18
2.1.6.	Klinik Bulgular	19
2.1.6.1.	Oral Aftlar	19
2.1.6.2.	Genital Ülserler	20
2.1.6.3.	Deri Bulguları	20
2.1.6.4.	Göz Tutulumu	21
2.1.6.4.1.	Behçet Hastalığına Bağlı Üveitin Tedavisi	25
2.1.6.5.	Eklem Tutulumu	34
2.1.6.6.	Vasküler Lezyonlar	34
2.1.6.7.	Santral Sinir Sistemi Bulguları	35
2.1.6.8.	Gastrointestinal Tutulum	36
2.1.6.9.	Pulmoner Tutulum	36
2.1.6.10.	Böbrek Tutulumu	37
2.1.6.11.	Epididimit	37
2.1.6.12.	Kardiyak Tutulumu	37
2.1.7.	Juvenil Behçet Hastalığı	37
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.	Demografik ve Klinik Bulguların Belirlenmesi	39
3.2.	Kan Örneklerinin Alınması ve Kimyasal İnceleme	40
3.3.	Genetik Analiz	41
3.4.	İstatistiksel Analiz	41
4.	BULGULAR	43
4.1	Demografik ve Klinik Bulgular	43

4.2.	Biyokimyasal İnceleme	46
4.3.	Genetik Analiz	51
5.	TARTIŞMA	56
6.	ÖZET	68
7.	SUMMARY	70
8.	KAYNAKLAR	72
9.	TEŞEKKÜR	92
10.	EKLER	93

KISALTMALAR

ADA:	Adenozin Deaminaz
AECA:	Antiendotelyal Hücre Antikoru
AFA:	Antifosfolipid Antikor
ANA:	Antinükleer Antikor
ANCA:	Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
ANOVA:	Tek Yönlü Varyans Analizi
CBS:	Sistasyonin Beta-Sentetaz
CRP:	C Reaktif Protein
DVT:	Derin Ven Trombozu
EDTA:	Etilendiamid Tetraasetat
eNOS:	Endotel Nitrik Oksit Sentetaz
ENOS:	Endotel Nitrik Oksit Sentetaz
ET-1:	Endotelin-1
GIS:	Gastrointestinal Sistem
GİB:	Göz İçi Basıncı
GK:	Görme Keskinliği
GM-CSF:	Granülosit Monosit Koloni Stimüle Eden Faktör
H₂O₂:	Hidrojen Peroksit
HHV:	Human Herpes Virus
HLA:	Human Lökosit Antijen
HPLC:	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
HSP:	Heat Shock Protein
HSV:	Herpes Simplex Virüs
ICAM-1:	İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
IgG:	İmmünglobulin G

IL:	İnterlökin
INF-γ:	İnterferon-Gama
İVTA:	İntravitreal Triamsinolon Asetonid
KCFT:	Karaciğer Fonksiyon Testi
KIR:	Killer İnhibitor Reseptör
KMÖ:	Kistoid Maküler Ödem
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LFA-1:	Lenfosit Bağımlı Antijen-1
MEFV:	Ailesel Akdeniz Ateşi Geni
MHC:	Major Histokompatibilite Kompleksi
MICA:	Major Histokompatibilite Kompleks Class 1 Zinciri İle ilişkili Gen A
MS:	Methionin Sentetaz
MTHFR:	Metiltetrahidrofolat Redüktaz
NO:	Nitrik Oksit
OH:	Hidroksil Radikali
PAP:	Plazmin/ α 2- Antiplazmin Kompleksi
PCR:	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PMNL:	Polimorfonükleer Lökosit
RAS:	Rekürren Aftöz Stomatit
SOD:	Süperoksit Dismutaz
SPSS:	Statistical Package For Social Science
Th1:	T Helper 1
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
vWF:	Von Willebrand Faktör

TABLULAR

Tablo 1. Demografik bulgular	43
Tablo 2. Üveit tiplerine göre lateralite dağılımı	44
Tablo 3. Üveit tiplerine göre görme keskinliklerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4. Behçet hastalığının göz komplikasyonları	46
Tablo 5. Oküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarının serum homosistein ve haptoglobulin düzeyleri	48
Tablo 6. Üveit tiplerine göre antitrombin 3, homosistein, haptoglobulin düzeyleri	49
Tablo 7. Oküler tutulumu olan hastalarda retinal ven tıkanıklığı ve vaskülit varlığına göre antitrombin 3, homosistein ve haptoglobulin düzeylerinin karşılaştırılması	51
Tablo 8. Oküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarında faktör 5 (G1691A), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) mutasyon oranları	52
Tablo 9. Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında retinal ven tıkanıklığı varlığına göre Faktör 5 (G1691A), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) mutasyon oranları	53
Tablo 10. Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında vaskülit varlığına göre Faktör 5 (G1691A), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) mutasyon oranları	54
Tablo 11. Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında görme keskinliklerine göre Faktör 5 (G1691A) , MTHFR (C677T) ve MTHFR (A1298C) mutasyon oranları	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Homosistein 15µmol/L	41
Şekil 2. Homosistein ile Görme Keskinliği Arasındaki İlişki	47
Şekil 3. Haptoglobulin ile Görme Keskinliği Arasındaki İlişki	48
Şekil 4. Antitrombin 3 ile Görme Keskinliği Arasındaki İlişki	50

1.GİRİŞ

Behçet Hastalığı, ağız içi ve cinsel bölgede yaralar, gözde üveit, deri lezyonları ile seyreden, ayrıca orta ve büyük eklemler ve damarlar başta olmak üzere vücuttaki tüm organ ve dokuları tutabilen, inflamatuvar bir hastalıktır. İlk kez 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Dr. Hulusi Behçet tarafından bildirilen hastalık başta Türkiye, İran, Japonya, Kore ve Çin olmak üzere dünyanın her yerinde görülmektedir. Hastalığın genellikle erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilse de, bazı çalışmalarda erkek/kadın oranının eşit olduğu gösterilmiştir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 25-35 yaşları olup nadiren çocukluk çağı ve 50 yaş üzerinde de görülmektedir. Göz tutulumu Behçet hastalığının ilk bulgularının ortaya çıkmasından yaklaşık 2-3 yıl sonra görülebilmekte, ön ve arka uveayı ayrı ayrı veya aynı anda tutabilmekte ve körlüğe yol açabilmektedir.

Behçet hastalığının henüz belirlenmiş bir nedeni yoktur. Ancak hastalığı tetikleyen çevresel etkenlerin yanısıra infeksiyöz ajanlar, bakteri veya virüsler ve genetik yatkınlık üzerinde durulmaktadır. Behçet hastalığında tüm organ sistemlerindeki ortak histopatolojik lezyon, tıkaçıcı vaskülitir ve lenfomononükleer hücrelerin damar çevresine birikimi, endotel hücrelerinin şişmesi veya çoğalması sonucu küçük damarlarda kısmi tıkanıklık ve fibrinoid dejenerasyon ile karakterizedir.

Etyopatogenezi aydınlatmak için pek çok çalışma yapılmaktadır. Bazı çalışmalarda hiperhomosistinemi, Faktör V Leiden mutasyonu ve antitrombin 3 seviyesinde azalmanın Behçet hastalığındaki tromboza yol açan risk faktörleri arasında olduğu gösterilmiştir. Göz tutulumu olan Behçetli olgularda Faktör V Leiden, anlamlı derecede yüksek bulunmuş, en yüksek oran da retinada tıkaçıcı hastalığı olanlarda izlenmiştir. Homosistein konsantrasyonunu etkileyebilen metilentetrahidrofolat redüktaz enzimini (MTHFR) kodlayan gende görülebilen polimorfizmler de yine Behçet hastalarında normal popülasyondan daha yüksek olarak saptanmıştır. Haptoglobulin inflamasyon durumunda

kanda artan bir akut faz proteindir ve Behçet hastalığında da arttığı bir çalışmada gösterilmiştir.

Bu tez çalışmasında amacımız oküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarının demografik özelliklerini, serum homosistein, serum haptoglobulin ve plazma antitrombin 3 seviyelerini ve MTHFR ve faktör V Leiden mutasyonlarını karşılaştırmaktı. Ayrıca oküler Behçet grubunda bu parametrelerin üveit tipleri, retinal ven tıkanıklığı, vaskülit ve görme keskinliği ile olan ilişkileri de değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Tarihçe

Ağızda ve genital bölgede tekrarlayan aftlar ve hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize olan Behçet hastalığı, ilk kez 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (1). Ortalama 2450 yıl önce Hipokrat'ın Behçet hastalığına benzer klinik tabloları kendi yazılarında bildirdiği bilinmektedir. Hulusi Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan en gerçekçi örnekler; 1908'de Blüthe ile başlar, Planner ve Remenovskiy (1923), Shigeta (1924), Adamantiades (1931) ve Whitwell (1934) ile devam eder.

Hulusi Behçet 1924, 1930 ve 1936 yıllarında rekürren aftöz stomatit (RAS), genital ülser, eritema nodosum ve görme bozukluğu olan üç hasta görmüş ve bu bulguların rastantısal olmadığını, özgün bir hastalığa bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bu düşüncesini 1937'de "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi" ve "Dermatologische Wochenschrift" dergisinde yazmış, aynı yıl Paris Dermatoloji Derneği'nin toplantısında açıklamıştır (2, 3). Zamanla Behçet hastalığının üçlü semptom kompleksinden ibaret olmadığı ve vasküler, nörolojik, lökomotor, intestinal, ürogenital ve kardiyopulmoner semptomlarla karakterize bir vaskülit olduğu anlaşılmıştır (4, 5). Cenevre'de 1947 yılında yapılan Dermatoloji Kongresinde Morbus Behçet (Behçet hastalığı) adını alan hastalık Literatürde Adamantiadis- Behçet sendromu, Behçet'in multiple semptom kompleksi, Behçet'in rekürren hastalığı, Behçet sendromu gibi isimlerle de anılmaktadır (6, 4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı en sık tarihi İpek Yolu boyunca dağılım gösteren, Akdeniz'den Uzak Doğu'ya kadar uzanan geniş bir coğrafyada görülmektedir. Bu coğrafi dağılımında

HLA-B51 gibi genetik faktörlerin ve/veya çevresel faktörlerin etkili olabileceği ileri sürülmektedir (7, 8).

Behçet hastalığı Akdeniz, Orta Doğu (İran, Türkiye) ve Uzak Doğu (Japonya, Çin, Kore) ülkelerinde oldukça sık görülürken Güney Avrupa ve Kuzey Afrika ülkelerinde (İtalya, Portekiz, Cezayir, Tunus, Fas) daha az sıklıkla görülmektedir (4). Japonya'da hastalığın sıklığı 13.5/100.000, İran'da 68/100.000, Çin'de 14/100.000, Almanya'da yaşayan Türklerde 20.7/100.000, Almanlarda 0.55/100.000, Amerika'da 0.12/100.000 olduğu bildirilmektedir (9-12). Yapılan prevalans çalışmalarında İstanbul'da 42/10.000, Ankara'da 11/10.000, Silivri'de 8/10.000, Fatsa ve Ordu'da 37/10.000, Havza ve Edirne'de 2/10.000 olarak saptanmıştır (13-17).

Hastalığın başlangıç yaşı 25-35 yaş olup nadiren çocukluk çağı ve 50 yaş üzerinde de bildirilmektedir (18, 19). Türk Behçet olgularında ortalama başlangıç yaşı 23.3 yıl iken, İran ve Japon olgu gruplarında ise sırasıyla 26.2 ve 35.7 yıl olarak bildirilmiştir (4).

Farklı ülkelerden yayınlanan serilerde hastalık cinsiyet dağılımının yerleşim bölgesine göre değişiklik gösterdiği ortaya çıkmıştır. Ortadoğu, Türkiye, İran ve Kuveyt'ten yayınlanan serilerde erkek hastalar sayıca daha fazla iken, Almanya, Japonya, Kore ve ABD'de kadın üstünlüğü göze çarpmaktadır (20). Son yıllarda Behçet hastalığı erkek ve kadınlarda benzer sıklıkta görülmektedir (20). Türkiye'de ise E/K oranı 1.78 olarak tespit edilmiştir (4).

2.1.3. Etyopatogenez

Behçet hastalığının etyopatogenezi henüz kesin olarak ortaya bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda genetik, çevresel faktörler, enfeksiyöz ajanlar ve immün sistemin, oksidatif sistem ve koagülasyon sistemi bozukluklarının hastalığın ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde etkili olduğu gösterilmiştir (4).

2.1.3.1. Genetik ve HLA Tiplemesi

Behçet hastalığının belirli toplumlarda daha sık görülmesi, sınıf I HLA antijen ile birlikteliği ve ailesel yatkınlığın olması patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Aile öyküsü Japon toplumunda %2.3, Türkiye ve Orta Doğu'da %8.34 oranında olduğu bildirilmiştir (4, 21-23). Gül ve ark. Behçet hastalığının kardeşlerde görülme oranı % 4.2 olarak saptamışlardır (23).

Major histokompatibilite kompleksi (MHC), 6. kromozomun kısa kolunda yer alır ve T hücrelerine antijen sunumunda görevli çok sayıda Human Lökosit Antijeninin kodlanmasından sorumludur (24). HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 alellerinden oluşmaktadır ve Behçet hastalığı ile ilişkili olan alel HLA-B51 ya da HLA-B51'in major alt tipi olan HLA-B5101 alelidir (25). HLA-B5101 kuramsal olarak Behçetogenik hastalığı indükleyen alel olarak kabul edilmekte ve farklı etnik kökenli hastalarda yapılan genetik çalışmalar HLA-B51'in Behçet hastalığı patogenezinde doğrudan rol aldığını desteklemektedir (4, 26). HLA-B5108, HLA-B5109 haplotiplerinde etkileri tam net olmasa da Behçet hastalığına yatkınlık oluşturan genler olarak kabul edilmektedir. HLA-DR1 ve HLA-DQw1 pozitif kişilerde ise Behçet hastalığına karşı direnç olduğu düşünülmektedir (27, 28).

İlk kez Japonya'dan Ohno, histokompatibilite antijeni sınıf I HLA-B5 ile Behçet hastalığı arasındaki genetik ilişkiyi bildirmiş ve HLA-B5'in Behçet hastalığı'na neden olma rölatif riskinin 5 kat olduğunu belirtmiştir (4, 25). Yapılan bir başka çalışmada Behçet hastalığında HLA-B51 sıklığı %19.1, göz tutulumu olanlarda %68.6 olup hastalık riskini 9.2 kat artırdığı belirlenmiştir (29). HLA-B5 doku uyum antijenini taşıyan olgularda Behçet hastalığına yakalanma yönünden rölatif risk Japonya'da 6-7.9, Türkiye'de 13.3, İsrail'de 18.2, İtalya'da 16.3, İspanya'da ise 3.8 olarak bildirilmiştir (4, 5, 25, 19).

Nishiyama ve ark. ailesel Behçet hastalığı olan olgularda %53.1 oranında HLA-B51 saptamışlardır (30). Göz tutulumlu olgularda bu oran %64 iken, göz tutulumu olmayan olgularda ise %14.3 bulunmuştur. Kaya ve ark.'nın yaptığı çalışmada göz tutulumlu olgularda HLA-A29'un arttığı, HLA-Bw6'nın ise azaldığı saptanmıştır (31). HLA-B51 genotipi Behçet hastalarında sağlıklı populasyona göre daha sıktır. Arka üveit ve/veya nörolojik tutulumu olan hastalarda da daha sık görülmesi HLA-B51 genotipinin hem hastalığın oluşmasında hem de şiddetinde rol oynadığını desteklemektedir (1, 4).

Behçet hastalığının patogenezinde rol oynadığı düşünülen HLA-B51, MICA (Major Histokompatibilite Kompleks (MHC) sınıf I molekülleri ile ilişkili A geni), TNF (tümör Nekrozis Faktör) gibi genler major histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinde ve IL-1, faktör V, ICAM-1 (İntrasellüler Adezyon Molekülü), KIR (Killer inhibitör reseptör), ENOS (Endotel nitrik oksit sentetaz), MEFV (Ailesel Akdeniz ateşi geni) gibi genler ise MHC bölgesi dışında yer almaktadır (32).

Tümör nekrozis faktör (TNF)- α çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rolü gösterilmiş olan önemli bir proinflamatuvar sitokindir. HLA ve geni kompleksinin sınıf III bölgesinde yer almaktadır (24). Orta Doğulu hastalarda Behçet hastalığı ile TNF promotor polimorfizmi arasında ilişki bildirilmiştir (24, 33, 34). Promotor bölgede bulunan 2 olası alel TNFB1 ve TNFB2'dir. TNFB2'nin, TNFB1'e göre daha çok TNF yapımına yol açtığı gösterilmiştir. Bununla birlikte TNFB2 aleli HLA-B51 ile bağlantıdadır (24, 34).

Mukozal immünitede önemli olan MIC (MHC sınıf I zincirine bağlı) gen ailesi ilk kez 1994 yılında tanımlanmıştır ve HLA-B51 aleli ile TNF- α geninin arasında lokalizedir (1, 4, 24). MICA molekülleri bakteriyel peptidleri, γ - δ -T hücrelerine sunabilme özelliklerine sahiptirler (24, 34). Yapılan çalışmalarda MICA 6 ve MICA 9 alellerinin Behçet hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir (35, 36). Ancak değişik etnik gruplarda yapılan

çalışmalarda MICA geninin HLA-B51 ile kuvvetli bir bağlantı dengesizliği gösterdiği saptanmıştır (37).

2.1.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar

Etyolojide *Streptococcus spp.* mikobakteriler, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, Herpes Simplex Virüs (HSV), Human Herpes Virus (HHV)-6, parvovirus B19 ve hepatit A, B, C ve E virüslerinin rol oynadığı düşünülmektedir (1, 4). İnfeksiyöz ajanların Behçet hastalığının patogenezinde rol aldığı histopatolojik ve istatistiksel olarak gösterilmesine rağmen bu enfeksiyöz ajanlardan hiçbiri Behçet hastalığı nedeni olarak izole edilmemiş ve kanıtlanmamıştır (1).

a. Virüsler

Behçet hastalarının periferik mononükleer hücrelerinde HSV-1 DNA'sının normal popülasyona göre anlamlı derecede artış gösterdiği tespit edilmiştir (4). Genital ve intestinal ülserlerde de HSV DNA'sı gösterilmiştir (38). HSV inoküle edilen farelerde genital ülserler, deri ve göz lezyonları gibi Behçet hastalığı benzeri bulgular bildirilmiştir (39). Aktif dönem Behçet hastalarında anti-HSV-1 Ig G tipi antikorlar ve HSV-1 antijeni ile oluşan dolaşan immün komplekslerin yüksek oranda bulunduğu rapor edilmiştir (1, 4, 40). Bilim adamları Behçet hastalığında HSV'nin rolünü virüsün direkt etkisinden çok T hücre immün regülasyonuna olan etkisiyle açıklamaktadır (5).

b. Streptokok Türleri

Streptokokal antijenlerin intradermal enjeksiyonu sonrası hipersensitivite reaksiyonunun görülmesi, Behçet hastalarının oral floralarında nadir görülen streptokok suşlarının baskınlığı ve penisilin-kolşisin kombinasyon tedavisi ile artiküler ve mukokutanöz semptomlarda düzelme olması, oral mikrobiyal floranın patogenezinde rolü olduğunu destekleyen bulgulardır (41- 43). *S.sanguis* ve beta-hemolitik streptokoklara ek olarak *S.faecalis* ve *S.salivarius*' unda etyolojide rol aldığı düşünülmektedir. Bu dört farklı

grup streptokoktan hazırlanan preparatla yapılan deri testinde Behçet hastalarında 48. saatte şiddetli pozitiflik saptanması ve test sonrası kısa dönemde oküler, mukokütanöz ve artritik semptomlarda artış olması da bu görüşü desteklemektedir (44).

Mononükleer hücreler ve T lenfositlerin, streptokoklar ile in vitro stimülasyonu sonucu IL-1, IL-6, IL-8, interferon-gamma (INF- γ), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılandığı ve bu antijenlerin nötrofil aktivasyonu sonucu hastalık alevlenmesine yol açabilecekleri düşünülmektedir (45, 46). Streptokoklar dışında *stafilokokkus aureus* ve *E. coli*'nin de Behçet hastalarının lenfositlerinden artmış miktarda IL-6 ve IFN- γ salgınlamına neden olduğu gösterilmiştir (42, 47).

2.1.3.3. Heat Shock Protein (Isı Şoku Proteini)

Stres ya da ısı şoku proteinleri (heat shock protein=HSP), mikroorganizmalarda ve hayvan dokularında bulunan immün reaktif proteinlerdir. Tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunur ve enfeksiyon, travma, ısı gibi çevresel faktörler tarafından indüklenebilen stresle ilişkilidir. Behçet hastalığı etyopatogenezinde üzerinde durulan dört farklı tip streptokokun da HSP (65 kd) içerdiği gösterilmiştir. İnsan mitokondrial HSP (60 kd) ve streptokokal HSP (65 kd) arasında büyük bir yapısal benzerlik ve buna bağlı antijenik çapraz reaksiyon vardır. Bu bulgu Behçet hastalarında başlangıçta streptokokal HSP (65)'e karşı gelişen immün yanıtın zaman içinde kendi HSP (60)'sine yönelebileceğini ve otoimmün mekanizmayı başlatarak Behçet hastalığındaki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir. Aktif Behçet hastalarında vitreus, serebrospinal sıvı ve bronkoalveolar lavajda HSP artmış olarak tespit edilmiştir (1).

2.1.3.4. Alfa-Beta Kristalin

Alfa-beta kristalin omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokulardan salgılanan küçük bir stres proteinidir. Nöro behçetli hastalarda parankimal

tutulunun göstergesi olarak serumda ve serebrospinal sıvıda bu proteine karşı IgG tipi antikorların arttığı ileri sürülmüştür (48).

2.1.3.5. Self Antijenler

Retinal-S antijeni protein yapıda olup üveit ile ilgili en etkili otoantijendir. Behçet hastalığı ve benzeri bir çok üveitte Retinal-S antijenine karşı T hücre yanıtı vardır (1, 24, 42).

2.1.3.6. Hücresel İmmünite

Behçet hastalığında hem periferik kanda hem de doku örneklerinde T hücre aktivasyonu gözlenmektedir (43). HLA- B5'in antijeni sadece sitotoksik T hücrelerine sunabilmesi, γ - δ -T hücre sayısının artması, Th1 sitokinlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olması, T hücrelerinin çeşitli viral ve bakteriyel antijenlere aşırı duyarlı olması, paterji reaksiyonunun geç döneminde T hücresinden zengin infiltrasyon izlenmesi ve siklosporin-A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların Behçet hastalığı üveitinde etkili olması Behçet hastalığının patogeneğinde T lenfosit bağılı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir. Behçet hastalığında immunohistokimyasal incelemede başlıca CD4+ ve CD3+ T hücrelerinin dokuya infiltre olduğu gösterilmiştir (44, 49).

