

DERLEME REVIEW

Behçet Hastalığında Epidemiyoloji, Prevalans, İnsidans

Epidemiology, Prevalence, Incidence in Behçet's Disease

Melike BALIKOĞLU YILMAZ *, Yusuf Ziya GÜVEN **

* Doçent Doktor, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

** Araştırma Görevlisi Doktor, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir,

Geliş Tarihi/Received: 06.01.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 16.01.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Melike BALIKOĞLU YILMAZ / İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Balatçık Mahallesi Havaalanı Şosesi No:33/2 Balatçık 35620 Çiğli / İzmir Tel./Phone: +90 232 329 3535 E-posta/E-mail: drmelkebalkoglu@yahoo.com ORCID No: 0000-0002-3823-211x

ÖZ

Behçet hastalığı (BH) ilk olarak 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından modern tıp camiasının dikkatine sunulmuştur. Behçet hastalığı ataklar şeklinde seyreden; tekrarlayıcı aftöz ülser, genital ülser, üveit ve deri lezyonlarıyla karakterize sistemik bir vaskülitir. Doğu Asya'dan Akdeniz'e uzanan ipek yolu hattı boyunca daha yaygın ve şiddetli olarak görülmektedir. Oküler tutulum Behçet hastalarının %25 – 75'inde bildirilmiştir. Çoğu hastada tedavi edilmezse körlüğe kadar ilerleyebilmektedir. Bu derlemenin amacı BH'nın epidemiyolojisini, prevalansını ve insidansını incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, epidemiyoloji, insidans, prevalans.

ABSTRACT

Behçet's disease (BD) was first brought to the attention of the modern medical community by Hulusi Behçet in 1937. The disease is a systemic vasculitis characterized by recurrent aphthous ulcer, genital ulcer, uveitis, and skin lesions. It is observed more common and severe throughout the ancient Silk Road from East Asia to the Mediterranean. Ocular involvement is reported in 25-75% of patients with BD. In most cases, it may progress to blindness if left untreated. The aim of this review is to investigate the epidemiology, prevalence, and incidence of BD.

Keywords: Behçet's Disease, epidemiology, incidence, prevalence.

GİRİŞ

Tarihçe

Behçet hastalığı (BH) 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmış olup; hala bu semptomlar hastalığın teşhisi için kullanılmaktadır. Hulusi Behçet, makalesinde^[1] tekrarlayan aftöz stomatit, genital ülser ve üveit bulunan hastalarda aynı zamanda eritema nodozumun, papülopüstüler lezyonların, romatizmal ağrının, hemoptizinin ve tromboflebitin de görülebileceğini belirtmiştir. Bugün BH; Behçet sendromu, Behçet triadı, trisemptom Behçet gibi isimlerle de anılmaktadır.

Behçet Hastalığı (BH) tekrarlayıcı oral ve genital aftlarla seyreden ayrıca göz tutulumu, deri lezyonları, gastrointestinal tutulum veya artritis gibi çeşitli bulgularla karakterize sistemik bir vaskülitir.^[2] İlk bulgu çoğunlukla rekürren aftöz ülerdir. Hastalık genellikle ilk bulgudan yaklaşık 8 yıl sonra teşhis edilir.^[3] Behçet Hastalığı en sık 20-30 yaş arasında görülür ve genç yaşta hastalığa yakalanan bireylerde daha şiddetli ve daha yaygın tutulumla seyreder.^[4]

Erkek / kadın oranı dünyanın çeşitli yerlerinde değişiklik gösterebilir. Türkiye, Suudi Arabistan, Japonya gibi endemik ülkelerde erkekler daha çok etkilenirken;^[5,6,7] ABD'de bu oran neredeyse eşittir.^[8,9] Hastalığın seyri erkeklerde daha şiddetlidir.^[10] Erkek hastaların %70'i 25 yaşın altında etkilenmiştir.

