

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

BEHÇET HASTALIĞINDA KLİNİK VE DEMOGRAFİK BULGULAR

Dr. Yalçın BAŞ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Emine Derviş

İSTANBUL- 2009

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında olduğu gibi eğitimim boyunca yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Emine DERVİŞ'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım şef muavinlerimiz Uzm. Dr. Aynur KARAOĞLU ve Uzm. Dr. Deniz BALABAN'a,

Farklı dönemlerde vekil şef olarak bilgi ve görgülerinden yararlandığım hocalarım Doç. Dr. Adem KÖŞLÜ ve Uzm. Dr. Ayşe Tülin MANSUR'a,

*Kendilerinden çok şey öğrendiğim başasistanımız Uzm. Dr. Kadriye KOÇ'a,
Yetişmemde katkıları olan Uzm. Dr. N. Nazmi GEYİK ve Uzm. Dr. Deniz YARDIMCI'ya,*

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Reyhan TIĞLI, Sezen TAKMAZ, İbrahim KORKMAZ, Şenay AĞIRGÖL, Ozan AKSU, Hatice Nur AZAKLI, Fatma AKPINAR, Kenan KEŞKİN, Sinan YÜCEL, Aslı AKIN, Orhan İLİM'e,

Bugünlere gelmemde en büyük emekleri olan annem Hayriye Baş, babam Hasan BAŞ ve aileme,

Sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim eşim Havva BAŞ ve kızım Hatice Kübra BAŞ'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Yalçın BAŞ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
İÇİNDEKİLER.....	2
TABLO VE GRAFİK DİZİNİ.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ	4
GENEL BİLGİLER.....	5
Tanım	5
Tarihçe	5
Epidemiyoloji.....	6
Patogenez.....	8
Klinik.....	10
Histopatoloji.....	28
Laboratuar bulguları.....	29
Seyir ve Prognoz.....	29
Tanı.....	30
Tedavi	32
HASTALAR VE METOD.....	37
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	51
ÖZET VE SONUÇ.....	60
KAYNAKLAR.....	62

TABLO

Tablo 1: Farklı kaynaklardan klinik belirti sıklığı

Tablo 2: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterleri

Tablo 3: Dilşen kriterleri

Tablo 4: O'Duffy kriterleri

Tablo 5: Hastalığın başlangıç belirtileri

Tablo 6: Klinik belirtilerin sıklığı

Tablo 7: Cinsiyete göre klinik tutulum oranları

Tablo 8: Artrit-artralji eklem yerleşimine göre oranları

Tablo 9: Kardiyovasküler sistem tutulumunun kliniğe ve cinsiyete göre dağılımı

Tablo 10: Yaş gruplarına göre klinik belirtiler

Tablo 11: Erkek hastaların yaş gruplarına göre klinik belirtileri

Tablo 12: Kadın hastaların yaş gruplarına göre klinik belirtileri

GRAFİK

Grafik 1: Olguların yaşa göre dağılımı

Grafik 2: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerinin cinsiyete göre sıklığı

Grafik 3: Erkek hastaların yaş gruplarına göre papülopüstüler lezyon sıklığı

Grafik 4: Erkek hastaların yaş gruplarına göre merkezi sinir sistemi tutulumu

Grafik 5: Erkek hastaların yaş gruplarına göre genitoüriner sistem tutulumu

Grafik 6: Kadın hastaların yaş gruplarına göre nodüler lezyon sıklığı

Grafik 7: Kadın hastaların yaş gruplarına göre artralji sıklığı

GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral aft, genital ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklitin görüldüğü üç semptomdan oluşan bir kompleks olarak tanımlanmıştır. Tanımlandığı tarihten bu yana etyopatogenezi kesin olarak açıklanamamakla beraber zaman içinde hastalarda saptanan yeni bulgularla kapsamı çok genişlemiştir. Günümüzde BH; oral ve/veya genital ülserasyonlar, deri lezyonları ve iltihabi göz bulgularının ön planda olduğu ancak pek çok sistemi tutabilen kronik, tekrarlayan ataklarla seyreden sistemik vaskülitik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

BH'nın tanısı Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerine göre başka bir klinik açıklaması olmayan tekrarlayan oral ülserasyona; genital ülserasyon, göz lezyonları, deri lezyonları ve paterji testi pozitifliği bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi ile konulmaktadır.