Behçet hastalarında proinflamatuvar mediyatörler olarak adlandırılan IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α ve IFN- γ 'yı üreten Th1 lenfositlerin arttığı bildirilmiştir (1, 4, 50). Ayrıca, Behçet hastalarında γ - δ -T lenfositlerinin oranının arttığı, CD25, CD69 ve CD29 gibi aktivasyon belirteçlerini eksprese ettikleri, IFN- γ , TNF- α ve IL-8 sitokin ve kemokinleri salgıladıkları ve hastaların mukokütanöz lezyonları ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (24). Aktif nöro behçetli hastalarda serebrospinal sıvıda da IL-6 düzeyi artmış bulunmaktadır (51). IL-6 ,CD8+ hücre proliferasyonuna, poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olmakta ve nötrofil hiperfonksiyonuna yol açabilmektedir. İn vitro ve in vivo kanıtlar aktif Behçet hastalarından alınan lenfositlerin kendiliğinden TNF- α , IL-6

ve IL-8 salgıladıklarını göstermiş ve nötrofil fonksiyonunu aktive ettiği bilinen bu proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerine uygun olarak aktif Behçet hastalarının serumlarında artmış olduğu bulunmuştur (1, 24).

IL-1, akut ve kronik inflamasyonda rol alan önemli bir sitokindir. IL-1 genleri 2. kromozomda yer almaktadır ve yapılan bir çalışmada, IL-1A-889C alleli, IL-1A-889/IL-1B+5887T ve IL-1 β +3953T haplotipi Behçet hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (53).

“Interselüler adhesyon molekülü 1” (ICAM-1) , lökosit, fibroblast, epitel ve endotel hücrelerinde bulunan ve enflamasyon anında damar endotelinde yer alan “lymphocyte function associated antigen-1” (LFA-1) ile bağlanarak lökositlerin enflamasyon bölgesine göçünü sağlayan bir moleküldür (53). Oküler Behçet hastalarında ICAM-1 ekspresyonunun arttığı gösterilmektedir (54).

Adenozin Deaminaz (ADA)

Adenozin deaminaz, pürin katabolizmasının sitoplazmik bir enzimidir ve lenfosit proliferasyon, maturasyon ve diferansiyasyonu için gerekli bir enzim olduğu belirtilmiştir. ADA enzim aktivitesinin Behçet hastalarında özellikle hastalığın şiddetinin arttığı dönemde arttığı bildirilmiştir. Bu bulgu da özellikle Th1 lenfositlerin Behçet hastalığının seyrine katıldığını desteklemektedir (1)

2.1.3.7. Humoral İmmünite

Behçet hastalarının % 44 - % 60'ında IgG, IgA, IgM tipinde immün kompleksler bulunmaktadır (55). Anti HSV antikoru ve streptokokal antijenlere karşı gelişen antikorlar dışında bu antikorların çoğu nonspesifiklerdir. Bazı olgularda lezyonlarda perivasküler immünglobulin ve kompleman depolanması saptanmaktadır (56).

Behçet hastalarında saptanan poliklonal B hücre aktivasyonu, supresör T hücre disfonksiyonu veya B hücre aktivasyonuna neden olan IL-6, IL-1 ve IL-10 gibi sitokinlerin aşırı miktarda salgılanması sonucu olabilir. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu oluşan

immün komplekslerin ise nötrofil hiperfonksiyonuna neden olarak doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmektedir (57-59, 55).

2.1.3.8. Otoantikolarlar

Primer vaskülitlerde üç önemli otoantikör üzerinde durulmaktadır. Bunlar anti fosfolipid antikolar (AFA), anti nötrofil sitoplazmik antikör (antineutrophil cytoplasmic antibody=ANCA)'lar ve antiendotel hücre antikör (antiendothelial cell antibody=AECA)'larıdır. Anti kardiyolipin antikör (anticardiolipin antibody=ACA)'larının IgM izotipinin akut enfeksiyonlarda, IgG izotipinin ise trombotik olaylarla ilişkili olduğu görülmüştür. Behçet hastalarında saptanan ACA IgM tipidir ve trombotik olaylarla korelasyon göstermemektedir (1, 60-62). Retinal vaskülit ve ACA arasında bağlantı varken, AFA ve vasküler komplikasyonlar arasında korelasyon yoktur (63).

Anti-nötrofil sitoplazmik antikör pozitifliği Behçet hastalarında son derece nadirdir. Ben Hmia ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, 46 Behçet hastasının tamamında p-ANCA ve c-ANCA'yı negatif olarak tespit etmişlerdir ve patogeneizde rol alamayacağını bildirmişlerdir (64).

AECA Behçet hastalarında %17-50 arasında pozitifdir. Ayrıca AECA bulunan hastalarda %80, AECA bulunmayanlarda %33 oranında aktif hastalık bulunmuştur. Ayrıca AECA ile birlikte endotelde ICAM-1 ve VCAM-1, lenfosit fonksiyon ilişkili antijen 1a, 1b ve E-selektin gibi hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonunda artış gösterilmiştir (65). Günümüze kadar Behçet hastalarında diğer tanımlanan otoantijene karşı antikolar; okside LDL (low density lipotrotein), tropomyozin, antilenfosit, immunglobulin benzeri reseptör antikolarıdır (44, 66).

Behçet hastalarında ayrıca anti nükleer antikör (antinuclear antibody=ANA) ve anti düz kas antikoları az oranda da olsa bulunabilmektedir ve bu bulguların poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (67, 68).

2.1.3.9. Nötrofiller ve Monositler

Behçet hastalığında aktif olan monositler, IL-1, IL-6, IL-8, TNF-a ve granülosit makrofaj koloni stimüle eden faktör (GM-CSF) gibi bazı proinflamatuvar sitokinleri üretirler. Bu sitokinler, özellikle IL-8, endotel hücreleri ile etkileşime girerek vasküler geçirgenliği artırır ve nötrofil kemotaksisine neden olarak hastalığın patogenezinde rol oynayabilir (1, 69).

Nötrofil yüzeyinde CD11/CD18 endotel adezyon moleküllerinin ve endotel yüzeyinde interselüler adezyon molekülü (ICAM-1)'nin yapımının artması ile nötrofillerin endotel adezyon özellikleri artmıştır. Behçetli olgularda endotel hücrelerinin IL-1, TNF- α ve lipopolisakkaritlerle uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil adezyonu, sağlıklı kişilere oranla daha fazladır (24, 42, 70).

Behçet hastalığında gösterilen immünolojik bozukluklardan biri de nötrofil hiperaktivasyonudur (1, 25, 8). Nötrofil hiperaktivitesinden Th1 kaynaklı IFN- γ , TNF- α , IL-8, IL-12, IL-17 ve IL-18 gibi sitokin ve kemokinlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (4).

2.1.3.10. Kompleman Sistemi

Behçet hastalığında dolaşımda C3, C4, C5, IgA ve haptoglobulin gibi proteinlerde artış görülebilir (1).

2.1.3.11. Nitrik Oksit

Behçet hastalığı tüm vasküler yapıları tutabilmesine rağmen venöz tutulum hastalığın en belirgin özelliğidir. Behçet hastalığındaki vasküler tutulum ve trombozun temelinde endotel hasarı ve endotel işlev bozuklukları bulunur (1, 4, 71, 72). Endotel hücre disfonksiyonu, vasküler geçirgenlikte artışa, lökosit migrasyonuna ve tromboza yol açmaktadır (69). Prostatiklin üretiminin bozukluğu, endotel kaynaklı von Willebrand

faktör, trombomodulin ve E-selektinin serum düzeylerinin yüksekliği ve fibrinolitik sistem anormallikleri, Behçet hastalığındaki endotel disfonksiyonunun başlıca kanıtlarıdır (4, 24).

NO (Nitrik Oksit), immünite ve inflamasyonun önemli bir medyatörüdür. Trombosit adezyonunun inhibisyonu ve endotelial vazorelaksasyon önemli fonksiyonlarıdır. Behçet hastalarının serum, eritrosit ve sinoviyal sıvılarında NO'nun arttığı bildirilmiştir (71). Üveitli Behçet hastalarında aköz humör sıvısında NO düzeyleri artmış olarak bildirilmiştir (73).

Homosistein, endotel hücrelerinden NO sentezini artırır, serbest oksijen radikalleri ile kemoatraktantların ekspresyonunu indükler ve IL-6, IL-8 ve TNF- α için güçlü bir indükleyicidir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), makrofajlar, nötrofiller, monositler ve vasküler endotelial hücreler tarafından üretilir. VEGF sistemik ve retinal vasküler endotel hücreleri üzerinde lokalize olan reseptörleri ile anjiogenez ve endotele bağlı vazodilatasyona yol açar ve NO üretimini kuvvetli olarak stimüle eder. Serum VEGF düzeyinin Behçet hastalarında arttığı ve bildirilen VEGF gen polimorfizmleri ile oküler hastalığın ilişkili olduğu bulunmuştur (1, 74).

Endotel nitrik oksit sentetaz (eNOS) geni'nde bugüne kadar yapılan çalışmalarda iki polimorfizm saptanmış ve İtalyan Behçet hastalarında Asp298 allelin Behçet hastalığı ile ilişkisi ortaya konmuştur (75).

2.1.3.12. Oksidatif Stres, Antioksidatif Savunma ve Eser Elementler

Behçet hastalarında aşırı süperoksit anyon (O_2^-) üretimi, ADA aktivitesinde artış, ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) indüklediği hidroksil radikal (OH) ve malondialdehit üretiminde artış gösterilmiştir (1). Bunun yanında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi endojen serbest radikalleri temizleyen enzimlerin Behçet hastalarında azaldığı bulunmuştur (1).

Behçet hastalığında eritrosit selenyum, plazma demir, manganez, çinko elementlerin serum düzeylerinde azalma, serum bakır, eritrosit çinko ve manganez düzeylerinde artma bildirilmiştir (76). Antioksidan vitaminlerden A, C, E ve β -karotenin Behçet hastalarında azalmış olduğu bildirilmiştir (77).

Behçet hastalarında PMNL hücre fonksiyonlarında, enzimatik aktivitede, (metiltransferaz, fosfolipaz A-2) kemotaksisde, fagositozda ve süperoksit salınımında normale göre artış saptanmaktadır (78). Mononükleer hücrelerde, T ve B lenfositlerde ise SOD düzeyi normale göre azalmış bulunmaktadır ve bu durum oksijen radikallerinin yeteri kadar ortadan kaldırılamamasına ve doku hasarının gelişimine neden olabilmektedir (78).

2.1.3.13. Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem

Behçet hastalığında venöz ve arteriyel tromboz ve artmış kompensatuar fibrinolizis görülmektedir. Koagülasyon yolağının aktivasyonunu gösteren faktörlerden trombin-antitrombin III kompleks (TAT) ve protrombin fragmant1+2'nin düzeylerinin yüksek saptanması, Behçet hastalarında intravasküler trombin yapımının arttığını göstermektedir (1). Behçet hastalarında plazmin/ α 2- antiplazmin (PAP) kompleksi gibi fibrinolitik sistem aktivasyonunu gösteren mediyatörlerin düzeyi de yüksek saptanmıştır (24).

Venöz tromboz ile ilişkili olan ve en sık görülen kalıtsal koagülasyon bozukluğu aktive protein C direncidir. Aktive protein C direncinin moleküler temelini koagülasyon faktör V genindeki tek nokta mutasyonu (G1691A) olduğu gösterilmiştir (79).

Faktör V geni 1. kromozom üzerinde yer almaktadır ve Faktör V Leiden mutasyonu pıhtılaşma sisteminin en sık görülen kalıtsal anomalisidir (24, 34). Faktör V Leiden mutasyonu idiyopatik sistemik venöz tromboz için bir risk faktörüdür ve göz tutulumu olan Behçetli olgularda ve özellikle retinada tıkaçıcı hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede sık olarak görülmektedir (80). Türkiye ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda derin ven trombozu geçirmiş Behçet hastalarının %37,5'inde bu mutasyonun

heterozigot olarak bulunduğu ve Faktör 5 Leiden mutasyonunun Behçet hastalığında ven trombozu riskini 6 kat artırdığı saptanmıştır (4, 79). Protrombin gen (G20210A) mutasyonları da artmış olarak bulunmuştur (81).

Behçet hastalığında fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış ve antitrombin III ve protein S düzeylerinde azalma ya da artış gösterilmiştir (1, 69). Bu bulgular özellikle oküler Behçet hastalığında endotelial hücre aktivasyonu ile jeneralize hiperkoagülasyon durumunu desteklemektedir (81, 82).

2.1.3.14. Hiperhomosisteinemi

Homosistein, methionin metabolizmasında bir ara üründür. Genetik veya kazanılmış hiperhomosisteinemi, toplumda en sık rastlanılan protrombotik anormalliklerden birisidir. Homosistein metabolizmasındaki enzimlerden veya vitaminlerden bir veya daha fazlasının eksikliği hiperhomosisteinemiye neden olur. Methionin sentetaz (MS), sistatyonin beta-sentetaz (CBS), metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve methionin sentetaz redüktaz genlerindeki mutasyonlar sonucunda ciddi hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri görülebilir. Hafif hiperhomosisteinemi ise, remetilasyonda görevli vitamin B12 ve folik asit, B6 yetmezlikleri ve metotreksat gibi bazı ilaçların kullanımına sekonder olarak gelişebilir (83).

Artmış plazma homosistein düzeyi, sitokin aktivasyonu, damar endotel hasarı, protrombotik durum, aterotrombogenez, tromboembolizm ve sistemik ve retinal vasküler oklüsif hastalık kaskatına neden olmaktadır. Son kanıtlar Homosisteinin Behçet hastalarının hiperkoagülabilite durumu ve trombotik komplikasyonlarda yeni bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (1, 84). Homosistein konsantrasyonunu etkileyen metiltetrahidrofolat redüktaz enzimini (MTHFR) kodlayan C677T geninde farklı mutasyonlar saptanmıştır (44). Homozigot homosisteinemi 335000 doğumda bir görülür ve

tromboz, mental retardasyon, iskelet anormallikleri ve lens dislokasyonu ile karakterizedir. Heterozigot homosisteinemi genel popülasyonun %0,3-1'ini etkiler ve DVT (Derin ven trombozu) ile ilişkilidir (85, 86).

Endotelin-1, endotel hücrelerinde sentezlenen bir peptiddir ve güçlü bir vazokonstriktördür. Aktif Behçet hastalarında, oküler ve vasküler tutulumlu olgularda yüksektir. Dolaşımdaki düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (87, 88). Behçet hastalarında genellikle kanama zamanı normaldir ve anti trombotik tedavi ve profilaksisi önerilmemektedir (1).

Behçet hastalarında artmış oranda saptanan IL-1, IL-6, TNF endotel hücrelerinde uyarıma neden olarak ET-1 ve Von Willebrand faktör antijeni artışına yol açabilmektedir (44).

2.1.4. Tanı Kriterleri

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

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

- a. Tekrarlayan oral aft:** Bir yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan doktor veya hastanın tanımladığı minör, majör veya herpetiform ülser
- b. Tekrarlayan genital ülserasyon:** Doktor veya hastanın tanımladığı ülser veya skar
- c. Göz lezyonları:** Ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması
- d. Deri lezyonları:** Doktor veya hastanın tanımladığı eritema nodosum; kortikosteroid tedavisi almayan erişkin hastalarda doktorun tanımladığı psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar veya akneiform lezyonlar

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

Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı koyabilmek için; hastada tekrarlayan oral ülser ek olarak, diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir (89).

Tanı için kullanılan diğer bir sınıflamada 1987 yılında Japon Araştırma komitesinin hazırladığı tanı kriterlerinden oluşan bir sınıflamadır. Bu kriterler aşağıda belirtilmiştir (90).

Japonya Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Kriterleri

Majör Kriterler

- a. Tekrarlayan oral aft**
- b. Deri lezyonları;** eritema nodozum benzeri lezyonlar, subkutanöz tromboflebit, follikülit, akne benzeri lezyonlar, deri hipersensitivitesi
- c. Göz lezyonları;** tekrarlayan iridosiklit veya hipopiyonlu üveit, koryoretinit, retinoüveit
- d. Genital ülser**

Minör Kriterler

- a.** Ankiloz veya deformite bırakmayan artrit
- b.** Gastrointestinal lezyonlar; iliçekal bölgede multipl ülserler
- c.** Epididimit
- d.** Vasküler lezyonlar; obliteratif tromboflebit, oklusif arteriyel hastalık, anevrizma
- e.** Santral sinir sistemi semptomları; beyin sapı ve meningoensefalomyelitik sendrom, konfüzyonel tip nöropsikiyatrik semptomlar

Japonya Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Kriterlerine göre Behçet hastalığı dört farklı kategoride sınıflandırılır (1):

- a. Komplet Behçet hastalığı: Hastalığın seyri esnasında farklı zamanda veya eş zamanlı 4 majör bulgunun olması
- b. İnkomples Behçet hastalığı: Üç majör kriter veya 2 majör + 2 minör kriter veya oküler tutulum + herhangi bir majör kriter veya 2 minör kriter
- c. Şüpheli Behçet hastalığı: İki majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter,
- d. Olası Behçet hastalığı: Bir majör kriter

2.1.5. Histopatoloji

Behçet hastalığında tüm organ sistemlerindeki ortak histopatolojik lezyon, tıkaçıcı vaskülitir. Hastalığın esas patolojik bulguları lenfomononükleer hücrelerin damar çevresine birikimi, endotel hücrelerinin şişmesi veya çoğalması sonucu küçük damarlarda kısmi tıkanıklık ve fibrinoid dejenerasyondur. Fizik olması nedeniyle enükle edilen Behçet hastalığı tanımlı bir gözde yapılan histopatolojik çalışmada, bazı damar duvarlarında fibrinoid nekroz, hemorajik nekroz kümeleri ve monositik hücrelerin olduğu, koroidde de lenfositlerin hakim olduğu orta derecede hücrel infiltrasyon izlenmiştir (91). Retina ve uveadaki hücrelerin çoğunun T hücreleri olduğu, ancak yer yer B hücre kümelerinin de bulunduğu bildirilmiştir. CD4/CD8 oranı 1.5/1.0 olarak saptanmıştır. Özellikle endotel hücrelerinde olmak üzere bol miktarda HLA-DR, HLA-DQ ve adhezyon molekülleri (hücreler arası yapışma molekülü-1, E-selektin, damar hücresi yapışma molekülü, lenfosit işlev-bağımlı antijen 1a ve b) saptanmıştır (91). Elde edilen histopatolojik ve klinik veriler, Behçet hastalığına immun kompleks vaskülitinin yol açtığı kanısını uyandırır da bugün için geçerli olan görüş T-hücre baskılayıcı sistem bozukluğunun ana rolü oynadığı ve ağır bir immunolojik bozukluk olduğudur (92, 26).

2.1.6. Klinik Bulgular

Behçet hastalığının tekrarlayan oral aft, genital ülserler ve iridosiklit üçlü semptom kompleksi ile tanımlanmasından sonra geçen sürede farklı organların tutulduğu bir klinik spektruma sahip olduğu gözlenmiş ve multisistemik vaskülitik bir patoloji olarak kabul edilmiştir. Hastalığın klinik bulguları mukokutanöz, kas- iskelet, oftalmolojik, vasküler, santral sinir sistemi ve diğer organ tutulumlarını içermektedir Oral aftlar (%92-100), genital ülserler (% 57-93), deri belirtileri (%38-99), göz belirtileri (%29-100) ve eklem bulguları (%16-84) en sık saptanan bulgulardır (4).

2.1.6.1. Oral Aftlar

Oral ülserler hastaların %97-100'ünde görülür ve %65-70'inde ilk semptomdur. Tüm ırklarda hastalığın en sık saptanan bulgusu olduğu için Uluslararası Behçet Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerine göre yılda en az üç kez tekrarlama özelliği gösteren oral aftöz lezyonlar Behçet hastalığı tanısı koymak için mutlaka olması gereken bulgu olarak kabul edilmiş ve oral aftı olmayan hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır (4).

Behçet hastalığına bağlı oral ülserler kronik ve ağrılı ülserlerdir. Tipik olarak toplu iğne başı kadar düz bir ülser halinde başlar ve birkaç gün içinde giderek büyür. Ülserin erken döneminde, ülser bölgesi hafifçe yüzeyden kabarık ve etrafı hiperemik olarak izlenir. Daha sonra 1-2 gün içinde ülserasyon başladıktan sonra ülserin yüzeyini sarı veya beyaz bir membran yapısı kaplar. Genellikle bir ile birkaç hafta boyunca devam eder ve bu süre sonunda skar bırakmadan iyileşir. Birkaç haftada veya ayda bir, nüks edebilir. Lezyon büyüklükleri 2-20 mm arasında değişir, ülserin tabanı nekrotik, kenarların keskin sınırlıdır. Ülserler tek, çok sayıda veya yığınlar halinde bulunabilir. En sık görüldükleri yerler dil, dudaklar, bukkal mukozadır, ama gingiva, tonsil, damak ve farenkste de bulunabilir (93). Oral aft tek başına, hastalığın diğer belirtileri ortaya çıkmadan yıllarca sürebilir. Bu nedenle rekürren aftöz stomatitli (RAS) olguların aralıklı takipleri gerekmektedir (4, 94).

Yalnızca tekrarlayan oral ülserler görülüp başka hiçbir hastalık bulgusu olmayan hastaların uzun dönem takiplerinde hastaların %52.2 sinde ortalama 7.7 yıl sonra Behçet hastalığı geliştiği tespit edilmiştir (95).

2.1.6.2. Genital Ülserler

Genital ülserler hastalığının en önemli klinik bulgularından biridir. Hastaların % 57-93'ünde gözlenmektedir ve %7-10'unda ilk bulgudur. Genellikle bir papül ya da papülo-püstül olarak kaşıntı ile başlayıp kısa sürede keskin kenarlı, deriden kabarık, ortası sarı renkli membran ile örtülü, zımba ile delinmiş görünüm veren ülserlere dönüşürler. Genital ülserler ortalama 3 ay sürer ve skar ile sonlanır (96, 97).