Erkeklerde görme kaybına neden olan göz, merkezi sinir sistemi ve pulmoner arter tutulumu daha siktir^[11] ve hayati organların etkilenme riski daha yüksektir.^[4,12] Almanya kaynaklı meta analizde erkek cinsiyet; oküler hastalık, papülopüstüler lezyonlar, yüzeyel ve derin ven trombozları ile daha fazla ilişkili bulunurken, kadın cinsiyet genital ülser ve eklem problemleriyle daha çok ilişkilendirilmiştir.^[4] Ayrıca kardiyak tutulum ve pozitif paterji testi erkeklerle ilişkilendirirken, eritema nodozumun kadınlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[4] İlaveten pozitif paterji testi Türkiye, bazı Akdeniz ve Ortadoğu ülkeleri ve Japonya'daki hastalarda yüksek sensitivite ve spesifite gösterirken; bu oranlar coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir.^[8] Paterji testi pozitifliği Yazıcı ve ark.^[10] tarafından %74, çok merkezli bir çalışmada ise bu oran % 37.8 olarak rapor edilmiştir.^[13]

Etiyolojisi bilinmemekle beraber BH patogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Kromozom 6p üzerinde bulunan HLA-B51 alleli, BH ile yüksek oranda ilişkili bulunmuştur.^[14] HLA-B51/B5 alleli taşıyıcılarının; taşımayanlara oranla BH'na yakalanma riskini araştıran bir meta analizde odds oranı 5.78 olarak bildirilmiştir.^[12] HLA-B51 ile BH ilişkisi nötrofil aktivasyonu ile ilişkili olabilir.^[15] Bununla birlikte tek başına HLA-B51'in varlığı yeterli görülmemektedir. İran kaynaklı bir çalışma BH'nın HLA-B35, HLA-B51, HLA-B52 ve HLA-Bw4 ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[15]

Türkiye ve Japonya'da yapılan çalışmalarda ise IL-10 ve IL-23R/IL-12RB2'deki tek nükleotid polimorfizmler ile BH arasında ilişki saptanmıştır.^[13]

Epidemiyoloji

Behçet hastalığı, Ekvator'un 30° - 40° kuzeyindeki İpek Yolu boyunca, Akdeniz'den Japonya'ya kadar çok yaygın görülmektedir.^[13] Japonya, Kore, Çin, Irak ve Suudi Arabistan'da prevalans 100.000'de 13.5 ile 35 arasında iken;^[16] Kuzey Amerika (Olmsted County, Minnesota) ve Kuzey Avrupa ülkelerinde prevalans, 15.000'de 1'den 500.000'de 1'e kadar değişmektedir.^[17] Paris'te 2003 yılında prevalans 100.000'de 7.1, Avrupa genelinde 100.000'de 2.4, Kuzey Afrika kökenli ülkelerde 100.000'de 34.6 ve Asya toplumlarında 100.000'de 17.5 bulunmuştur.^[18,19] Türkiye'de 100.000'de 80 ile 370 arasında bildirilmiştir.^[20] Hastalığın insidansı Batı'da nadir olup, İngiltere'de 0.64 / 100.000 ve Amerika'da 0.12 - 0.33 / 100.000 olarak rapor edilmiştir.^[13] Ayrıca güneyden kuzeye gittikçe de insidans azalmaktadır. Mahr ve ark.^[18] Fransa'da Paris'teki banliyö nüfusu arasında hastalık prevalansının, Kuzey Afrika'dan göç edenler ve Asya kökenli Avrupalılar arasında daha yüksek olduğunu ve BH riskinin göçmenlerin yaşı ile ilişkili olmadığını ve hastalığın temel olarak kalıtsal bir temel taşıdığını belirtmiştir. Fransa ve Almanya'daki diğer çalışmalarda göçmenler arasında prevalansın daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Rotterdam bölgesinde yaşayan farklı etnik kökene sahip hastalardaki yakın tarihli bir Hollanda araştırmasında, Hollandalı Kafkasyalılarındaki prevalans 1 / 100.000, Türkler arasındaki prevalansın 71 / 100.000, Faslılar arasındaki prevalansın 39 / 100.000 olduğu; Türkler ve Faslılar arasındaki prevalansın, köken aldıkları ülkelere yakın olduğu gösterilmiştir.^[15] Bu bilgiler genetik faktörlerin hastalığın insidansında çevresel faktörlerden daha etkili olduğunu göstermektedir.