Erkeklerin % 90'ında yerleşim yeri skrotum, daha az sıklıkta korpus ve glans penistir. Kadınlarda en sık yerleşim yeri labiumlar olup vulva, vajen veya servikste lokalize olabilirler. Ülserler derinliklerine bağlı olarak mesane, üretra ve rektuma fistülize olabilirler. Vulva ülserleri bazen labiumlarda doku kayıpları, idrar yapmada zorluk, disparoni ve yürüme güçlüğüne yol açabilir (4, 5, 97). Çocukluk çağı Behçet hastalarında genital ülserlere daha az rastlanmaktadır (98).

2.1.6.3. Deri Bulguları

Behçet hastalığında deri lezyonları % 80 oranında görülmektedir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papulopüstüller lezyonlar hastalığın en sık gözlenen deri belirtileridir. Bunun dışında yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir (1, 20, 43). Sıklıkla hastalarda birden fazla deri lezyonu aynı anda gözlenir. Bir çalışmada aynı anda ikiden fazla deri lezyonu gözlenen hastaların oranı %20.7 olarak bulunmuştur (100).

Paterji Testi

Hastaların nonspesifik uyarana karşı oluşturdukları inflamatuvar deri yanıtıdır. İlk kez Blobner tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. Sıklıkla hastalığın alevlenme

dönemlerinde gözlenen paterji testi olguların % 40-60'ında pozitif olarak saptanmaktadır. Erkeklerde pozitiflik oranı daha yüksektir (101).

20-22 gauge'lik steril iğne, ön kol fleksör yüzüne 5 mm derinliğe kadar oblik olarak batırıldığı gibi serum fizyolojik, otolog serum, histamin ve asetil kolin enjeksiyonu şeklinde de uygulamalar yapılabilmektedir. Doktor tarafından 24- 48 saat sonra gözlenen 2 mm'den büyük eritem, papül veya steril püstül pozitif reaksiyon olarak kabul edilir (102).

Yazıcı ve Chamberlain'in yaptığı çalışmada Japon hastalarda %44, Türk hastalarda %60 tespit edilmişken (103), bir başka çalışmada Ortadoğu ülkelerinde %60 pozitif, Kore'de %15 ve beyaz ırkta %5'ten daha az oranda pozitif olduğu bulunmuştur (104).

2.1.6.4. Göz Tutulumu

Göz tutulumu Behçet hastalığında körlüğe yol açabilen en önemli morbidite nedenlerindedir. Hastaların % 70-85'inde göz tutulumu görülmekte olup olguların % 10-13'ünde hastalığın ilk belirtisi olarak görülmektedir (105). Göz tutulumu için en riskli dönem hastalığın ilk iki yılıdır. Behçet hastalığının başlangıcından 5 yıl sonra oküler bulguların izlenmesi oldukça nadirdir (106, 107). Genç erişkinlerde ve özellikle erkek cinsiyette daha sık ve şiddetli seyrederken, kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve hafif seyirlidir (108). Japonya, İran ve Türkiye'deki Behçet hastalarında daha sık ve daha şiddetli görülür (1, 109). Paterji pozitifliği ve HLA-B5 birlikteliği göz tutulumu olanlarda daha yüksek saptanmıştır (110). Göz tutulumu, olguların %87-90.4'ünde iki taraflıdır, ancak başlangıçta tek taraflı olabilir (25, 104, 111-113).

Hastalığın gözdeki seyri alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Tekrarlayan ataklar görmede azalma ya da tam görme kaybına neden olabilir. Yapılan bir çalışmada, olguların % 74'ünde 6-10 yıl içinde yasal körlük geliştiği bildirilmiştir (114). Göz bulgularının başlamasıyla görme kaybı arasındaki sürenin ortalama 3.36 yıl olduğu bildirilmiştir (115). Demiroğlu ve DüNDAR ise, bulguların gençlerde daha sık ve ciddi

olduğunu saptarken, cinsiyetin, hastalığın seyrinde etkili olmadığını bildirmişlerdir (116). Kural-Seyahi ve ark. 20 yıllık takip sonuçlarını yayınladıkları çalışmalarında, mortalite ve morbidite oranlarının genç erkeklerde anlamlı derecede fazla olduğunu, ayrıca göz bulgularının başlamasının ve yarattığı hasarın en fazla hastalığın ilk birkaç yılı içinde olduğunu bildirmişlerdir (117). Göz tutulumunun geç ortaya çıktığı olgularda görme prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir (110).

Literatürde yer alan en geniş hasta serisinde Behçet hastalığına bağlı oküler tutulumu olan 880 hastanın 1567 gözü değerlendirilmiş ve en sık rastlanan üveit tipleri sırasıyla panüveit (%60.2), arka üveit (%28.8), ve ön üveit (%11.7) şeklinde bulunmuştur. Behçet hastalarında izlenen göz tutulumu sıklıkla tıkayıcı tipte nekrotizan retinal vaskülit ile beraber tekrarlayıcı non-granümatöz üveit şeklinde olmaktadır (118).

Göz bulguları tek taraflı, ön üveayı etkileyen tutulum şeklinde başlamakta (%50-87), fakat zaman içinde %75 hastada iki taraflı kronik tekrarlayan posterior veya panüveit atakları şeklinde devam etmektedir (118).

Hastalığın atak ve remisyonlarla seyrettiği kabul edilmekle birlikte, Tezel'in çalışmasında (119) 11 olgunun 5' inde sessiz seyreden ön üveit ataklarının periodik muayenelerde saptanması, Behçetli olgularda laser cell-flare meter ile yapılan çalışmalarda kan-aköz bariyerindeki hasarın uzun süre devam ettiğinin gösterilmesi (120) ve oftalmoskopik olarak fundus patolojisi saptanmayan olguların %6.3'ünde flöreseın anjiyografi ile kan-retina bariyerinin yıkıldığının gösterilmesi, tutulumun süregen olabileceğini düşündürmektedir (121).

Ön Segment Tutulumu: Behçet hastalarının yaklaşık %10'unda yalnız ön üveit bulguları olabilmektedir. En dramatik bulgusu hipopiyonlu iridosiklittir (122). Behçet hastalığının ilk tanımlandığı yıllarda yoğun olarak bildirilen bu bulgu gelişen yeni tedavi seçenekleri ile birlikte giderek daha az görülmektedir. Tekrarlayan ve sıklıkla bilateral olan

akut ataklar sırasında orta derecede görme kaybı, kızarıklık, göz ve çevresinde ağrı, fotofobi ve yaşarma gibi şikayetler oluşur. Akut siliyer tip konjonktival vasodilatasyon ve kızarıklık saatler içinde aniden başlayabilir. Biyomikroskopik muayenede konjonktival kızarıklık, siliyer enjeksiyon, ön kamarada hücre, bulanıklık ve keratik presipitatlar tespit edilmektedir. Ön kamarada çok sayıda hareket eden lökosit hücreleri görülmektedir. Artmış vasküler permeabilite ön kamarada artmış lökosit hücre ve proteine yol açar. İntraoküler kan damarlarından sızan protein nedeniyle oluşan flare etkisiyle iris bulanık görülür. Buna 'Tindall effect' adı verilir ve ön kamarada sisli bir gecede araba farı görüntüsü gibi bir görüntü oluşturur. Aköz hümörde bulunan beyaz kan hücreleri aktif oküler Behçet hastalığının en belirgin bulgusudur. Bu yüzden her muayenede ön kamaradaki hücre ve flare ile vitreustaki hücre sayısı düzenli bir şekilde 0 ile +4 arasında derecelendirilmelidir. Küçük korneal presipitatlar genellikle korneanın alt yarısında birikir. Lenfosit ve PMNL'lerin endotel yüzeyine toplanması ile oluşur (1).

Tekrarlayan akut iridosiklit ataklarından sonra posterior sineşi, periferik anterior sineşi, iris atrofisi gelişebilir. 360° posterior sineşi 'sekluzyo pupilla' adını alır ve pupiller blok nedeni ile aç kapanması glokomuna yol açabilir (1).

Çok nadiren episklerit, sklerit, subkonjonktival kanama, filamenter keratit, konjonktivit, konjonktival ülserler, sikka sendromu ve ekstraoküler kas paralizileri görülebilmektedir (123).

Arka Segment Tutulumu: Behçet hastalığında arka segment tutulumunun en önemli bulguları vitritis ve retinal perivaskülitir. Behçet hastalığında izlenen vaskülit, küçük ve orta boy arterleri ve venleri etkileyen tıkaçıcı, nekrotizan bir vaskülitir. Aktif periflebit damar etrafını yama tarzında saran ve düzensiz çıkıntılar şeklinde uzanan beyaz yapılar şeklinde görülmektedir ve maküler iskemiye yol açan damar tıkanmasıyla sonuçlanabilmektedir. (1) Venlerde kılıflanma arterlerden önce başlamaktadır. Periflebit

ilerleyip tromboanjitis obliterans şekline dönüştüğünde retinada ödem (%10-20) ve eksudalar, intraretinal hemorajiler ve optik disk ödemi oluşmaktadır. Makula ödemi (%16-45) Behçet hastalığında en sık rastlanan arka segment bulgularından biridir (124). Diğer bir bulgu retinada yüzeysel yerleşimli tek veya çok odaklı, beyaz-sarı renkli, özellikle erkek hastalarda damar tıkanıklığına neden olabilen retinit odaklarıdır. Bu lezyonlar genellikle skar bırakmadan iyileşirler (118). Tıkayıcı tipte vaskülitte bağlı olarak gelişen periferik iskemiye ikincil periferik retinal neovaskülarizasyon gelişimi yanı sıra optik disk neovaskülarizasyonu, vitreus kanamaları, traksiyonel dekolman gibi komplikasyonlar da gelişebilmektedir (124). Optik sinir ödemi nadirdir ve genellikle optik sinir arteriollerinin akut mikrovaskülit sonucunda oluşmaktadır. Hastalığın ilerleyen döneminde optik sinir demiyelinizasyonu ortaya çıkmakta ve optik atrofi gelişebilmektedir.

Oküler Komplikasyonlar: Behçet hastalarının %44.5'inde kistoid maküla ödemi görülmektedir. Maküla ödemi tedaviyle gerilemekte fakat bazen kalıcı maküler hasara yol açabilmektedir. Retina içi kistoid yapılar kısmi veya tam kat maküler delik (%2.6) oluşumuna neden olabilmektedir (125). Behçet hastalarında göz içi basıncı, aköz sekresyonunun azalmasına bağlı düşebilir veya inflamatuvar hücrelerin trabeküler ağ tıkanması, trabekülit, posterior sineşi-seklüzyo pupilla, periferik ön sineşi, neovasküler glokom, uzun süreli steroid kullanımı nedeniyle artabilmektedir (126). Elgin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastalığında % 11 oranında ikincil glokom geliştiği görülmüştür (127). Bu hastaların yarısında glokom, steroid kullanımı veya inflamasyona bağlı trabekülit sonucu çıkmakta, 1/4'ünde periferik ön sineşiye bağlı parsiyel açı kapanması glokomu, 1/5'inde pupiller blok ve periferik ön sineşinin eşlik ettiği açı kapanması glokomu ve %10'unda neovasküler glokom şeklinde ortaya çıkmaktadır (1).

Katarakt gelişimi hastaların %36'sında görülmektedir ve oküler inflamasyon veya uzun süreli topikal veya sistemik steroid kullanımına bağlı olarak gelişmektedir.

Çoğunlukla arka kapsüler katarakt izlenmesine rağmen ön subkapsüler katarakt veya kortikal katarakt da görülebilmektedir (1).

Hastalığı ilerlemiş vakalarda, periflebite bağlı damar tıkanması (%6.6), gliotik damar kılıflanması, iris deformitesi veya atrofisi, maküla dejenerasyonu (%19.4), epiretinal membran oluşumu (%17), retinal iskemi, disk ödemi, papillit, optik atrofi (%23.6), iris, retina veya optik diskte neovaskülarizasyon (%4.3), intravitreal kanama (%2.3) ve traksiyonel retina dekolmanı (%1.4) görülebilir. Hastalığın son döneminde tekrarlayan ataklara ve komplikasyonlara bağlı optik atrofi, damarlarda ileri derecede incelmeye, kılıflanmış, beyaz tel veya sicim görünümlü damarlar, çeşitli derecelerde koryoretinal atrofi ve skarlaşmanın eşlik ettiği difüz retinal atrofi görülebilir. Bazı hastalarda ftizis bulbi gelişebilir (1, 128, 129).

2.1.6.4.1. Behçet Hastalığına Bağlı Üveitin Tedavisi

Göz tutulumunun şiddeti ve seyrinin olgular arasında geniş farklılıklar göstermesi ve aynı bireyde zaman içinde değişkenlik göstermesi nedeniyle tedavi sistemik ve oküler bulgular göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Hastaların tedavi ajanlarına cevabı farklılıklar gösterebileceğinden, Behçet hastalarının tümüne uygulanacak standart bir tedavi şeması oluşturulması mümkün değildir. Uygulanan tedavinin başarı ölçütleri aktif Behçet bulgularının hızlı gerilemesi, potansiyel görmenin geri kazanılması veya artması, atakların önlenmesi veya atak sıklığı ve şiddetinin azaltılması, kalıcı hasar veya yeni komplikasyonların gelişmemesi ve tedavi kesildiğinde hastanın tam remisyonda kalması olarak sıralanabilir.

a. Kortikosteroidler

Oküler Behçet hastalığında kortikosteroid tedavisi en yaygın kullanılan tedavidir. Kortikosteroidler araşidonik asitin salınımını sağlayan ve prostoglandin ile lökotrien sentaz yolağının ilk enzimi olan fosfolipaz A2'yi inhibe eder (1). Topikal kortikosteroidler çok

şiddetli olmayan ön üveit ve intermediate üveitlerde kullanılır ve 6-8 haftada yavaş yavaş azaltılarak sonlandırılır. Bu amaçla prednisolon 1% gibi güçlü etkili steroidler tercih edilmelidir. Topikal tedaviye yanıt vermeyen ciddi ön üveit ve hipopyonlu üveitlerde ise subkonjonktival ve anterior peribulber subtenon kortikosteroid enjeksiyonu uygulanabilir. Hafif arka üveit ataklarında, intermediate üveit, vitritis, özellikle tek taraflı kistoid maküler ödem varlığında posterior peribulber subtenon kortikosteroid enjeksiyonu uygulanabilir. Topikal veya subtenon enjeksiyon tedavisine yanıt vermeyen ciddi ön üveit ataklarında, arka üveit ya da panüveitlerde 1-2 mg /kg/ gün oral prednisolon başlanır ve haftada 5-10 mg azaltılır, ya da 1g/gün pulse metilprednisolon 3 gün boyunca intravenöz uygulanır ve sonrasında günlük 15-20 mg idame dozuna geçilir (1). Sistemik kortikosteroid kullanımında Cushingoid görünüm, hipertansiyon, hiperglisemi, kilo artışı, ödem, elektrolit bozukluğu, peptik ülser, osteoporoz, çocuklarda büyüme geriliği ve mental durum değişikliği görülebilir (1).

Son yıllarda üveit tedavisinde intravitreal triamsinolon asetonid (İVTA) enjeksiyonu uygulanmaktadır. Tugal Tutkun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yoğun sistemik tedaviye dirençli veya tolere edemeyen 15 Behçet hastasına şiddetli üveit nedeniyle İVTA enjeksiyonu uygulamak zorunda kalmış ve enjeksiyondan ortalama 25 gün sonra inflamasyon bulgularının tamamen gerilediği ve 0.7 IogMAR düzeyde görme artışı olduğu saptanmıştır. Ancak sonra hastaların %67'sinde göz içi basınç artışı ve %55'inde katarakt geliştiği gözlemlenmiştir (130). Sadece olguların %22'sinde atak tekrarlamış ve ilk atak tedaviden 10 ay sonra gözlemlenmiştir (130). Behçet hastalığının sıklıkla her iki gözü etkilemesi ve İVTA enjeksiyonunun potansiyel yan etkilerinin fazla, etkisinin geçiçi olması nedeniyle, ancak çok şiddetli tek taraflı ataklarda ve hastaya sistemik tedavi verilemediği durumlarda son çare olarak bu tedavi yaklaşımının uygulanabileceği düşünülmektedir (123). Kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle uzun

sürekli kullanımını sınırlıdır, bu yüzden immünsüpresif tedavi ile birlikte kullanılabilir. Ayrıca dirençli kistoid maküla ödemi tedavisinde de Behçet hastalarında İVTA enjeksiyonu uygulanabilir (131). Kortikosteroid tedavisinin topikal, subkonjonktival, anterior ve posterior subtenon ve intravitreal uygulanımı sonrası GİB artışı ve sekonder katarakt oluşumu sistemik kortikosteroid kullanımından daha fazla görülür.

b. Midriyatik ve Sikloplejik Ajanlar

Topikal sikloplejik ajanlar (örn; tropikamid 1%, siklopentolat 1%) ve sempatomimetikler (fenilefrin 2.5-10%) günde 2-3 kez kullanılmaktadır. Bu tedaviler ağır ön üveitlerde ortaya çıkan siliyer kas ve pupilla sfinkterindeki spazmı ortadan kaldırarak hastanın rahatlamasını sağlar. Kronik iridosiklitli hastalarda pupillayı hareketli bir şekilde tutan kısa etkili midriyatiklerin kullanılması gereklidir, aksi takdirde pupilla dilate iken arka sineşiler gelişebilir (1, 132).

c. Azatioprin (İmuran, Glaxo Smith Kline®)

Bir purin analogu olan azatioprin pürin sentezini, DNA ve RNA replikasyonu ve transkripsiyonunu bozarak etki gösterir. T ve B lenfosit proliferasyonunu, IL-2 ve IgM üretimini azaltır (133). Oral yolla alınır ve karaciğerde metabolize olur. Allopurinol, ilacın yıkımında rol alan ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek etkinliğini artırır. Azatioprin oküler tutulum, oral ve genital ülser, artrit ve tromboflebit tedavisinde etkilidir. Azatioprin tek başına veya diğer immünsüpresif ajanlarla kombine kullanıldığında oküler inflamasyonu baskılamakta, görme kaybını ve hastalığın ilerlemesini engellemekte, artrit ve orogenital lezyonlar üzerinde olumlu etki göstermektedir (134).

Oral 1-2.5 mg/kg gün dozunda, 2x1 veya tek doz olarak kullanılır. Etkisi 6-8 haftada ortaya çıkar. Yan etkileri bulantı-kusma (%25), hepatotoksisite (<%2), kemik iliği baskılaması (<%10) ve alopesidir (174,176). Sekonder maligniteler çok nadir olmakla birlikte bildirilmiştir (135). Takiplerde karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) 1-2 ay arayla

tekrarlanmalıdır. Karaciğer enzimlerinde 1.5 kat artış olursa doz azaltılmalı, 5 kat artış olursa ilaç kesilmelidir (136).

d. Siklosporin A (Sandimmun- Neoral, Novartis®)

Kalsinorin inhibisyonu yapan Siklosporin A, T lenfosit (CD4+) aktivasyonunu baskılar ve IL-2 üretimini durdurur. Akut atak ve nükslerin önlenmesinde 3-5 mg/kg/gün dozlarında tek başına veya kortikosteroid ve azatioprin ile kombine edilerek kullanılabilir. Azatioprinle kombine kullanımı monoterapiden daha etkilidir. Siklosporin-A tedavisinde, doz azaltılması ve kesilmesi esnasında inflamasyon tekrarlayabilmektedir ve buna rebound etki denilmektedir. Bu nedenle hastaların uzun süre tedaviye devam etmesi gerekebilmektedir (137). Nörotoksisite nedeniyle ilacın ani sonlandırılması gerektiğinde böyle bir atak gelişimini önlemek için kortikosteroid başlanması veya dozunun yükseltilmesi gerekir. Diğer yan etkiler nedeniyle ilacın dozu azaltılacak veya tedavi sonlandırılacaksa 1-2 hafta arayla 25mg azaltılarak yapılmalıdır (130). Uzun süre siklosporin A tedavisi sonucunda nörolojik yan etkiler, hirsütizm, gingival hiperplazi, gastrointestinal rahatsızlık, hiperglisemi, hepatotoksisite, nefrotoksisite ve hipertansiyon izlenebilir (137). Bu nedenle kan basıncı, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri 6 hafta aralıklarla monitorize edilmelidir. Nörotoksik yan etkileri nedeniyle de nörobeçet hastalarında kullanımı önerilmemektedir (138).

e. Siklofosamid (Endoxan, Eczacıbaşı®)

Hızlı etkili alkilleyici bir ajandır. Oral veya parenteral kullanılabilir, ancak oral yol daha etkindir. Oral olarak 1-3 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Karaciğerde metabolize olur ve primer olarak böbreklerden atılır (133, 136). Genellikle 50 mg/gün başlanıp zamanla 100-150 mg/güne arttırılır. Açken ve bol sıvı ile alınmalıdır. Hızlı etki sağlamak amacıyla veya hemorajik sistit varlığında intravenöz olarak 500-1000 mg, 2-4 hafta arayla uygulanabilir. Yan etkileri arasında bulantı, diyare, istahsızlık alopesi, kemik iliği süpresyonu, infertilite,

sekonder enfeksiyon, sekonder tümör, hemorajik sistit ve kuru göz sayılabilir (135, 136). Siklosporin A ile intravenöz siklofosamid tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada özellikle tedavinin ilk 6 ayında siklosporin-A Behçet üveitini kontrol etmekte daha etkili bulunmuş ancak uzun dönemde her iki ilaç arasında bir farklılık belirlenmemiştir (139).

f. Klorambusil (Leukeran, Glaxo Smith Kline®)

Yavaş etkili alkilleiyici bir ajandır. 2 mg/gün dozunda başlanır, 5-12 mg/gün dozlarına kadar çıkılır. Azatioprin gibi kortikosteroidlerle kombine edildiğinde uzun dönemde görme keskinliğini oldukça artırır. Özellikle santral sinir sistemi tutulumunda ve göz tutulumunda kortikosteroidlerle kombine kullanılabilir (140). Fakat siklofosamid gibi yan etkileri nedeniyle kullanımı oldukça azalmıştır. Kısa süreli klorambusil kullanımı ile dirençli Behçet üveitli hastaların %75'inde hastalığın kontrol altına alındığı bildirilmiştir (141).

g. Takrolimus (FK506) (Prograf, Eczacıbaşı®)

Etki mekanizması siklosporine benzeyen Takrolimus 0.05 and 0.20 mg/kg/gün dozunda oral kullanılır. Siklosporin tedavisine dirençli posterior üveit bulgusu bulunan Behçet hastalarında, tacrolimus tedavisinin başarılı şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir (142). Takrolimusa bağlı yan etkilerin görülmesi doza bağlıdır. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk, yüksek tansiyon, insomnia, hiperglisemi, ellerde ve ayaklarda uyuşukluk ve karıncalanma, tremor, baş ağrısı gibi yan etkileri mevcuttur. Tedavinin başlarında haftalık, sonrasında daha az sıklıkla kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve kan şekeri düzeyi takip edilmelidir (1).

h. Biyolojik Ajanlar

Güçlü antienflamatuar ve immünmodulatuar etkiye sahip olmaları nedeniyle son yıllarda klasik tedaviye dirençli hastaların tedavisinde kullanıma girmişlerdir. Behçet hastalarında başlıca iki grup biyolojik ajan kullanılmaktadır: İnterferon-alfa

ve TNF-alfa antagonistleri. Biyolojik ajanlar uygulanacak ise hastalara ilave olarak yüksek doz kortikosteroid tedavisi verilmesi gereksiz, hatta interferon alacak hastalarda sakıncalıdır. Biyolojik ajanlarla inflamasyonu tam baskılanan hastalarda oküler cerrahi uygulandığında sistemik kortikosteroid profilaksisine gerek olmamaktadır.

İnterferon α -2a (Roferon-A, Roche®)

Antiviral, antianjiyogenik, antineoplastik ve immünmodülatör bir ajandır. Lenfositler ve doğal öldürücü hücrelerin sitotoksik aktivitesini artırır. En önemli endikasyonu görmeyi tehdit eden Behçet hastalığı ve Multipl Skleroz üveitidir (143). İnterferon α -2a, 3-18 milyon internasyonal ünite (IU), interferon α -2b 3-5 milyon internasyonal ünite (IU), hergün veya haftada 3 gün subkutan olarak kullanılır. Gece kullanılması önerilir. INF- β 'nın, Multipl Skleroz'a bağlı üveitte görme, inflamasyon aktivitesi ve KMÖ üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (144). Behçet hastalarında interferon α -2a, 2b'den daha etkili bulunmuştur (145). Kötter ve ark.'nın çalışmasında Behçet üveitli hastalara monoterapi olarak veya en fazla 10mg/gün prednizon ile kombine edilerek, IFN α -2a 6 milyon internasyonal ünite (IU) dozunda ilaç 28 gün boyunca kullanıldıktan sonra klinik seyire göre IFN α -2a dozu artırılmış veya azaltılmıştır. Ortalama 36 aylık tedavi sonrasında, hastaların %90'dan fazlasında iyi cevap alınığı, %82'sinde atakların tamamen baskılandığı ve %40'ında tedavi kesildikten sonra atakların olmadığı bildirilmiştir (122).

Tugal-Tutkun ve ark.'nın yaptıkları çalışmada klasik tedavi altındaki hastaların kullandıkları immünsüpresif ajanlar ilk interferon dozundan itibaren sonlandırılmıştır. Siklosporinin ani sonlandırılması bu şartlar altında 'rebound' atağa neden olmamıştır. 44 hastanın retrospektif değerlendirilmesinde, hastaların %91'inde tam ve kısmi yanıt alındığı, %36'sında tedavi sırasında atak görülmediği, %20'sinde tedavi kesildikten sonra atak gelişmediği, atakların tam olarak baskılanamaması durumunda bile şiddetin azalması

nedeniyle görmenin korunabildiği bildirilmiştir (146). Düşük doz idame interferon tedavisi altında gözlenen ataklar sadece interferon dozu yükseltilerek baskılanmıştır. Ancak yüksek doz tedaviye rağmen şiddetli atak görülen 4 hastada tedavi başarısız kabul edilerek kesilmiştir (146). Bodaghi ve ark. Behçet hastalığı ve diğer üveit antiteleri için uyguladıkları interferon tedavisi sonucunda, Behçet hastalığına bağlı üveitlerin %82.6'sında, diğer hastalıklara bağlı üveitlerin %59'unda üveitin kontrol altına alındığını bildirmişlerdir (147). Ortalama 30.6 ay sonra hastaların %50'sinde remisyon izlenmiştir (147). Yapılan bir başka çalışmada Önal ve ark. ağır Behçet üveitinin kontrolünde düşük doz IFN α -2a kullanımını rapor etmişlerdir (148). Monoterapi olarak veya en fazla 8mg/gün prednizon ile kombine edilerek, IFN α -2a 3 MİÜ/ gün (indüksiyon) 14 gün kullanıldıktan sonra tedaviye 3MİÜ haftada 3 kez devam edilmektedir. IFN α -2a dozu sabit tutulmamış ve her bir üveit nüksü için sırasıyla 4.5, 6, 9 MİÜ haftada 3 kez dozuna çıkarılmıştır. Üveit kontrolünün tüm hastalarda sağlandığı bu protokol ile hastaların %56.6'sında görme keskinliğinde düzelme ve tedavi sırasında atak sıklığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendiği bildirilmiştir. Çalışmaya alınan 16 hastanın %50'sinde 3MİÜx haftada 3 kez dozu idame tedavisi olarak yeterli bulunmuştur (148).

İnterferon tedavisi başlangıcında görülen ateş, şiddetli baş ağrısı ve kas ağrıları ile karakterize grip benzeri semptomlar sadece birkaç gün sürmektedir. İnterferon tedavisi ile ilgili sonuçlar çok olumlu görünse de ilacın pahalı olması, depresyona yol açabilmesi, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, alopesi, kas ağrıları gibi hastanın yaşam kalitesini bozabilen yan etkiler kullanımını kısıtlamaktadır (122). Tugal-Tutkun ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise yan etki olarak hastaların %10'unda lökopeni, %27'sinde karaciğer enzimlerinde artış izlenmiş olup, tedavi dozunun azaltılması veya tedavinin sonlandırılmasıyla bu yan etkilerin düzeldiğini bildirilmiştir (146).

Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α İnhibitörü (Anti-TNF)

Behçet hastalarında serumda TNF- α ve reseptörleri sayısının yüksek bulunması TNF- α 'nın üveit gelişiminde rolü olduğunun gösterilmesi anti-TNF ajanlarının Behçet hastalığı ve Behçet üveitinin tedavisinde kullanılmasını gündeme getirmiştir (149). TNF- α antagonistleri şimerik bir monoklonal antikor olan infliksimab (Remicade, Schering Plough®), TNF- α reseptörü füzyon proteini olan etanersept (Enbrel, Wyeth®) ve tümüyle humanize bir monoklonal anti-TNF- α antikorunu olan adalimumab (Humira, Abbott®) dır.

Behçet hastalığı tedavisinde en çok kullanılan anti-TNF ajanı olan infliksimab fare proteini içeren şimerik bir antikor olması nedeniyle antişimerik antikorlar gelişerek infliksimab tedavisine direnç geliştirebilmektedir. Antişimerik antikor gelişimini baskılamak amacıyla sıklıkla bir immunsupresif ajanın (örneğin azatioprin) tedaviye eklenmesi tercih edilir (150). İnfliksimab, 3-10 mg/kg dozunda (maximum 400 mg) 0, 2 ve 6. Haftada ve takiben her 8 haftada bir ve intravenöz olarak uygulanır. Avantajları ise; hızlı etkisi ile hastalığın erken döneminde kortikosteroidlerin ihtiyacını azaltıp, diğer immünsüpresiflerin etkinliğini arttırabilmesidir. İnfliksimab ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde, başlangıçta ilacın %78-100 oranında inflamasyonda azalma sağladığı, ancak bu etkinin kalıcı olmayıp 4-8 hafta arayla infüzyonların tekrarının gerektiği bildirilmektedir. İnfüzyon sıklığı ve dozu ise hastanın cevabına göre değişmektedir. İlacın uygulandığı hastaların hep diğer ilaçlara dirençli olgular olduğu düşünülürse, ilaca cevaptaki bu yüksek oran umut verici olarak değerlendirilmektedir (151).

İnfliksimab göz tutulumu başta olmak üzere santral sinir sistemi tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu, mukokutanöz bulgular, vasküler tutulum ve artrit tedavisi için de kullanılmıştır. Sfikakis ve ark. 5mg/kg infliximab infüzyon tedavisinin oküler inflamasyonu 24 saat içerisinde, vitrit ve retiniti 7. günde, retinal vaskulit ve kistoid maküla ödemi 28. günde baskıladığını bildirmiştir (152). İnfliksimab nüks sıklığını

azaltmakta ve görme keskinliğini de arttırmaktadır (152). Tugal- Tutkun ve ark. kortikosteroid, azatioprin ve siklosporin tedavisine dirençli hastalarda yaptıkları çalışmada, 5 mg/kg dozda 0., 2., 6., 14. haftalarda infliksimab infüzyonları uygulamışlar ve tedavi süresince atak sıklığının azaldığını, görme keskinliğinin arttığını ve kortikosteroid dozunun azaltılabildiğini bildirmişlerdir. Randomize ve prospektif olan bu çalışmada, 4 kez uygulanan infliksimab infüzyonları sırasında bu olumlu etkilerin gözlenmesine karşılık, tedavi sonlandırıldıktan sonraki takipte 13 hastanın 12'sinde atakların tekrarladığını rapor etmişlerdir (153).

Bu tedavinin en önemli dezavantajı, uygulandığı sürece etkili olması, tedavi sonlandırıldığında atakların tekrarlaması olarak bilinmektedir. Ayrıca ciddi infüzyon reaksiyonu gelişme riski olduğundan infüzyonların hastane şartlarında yakın gözetim altında uygulanması gerekmektedir. Behçet hastalığına bağlı üveitin kontrol edilmesinde, immunsupresif tedavi altında iken atak geçiren hastalar da dahil olmak üzere çok hızlı bir etkiye sahiptir. Bu etki 24 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Behçet hastalığına bağlı ağır üveitin kontrolünde ve hastalığın ekstraoküler bulgularının da kontrol edilmesinde etkili bulunmuştur (153, 154). İlacın yan etkileri arasında ilaca bağlı lupus, kronik kalp yetmezliği, trombotik olaylar, neoplazi, latent tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyonu ve demiyelinizan hastalık gelişimi yer alır. Tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyonu riski nedeniyle deri tüberkülin testi 5mm'den fazla olan hastalarda profilaktik isoniazid tedavisi gerekebilmektedir.

İnfliksimaba direnç gelişmesi nedeniyle, Behçet üveitinde humanize monoklonal anti-TNF- α antikoru olan adalimumab tedavisi kullanılmıştır (150). Adalimumab 1-2 hafta arayla 40 mg dozunda subkutan kullanılır. Yan etkileri infliksimaba benzer, fakat infliksimab insan ve fare proteininden, adalimumab ise sadece insan proteininden oluştuğu için antikor gelişimi adalimumab ile daha azdır (150).

Etanercept, eriyebilir bir TNF- α reseptör proteinidir. TNF- α ' ya bağlanarak, onun reseptörüne bağlanmasını engeller. Haftada 2 kez 25 mg subkutan olarak uygulanır (135). Çocukluk çağı üveitlerinde infliksimabın etanercepte göre daha etkin ve yan etkisinin daha az olduğu bildirilmiştir (155). Yan etkileri; enjeksiyon yerinde reaksiyon, otoantikor oluşumu, ciddi enfeksiyon, sepsis, malignite riski ve inflamasyonda kötüleşmedir (135). Düzenli olarak tam kan ve KCFT yapılması gereklidir.

2.1.6.5. Eklem Tutulumu

Eklem tutulumu Behçetli olguların %50-90'ında görülmektedir (1). Tipik eklem bulguları deformasyona ve erozyona yol açmayan ve genellikle 3 gün ile 4 hafta arasında süren oligoartrit şeklindedir. Nadiren kronik artirit izlenebilir. En sık diz eklemi, daha sonra sırasıyla ayak bileği, el bileği ve dirsek eklemleri tutulmaktadır (19, 43). Sakroiliak eklem, omurga, kalça, omuz ve el-ayak gibi küçük eklemlerin tutulumu nadirdir. Yapılan bir çalışmada, hastaların %10'unda ankilozan spondilit, % 34'ünde sakroileit saptanmıştır (43).

Romatoid faktör genellikle negatiftir. Sinovyal sıvı incelemesinde nötrofiller başta olmak üzere akut inflamatuvar değişiklikler gözlenmektedir. Sinovyal biyopsi tanıya çok yardımcı olmamakla birlikte sinovyum üst tabakalarında iltihap, ülserasyon ve granülasyon dokusu görülürken, derinlerde tutulumu rastlanmamaktadır (4, 25).

2.1.6.6.Vasküler Lezyonlar

Arter ve ven tutulumu sıklığı ortalama %8.9-32'dir (4). Dilşen'in serisinde bu sıklık Türk populasyonunda %32 olarak tespit edilmiştir (105). Patolojik olarak venöz veya arteriyel tıkanma, varis genişlemesi ve arteriyel anevrizma olmak üzere 4 tip lezyon tanımlanmıştır (4).

Venöz tutulum daha çok alt ekstremitelerde yüzeysel tromboflebit veya derin ven trombozu şeklinde görülür. Bunu sırasıyla vena kava superior ve inferior, dural sinüsler,

aksiller ven, brakiyel ven, hepatik ven ve portal ven izlenmektedir. Behçet hastalığında venlerde oluşan trombüsün emboli oluşturma riski düşüktür. Bununla birlikte bacaklarda oluşan rekürren tromboflebit, venöz yetmezlik ve bacak ülserleri oluşturarak staz dermatitine yol açmaktadır veya derin ven trombozunun habercisi olabilir. Vena kavanın üst ve alt dalının tutulması hepatik venlerde tıkanıklık oluşturarak Budd-Chiari sendromuna sebep olmaktadır (1, 25, 102, 157).

Behçet hastalığında arteriyel sistemde oluşan oklüzyon ve anevrizmalar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Arteriyel tutulum sıklığı % 1-3.5 arasındadır. Tutulum sıklık sırasına göre pulmoner, femoral, popliteal, subklavyan, karotid ve koroner arterleri içermektedir. Arterlerde anevrizma, oklüzyondan daha sık gözlenmektedir. Oklüzyon subklavyan arterde sıkça rastlanan bir bulgudur ve nabızsızlıkla kendini gösterir. Bunun yanında hipertansiyon, inme, ekstremitelerde iskemi, femur başı aseptik nekrozu gibi klinik tablolar gelişebilir. Anevrizmalar ise genellikle aortada ortaya çıkar ve rüptür riski yüksektir. Pulmoner arter anevrizmasına yol açan tek vaskülit Behçet hastalığıdır. Pulmoner arter anevrizmasında hemoptizi, ateş, halsizlik gibi semptomlar gözlenirken, açıklanamayan karın ağrısı da abdominal aorta anevrizmalarına işaret etmektedir. Anevrizmaların cerrahi girişim uygulamalarından sonra da tekrarlama riskleri yüksektir (4, 25, 158).

2.1.6.7. Santral Sinir Sistemi Bulguları

Santral sinir sistemi tutulumu Türkiye’de % 5.3-7.6, dünyada % 2.5-11 olarak bildirilmiştir (25). SSS ile birlikte nadiren kaslar ve periferik sinirler de tutulabilmektedir. Nöro Behçetli olgularda ilk belirtiler genellikle başlangıç semptomlarından 1-7 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. SSS tutulumu baş ağrısı, ateş ve kusma gibi belirtilerle başlar. En sık spastik paralizi, Babinski belirtisi, klonus ve konuşma bozukluğu gibi piramidal/ekstrapiramidal bulgular, baş ağrısı, ense sertliği Kernig belirtisi gibi meningeal

semptomlar, apati, hafıza zayıflaması gibi mental sorunlar, nistagmus, ataksi, pozisyon bozukluğu gibi serebellar sendrom bulguları, meningoensefalit, hemipleji, serebral venöz tromboz, benign intrakraniyal hipertansiyon ve epilepsi görülmektedir. Zoraki gülme, ağlama, yutma güçlüğü gibi beyin sapı tutulumunu gösteren bulgular yanında duyma ve vestibüler sistem bulgularına da rastlanmaktadır (4). Erken dönemde nörolojik tutulum belirtileri olmaksızın spinal sıvıda lenfosit ağırlıklı hücre ve protein artışı izlenebilmektedir (25, 158).

Behçet Hastalarında migren benzeri baş ağrıları sık görülür. Yapılan bir çalışmada baş ağrısı şikayeti olan 61 Behçet hastasının kranial magnetik rezonans incelemelerinde %20'sinde nörolojik tutulum saptanması baş ağrısının önemini vurgulamaktadır (158).

2.1.6.8. Gastrointestinal Tutulum

Behçet hastalığında gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ülkemizde %1.4-2.8 oranlarında görülürken, Japonya'da %60 oranında görülmektedir (104, 160). Behçet hastalığında ağızdan anüse kadar tüm GİS boyunca tutulum izlenebilir. En sık tutulum yerleri; ileoçekal bölge ve kolondur. Hastaların %39'unda apandisit, peptik ülser ve peritonitle karışabilecek şiddetli ağrı, diyare ve karında gerginlik, iştahsızlık, zaman zaman kanlı ishal, kusma, bulantı, disfaji gibi şikayetlere neden olabilir. İnflamasyon segmental ve ülsere lezyonlar şeklindedir (157). İntestinal tutulum Entero-Behçet olarak adlandırılmış ve ileo-çekal bölgede oluşan multipl ülserlerin perfore olma eğiliminde olduğu bildirilmiştir (4).

2.1.6.9. Pulmoner Tutulum

Behçet hastalığında pulmoner tutulum prevalansı %1-7.7 arasında değişmektedir (111). Behçet hastalığında vasküler tutulumun %54'ünü pulmoner arter anevrizması oluşturduğu belirtilmiştir (119). Arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi pulmoner tutulumun temel

özellikleridir. En sık tutulan arterler aort ve pulmoner arterlerdir (111). Behçet hastalığında görülen en sık semptom hemoptizidir. Göğüs ağrısı, dispne ve öksürük de görülebilir. Yapılan birçok çalışmada akciğer tutulumunun erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (1, 25, 112, 113).

2.1.6.10. Böbrek Tutulumu

Behçet hastalığında nadir olarak glomerülonefrit, amiloidoz, böbrek damar tutulumu, interstisyel nefrit ve ilaca bağlı komplikasyonlar olarak görülebilir (161). Böbrek tutulumunun en sık görülen şekli, klinik önem taşımayan asemptomatik hematüri, proteinüri ve çoğunlukla semptomatik olan amiloidozdur. İntertisyel nefrit ve böbrek damar tutulumu ise daha seyrek görülür ve genellikle hafif seyrederek (158). Glomerulonefrit olgularının bazılarının patogenezinin immun kompleks depolanması sorumludur (25, 162).

2.1.6.11. Epididimit

Olguların yaklaşık % 4.5-11'inde gelişmektedir. 1-2 hafta süren akut ağrı vardır ve tekrarlayıcı özellik gösterir (4).

2.1.6.12. Kardiyak Tutulum

Behçet hastalığında kardiyak tutulum hastaların %5-10'unda görülmektedir (4). Granülomatöz karakterde endokardit, miyokardit, kalp yetmezliği, perikardit, tekrarlayan ventriküler aritmiler ve bazen de koroner arterlerin tutulumuna bağlı olarak miyokard enfarktüsü gelişebileceği bildirilmiştir (4, 102).

2.1.7. Juvenil Behçet Hastalığı

16 yaşından önce Behçet hastalığı tanı kriterlerine uyan kişiler Juvenil Behçet Hastası (JBH) olarak kabul edilirler ve tüm olguların yaklaşık % 2'sini oluştururlar. Erişkinlerde olduğu gibi hastalığın en önemli başlangıç bulgusu %70-94 oranında oral aftöz lezyonlardır. Genital ülserasyon Juvenil Behçet hastalığında sık rastlanılan bir

bulgudur. Genellikle skar bırakarak iyileşir. Ergenlik sonrasında ise sıklığında artış olmaktadır Aile öyküsü erişkinlerden daha belirgindir. Erkek çocuklarında göz tutulumu ve vasküler tutulum görülürken, kız çocuklarında daha çok genital bölge lezyonlarına rastlanmaktadır. (4, 25) Çocukluk yaş grubundaki klinik bulgular erişkin yaş grubu ile benzer özellikler taşımakla birlikte ciddi organ tutulumları daha fazla olabilir. Klinik çoğunlukla monosemptomatik gider, ikinci bir bulgunun eklenmesi bazen yılları alabilir (158, 159, 160). Jüvenil Behçet Hastalığı'nda eritema nodozum benzeri lezyonlara da sık olarak rastlanır. Paterji testi ve HLA-B51 pozitiflik oranı erişkinlerden farklı değildir (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Demografik ve Klinik Bulguların Belirlenmesi

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 26.6.2009 tarih ve 2009/352 sayılı onay alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalar çalışmanın içeriği hakkında bilgilendirildi ve tüm hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onay formu alındı (**EK-1**). Çalışmaya Ağustos 2009 ve Şubat 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Kliniği Üvea Birimine ilk kez başvuran veya düzenli olarak takip edilen Behçet hastaları dahil edildi. Hastalar oküler tutulumu olan (100 hasta) ve olmayan (50 hasta) olarak 2 gruba ayrıldı. Behçet hastalığı tanısı Dermatoloji Anabilim Dalı Behçet polikliniği tarafından Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Tanı Kriterlerine göre konuldu (89).