Daha sık görülen bölgelerde kadın ve erkek prevalansı birbirine yakinken, Amerika ve Kuzey Avrupa'da kadınların daha sık etkilendiği gösterilmiştir. Hastalık Orta ve Uzakdoğu Asya'daki genç, erkek hastalarda daha şiddetli görülmektedir.^[21] Birinci derece akrabalık BH riskini artırdığı halde çoğu vakanın sporadik olduğu da rapor edilmiştir.^[22]

Oküler Tutulum

Oküler tutulum, incelenen popülasyona bağlı olarak Behçet hastalarının %25 - 75'inde bildirilmiştir^[23] ve Behçet hastaların %10 - 20'sinde oküler tutulum ilk bulgudur. Genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk iki yıl içinde ortaya çıkar, ancak ilk beş yıl içerisinde oluşmamışsa sonradan oküler bulgu oluşma oranı çok nadirdir. Çakar Özdal ve ark. çalışmalarında Türkiye'de üveitin en yaygın sebebinin BH olduğunu (vakaların %32.2'sinde) saptamıştır.^[24] Bu oran Kazokoglu ve ark.nın yaptığı çok merkezli çalışmada ise %32.1 olarak bildirilmiştir.^[25]

Behçet hastalığında göz tutulumu çoğunlukla nekrotizan obliteratif retinal vaskülit eşliğinde tekrarlayan, granümatöz olmayan üveittir. Anterior veya posterior segment veya her ikisi birden tutulabilir.^[26] Fakat posterior segment anteriora göre daha sık ve daha şiddetli etkilenebilir. Otoimmün tekrarlayan üveit, ABD'de yaşayan Behçet hastalarında en sık ve en şiddetli bulgudur.^[27] Arevalo ve ark.'ı 25 yıldan fazla takibini yaptıkları 132 Behçet üveiti olan hastayı retrospektif incelediklerinde hastaların en sık tutulum şeklinin 132 hastanın 118 ile (%89.4) panüveit, daha sonra sırasıyla 10 hasta ile (%7.6) anterior üveit ve 4 hasta ile (%3) intermediate üveit olduğunu

bildirmişlerdir.^[5] Intermediate üveit sıklığı başka bir çalışmada %1 olarak rapor edilmiştir.^[26]

Behçet hastalığında şiddetli oküler tutulum görme keskinliğinde belirgin bir düşüşe neden olabilir. Oküler tutulum tipik olarak Kuzey Amerika popülasyonlarında daha az şiddetlidir, bu da görme kaybı insidansını azaltmaktadır.^[22] Behçet hastalığının endemik olduğu ve olmadığı ülkelerde yapılan farklı çalışmalarda yakın zamanlarda hastalığın şiddetinin azaldığına dair sonuçlar bildirilmektedir.^[25,28] Ancak bu veriler ABD ile korele değildir.^[8] Japon araştırmacılar çevresel faktörler ve genel sağlık koşullarının BH'nın epidemiyolojik özellikleri üzerinde değişikliklere neden olabileceğini göstermiştir.^[29]

SONUÇ

Behçet hastalığı heterojen ve ilginç bir hastalıktır. Prevalans coğrafi olarak değişmekle birlikte, Uzakdoğu ve Doğu Akdeniz havzasındaki İpek yolu boyunca yaygın olup, batı ülkelerinde nispeten nadir izlenmektedir. Üveit tekrarlayan inflamasyon ataklarıyla karakterize BH'nın en sık göz bulgusudur. Erkeklerde daha sık ve daha şiddetli olarak görülmektedir. Tipik olarak genç erişkinler etkilenebilir. Behçet hastalığının immüno-patogenezi, genetiği ve epidemiyolojisi ile ilgili yeni bilgiler; gelecekte laboratuvar testlerinin, teşhis kriterlerinin, aktivite indekslerinin ve özellikle de daha spesifik, daha etkili ve daha hızlı hareket eden yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesine ışık tutabilir.