Çalışmaya alınan Behçet hastalarının başvuru yaşı, hastalığın başlama yaşı, cinsiyeti, aile öyküsü, oküler tutulum süresi, paterji pozitifliği kaydedildi. Hastalığın başlama yaşı erken (≤ 20 yaş), orta (21-30 yaş) ve geç (≥ 31 yaş) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların düzeltilmemiş ve düzeltilmiş görme keskinlikleri, biyomikroskopik muayene bulguları, Goldmann aplanasyon tonometre veya pnömotometre ile alınan göziçi basınç (GİB) ölçümleri ve pupil dilatasyonu sonrası ayrıntılı fundus muayene bulguları kaydedildi. Görme keskinlikleri istatistik analiz için **EK-2**'de verilen tabloya göre ondalık görme keskinlik eşdeğerlerine çevrildi. Hastalar görme keskinliklerine göre ≤ 0.1 , $>0.1-0.6$, ≥ 0.7 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. GİB ölçümleri >21 mmHg olan, fakat optik sinir başında veya görme alanında glokomatöz değişiklikleri olmayan hastalar oküler hipertansiyon, optik sinir başında veya görme alanında glokomatöz değişiklikleri olan hastalar glokom olarak değerlendirildi. Oküler tutulumu olan Behçet hastaları muayene bulgularına göre ön, arka ve panüveit olarak 3 gruba ayrıldı. Biyomikroskopik muayenede sadece ön kamarada hücre ve flare bulunması durumunda ön üveit, fundus muayenesinde

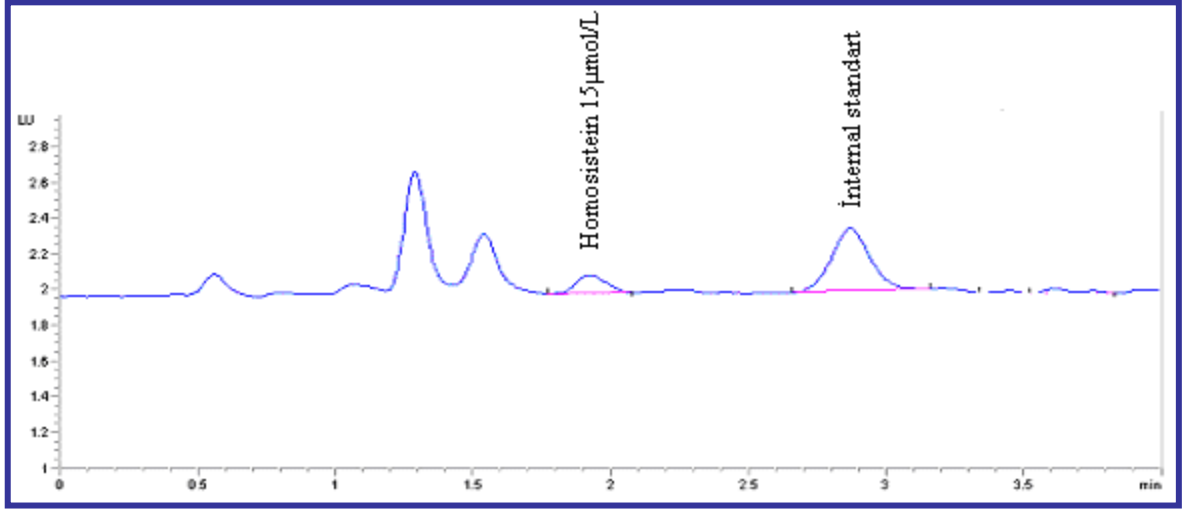
vitrit, retinit, vaskülit, kistoid maküla ödemi ve papillit olması durumunda arka üveit, arka üveit bulguları ile birlikte ön kamarada inflamasyon olması halinde panüveit olarak sınıflandırıldı. Hastalarda üveite veya verilen tedaviye sekonder gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Biyokimyasal İnceleme

Hastaların oftalmolojik muayenelerinin ardından antekubital venden 4.5 ml'lik EDTA'lı (Etilendiamid Tetraasetat) tüplere 3-4 ml kan alındı. En geç 1 saat içerisinde santrifüj edilerek plazma ayrıldı ve 2-8°C ısı şartları sağlanarak ölçümün yapılacağı laboratuvara nakledildi. Homosistein ölçümü, Chromsystems marka ticari kiti kullanılarak Agilent 1100 marka HPLC (High Pressure Liquid Chromotography, yüksek performanslı sıvı kromatografisi) cihazında firma tarafından verilen prospektüse göre gerçekleştirildi: 100µl serum, 25µl internal standart ve 25µl indirgeyici reaktif kahverengi bir eppendorf tüp içerisinde 2-3 sn kadar vortekste karıştırıldıktan sonra 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi. Daha sonra 100µl çöktürücü reaktif aynı tüpe ilave edilip 30 saniye karıştırıldı ve 9000 rpm'de 6 dakika santrifüj edildi. Süpernatandan 50µl alınıp beyaz eppendorf tüpte 100µl derivatizasyon reaktif-1 ile 1-2 saniye karıştırılıp 50-55°C'de su banyosunda 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra buz banyosunda soğutulup 20µl enjeksiyona ayarlanmış HPLC agilent 1100 cihazında ölçüm yapıldı. Çalışmamızda elde ettiğimiz homosistein ölçümüne ait standart kromatogram örneği **Şekil 1**'de verilmiştir.

Serum haptoglobulin düzeyleri türbidimetrik metod ile otoanalizörde (Beckman Coulter, Fullerton CA) hazır ticari kit kullanılarak ölçüldü.

Plazma antitrombin 3 düzeyi Diagnostica Stago firmasının Stachrom antitrombin 3 kiti kullanılarak fotometrik mikroanaliz yöntemi ile ölçüldü.



Şekil 1. Homosistein 15µmol/L

3.3. Genetik Analiz

Hasta periferik kan örneğinden otomatik izolasyon yöntemiyle DNA izole edildi. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR Multiplex) uygulanıp saflaştırma sonrası belirtilen bölgelere özgün sekans primerler ile DNA Dizi Analizi (DNA sequence analysis) yöntemi kullanılarak metiltetrahidrofolat redüktaz MTHFR (C677T, A1298C) ve Faktör 5 (G1691A) bölgelerinde mutasyon olup olmadığı araştırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS 17.0 paket programı yardımıyla analiz edildi. Verilerin özetlenmesinde frekans (sayı), yüzde (%), aritmetik ortalama±standart sapma kullanıldı. Kategorik verilerin dağılımının karşılaştırılması “ki-kare (χ^2) testi” ile yapıldı ve gerektiğinde Fisher’in kesin χ^2 testi kullanıldı. Sürekli sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu, “bir örnek Kolmogorov-Smirnov testi” ve “varyasyon katsayısı” birlikte değerlendirilerek belirlendi. Sürekli sayısal verilerden

normal dağılıma uyan parametrelerin iki grup yönünden karşılaştırılması “bağımsız gruplarda Student-t testi” ile, ikiden fazla grup yönünden karşılaştırılması “tek yönlü varyans analizi (ANOVA)” ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli sayısal verilerin iki grup yönünden karşılaştırılması “Mann-Whitney U testi” ile ikiden fazla grup yönünden karşılaştırılması ise “Kruskal-Wallis testi” ile gerçekleştirildi. Oküler tutulumu olan hastaların görme keskinlikleri değerlendirilirken sadece görmesi daha kötü olan göz istatistik analize dahil edildi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ olması durumunda aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Oküler tutulumu olan Behçet hastalarının 68'i erkek (%68), 32'si kadındı (%32) ve yaş ortalaması 36.30 ± 11.33 yıl (17-70 yıl) idi. Oküler tutulumu olmayan 50 Behçet hastasının 20'si erkek (%40), 30'u kadındı (%60) ve yaş ortalaması 38.94 ± 10.80 yıl (12-63 yıl) idi. Her iki grup arasında yaş açısından farklılık saptanmazken ($p=0.17$), cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulundu ($p=0.001$). Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında erkek/kadın oranı 2.06 olarak bulundu.

Tablo 1. Demografik Bulgular

	Oküler Tutulumu Olan Hastalar (n=100)	Oküler Tutulumu Olmayan Hastalar (n=50)	P
Erkek (n, %)	68 (%68)	20 (%40)	0,001
Kadın (n,%)	32 (%32)	30 (%60)	
Yaş±SD (yıl)	36.30 ± 11.33	38.94 ± 10.80	0.17
Başlangıç yaşı (yıl)	27.00 ± 9.95	25.12 ± 8.96	0.26
Aile öyküsü	15 (%15)	6 (%12)	0.45
Paterji pozitifliği	45 (%45)	21 (%42)	0.43

Başlangıç yaşı oküler tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($p=0.26$). Oküler tutulumu olan hastaların %32'sinde (32 hasta) semptomların başlangıç yaşı erken (≤ 20 yıl), %43'ünde (43 hasta) orta (21-30 yıl), %25'inde (25 hasta) geç (≥ 31 yıl) olarak bulundu. Oküler tutulumu olmayan hastaların ise %42'sinde başlangıç yaşı erken, %34'ünde orta, %24'ünde geç olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0.40$). Gruplar arasında aile hikayesi

pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.45$). Paterji pozitifliği her iki grupta benzer olarak bulundu ($p=0.43$).

Oküler tutulumu olan Behçet hastalarının göz tutulum süresi 1-35 yıl arasında değişmekte idi. Erkek hastalarda ortalama göz tutulum süresi 5.44 ± 6.23 yıl, kadın hastalarda 3.28 ± 3.17 yıl idi ($p=0.15$).

Hastaların %32'sinde ön üveit, %28'inde arka üveit, %40'ında panüveit tespit edildi 18 hastada sağ göz, 10 hastada sol göz tutulumu olmak üzere hastaların %28'inde unilateral, %72'sinde bilateral göz tutulumu vardı. Unilateral göz tutulumu olanların 20'si erkek (%71.4), 8'i kadın (%28.6), bilateral göz tutulumu olanların 48'i erkek (%66.7), 24'ü kadın (%33.3) idi. Lateralite açısından her iki cinsiyet karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0.41$). Üveit sınıflandırılmasına göre lateralite karşılaştırıldığında her 2 grupta benzer bir dağılım olduğu saptandı ($p=0.49$) (**Tablo 2**).

Tablo 2. Üveit Tiplerine Göre Lateralite Dağılımı

	Tek taraflı	Çift taraflı	Toplam
Ön üveit	9 (%28.1)	23 (%71.8)	32
Arka üveit	10 (%35.7)	18 (%64.2)	28
Panüveit	9 (%22.5)	31 (%77.5)	40
Toplam	28	72	100

Oküler tutulumu olan Behçet grubunda erkek hastaların görme keskinliği (ortalama= 0.4 ± 0.40 , medyan= 0.25), kadın hastaların görme keskinliğine göre daha düşüktü (ortalama= 0.6 ± 0.39 , medyan= 0.8) ($p=0.03$).

Erkek hastaların %47.1'inde ($n=32$) panüveit, %29.4'ünde ($n=20$) arka üveit, %23.5'inde ($n=16$) ön üveit mevcuttu. Kadın hastaların %25'inde ($n=8$) panüveit,

%25'inde (n=8) arka üveit, %50'sinde (n=16) ön üveit mevcuttu ve cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.02).

Görme keskinliği yasal körlük düzeyi olan 0.1 ve altında olan 28 hasta (%28) mevcuttu ve bu hastaların 20'sinde panüveit (%71.4) görülürken, görme keskinliği 0.7 ve üzerinde olan hastalarda en sık ön üveit (26 hasta, %54.1) saptandı. Görme keskinlikleri ve üveit tipleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki dağılım istatistiksel anlamda farklı bulundu (p<0.001) (**Tablo 3**).

Tablo 3. Üveit Tiplerine Göre Görme Keskinliklerinin Karşılaştırılması

	Ön üveit n(%)	Arka Üveit n(%)	Panüveit n(%)	Toplam n(%)
GK ≤0.1	2 (% 7.1)	6 (%21.4)	20 (%71.4)	28 (% 100)
GK 0.2-0.6	4 (% 16.6)	12 (%50)	8 (%33.3)	24 (% 100)
GK ≥0.7	26 (%54.1)	10 (%20.8)	12 (%25)	48 (% 100)

GK: Görme Keskinliği

Behçet hastalığı semptomlarının 20 yaş altında başladığı grupta görme keskinliği ortalaması 0.5±0.44, 20-30 yaş arasında başladığı grupta görme keskinliği 0.4±0.4 ve 30 yaş ve üstünde başlayan grupta görme keskinliği 0.4±0.3 olarak tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0.47).

Oküler Behçet hastalarında en sık rastlanılan ön segment ve arka segment komplikasyonları değerlendirildiğinde en sık katarakt, kistoid maküla ödemi ve posterior sineşi tespit edildi (**Tablo 4**). 5 hastanın 5 gözünde fitizis bulbi ve 1 hastanın bir gözünde protez mevcut idi.

Tablo 4. Göz Komplikasyonları

Bulgular	Grup 1 (n)	%
Posterior sineşi	21	21
Katarakt	42	42
Geçirilmiş katarakt cerrahisi	20	20
Rubeozis	2	2
Glokom	11	11
Ven dal tıkanıklığı	10	10
Retina dekolmanı	7	7
Vitreus içi hemoraji	3	3
Retinada neovaskülarizasyon	4	4
Papillit	11	11
Optik disk solukluğu	12	12
Epiretinal membran	17	17
Kistoid maküla ödemi	20	20
Makülada hol	4	4

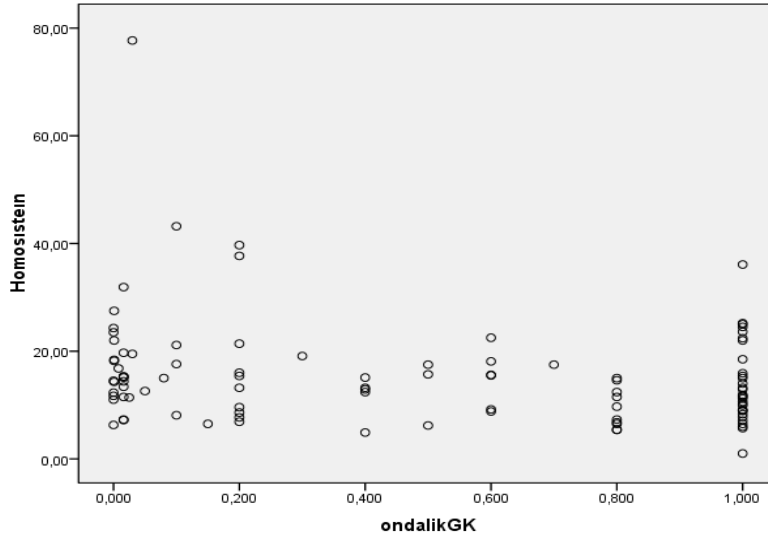
4.2. Biyokimyasal İnceleme

Serum Homosistein Düzeyi

Oküler tutulumu olan Behçet hastalarının ortalama serum homosistein düzeyleri ($15.29 \pm 9.93 \mu\text{mol/L}$) oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre ($10.26 \pm 7.91 \mu\text{mol/L}$) istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0.001$) (**Tablo 5**). Oküler tutulumu olan Behçet hastalarının %48'inde homosistein $15 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde (referans aralığı olan $5.5-14 \mu\text{mol/L}$), oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında ise sadece 7 hastada (%14) homosistein $15 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$).

Ortalama homosistein seviyesi ile üveit tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p = 0.65$) (**Tablo 6**).

Serum homosistein düzeyleri ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği arasında negatif yönde zayıf düzeyde, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edildi (**Şekil 2**) (Pearson korelasyon, $r=-0.21$, $p=0.037$).



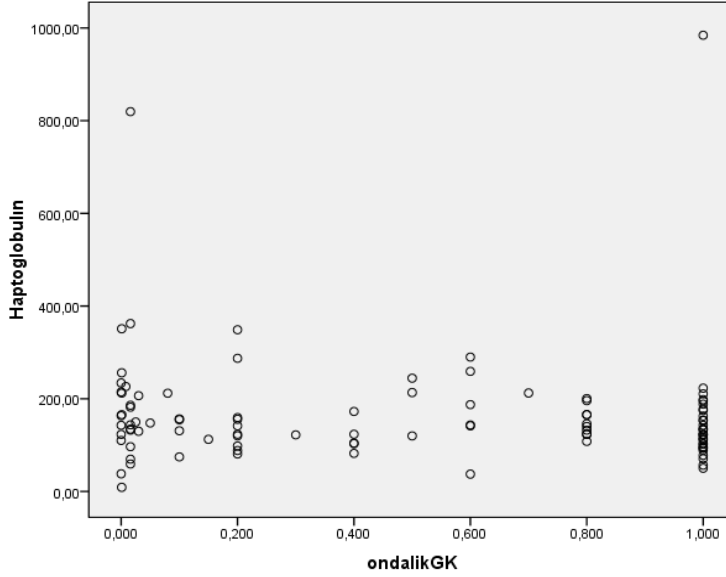
Şekil 2. Homosistein ile Görme Keskinliği Arasındaki İlişki

Serum Haptoglobulin Düzeyi

Oküler tutulumu olan Behçet hastalarının ortalama serum haptoglobulin düzeyleri (164.75 ± 124.57 mg/dL) oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre (90.03 ± 43.64 mg/dL) istatistiksel olarak daha yüksekti ($p < 0.001$) (**Tablo 5**). Oküler tutulumu olan Behçet hastalarının %21'inde haptoglobulin seviyesi 200 mg/dL'nin (referans aralığı 30-200 mg/dL) üzerinde iken, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarının tümünde referans aralığı içindeydi ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$).

Haptoglobulin değerleri üveit tiplerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.78$) (**Tablo 6**).

Haptoglobulin düzeyi ile görme keskinliği seviyesi arasında negatif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir korelasyon bulundu (Şekil 3) (Pearson korelasyon, $r=-0.64$, $p=0.14$).



Şekil 3. Haptoglobulin ile Görme Keskinliği Arasındaki İlişki

Tablo 5. Oküler Tutulumu Olan ve Olmayan Behçet Hastalarının Serum

Homosistein ve Haptoglobulin Düzeyleri

	OkülerTutulumu Olan Hastalar n=100	OkülerTutulumu Olmayan Hastalar n=50	P
Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)	15.29±9.93	10.26±7.91	<0.001
15$\mu\text{mol/L}$üzerinde n(%)	48 (%48)	7 (%14)	
5,5-14 $\mu\text{mol/L}$ n(%)	52(%52)	43 (%86)	

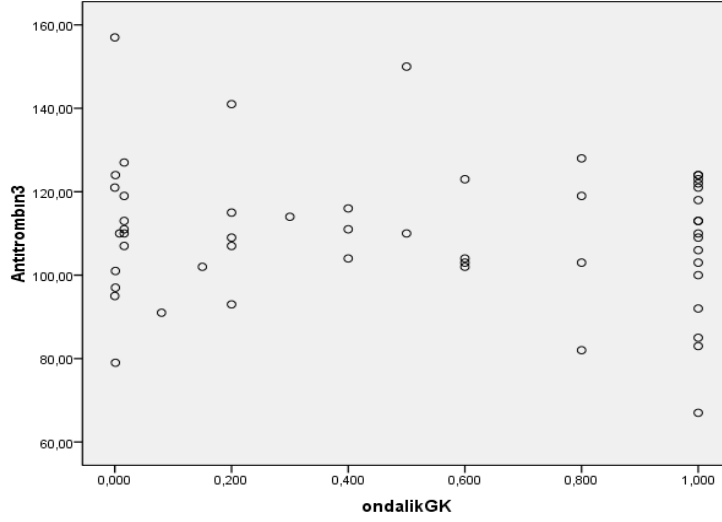
Haptoglobulin (mg/dL)	164.75±124.57	90.03±43.64	<0.001
200mg/dL n(%)	21 (%21)	0 (%0)	
30-200 mg/dL n(%)	79 (%79)	50 (%50)	

Tablo 6. Üveit Tiplerine Göre Antitrombin 3, Homosistein, Haptoglobulin Düzeyleri

	Ön Üveit	Arka Üveit	Panüveit	p
	n=32	n=28	n=40	
Antitrombin 3 (%)	109.705±12.438	113.153±16.881	107.954±19.258	0.67
	n=17	n=13	n=22	
Homosistein (µmol/L)	13.818±7.073	15.526±8.703	16.320±12.469	0.65
	n=32	n=28	n=40	
Haptoglobulin (mg/dL)	144.851±56.678	174.454±144.406	173.889±148.075	0.78
	n=32	n=28	n=40	

Plazma Antitrombin 3 Düzeyi

Antitrombin 3 sadece oküler tutulumu olan 52 Behçet hastasında bakıldığı için iki grupta karşılaştırılma yapılamadı. Antitrombin 3 ortalama değeri %109±16.51 olup, 52 hastanın 2'sinde (%3.8) %80'in altında idi. Ortalama antitrombin 3 düzeyi üveit tipleri arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0.67) (**Tablo 6**). Serum antitrombin 3 seviyeleri ile görme keskinliği arasında negatif yönde, çok zayıf düzeyde anlamlı olmayan bir korelasyon saptandı (Şekil 4) (Pearson korelasyon, r=-0.118, p=0.80).



Şekil 4. Antitrombin 3 ile Görme Keskinliği Arasındaki İlişki

Retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda antitrombin 3 ve homosistein düzeyleri ven tıkanıklığı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemektedir (sırasıyla; $p=0.61$ ve $p=0.87$) (**Tablo 7**). Haptoglobulin düzeyi ise retinal ven tıkanıklığı olanlarda, ven tıkanıklığı olmayan bireylere göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak bulundu ($p=0.02$). Antitrombin 3, homosistein ve haptoglobulin düzeyleri vaskülitli olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir (sırasıyla $p=0.50$, $p=0.22$, $p=0.33$).

Tablo 7. Oküler Tutulumu Olan Hastalarda Retinal Ven Tıkanıklığı ve Vaskülit Varlığına Göre Antitrombin 3, Homosistein ve Haptoglobulin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Retinal Ven Tıkanıklığı		Vaskülit	
	(Ortalama±SD)		(Ortalama±SD)	
	Var	Yok	Var	Yok
Antitrombin3(%)	121.666±23.105	108.282±15.118	107.153±19.794	110.717±15.457
Homosistein (µmol/L)	13.870±5.613	15.456±10.313	16.848±9.806	14.780±9.990
Haptoglobulin (mg/dL)	256.744±212.712	154.534±107.847	196.019±226.696	154.334±60.452

4.3. Genetik Analiz

Faktör 5 Leiden (G1691A) ve MTHFR (C677T, A1298C) Mutasyonu

Faktör 5 Leiden G1691A bölgesi değerlendirildiğinde oküler tutulumu olan Behçet hastalarının 4'ünde (%4) homozigot mutasyon, 25'inde (%25) heterozigot mutasyon olduğu tespit edildi. Oküler tutulumu olmayan hastaların 3'ünde (%6) homozigot mutasyon, 13'ünde (%26) heterozigot mutasyon olduğu tespit edildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.84$) (**Tablo 8**).

MTHFR C677T bölgesinde oküler tutulumu olan grupta mutasyon oranı (heterozigot %53 ve homozigot %10), oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarına (sırasıyla %28 ve %16) göre daha yüksekti ($p=0.015$) (**Tablo 8**). MTHFR C677T bölgesinde mutasyonu olan oküler tutulumu olan Behçet hastalarının homosistein düzeyleri 16.29 ± 11.65 µmol/L, mutasyonu olmayan hastaların ise 13.59 ± 5.71 µmol/L olarak bulundu ($p=0.48$).

Tablo 8. Oküler Tutulumu Olan ve Olmayan Behçet Hastalarında Faktör 5 (G1691A), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) Mutasyon Oranları

	Oküler tutulumu olan n (%)	Oküler tutulumu olmayan n (%)
Faktör 5 G1691A		
Mutasyon +	29 (%29)	16 (%32)
Mutasyon -	71 (%71)	34 (%68)
MTHFR C677T		
Mutasyon +	63 (%63)	22 (%44)
Mutasyon -	37 (%37)	28 (%56)
MTHFR A1298C		
Mutasyon +	18 (%48.6)	8 (%30.8)
Mutasyon -	19 (%51.4)	18 (%69.2)

MTHFR A1298C bölgesinde oküler tutulumu olan grupta mutasyon oranı (heterozigot %43.2 ve homozigot %5.4), oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarına (sırasıyla %15.4 ve %15.4) göre daha yüksekti ($p=0.04$) (**Tablo 8**).

Oküler tutulumu olan Behçet grubunda, retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda Faktör 5 Leiden G1691A genotipinde saptanan mutasyon oranı (%40), ven tıkanıklığı olmayan gruba (%27.8) göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.31$) (**Tablo 9**).

Retinal ven tıkanıklığı olan hastalarda MTHFR C677T genotipinde saptanan mutasyon oranı (%90), ven tıkanıklığı olmayan gruba göre (%60) daha yüksekti ($p=0.06$) (**Tablo 9**).

MTHFR A1298C genotipleri ise retinal ven tıkanıklığı olan ve olmayan gruplar arasında benzer dağılım göstermekteydi ($p=0,32$).

Tablo 9. Oküler Tutulumu Olan Behçet Hastalarında Retinal Ven Tıkanıklığı Varlığına Göre Faktör 5 (G1691A), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) Mutasyon Oranları

	Retinal Ven Tıkanıklığı + n (%)	Retinal Ven Tıkanıklığı - n (%)
Faktör 5 G1691A		
Mutasyon +	4 (%40)	25 (%27.8)
Mutasyon -	6 (%60)	65 (%72.2)
MTHFR C677T		
Mutasyon +	9(%90)	54 (%60)
Mutasyon -	1 (%10)	36 (%40)
MTHFR A1298C		
Mutasyon +	1(%25)	17 (%51.5)
Mutasyon -	3 (%75)	16 (%48.5)

Retinal vaskülitli olan ve olmayan grupların Faktör 5 Leiden G1691A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C genotiplerinin dağılımı benzerdi (sırasıyla, p=0.55, 0.14 ve 0.31) (**Tablo 10**).

Tablo 10. Oküler Tutulumu Olan Behçet Hastalarında Vaskülit Varlığına Göre Faktör 5 (G1691A), MTHFR (C677T), MTHFR (A1298C) Mutasyon Oranları

	Vaskülit + n (%)	Vaskülit - n (%)
Faktör 5 G1691A		
Mutasyon +	7 (%28)	22 (%29.3)
Mutasyon -	18 (%72)	53 (%70.7)
MTHFR C677T		
Mutasyon +	13 (%52)	50 (%66.7)
Mutasyon -	12 (%48)	25 (%33.3)
MTHFR A1298C		
Mutasyon +	5 (%62.5)	13 (%44.8)
Mutasyon -	3 (%37.5)	16 (%55.2)

Oküler tutulumu olan Behçet grubunda mutasyonu olan ve olmayan bireylerin görme keskinlikleri değerlendirildiğinde, Faktör 5 Leiden (G1691A) genotipinde mutasyon olan hastaların ortalama görme keskinlikleri 0.4 ± 0.4 (medyan=0.5), mutasyon olmayan hastaların ortalama görme keskinlikleri ise 0.5 ± 0.4 (medyan=0.4) olarak bulundu ve fark anlamlı değildi ($p=0.94$). MTHFR C677T ve MTHFR A1298C genotiplerinde mutasyonu olan hastaların görme keskinlikleri (sırasıyla ortalama 0.4 ± 0.4 ; medyan=0.4 ve 0.6 ± 0.3 ; medyan=0.8) ile mutasyonu olmayan hastaların görme keskinlikleri farklılık göstermemekteydi (sırasıyla ortalama 0.5 ± 0.4 ; medyan=0.6 ve 0.4 ± 0.4 ; medyan=0.2) (sırasıyla $p=0.48$ ve $p=0.10$).

Görme keskinliklerinin gruplandırılarak yapıldığı karşılaştırılmada Faktör 5 G1691A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C genlerindeki mutasyonlar gruplar arasında farklılık göstermiyordu (sırasıyla p=0.99, p=0.66 ve p=0.51) (**Tablo 11**).

Tablo 11. Oküler Tutulumu Olan Behçet Hastalarında Görme Keskinliklerine Göre Faktör 5 G1691A, MTHFR C677T ve MTHFR A1298C Mutasyon Oranları

Mutasyon +	Görme Keskinlikleri			Sayı (%)
	≤0.1	0.2-0.6	≥0.7	
Faktör 5 (G1691A)	8 (%28.6)	7 (%29.2)	14 (%29.2)	29 (%29)
MTHFR (C677T)	17 (%60.7)	17 (%70.8)	29 (%60.4)	63 (%63)
MTHFR (A1298C)	3 (%37.5)	4 (%40)	11 (%57.9)	18 (%48.6)

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı tüm dünyada görülmekle birlikte Türkiye, İran, Japonya, Kore ve Çin gibi ülkelerde daha sık görülmektedir (97). Türkiye’de erişkin kişilerde yapılan iki bölge çalışmasında prevalans oranları 8/10.000 ve 37/10.000 olarak bulunmuştur (1). Başka çalışmalarda bu rakam İstanbul’da 10.000’de 42, Ankara’da 10.000’de 11 olarak saptanmıştır (15).

Literatürde bazı çalışmalarda Behçet hastalığının erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15). Uslu ve ark.’nın (163) çalışmasında erkek/kadın oranı 1.48, Karıncaoğlu ve ark. (164) 1.6, Tugal Tutkun ve ark. (118) ise 2.1 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı 1.41 olarak bulundu. Tursen ve ark.’nın (165) çalışmasında ise hastalık her iki cinste eşit olarak saptanmıştır (erkek/kadın oranı=1.03). Tezel ve ark. (119), göz tutulumu olmayan 57 Behçet hastasını 5 yıl boyunca takip etmişler ve bu süre içinde erkeklerin %27.5’inde, kadın %10.7’sinde göz tutulumunun geliştiğini tespit etmişlerdir. Erkek olgularda göz tutulum prevalansı kadın olgulara göre 2.5 kat fazla bulunmuştur. Bu çalışmada oküler tutulumu olan Behçet hastalarında erkek/kadın oranı 2.06 iken, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında bu oran 0.66 olarak bulunmuştur (p=0.001).

Hastalığın başlangıç yaşı 25-35 yıl olup nadiren çocukluk çağı ve 50 yaş üzerinde de bildirilmektedir (18, 19). Türk Behçet olgularında ortalama başlangıç yaşı 23.3 yıl iken, İran ve Japon olgu gruplarında ise sırasıyla 26.2 ve 35.7 yıl olarak bildirilmiştir (4). 1465 Behçet hastasının verilerinin toplanarak yapılan uluslararası bir çalışmada Türkiye’deki 239 hastanın başlangıç yaşı 27.0 ± 9.7 yıl olarak tespit edilmiştir (166). Bu tez çalışmasında oküler tutulumu olan Behçet hastalarının yaş ortalamaları 36.30 ± 11.33 yıl, hastalık semptomlarının başlangıç yaşı ise 27.00 ± 9.95 yıl olarak bulundu. Oküler tutulumu olan ve

olmayan hastaların yaş ortalamaları ve başlangıç yaşları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır.

Behçet hastalığında paterji pozitifliği yapılan çalışmalarda değişkenlik göstermektedir. Türk ve Japon hastalarda oldukça hassas ve özgül olduğu saptanırken, Batı ülkelerinde paterji pozitiflik oranı düşmektedir (167, 168). İran'da %61, Japonya'da %44, Türkiye'de %57, Avrupa'da %12-52 oranında paterji pozitifliği bildirilmiştir (169, 170, 20, 96). Türkiye'den yapılan çalışmalarda Alpsoy ve ark. (18) %37.8, Tursen ve ark. (165) %56.1, Uslu ve ark. (163) %50.8, Karıncaoğlu ve ark. (164) %48 oranında paterji pozitifliği saptamışlardır. Akmaz ve ark. (171) paterji testi ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir. Bütün bu epidemiyolojik araştırmaların sonucunda paterji pozitifliği Akdeniz ülkelerinde Behçet hastalığı için patognomonik bir bulgu olarak kabul edilebilir. Testin negatif çıkması durumunda tanıdan uzaklaşılmalı ve diğer sistem tutulumları mutlaka değerlendirilmelidir (93). Bu tez çalışmasında paterji pozitifliği oküler tutulumu olan hastalarda %45, oküler tutulumu olmayan grupta ise %42 oranında idi ve iki grup arasında paterji pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.43$). Oküler tutulumu olan ve olmayan hastalarda farklılık göstermemesi paterji test pozitifliğinin oküler tutulum için belirleyici bir faktör olmadığı anlamına gelebilir.

Behçet hastalığının belirli toplumlarda daha sık görülmesi, sınıf I HLA antijen ile birlikteliği ve ailesel yatkınlığın olması patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (172). Japonya'daki Behçet hastalarında aile öyküsü %2-3 (21), Türk hastalarda %18.2 (20) ve Avrupa'da %1 olarak bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında Türk popülasyonunda yapılan çalışmaya benzer olarak oküler tutulumu olan Behçet hastalarında aile öyküsü %15, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında ise %12 olarak tespit edildi ($p=0.45$).

Behçet hastalarında göz tutulumu hastalığın başlamasından itibaren 2-3 yıl içinde görülür. Göz tutulumu hastaların %23 ile %96'sında izlenmektedir (106). Demiroğlu ve ark. ilk 2 yılın göz tutulumu açısından en riskli dönem olduğunu bildirmişlerdir (173). Hastanın 30 yaşından küçük olması, vasküler trombozun ve santral sinir sistemi tutulumunun olması göz tutulumunun gelişmesi ve prognozu açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir (173). Bizim çalışmamızda tüm Behçet hastalarının % 66.6'sında oküler tutulum mevcuttu. Tugal Tutkun ve ark. (118), oküler tutulum süresini erkeklerde 1.93 ± 2.56 yıl, kadınlarda 3.45 ± 4.71 yıl arasında saptarken, bizim çalışmamızda oküler tutulum süresi erkeklerde 5.44 ± 6.23 yıl, kadınlarda 3.28 ± 3.17 yıl olarak saptandı.

Behçet hastalığı gözün ön ve arka segmentini ayrı ayrı tutabilmekte ve bazen panüveitle seyredebilmektedir. Arka segment tutulumu hastaların %50 ile %93'ünde görülmektedir (174). Kulaçoğlu ve ark.'nın (175) yaptığı çalışmada 133 gözün 82'sinde (%61.65) panüveit tespit edilmiştir. Tugal Tutkun ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %60.2'sinde panüveit, %28.8'sinde arka üveit ve %11.7'sinde ön üveit saptanmıştır (118). Bizim yaptığımız çalışmada oküler tutulumu olan Behçet grubunda hastaların %40'ında panüveit, %32'sinde ön üveit, %28'inde arka üveit tespit edildi. Göz bulguları genellikle tek taraflı, ön üveayı etkileyen tutulum şeklinde başlamakta, fakat daha sonra iki taraflı kronik tekrarlayan arka veya panüveit atakları şeklinde devam etmektedir (112, 113, 118). Bu çalışmada hastaların %28'sinde tek taraflı, %72'sinde çift taraflı göz tutulumu saptandı ve sonuçlar literatürle uyumlu idi. Japonya'da yapılan bir çalışmada oküler tutulumu olan erkek hastaların %95.4'ünde panüveit ve arka üveit ve %85.5'inde bilateral üveit olduğu bildirilmiştir (166).

Behçet hastalığına bağlı üveiti olan olgularda katarakt gelişimi en sık karşılaşılan ön segment komplikasyonudur ve oküler inflamasyon veya uzun süreli topikal veya sistemik steroid kullanımına bağlı olarak gelişmektedir (1). Tugal Tutkun ve ark.'nın

yaptıkları çalışmada en sık görülen oküler komplikasyonlar sırasıyla makula ödemi (% 44.5), katarakt (% 38.5), posterior sineşi (% 26.1), optik atrofi (% 23.6), makula dejenerasyonu (% 19.4), glokom (% 13.8), epiretinal membran (% 17), ven dal tıkanıklığı (% 6.6) olarak saptandı (118). Bizim çalışmamızda, katarakt %42 oranında en sık görülen oküler komplikasyondur. Bunun yanında hastaların %21'inde posterior sineşi, %20'sinde kistoid makula ödemi, %17'sinde epiretinal membran saptandı. Kulaçoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada katarakt %45.86, posterior sineşi %25.56, kistoid makula ödemi %21.05, glokom %12.78, epiretinal membran %4.51 oranında görülmüştür (175).

Behçet hastalığının klinik bulguları ve görme prognozu farklı ülkelerde ve hatta aynı ülkenin farklı bölgelerinde değişkenlik göstermektedir. Behçet hastalığının göz tutulumu ülkemizde başta gelen körlük sebeplerinden biridir. Atmaca ve ark. (112), 3-120 aylık takip sürecinde hastaların % 21'inde körlük geliştiğini bildirmişlerdir. Japonya'da yapılan başka bir çalışmada oküler tutulumu olan erkek hastaların %24,8'inde görme keskinliği 0,1 ve altında tespit edilmiştir (166). Hastaların %50-80'inde hastalık başlangıcından 5 yıl sonra erkeklerde daha fazla olmak üzere görme keskinliği yasal körlük düzeyi olan 0.1 ve altına inmektedir (177). Ülkemizde yapılan bir çalışmada erkeklerde ve başlangıç yaşı küçük olan hastalarda Behçet hastalığı seyrinin daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Bu tez çalışmasında erkek hastaların görme keskinliği ortalama olarak 0.4 ± 0.4 (medyan=0.25), kadın hastaların görme keskinliği ise 0.6 ± 0.39 (medyan=0.8) idi ve istatistiksel olarak bu fark anlamlıydı ($p=0.03$). Erkek hastalarda panüveit görülme sıklığı kadınlara göre daha fazlaydı ($p<0.05$). Kadınlarda ise sıklıkla ön üveit saptandı. Erkek hastaların ortalama görme keskinliklerinin daha düşük olması panüveit ve arka üveit tutulumunun daha fazla olmasından kaynaklanıyordu. Literatürle uyumlu olarak bu çalışmada oküler tutulumu olan Behçet hastalarının %28'inde görme keskinliğinin 0,1 ve altında olduğu tespit edildi ve bu hastaların %71.4'ünde panüveit saptandı. Bazı

çalışmalarda göz tutulumunun geç ortaya çıktığı olgularda görme prognozunun daha iyi olduğu bildirilmişse de (110, 178), bu çalışmada Behçet hastalığı semptomlarının başlama yaşı ile görme keskinlikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ülkemizde hastaların doktora geç başvurması veya zamanında tanı konulamaması gibi nedenlerden ötürü göz tutulumunun tam olarak süresinin belirlenememesi yüzünden görme keskinliği ile hastalığın başlangıç yaşı arasında bir ilişki bulunamamış olabilir.

Behçet hastalığında temel histopatoloji arter ve venleri etkileyen tıkaçıcı, nekrotizan vaskülitir (118). Periarterit ve periflebit ile karakterize vasküler tıkanıklık tedaviye rağmen körlüğe yol açabilir (179). Homosistein, sülfür içeren ve metionin metabolizmasında bir ara ürün olan esansiyel aminoasittir. Artmış plazma homosistein düzeyi, sitokin aktivasyonu, damar endotel hasarı, protrombotik durum, aterotrombogenez, tromboembolizm ve sistemik ve retinal vasküler tıkanıklık kaskatına neden olmaktadır (84). Yüksek homosisteinin düzeyinin Behçet hastalarında hiperkoagülabilité ve trombotik olayların gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (1, 84). Plazma homosistein düzeyi, genetik ve nütrisyonel faktörlerden etkilenmektedir. Vitamin B6, B12 ve folik asit eksikliği ve metiltetrahidrofolatredüktaz ve sistasyonin β sentaz gibi homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerin mutasyonu homosistein seviyesinde artışa neden olabilir (180). Okka ve ark. (179), homosisteinin Behçet hastalığının oküler bulgularının oluşmasında rol oynayabileceğini ve hiperhomosisteineminin kronik inflamasyonu tetikleyerek retinal vasküler yatakta tromboza yol açtığını göstermişlerdir. 29 Behçet hastası ve 24 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında Behçet hastalarını oküler tutulumu olanlar, aktif ve inaktif nonoküler Behçet hastaları olarak 3 gruba ayırmışlardır. Hayatı olumsuz yönde etkileyebilecek artrit, eritema nodozum, gastrointestinal bulgular, vaskülit gibi durumlarda Behçet hastalığını aktif olarak kabul etmişlerdir. Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında homosistein düzeyleri ortalama 8.74 $\mu\text{mol/L}$ (5.45-14.20),

nonoküler grupta aktif ve inaktif Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda sırasıyla 7.84 $\mu\text{mol/L}$ (2.46-11.38), 5.6 $\mu\text{mol/L}$ (1.57-8.14), 5.7 $\mu\text{mol/L}$ (3.2-11) olarak bulmuşlardır (sırasıyla $p = 0.029$, $p = 0.031$.) (179). Er ve ark. (84), Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada serum homosistein, endotelin 1 ve nitrik oksid (NO) seviyesini artmış olarak bulmuşlar ve oküler Behçet hastalarında retinal vasküler hastalıkta rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (84). 43 Behçet hastası ve 25 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında homosistein seviyelerini oküler tutulumu olan Behçet hastalarında $18.25 \pm 4.25 \mu\text{mol/L}$, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında $13.53 \pm 3.34 \mu\text{mol/L}$, sağlıklı kontrol grubunda ise $7.96 \pm 2.66 \mu\text{mol/L}$ olarak bulmuşlardır. Oküler tutulumu olan 27 Behçet hastasının 22'sinde retinal ven tıkanıklığı mevcut olduğu için serum homosistein yüksekliğinin retinal vasküler hastalıkta rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir (84). Aksu ve ark. (180), 84 Behçet hastası ve 36 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında, Behçet hastalarında serum homosistein düzeylerini ($11.5 \pm 5.3 \mu\text{mol/L}$) sağlıklı kontrollerden ($8.8 \pm 3.1 \mu\text{mol/L}$) ve tromboz hikayesi olan hastalarda ($15.3 \pm 6.2 \mu\text{mol/L}$) vasküler tutulumu olmayanlardan ($9.3 \pm 3.1 \mu\text{mol/L}$) daha yüksek bulmuşlardır ($p < 0.001$). Özdemir ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (181), Behçet hastalarında ($n=31$) plazma homosistein düzeyi kontrol grubuna ($n=30$) göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $14.5 \pm 2.6 \mu\text{mol/L}$, $9.2 \pm 2.8 \mu\text{mol/L}$ ve $p < 0.0001$). Ayrıca plazma homosistein düzeyi oküler hastalığı olan bireylerde olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $15.3 \pm 2.8 \mu\text{mol/L}$, $13.3 \pm 1.9 \mu\text{mol/L}$ ve $p = 0.02$). Hastaların endotel fonksiyonlarını incelemek için yapılan brakial arterde akım aracılıklı vazodilatasyonun (flowmediated vasodilatation) derecesi ile serum homosistein düzeyleri arasında belirgin ilişki bulmuşlardır ($r = -0.58$, $p = 0.001$) (181). Durmazlar ve ark. (182), 70 Behçet hastası ve 33 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında, çalışma boyunca iki veya daha fazla semptomun varlığında Behçet hastalığını aktif olarak kabul etmişlerdir.

Aktif Behçet hastalarında homosistein düzeyi 20.95 µmol/L (13.7–39.25), inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubunda ise sırasıyla 13 µmol/L (6.43–18), 8 µmol/L (5–8) bulunmuştur (p<0.05).