KAYNAKLAR

- Behcet H. Über rezidivierende, aphthöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol Wochenschr. 1937;105:1152-7.
- Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. Yonsei Med J. 2007;48(4):573-585.
- Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behcet disease: evolution of clinical manifestations. Medicine (Baltimore). 2011;90(2):125-32.
- Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behcet's syndrome: a critical digest of the 2014-2015 literature. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6 Suppl 94):S3-14.
- Arevalo FJ, Lasave AF, Al Jindan YA, Al Sabaani NA, Al-Mahmood AM, Al-Zahrani YA, et al. Uveitis in Behcet Disease in a tertiary center over 25 years: the KKEHS Uveitis Survey Study Group. Am J Ophthalmol. 2015;159(1):177-84.e1-2.
- Kitachi N, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stanford MR, Chams H. Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study. Br J Ophthalmol. 2007;91(12):1579-82.
- Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgan-cioğlu M. Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol. 2004;138(3):373-80.
- Kump LI, Moeller KL, Reed GF, Kurup SK, Nussenblatt RB, Levy-Clarke GA. Behcet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. Can J Ophthalmol. 2008;43(4):468-72.
- Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Gangaputra S, Daniel E, Levy-Clarke GA, et al. Systemic Immunosuppressive Therapy For Eye Disease Cohort Study Group. Ocular inflammation in Behcet's disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. Am J Ophthalmol. 2008;146(8):828-36.
- Yazici H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Özdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1984;43(6):783-9.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet's syndrome: a 2-decade

outcome survey of 387 patients followed at dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):60-76.

12. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1287-96.

13. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*. 2016;43(6):620-32.

14. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):178-188.

15. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):4.

16. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(1):38-42.

17. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;51(5):600-4.

18. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3951-9.

19. Yazici H, Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's syndrome is not so rare: why do we need to know? *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3640-3.

20. Seyahi E, Tahir Turanlı E, Mangan MS, Celikyapi G, Oktay V, Cevirgen D, et al. The prevalence of Behçet's syndrome, familial Mediterranean fever,

HLA-B51 and MEFV gene mutations among ethnic Armenians living in Istanbul, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4 Suppl 60):S67-75.

21. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, Comarmond C, Piette JC, Cacoub P, et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:42.

22. Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, et al. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr*. 1999; 135(1):89-93.

23. Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14(1):67-79.

24. Çakar Özdal MP, Yazici A, Tüfek M, Öztürk F. Epidemiology of uveitis in a referral hospital in Turkey. *Turk J Med Sci*. 2014;44(2):337-42.

25. Kazokoglu H, Onal S, Tugal-Tutkun I, Mirza E, Akova Y, Ozyazgan Y, et al. Demographic and clinical features of uveitis in tertiary centers in Turkey. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008;15(5):285-93.

26. Accorinti M, Pesci FR, Pirraglia MP, Abicca I, Pivetti-Pezzi P. Ocular Behçet's Disease: Changing Patterns Over Time, Complications and Long-Term Visual Prognosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):29-36.

27. Fabiani C, Alió JL. Local (topical and intraocular) therapy for ocular Adamantiades- Behçet's disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(6):546-52.

28. Yoshida A, Kawashima H, Kotoyama Y, Shibui H, Kaburaki T, Shimizu K, et al. Comparison of patients with Behçet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology*. 2004;111(4):810-5.

29. Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(5):324-35.



Doç. Dr. Melike BALIKOĞLU YILMAZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2002 yılında mezun oldu. S.B. Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde asistanlık eğitimini tamamlayarak, 2009 yılında Göz Hastalıkları Uzmanı oldu. Denizli Devlet Hastanesi'nde göreve başladı. 2011 - 2014 yıllarında İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir Torbalı Devlet Hastanesi ve İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışmıştır. 2015 yılından bu yana İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndedir ve Doç. Dr. olarak görev yapmaktadır. Ulusal ve Uluslararası dergilerde yayınlanan yaklaşık 40 bilimsel çalışması bulunmaktadır.