Korkmaz ve ark. 74 vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastası ile 35 sağlıklı kontrol grubunda serum homosistein düzeylerini karşılaştırmış ve Behçet hastalarında (16.08 ± 7.5 µmol/L) sağlıklı kontrol grubuna göre (12.9 ± 6.3 µmol/L) serum homosistein düzeyini daha yüksek bulmuşlardır (p<0.03). Diğer çalışmalardan farklı olarak vasküler bulgular ile serum homosistein düzeyi arasında bir ilişki bulamamışlardır (183). Aflaki ve ark.'nın (184) yaptıkları çalışmada oküler tutulumu olan 59 Behçet hastasında serum homosistein ortalaması 18.19±9.21 µmol/L, oküler tutulumu olmayan 91 Behçet hastasının homosistein ortalaması 16.59±9.51 µmol/L olarak bulunmuş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Bu tez çalışmasında, oküler tutulumu olan Behçet hastalarının ortalama serum homosistein düzeyleri (15.29±9.93 µmol/L) oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre (10.26±7.91 µmol/L) istatistiksel olarak daha yüksekti (p<0.001). Oküler tutulumu olmayan fakat plazma homosistein seviyesi yüksek olan 7 hastanın zaman içerisinde gelişebilecek oküler tutulum açısından dikkatli takip edilmeleri gerekmektedir. Retinal ven tıkanıklığı olan ve olmayan hastalarda homosistein seviyesi farklılık göstermiyordu (p=0.87). Vaskülitli olan hastalarda ise homosistein seviyesi yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.22). Bu çalışmada retinal ven dal tıkanıklığı olan hastalarda homosistein düzeyi ortalamasının yüksek bulunmaması, bu hastalarda homosisteinin tek başına bir risk faktörü olmadığını ve diğer sistemik ve herediter risk faktörleri gibi başka faktörlerin vasküler tıkanıklıkta rol oynadığını göstermektedir. Vaskülitli olan hastalarda değerlerin yüksek olmasına rağmen anlamlılığın olmaması sayının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Akut faz proteinleri inflamatuvar durumlarda kanda düzeyleri artan çözülebilir moleküllerdir. Karaciğer tarafından üretilen akut faz proteinleri, makrofajlar ve dokular tarafından da üretilmektedir (185). Akut faz proteinleri, C reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), α 1-antitripsin, α 2-makroglobulin, α 1-asid glikoprotein, seruloplazmin ve haptoglobulindir. Kollajen doku hastalıkları, akut ve kronik inflamasyon gibi sistemik vaskülit olan hastalarda serum haptoglobulin seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (186). Yalçındağ ve ark.'nın (187) yaptıkları çalışmada oküler tutulumu olan Behçet hastalarında serum haptoglobulin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (sırasıyla 276.1 ± 190.8 mg/dL, 92.1 ± 37.4 mg/dL, $p < 0.001$). Aktif ve inaktif oküler tutulumu olan Behçet hastalarında ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (275.8 ± 87.5 mg/dL, 276.2 ± 146.3 mg/dL, $p > 0.05$). Bu çalışmada oküler tutulumu olan Behçet hastalarında serum haptoglobulin düzeyleri (164.75 ± 124.57 mg/dL) oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre (90.03 ± 43.64 mg/dL) daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Oküler tutulumu olan Behçet hastalarının %21'inde haptoglobulin seviyesi 200 mg/dL'nin (referans aralığı 30-200 mg/dL) üzerinde iken, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarının tümünde referans aralığı içindeydi ($p < 0.001$). Retinal ven tıkanıklığı olanlarda, ven tıkanıklığı olmayan bireylere göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p = 0.02$). Vaskülit olanlarda ise daha yüksek olmasına rağmen fark anlamlı bulunmadı ($p = 0.33$). Haptoglobulin düzeyleri ile görme keskinliği arasında negatif düzeyde bir ilişki mevcuttu ($r = -0.64$, $p = 0.14$). Haptoglobulin seviyesinin oküler tutulumu olan ve retinal ven tıkanıklığı olan Behçet hastalarında daha yüksek bulunması, inflamasyon ve anjiogenik aktivite ile uyumlu bir akut faz reaktanı olduğunu göstermektedir. Retinal vasküler tutulumu olan hastalarda haptoglobulin seviyelerinin yüksek olması görme keskinliği ile haptoglobulin arasındaki negatif ilişkiyi açıklamaktadır. Görme keskinliği ile

haptoglobulin arasında bir ilişkiyi gösteren başka bir çalışmaya rastlanılmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Antitrombin 3 karaciğer, endotel hücresi ve trombositlerde sentezi yapılan bir protein olup pıhtılaşma sırasında oluşan trombin ile birlikte serbest faktör IXa, Xa , XIa , XII a ve plazminin inhibisyonunda rol alan önemli bir faktördür. Antitrombin 3 eksikliği, konjenital veya edinsel olabilir. Plazma antitrombin 3 düzeyi normalde %80-120 aralığındadır (188). Lee ve ark. (189) Behçet hastalarında antitrombin 3 düzeylerini (%92.8±3.2) kontrol grubuna göre (%106.3±2.6) anlamlı ölçüde düşük bulmuşlardır (p<0.005). Bu hastaların % 50'sinde aktif ya da geçirilmiş tromboz tespit etmişlerdir. Fusegawa ve ark (190), 20 Behçet hastasında antitrombin 3 aktivite ve konsantrasyonunda azalma, protein C aktivite ve düzeyinde artma, total protein S düzeyinde artma olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada sadece 52 oküler tutulumu olan Behçet hastasında antitrombin 3 çalışıldığı için oküler tutulumu olmayan ve sağlıklı kontrol grubu ile bir karşılaştırma yapılamamıştır. Olguların ortalama antitrombin 3 düzeyleri %109±16.51 olup vaskülitli olan 2 hastada %80 'in altında bulunmuştur. Retinal ven tıkanıklığı ve vaskülitli olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0.61 ve p=0.50). Daha geniş bir Behçet grubunun ve sağlıklı bireylerin dahil edileceği bir çalışma ile antitrombin 3 ve Behçet hastalığı ilişkisinin ayrıntılı olarak incelenebilmesi daha doğru bilgiler verecektir.

Protein C, K vitaminine bağımlı olarak sentezlenen doğal bir antikoagülandır. Protein C bir proenzimdir ve protein S ile birlikte Faktör VIIIa ve Va'nın inaktivasyonunda rol alır. Trombinin damar intima yüzeyinde bulunan trombomodülin ile bağlanmasından sonra meydana gelen "trombin/trombomodülin kompleksi" protein C'yi aktive eder. Faktör V geninde nokta mutasyon varlığında aktive protein C direnci ortaya çıkar. Aktive protein C direnci olan vakaların %95'inde nokta mutasyon mevcuttur. Bu mutasyon sonucu

meydana gelen anormal faktör V'e, "faktör V Leiden" adı verilmektedir. Faktör V Leiden, aktive protein C ile parçalanmaya dirençli bir moleküldür (191). Aktive protein C direnci, venöz tromboz ile ilişkili en yaygın kalıtsal koagülasyon defektidir (192). Sonuçta faktör V'in yıkımı güçleşir, pıhtılaşma inhibe olmaz ve trombozla sonuçlanır (193). Beyaz ırkın %15'inde faktör V Leiden mutasyonu mevcuttur (194). Gül ve ark. (79) derin ven trombozu hikayesi olan Behçet hastalarında faktör V Leiden mutasyonunu %37.5 oranında, derin ven trombozu olmayan hastalarda %9.4 oranında, sağlıklı bireylerde ise %10.3 oranında saptamışlardır. Toydemir ve ark. (195) ise derin ven trombozu olan ve olmayan hastalar arasında belirgin bir farklılık bulamamıştır. Verity ve ark. (196) sağlıklı kontrol grubunda %19 oranında, Behçet hastalarında ise %27 oranında faktör V Leiden mutasyonu saptamışlardır (p=0.13). Oküler tutulumu olan hastaların % 32'sinde, retinal ven tıkanıklığı olanların %44'ünde, retinal ven tıkanıklığı olmayanların %16.1'inde mutasyon olduğunu bildirmişlerdir (p=0.04). Batioğlu ve ark. (63) oküler tutulumu olan Behçet hastalarında faktör V Leiden mutasyonunu sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde yüksek saptamışlardır (sırasıyla %40 ve %9.8, p<0.001). Retinal ven tıkanıklığı gelişen Behçet hastalarında %53.3, retinal ven tıkanıklığı olmayan hastalarda ise %26.7 oranında mutasyon tespit etmişlerdir (p>0.05).

Bu çalışmada oküler tutulumu olan Behçet hastalarında %29, oküler tutulumu olmayan grupta ise %32 oranında faktör V Leiden mutasyonuna rastlanıldı. Çalışmamızda sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubu olmamasına rağmen Türkiye'de normalde popülasyonun %10'unda olan faktör V Leiden mutasyonu göz önünde bulundurulduğunda Behçet hastalarında mutasyonun çok daha yüksek oranda (%30) olduğu görülmektedir. Oküler tutulumu olan ve olmayan grupta faktör V Leiden mutasyonu benzer oranda bulunmuştur. Oküler tutulumu olan grupta retinal ven tıkanıklığı olan hastaların %40'ında, retinal ven tıkanıklığı olmayan hastaların ise %27.8'inde mutasyon vardı (p=0.31).

Vaskülitli olan ve olmayan hastalar arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.55$). Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında Faktör V Leiden mutasyonu olan hastaların görme keskinlikleri mutasyonu olmayan hastalara göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak farklılık bulunamadı ($p=0.94$). Oküler tutulumu olmayan hastalarda görülebilen derin ven trombozu, yüzeysel tromboflebit, vena kava süperior trombozu ve diğer vasküler tıkanıklıklar ile faktör V Leiden mutasyonu arasındaki ilişki irdelenmedi. Faktör V Leiden mutasyonu, Behçet hastalığı için bir risk faktörü gibi görünmekle beraber oküler tutulum için belirleyici bir faktör olarak görülmemektedir. Ancak oküler tutulumu olan hastalarda retinal ven tıkanıklığı için predispozan bir faktör gibi gözükmemektedir.

Vitamin B12 bağımlı metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), metiltetrahidrofolatın oluşumunu katalizleyerek homosisteinin remetilasyonunda indirekt olarak güçlü bir etki gösterir (197). MTHFR enzimini kodlayan gen C677T de oluşan mutasyon, homosisteinin remetilasyonunu engeller ve hiperhomosisteinemiye yol açar (44). Canataroğlu ve ark. (198), 40 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada, MTHFR C677T genotipinde homozigot mutasyon oranını (%7.5), sağlıklı gruba (%10) göre ve derin ven trombozu olan Behçet hastalarının homozigot mutasyon oranını (%7.1), derin ven trombozu öyküsü olmayan Behçet hastalarına (%7.7) göre farklı bulmamışlardır. Heterozigot mutasyon oranı ise Behçet hastalarında %55, sağlıklı bireylerde %41.7, derin ven trombozu olan Behçet hastalarında %64.3, derin ven trombozu öyküsü olmayan Behçet hastalarında %50 olarak bulmuşlardır. Bu bulgular, MTHFR C677T genotipinde homozigot mutasyonun Behçet hastalarında tromboz oluşumunu çok etkilemediğini göstermiştir (198).

Farklı olarak Özkul ve ark. (199), 59 hastadan oluşan Behçet grubunda MTHFR C677T homozigot mutasyon oranını (%11.9) 42 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuna (%2.4) göre yüksek bulmuşlardır ($p=0.063$). Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında homozigot mutasyon oranı %27.8, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında ise %4.9

olarak bulunmuştur ($p=0.022$). Heterozigot mutasyon oranı, kontrol grubunda, oküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarında %50-61.9 arasında bulunmuştur. Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında homozigot mutasyonun daha fazla olduğunu ve serumda artan homosistein düzeyi ile retinal vasküler tutulumun bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir (199).

Bu çalışmada MTHFR C677T bölgesinde oküler tutulumu olan grubun %63'ünde heterozigot/homozigot mutasyon, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarının %44'ünde heterozigot/homozigot mutasyon tespit edildi ve farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.015$). Oküler tutulumu olan hasta grubunda retinal ven tıkanıklığı olan hastaların %90'ında, retinal ven tıkanıklığı olmayan hastaların %60'ında mutasyon vardı ($p=0.06$).

MTHFR enzimini kodlayan A1298C gen polimorfizmi oküler tutulumu olan hastaların %48.6'sında, oküler tutulumu olmayan grubun ise %30.8'inde tespit edildi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). MTHFR A1298C genotipi bakılan 37 hastadan retinal ven tıkanıklığı ile vaskülitli olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.32$, $p=0.31$).

MTHFR C677T ve A1298C mutasyonu Behçet hastalığında oküler tutulum için risk faktörü gibi görülmekle beraber daha geniş sayıda hastanın dahil edileceği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. ÖZET

Bu çalışmanın amacı oküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarının demografik özelliklerini, serum homosistein, serum haptoglobulin ve plazma antitrombin 3 seviyelerini ve MTHFR ve faktör V Leiden mutasyonlarını karşılaştırmaktır. Ayrıca oküler Behçet grubunda bu parametrelerin üveit tipleri, retinal ven tıkanıklığı, vaskülit ve görme keskinliği ile olan ilişkileri de değerlendirildi.

Çalışma grubu 88'i erkek, 62'si kadın toplam 150 Behçet hastasından oluşturuldu. Hastalar oküler tutulumu olan (n=100) ve oküler tutulumu olmayan (n=50) Behçet hastaları olarak 2 gruba ayrıldı. Oküler tutulumu olan Behçet hastalarında erkek/kadın oranı 2.06 iken, oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında bu oran 0.66 olarak bulundu (p=0.001). Oküler tutulumu olan Behçet hastalarının %40'ında panüveit, %32'sinde ön üveit, %28'inde arka üveit tespit edildi. Hastaların %28'sinde tek taraflı, %72'sinde çift taraflı üveit bulguları mevcuttu. Erkek hastaların görme keskinliği kadınlara göre daha düşüktü (p=0.03) ve panüveit oranı daha fazlaydı (p=0.02) Oküler tutulumu olan Behçet grubu içinde görme keskinliği yasal körlük düzeyi olan ≤ 0.1 28 hasta (%28) mevcuttu ve bu hastaların %71.4'ünde panüveit saptandı (p<0.001). Katarakt, kistoid maküla ödemi ve posterior sineşi en sık görülen oküler komplikasyonlardı.

Oküler tutulumu olan hastalarda serum homosistein ve haptoglobulin seviyeleri oküler tutulumu olmayan hastalara göre yüksek bulundu (p<0.001). Serum homosistein düzeyleri ile görme keskinliği arasında negatif yönde zayıf düzeyde anlamlı bir korelasyon vardı (r=-0.21, p=0.037). Haptoglobulin düzeyleri retinal ven tıkanıklığı olanlarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0.02).

Faktör V Leiden mutasyonu oküler tutulumu olan ve olmayan her iki grupta benzer oranda bulundu (p=0.84). MTHFR C677T ve MTHFR A1298C mutasyon sıklığı oküler tutulumu olan grupta, oküler tutulumu olmayan gruba göre daha yüksekti (sırasıyla

p=0.015 ve p=0.04). Retinal ven tıkanıklığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında Faktör V Leiden ve MTHFR A1298C genotip dağılımları arasında fark bulunamazken (sırasıyla p=0.31 ve p=0.32), MTHFR C677T mutasyon sıklığı ven tıkanıklığı olan hastalarda daha fazlaydı (p=0.06).

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, demografik özellikler, homosistein, faktör V Leiden, MTHFR gen mutasyonları

7. SUMMARY

The aim of this study was to compare the demographic features, serum homocysteine, serum haptoglobin, plasma antithrombin 3 levels and MTHFR and Factor V Leiden mutations in patients with Behçet Disease, with and without ocular involvement. We also evaluated the correlation of these parameters with uveitis types, retinal vein occlusion, vasculitis and visual acuity in patients with ocular involvement.

There were 150 patients with Behçet's disease, 88 of whom were males and 62 were females. The patients were divided into two groups, as patients with ocular involvement (n=100) and without ocular involvement (n=50). While the proportion of the male/female in ocular Behçet group was 2.06, this proportion was found as 0.66 in patients without ocular involvement (p=0.001). In ocular Behçet group, 40% of the patients had panuveitis, 32% had anterior uveitis, and 28% had posterior uveitis. Unilateral and bilateral uveitis were detected in 28% and 72%, respectively. Best corrected visual acuity of the male patients was lower than the female patients (p=0.03) and the frequency of panuveitis was more (p=0.02). Twentyeight patients had visual acuity of ≤ 0.1 , which is the official blindness level and panuveitis was detected in the %71.4 of these patients (p<0.001). Cataract, cystoid macula edema and posterior synechia were the most common ocular complications.

The levels of serum homocysteine and haptoglobin were higher in patients with ocular involvement than the patients without (p<0.001). There was a negative, correlation between the levels of serum homocysteine and visual acuity (r=-0.21, p=0.037). Serum haptoglobin levels were statistically higher in patients with retinal vein occlusion than the ones without (p=0.02).

Factor V Leiden mutation was found in similar rates in the patients with and without ocular involvement ($p=0.84$). The mutation frequencies of MTHFR C677T and MTHFR A1298C were higher in patients with ocular involvement compared to the patients without ocular involvement ($p=0.015$ and $p=0.04$, respectively). Although we could not find any difference in Factor V Leiden and MTHFR A1298C genotype distributions between patients with and without retinal vein occlusion ($p=0.31$ and $p=0.32$, respectively), MTHFR C677T mutation frequency was higher in patients who have retinal vein occlusion ($p=0.06$).

Key words: Behçet's disease, demographic features, homocysteine, Factor V Leiden, MTHFR gene mutations.

8. KAYNAKLAR

1. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 297-350.
2. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med* 1997; 38: 327-332.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology* 2. Edition Volume 1, Elsevier 2008; 386-393.
4. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. Gümüşdiş G, Doğanavşargil G, (ed). *Klinik Romatoloji*, 1.Baskı. İstanbul: Deniz matbaası, 1999; 423-439.
5. Arca E, Gür AR. Behçet hastalığı. *T Klin Med Sci* 2000;23: 261-268.
6. Üstün Ç. A famous Turkish dermatologist, Dr. Hulusi Behçet. *Eur J Dermatol* 2000; 12: 469-470.
7. Verity DH, Marr JE, Ohno S et al. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999;54:213–220.
8. Keino H, Okada AA. Behçet's disease: Global epidemiology of an Old Silk Road disease. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91: 1573–1574.
9. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, et al. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. In: Wechsler B, Godeau P, eds. *Behçet's Disease. International Congress Series*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1993:145–151.
10. Zhang Z, Peng J, Hou X, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease in Chinese patients. *APLAR J Rheumatol*. 2006; 9: 244–247.

11. Kötter I, Günaydın I, Stubiger N, et al. Comparative analysis of the association of HLA-B*51 suballeles with Behçet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens*. 2001;58:166–170.
12. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. In: Zierhut M, Ohno S, eds. *Immunology of Behçet's Disease*. Lisse: Swets & Zeitlinger Publ; 2003:1–16.
13. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, ve ark. Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahp Tıp Fak Derg* 1981;12:509-514.
14. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, et al. The prevalance of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15:820-822.
15. İdil A, Gürler A, Boyvat A, et al. The prevalance of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of apilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophtalmic Epidemiol* 2002;9:325-331.
16. Azizlerli G, Köse AA, Sarıca R, et al. The prevalance of Behçet's disease in İstanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-806.
17. Çakır N, Derviş E, Benian O, Pamuk ON, Sönmezateş N, Rahimoğlu R, ve ark. Prevalance of Behçet's disease in rural western Turkey: A preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 34:53-55.
18. Alpsoy E, Dönmez L, Önder M, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicenter study. *Br J Dermatol*. 2007;157:901–906
19. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y. Behçet sendromu. Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransu O, (ed). *Dermatoloji*, 2. Baskı. İstanbul: Cem Ofset Matbaacılık Sanayi, 1994; 393-399.

20. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:488-98.
21. Nishiura K, Kotake S, Ichiishi A, et al. Familial occurrence of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1996; 40: 255-259.
22. Akpolat T, Koc Y, Yeniay I, et al: Familial Behçet's disease. *Eur J Med* 1992; 1: 391-395.
23. Gül A, İnanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 622-5.
24. Pay S. Behçet hastalığı: etiyoloji ve patogenez. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:10-8.
25. Saylan T, Mat CM, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's Disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17:209-223.
26. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades- Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:161-71.
27. Sakane T, Miura K. Research for basic and clinical aspects of Behçet's disease. *Jpn J Clin Med* 1996, 54: 870-884.
28. Mizuki N, Ohno S. Immunogenetic studies of Behçet's disease. *Rev Rhum* 1996, 63 :520-527.
29. Zamecki KJ, Jabs DA. HLA Typing in Uveitis: Use and Misuse. *Am J Ophthalmol* 2010;149:189–193.
30. Nishiyama M, Nakae K, Umehara T: A study of familial occurrence of Behçet's disease with and without ocular lesions. *Jpn J Ophthalmol* 2001;45:313-316.
31. Kaya TI, Dur H, Tursen U, et al. Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:498-501.

32. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 183-188.
33. Krause I, Weinberger A. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20:82-7.
34. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1175-1183.
35. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1298-1303.
36. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Gota K, et al. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1999;42:1961-1966.
37. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Recent advance in the pathogenesis of Behçet's disease. *Exp Med Biol* 2003;528:19-24.
38. Sohn S. Etiopathology of Behçet's disease: Herpes Simplex Virus Infections and animal model. *Yonsei Medical Journal* 1997;38:359-364.
39. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S: Behçet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol* 1998;8:21-23.
40. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M, Touraine J. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1990;79: 28-34.
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.
42. Direskeneli H. Behçet's disease: Infectious aetiology, new autoantigens, and HLA B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002.

43. Önder M, Gurer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:126-36.
44. Borlu M. Behçet hastalığında etyopatogenez. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007;16 Suppl 1:63-72.
45. Akdeniz N, Eşrefoğlu M, Keleş, MS, et al: Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behçet's disease. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:596-9.
46. 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 Syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434-41.
47. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease(BD). *Clin Exp Immunol* 1998;112:317-324.
48. Elet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, et al: Anti- $\alpha\beta$ - crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol*, 200; 247:935-9.
49. Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:483-7.
50. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Çekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11:87-93.
51. Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, Ohse T, Haraoka H, Takeuchi A, Hashimoto T. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1997, 82 (1): 12-17.
52. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42 Suppl 7:860-4.

53. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990;346:425-434.
54. Süllü Y, Öge İ, Hökelek M, Erkan D, Ekinci B, Soluble intercellular adhesion Molecule-1 (sICAM-1) düzeyleri. *Medikal N Oftalmologia* 1999; 6: 244-246.
55. Gupta RC, O'Duffy JD, Mc Duffie FC, Meurer M, Jordon RE. Circulating immune complexes in active Behçet's disease *Clin Exp Immunol* 1978; 34: 213-218.
56. Inoue C, Itoh R, Kawa Y, Mizoguchi M. Pathogenesis of mucocutaneous lesions in Behçet's disease. *J Dermatol* 1994; 21: 474-480.
57. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:1-18.
58. Şahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H. Monocyte activity in Behçet's disease. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35:424-429.
59. Aydınтуğ AO, Tokgöz G, D'cruz DP, Gürler A, Cervera R. Antibodies to Endothelial Cells in Patients with Behçet's Disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67:157-162.
60. Gürler A, Boyvat A, Behçet hastalığının immunopatogenezi. II. Ege Dermatoimmunoloji Sempozyum Kitabı. İzmir 1997, ss 29-38
61. Emmi L, Brugnolo F, Marchione T. Pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Ann Ital Med Int* 1997, 2 : 20-25.
62. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997, 38: 350-358.
63. Batioğlu F, Atmaca LS, Karabulut HG, Beyza Sayin D: Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in ocular Behçet disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:283–285.
64. Ben Hmida M, Hachicha J, Kaddour N, Makni H, Aydel FZ et al. ANCA in Behçet's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2461–2468.

65. Verity DH, Wallace GR, Seed PT, et al: Soluble adhesion molecules in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 1998;6:81-92.
66. Matsui T, Kurokawa M, Kobata T, et al: Autoantibodies to T cell costimulatory molecules in systemic autoimmune diseases. *J Immunol* 1999;162:4328-35.
67. Ergün T, İnce U, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, Aker F, Akoglu T. Expression of 60 kD heat shock protein in mucocutaneous lesions in Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904-909.
68. Burrows NP, Zhao MH, Norris PG, Lockwood CM. ANCA associated with Behçet's disease. *J Roy Soc Med* 1996;89:47-48.
69. Boyvat A. Behçet hastalığının etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2004;14:15-21.
70. Şahin S, Akoğlu T, Direskeneli H, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996;55: 128-133.
71. Duygulu F, Evereklioğlu C, Çalış M, Borlu M, Çekmen M, Aşcıoğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels patients with active Behçet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005;24:324-330.
72. Çekmen M, Evereklioğlu C, Er H, İnalöz HS, Doğanay S, Türköz Y. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 2003; 42: 870-5.
73. Yılmaz G, Sızmaç S, Yılmaz ED, et al: Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet's disease. *Retina* 2002;22:330-335.
74. Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behçet's disease. *Brit J Rheumatol* 1993;32:908- 910.

75. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002;29 Suppl 3:535-540.
76. Sağlam K, Serçe AF, Yılmaz MI, et al: Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2002; 22:93–6.
77. Erel A, Özsoy E, Biberoglu G, et al: Serum levels of vitamins A, C,E , beta-carotene, selenium, and zinc in patients with Behçet's disease: a controlled study. *Biol Trace Elem Res* 2003;95:97–106.
78. Evereklioglu C, Çekmen M, Özkiris, A, et al: The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behçet's disease. *Mediators Inflamm*, 2003,12:255–256.
79. Gül A, Özbek U, Öztürk C, İnanç M, Konice M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35 Suppl 11:1178-1180.
80. Evereklioglu C, İnalöz HS, Kırtak N, et al: Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147:331-336.
81. Probst K, Fijnheer R, Rothova A: Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:850-57.
82. Espinosa G, Font J, Tassies D, et al: Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2000;112:37-43.
83. Robetorye RS, Rodgers GM. Updata on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol* 2001; 68: 256-268.

84. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Turkoz Y, Özerol E, Sahin K, Doğanay S. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 653-657.
85. Altınbaş A, Aytemur K, Tokgözoğlu L, Öztürk M, Koşar A, Haznedaroğlu IC, Kirazlı S, Dündar SV. Hyperhomocysteinaemia and activated protein C resistance in Behçet's disease. *J Intern Med* 2000; 248: 267-269.
86. Koşar A, Öztürk M, Haznedaroğlu IC, Karaaslan Y. Hemostatic parameters in Behçet's disease: a reappraisal. *Rheumatol Int* 2002; 22: 9 -15.
87. Hamzaoui A, Hamzaoui K, Chabbou A, Ayed K. Endothelin-1 expression in serum and bronchoalveolar lavage from patients with active Behçet's disease. *Br j rheumatol* 1996;35:357-358.
88. Uslu T, Erem C, Tosun M, Değer O. Plasma endothelin-1 levels in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1997;16:59-61.
89. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
90. Lee S. Diagnostic criteria of Behçet's disease; Problems and suggestions. *Yonsei Med J* 1997; 38: 365-369.
91. George RK, Chan C, Whitcup S, et al: Ocular immunopathology of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 1997;42:157-162.
92. Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, Özyazgan Y, Pazarlı H, Özdoğan H, Ülkü D. Behçet sendromunda prognoz ve seks faktörü. II. Behçet Günü. Saylan T, Övül C, Azizlerli G, Özarmağan G. İstanbul 1984. S.66-72.
93. Jorizzo JL. Behçet's disease, In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen 1996; 23:76-80.

94. KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). Dermatology in general medicine. 5th ed. Newyork, Mc Graw Hill Inc 1999; 2161-2165.
95. Lee E –S, Hur W, Bang D ve ark. Prognosis of oral ulceration in Behçet’s disease.In Goddeau P, Wechs-ler B eds.Proceedings of the sixth international conference on Behçet’ disease 1993: Amsterdam, El-sevier Science Publishers s:291-194.
96. Michelson JB, Friedlaender MH. Behçet’s disease. Int Ophtalmol Clin 1990;30:271.
97. Alpsyoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. Türkderm 2003; 37: 92-99.
98. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, Weinberger A Childhood Behçet’s disease. Clinical features and comparison with adult-onset 2002;23:54-56.
99. Tunç R, Keyman E, Melikoğlu M, İzzet F, Yazıcı H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's Disease: A cross sectional study by exploratory factor analysis. J Rheum 2002; 29:2393-2396.
100. Alpsyoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memişoğlu HR, Başaran E. Histologic and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet’s disease. Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology 2003;17:521-524.
101. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir EH. Paterji fenomeni. Dermatolojide gelişmeler-2 İstanbul 1993;96-105.
102. Sharqote KE, Arajı AA, Hatem A. Oral pathergy test in Behçet’s disease. Br J Dermatol 2002; 146: 155-174.
103. Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y, Yurdakul S. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. J Rheum Dis 1984;43:74-75.

104. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18:291–311.
105. Dilşen N, Konice M, Aral O. Risk factors for vital organ involvement in Behçet's disease. In: Godeau P, Wechsler B, eds. *Behçet's disease*. Paris: Elsevier, 1993:165–169.
106. Imai Y. Studies on prognosis and symptoms of Behçet's disease in long-term observation. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1971;25:661–694.
107. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al: 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.
108. Yazıcı H, Başaran G, Hamuryudan V, et al: The ten year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheum* 1996;35:139- 141.
109. Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A. Behçet's disease. *Acta Medica Iranica* 2005;43:233-242.
110. Atmaca LS, Sönmez PA. Behçet hastalığında göz tutulumu. *Ret – Vit* 2004;12:77-86.
111. Özen S: Vasculopathy, Behçet's syndrome, and familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:393–398.
112. Atmaca LS, İdil A, Batioğlu F: A descriptive study on Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:403-406.
113. Özdal PC, Ortaç S, Taşkintuna İ, ve ark.: Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol* 2002;12:424-431.
114. Ben Ezra D, Cohen E: Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1986;70:589-592.

115. Mamo JG: The rate of visual loss in Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1970;84:451-452.
116. Demiroğlu H, DüNDAR S: Effects of age, sex, and initial presentation on the clinical course of Behçet's syndrome. *South Med J* 1997;90:567.
117. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al: 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.
118. Tugal-Tutkun I, Önal S, Altan-Yaycıoğlu R, Altunbaş HH, Urgancıoğlu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373–380.
119. Tezel TH, Tezel G: Behçet hastalığında oküler tutulum: Sıklık ve risk faktörleri. *Oftalmoloji* 1993;2:242-249.
120. Oshika T, Nishi M, Mochizuki M, et al: Quantitative assesment of aqueous flare and cells in uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 1989;33:279-287.
121. Atmaca LS: Fundus changes associated with Behçet's syndrome. *Graefes' Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:340-344.
122. Kötter I, Zierhut M, Eckstein A, Vonthein R, Ness T, Günaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Peter HH, Kanz L, Stübiger N. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:423–431.
123. Ramsay A, Lightman S. Hypopyon uveitis. *Surv Ophthalmol.* 2001;46: 1-18.
124. Christoph M.E. Deuter, Ina Kötter, Graham R. Wallace, Philip I. Murray, Nicole Stübiger, Manfred Zierhut: Behçet's disease: Ocular effects and treatment . *Progress in Retinal and Eye Research* 2008; 27:111-136.
125. Sheu SJ, Yang CA Macular hole in Behçet's disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2004;20:558–562.

126. Yalvaç IS, Sungur G, Turhan E. Trabeculectomy with mitomycin-C in uveitic glaucoma associated with Behçet disease. *J Glaucoma* 2004;13:450–453.
127. Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behçet disease. *J Glaucoma* 2004;13:441–444.
128. Lee LA. Behçet's disease. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:53–57.
129. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, Inomata H, Nose Y. Prognostic factors of vision in patients with Behçet's disease. *Ophthalmology* 1995;102:317–321.
130. Tugal Tutkun İ, Behçet Hastalığında Güncel Tedavi. *Retina Güncel Tanı Ve Tedavi ; 28. Ulusal Oftalmoloji Kursu ; Nisan 2008; 217-225.*
131. Tuncer S, Yılmaz S, Urgancıoğlu M, Tugal-Tutkun I. Results of triamcinolone acetate (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behçet disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 23:395-401.
132. Jack J. Kanski: *Klinik Oftalmoloji. Üveitlerin Tedavisi. 4. Baskı. Nobel Tıp kitabevleri* 2001;317.
133. Vavvas D, Foster CS. Immunomodulatory medications in uveitis. *Int Ophthalmol Clin* 2004; 44:187-203.
134. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, Serdaroğlu S, Oğuz V, Yurdakul S, Lovatt GE. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281-285.
135. Lustig JM, Cunningham Jr ET. Use of immunosuppressive agents in uveitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 399-412.
136. Jabs DA, Rosenbaum JT, Foster CS, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130: 492-513.

137. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet's disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:586–589.
138. Kötter I, Günaydın I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, Melms A. CNS involvement occurs more frequently inpatients with Behçet's disease under cyclosporine A (CSA) than under other medications-results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin. Rheumatol.* 2006;25:482–486.
139. Özyazgan Y, Yurdakul S, Yazıcı H. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: A single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992;76:241- 243.
140. Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997;14:67–79.
141. Mudun BA, Ergen A, İpçioğlu SU, Bürümcek EY, Durlu Y, Arslan MO. Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2001;9:219-229.
142. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999;106:723-728.
143. Krause L, Altenburg A, Bechrakis NE, Willerding G, Zouboulis CC, Foerster MH. Intraocular surgery under systemic interferon-alpha therapy in ocular Adamantiades- Behçet's disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245:1617–1621.
144. Becker MD, Heiligenhaus A, Hudde T et al. Interferon as treatment for uveitis associated with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1254-1257.
145. Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol.* 1998; 134:1010-1016.

146. Tugal-Tutkun I, Güney-Tefekli E, Urgancıoğlu M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behçet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:1692-1695.
147. Bodaghi B, Gendron G, Wechsler B, Terrada C, Cassoux N, Le ThiHuong D, Lemaitre C, Fardeau C, LeHoang P, Piette J.C. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sightthreatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol* 2007;91:335–339.
148. Önal S, Kazokoğlu H, Direskeneli H, Yavuz S. Low-dose interferon alfa-2a 72 therapy in severe uveitis associated with Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1109-1110.
149. Pipitone N, Olivieri I, Cantini F, Triolo G, Salvarani C. New approaches in the treatment of Adamantiades-Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:3-9.
150. Mushtaq B, Saeed T, Stunayeke RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye* 2007; 21:824-825.
151. Imrie FR, Dick AD. Biologics in the treatment of uveitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:481-6.
152. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N. İnflksimab for recurrent, sightthreatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404-406.
153. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancıoğlu M, Kamalı S, Kasapoğlu E, İnanç M, Gül A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2478–2484.

154. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gül A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, Wechsler B, Zouboulis C, Kaklamanis P, Yazici H. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease: review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007;46:736–741.
155. Saurenmann R, Levin AV, Rose JB, Parker S, Rabinovitch T, Tyrrell PN, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Tumor necrosis factor alpha inhibitors in the treatment of childhood uveitis. *Rheumatology (Oxford)*.2006;45:982-989.
156. Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985;16 Suppl 8:790-795.
157. 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: 411-422.
158. Özkan AS. Behçet hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:1-54.
159. Sarıca R, Azizlerli G, Köse A, Disçi R, Övül C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1996;35 Suppl 2:109-111.
160. Borlu M, Uksal U, Ferahbas A, Evreklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006;45 Suppl 6:713-716.
161. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31 Suppl 5:317-337.
162. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology* 2. Edition Volume;1, Elsevier 2008;386-393.

163. Uslu M, Karaman G, Şavk E, Şendur N, Yılmaz E. Aydın'da Behçet hastalığı deneyimi; 67 hastanın retrospektif değerlendirilmesi. ADÜ tıp fakültesi dergisi 2008;9:21-26.
164. Karıncaoğlu Y, Coşkun BK, Seyhan M, Akı T. Malatya ve Elazığ bölgelerindeki Behçet hastalarının demografik ve klinik özellikleri. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005;15:65-70.
165. Tursen Ü, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of cilinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. Int J Dermatol 2003;42:346-351.
166. Nobuyoshi Kitaichi, Akiko Miyazaki, Miles R. Stanford: Ocular features of Behçet's disease: An international collaborative study. Br J Ophthalmol 2007;91:1579-1582.
167. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG: Behçet's disease. Semin Arthritis Rheum 1998;27:197-217.
168. Suzuki K, Mizuno N. Intracutaneous test with physiological saline in Behçet's disease. Intemational Conference on Behçet's Disease. Tokyo, Japan, October 1981.
169. Shahram F, Davatchi F, Nadji A, et al. Recent epidemiological data on Behçet's disease in Iran: the 2001 survey. Adv Exp Med Biol 2003; 528: 31-36.
170. Tanaka C, Matsuda T, Hayashi E, et al. Clinical manifestations and course of 200 Japanese patients with Behçet's disease. Adv Exp Med Biol 2003; 528: 77-79.
171. Akmaz O, Erel A, Gürer MA: Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behçet's disease. Int J Dermatol 2000;39:121-125.
172. Ohno S, Asanuma T, Suguiru S, et al: HLA-Bw51 and Behçet's disease. J Am Med Assoc 1978;240:529.
173. Demiroğlu H, Barışta I, DüNDAR S. Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey. Ophthalmology 1997; 104:701-705.
174. Atmaca LS, Gündüz K: Behçet hastalığı. Ret-Vit. 1994;2:212-241.

175. Kulaçoğlu ND, Gürelik G, Özdek Ş: Oküler Tutulumlu Behçet Hastalığında Klinik Bulgular. *Ret-Vit* 2003;11:19-29.
176. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I et al: Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:208-210.
177. Mishima S, Masuda K, Izawa Y, et al: Behçet's disease in Japan; ophthalmological aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;76:225-279.
178. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H et al: Influence of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-789.
179. Okka M, Öztürk M, Koçkar MC, Bavbek N, Rasier Y, Gündüz K, et al. Plasma homocysteine level and uveitis in Behçet's disease. *Isr Med Assoc J.* 2002;4:931 – 934.
180. Aksu K, Turgan N, Öksel F, Keser G, Ozmen D, Kitapcıoğlu G, Gümüşdiş G, Bayindir O, Doğanavşargil E. Hyperhomocysteinemia in Behçet's disease. *Rheumatology* 2001; 40: 687-690.
181. Özdemir R, Barutçu I, Sezgin AT, Açıkğöz N, Ermis N, Esen AM, Topal E, Barışkaner E, Özerol I. Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behçet's disease. *Am J Cardiol* 2004; 94: 522-525.
182. Durmazlar S.P, Akgül A, Eskiöđlu F. Homocysteine may involve in the Pathogenesis of Behçet's Disease by Inducing Inflammation. *Mediators of Inflammation* Volume 2008, Article ID 407972, 9.
183. Korkmaz C, Bozan B, Koşar M, Şahin F, Gülbaş Z. Is there an association of plasma homocysteine levels with vascular involvement in patients with Behçet's syndrome? *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20: 30 – 34.

184. E. Aflaki, M. Mehryar, M. A. Nazarinia , et al. The Relation Between Serum Homocysteine Level and Eye Involvement in Behçet's Disease. Archives of Iranian Medicine, Volume 11, Number 6, 2008: 625 – 628.
185. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 1999;340:448-54.
186. Old MC, Grent DS, Hoffmen GS, Auerbach R, Feuci AS, Kleinman HK. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in seri from patients with systemic vasculitia. J Clin Invest 1993;91:977-86.
187. Yalçındağ F.N, Yalçındağ A, Çağlayan O, Özdemir Ö. Serum haptoglobin levels in ocular Behçet disease and acute phase proteins in the course of Behçet disease. European Journal of Ophtalmology 2008;18:787-791.
188. Amiral J et al. Laboratory assay for coagulation antithrombin 3. Diagnostica stago Laboratory. İmmunological research . Franconville, Dec 1986.
189. Lee Y.J, Kang S.W, Yang J.I, Choi. Y.M. Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behçet's disease. Thrombosis Research:2002;106:19– 24.
190. Fusegewa H et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patient Behçet's disease. Rhinso Byori 1991;39:509-516.
191. Pekçelen Y. Hemostaz bozuklukları. In: Dinçol G, Pekçelen Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık S, ed(s). Klinik Hematoloji. Birinci baskı, İstanbul: Nobel Tıp 2003: 347-392.
192. Leiba M, Sidi Y, Gür H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behçet's disease and thrombophilia. Ann Rheum Dis 2001; 60: 1081-1085.
193. Dahlback B. Molecular genetics of thrombophilia: Factor 5 gene mutation causing resistance to activated protein C as a basis of the hypercoagulable state . J Lab Clin Med 1995 ; 125:566-71.

194. Chak M, Wallace GR, Graham EM, Stanford MR. Thrombophilia: genetic polymorphisms and their association with retinal vascular occlusive disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 883-886.
195. Toydemir PB, Elhan AH, Tukun A, Toydemir R, Gürler A, Tüzüner A, Bökesoy I. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothombin gene G20210A mutations on deep venous thrombogenesis in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000;27:2849–2854.
196. Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, Kondeatis E, Zureikat H, Fayyad F, et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 1999;128:352–356.
197. Robetorye RS, Rodgers GM. Update on selected inherited venous thrombotic disorders. *Am J Hematol* 2001; 68: 256-268.
198. Canataroğlu A, Tanrıverdi K, İnal T, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T mutation and plasma homocysteine level in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2003;23:236–240.
199. Özkul Y, Evereklioğlu C, Borlu M, Taheri S, Calis M. 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Behçet's patients with or without ocular involvement. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1634–1637.

9. TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum bu çalışmanın yürütülmesi için her türlü desteğini gördüğüm, gece ve gündüz emeğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Banu BOZKURT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak beni yetiştiren ve ilgisini hep gördüğüm Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet ÖZKAĞNICI'ya ve yetişmemde emeği geçen tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Tezimin istatistik değerlendirmesini yapan Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. T. Kemal ŞAHİN'e, tezime konu olan Behçet hastalarının sağlanmasında yardımlarını esirgemeyen Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Banu TURGUT ÖZTÜRK'e ve Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU'na, genetik analizleri yapan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. M. Selman YILDIRIM'a ve Sayın Fatih Agah BİLGİÇ'e ayrı ayrı teşekkür ederim. Beraber çalışmaktan sonsuz mutluluk duyduğum tüm Göz Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevlisi, hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma da teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca sabır ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Çağlar NUHVEREN'e, oğlum Çağrı'ya ve iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan aileme ve dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

10. EKLER

EK-1:

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU (HASTALAR İÇİN)

Sayın.....,

Behçet Hastalığı, birçok sistemi aynı anda etkileyebilen, nedeni tam olarak bilinmeyen ve ataklarla seyreden kronik bir hastalıktır ve tıkaçıcı tipte vaskülit ile karakterizedir. Tekrarlayan ağız ve genital ülserler, gözde üveit adı verilen iltihaplanma ve deri lezyonları ile karakterizedir. Behçet hastalığında, komplikasyonların en ciddi olarak seyrettiği organlardan biri gözdür ve özellikle ülkemizde sık görülmesi nedeniyle Türk göz doktorları için özel bir önem arz etmektedir. Türkiye'de hastalık prevalans oranınının 80-300/1 00000 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tedavi edilmediği takdirde gözde görme kaybına yol açabilmektedir. Şu anda yapılmakta olan çalışma ile Behçet hastalığında göz tutulumunun tespit edilmesi ve tedavi edilmesi planlanmaktadır. Çalışmanın adı “**Behçet Hastalığına bağlı üveitin klinik özellikleri ve demografik bulgular ile ilişkisi**”dir.

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Banu Bozkurt, Yard. Doç. Dr. Banu Turgut Ozturk ve araştırma görevlisi Dr.Rezzan Nuhveren tarafından muayene edileceksiniz. Ön üveit bulgularınız tespit edilirse reaksiyonun yoğunluğunu tespit etmek amacıyla laser flaremetre, arka üveitin varsa görme merkezinizdeki ödemi görüntülemek için optik koherans tomografi ile ölçümler alınacaktır. Retina damarlarınızda tutulum varsa anjiyografi ile hastalığınızın şiddeti belirlenecektir. Anjiyografi tetkiki yapılırken retina damarlarınızı görüntüleyebilmek için kolunuzdan bir ilaç verilecektir. İlaç alerjisi olan kişiler dışında bulantı, kusma, kaşıntı gibi hafif istenmeyen etkiler oluşabilir. Bu ilaç cildinizi ve idrarınızı boyayabilir ama kısa

sürede vücuttan atılır. Bu muayene ve tetkikler için sizden herhangi bir para talep edilmeyecek veya size herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak, her zaman gizli tutulacak ve sonuçlarınız sadece size bildirilecektir.

Gerektiğinde doktorlarınıza 223 62 10 numaralı telefondan ulaşabileceksiniz. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde muayene ve takibinizde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Hastanın Beyanı

"Behçet Hastalığında oküler tutulum ve demografik özellikleri ile olan ilişkisi" ile ilgili araştırmanın yapılacağı bana bildirildi. Araştırmanın amacı ve uygulanma biçimi ile riskleri ve tıbbi bilgilerimle ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Doç. Dr. Banu Bozkurt ve Dr Rezzan Nuhveren'e ulaşabileceğim telefon numaraları verildi ve istediğim zaman kendileriyle temasa geçebileceğim söylendi. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu konuda yapılan daveti

büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hasta Adı Soyadı

Adres/Tel

İmza

Hekim Adı Soyadı

İmza

EK-2**Tablo 1: Görme keskinliği puanı eşdeğerlik tablosu**

Görme Keskinliği Test Basamakları (1,2)	Ondalık	Snellen		LogMAR	Görme Keskinlik Puanı	
	1.00	20	/	20	0.00	100
	0.90	20	/	22.2	0.05	98
	0.80	20	/	25	0.10	95
	0.70	20	/	28.5	0.15	93
	0.63	20	/	32	0.20	90
	0.60	20	/	33.3	0.22	88
	0.50	20	/	40	0.30	85
	0.40	20	/	50	0.40	80
	0.32	20	/	63	0.50	75
	0.30	20	/	66.6	0.52	73
	0.25	20	/	80	0.60	70
	0.20	20	/	100	0.70	65
	0.16	20	/	125	0.80	60
	0.13	20	/	160	0.90	55
6 metreden parmak sayma	0.10	20	/	200	1.00	50
5 metreden parmak sayma	0.08	20	/	250	1.10	45
4 metreden parmak sayma	0.06	20	/	320	1.20	40
3 metreden parmak sayma	0.05	20	/	400	1.30	35
2.5 metreden parmak sayma	0.04	20	/	500	1.40	30
2 metreden parmak sayma	0.03	20	/	640	1.51	25
150 cm'den parmak sayma	0.025	20	/	800	1.60	20
120 cm'den parmak sayma	0.020	20	/	1000	1.70	15
1 metreden parmak sayma	0.016	20	/	1250	1.80	0
80 cm'den parmak sayma	0.013	20	/	1600	1.90	0
60 cm'den parmak sayma	0.010	20	/	2000	2.00	0
50 santimetreden parmak sayma	0.008	20	/	2500	2.10	0
.....	0
.....	0
50 santimetreden el hareketleri	0.001	20	/	25000	3.10	0