Tüm dünyada görülen ancak Uzak Doğu, Orta Doğu ve Akdeniz bölgesi ülkelerinde daha sık rastlanan BH ile ilgili çeşitli ülkelerde ve ülkemizde yapılan çalışmalarda farklı epidemiyolojik sonuçlar yayınlanmıştır. Mukoza, göz, deri bulguları ve paterji pozitifliği gibi sık görülen bulgular ile sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem gibi sistemik ve az görülen hastalık bulgularının görülme oranları, yaş ve cinsiyete göre şiddeti, başlangıç yaşı gibi sonuçlar da hem ülkemizde hem de çeşitli ülkelerde farklılıklar göstermektedir.

Biz de kliniğimizde son 16 yılda BH tanısı almış ve halen izlenmekte olan hastalarımızda BH'nın demografik özelliklerini ve klinik bulguların görülme sıklığını belirlemek amacıyla bu çalışmayı planladık ve literatürdeki sonuçlar ile karşılaştırdık.

TANIM

Behçet hastalığı (BH), ilk kez 1937 yılında Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından göz inflamasyonu, oral ve genital ülserden oluşan klasik triad olarak tanımlanan; etyolojisi bilinmeyen, sistemik, vaskülitik bir hastalıktır. BH'da mukokutanöz tutulumun yanı sıra eklemler, vasküler sistem, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi gibi diğer sistem tutulumları da görülebilmektedir. Patognomonik laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte klinik kriterler ile tanı konulabilmektedir. Göz tutulumundan kaynaklanan körlük riski en önemli morbidite sebebidir. Mortalite nörolojik ve vasküler tutulumdan ya da gastrointestinal perforasyondan dolayı görülebilir.

TARİHÇE

Yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat yaygın oral aftları (canker sores) "aphtai" olarak adlandırmış ve muhtemelen BH olan ilk hastayı tarif etmiştir (1).

Hulusi Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan örnekler 1908'de Blüthe, 1923'te Planner ve Remenovskiy tarafından bildirilmiştir (2). Shigita, Adamantiades ve Whitwell üçlü (1924-1934) semptom kompleksine ek olarak flebit ve hidrartrozun bulunabileceğini bildirmişlerdir (3). Başka yazarlar tarafından BH'na ait bulgular gözlenmişse de ilk olarak bir Türk dermatologu olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (4). Hulusi Behçet 1924 yılında rekürren aftöz stomatit (RAS), genital ülser, eritema nodozum ve görme bozukluğu olan bir hasta görmüş, 1930'da ikinci, 1936'da üçüncü hastasına rastladıktan sonra bu bulguların özgün bir hastalığa bağlı olduğunu öne sürmüştür. Bu düşüncesini 1937'de "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi" ve "Dermatologische Wochenschrift" dergisinde yazmış, aynı yıl Paris Dermatoloji Derneği'nin toplantısında açıklamıştır. 1947'de Cenevre'de düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi'nde Zürih Tıp Fakültesi'nden Profesör Mischner'in önerisi ile bu yeni tablo "Morbus Behçet"

olarak adlandırılmıştır. Daha sonra "Behçet sendromu", "Behçet trisemptomu" isimlerini almıştır. Günümüzde ise çoğunlukla "Behçet hastalığı" terimi kullanılmaktadır (5,6,7).

1979 yılında Hamza ve arkadaşları (8) hastalığı, en önemli bulguları oküler, deri, eklem, sinir ve vasküler sistemlerde olmak üzere multisistemik bulgularla seyreden ve histopatolojik olarak vaskülit gösteren bir oral aftozis olarak tanımlamışlardır. Michealson ve Chisari (9) 1982 yılında hastalığı oklüzif vaskülit ile ilişkili multisistemik inflamatuvar bir hastalık olarak tarif etmiştir. Tüm bunlar, dünya çapında, hastalığın değişik bulgularının bir araya getirilerek uzlaşmış tanı kriterlerinin oluşturulamadığını yansıtmaktadır. Kriterleri netleştirmek ve tedavinin etkinliğini belirlemek amacıyla, 1986 yılında Ben Ezra (10) Behçet hastalığını dört türde sınıflandırmayı uygun görmüştür: Oküler, internal, nöro ve kombine Behçet hastalığı. BH'nin tanısı 1990 yılından beri Uluslararası Çalışma Grubu'nun belirlediği tanı kriterlerine dayanılarak konulmaktadır (11). Bu kabulden sonra hastalık tanımlamaları devam etmiş ve 1995 yılında Opremcak (12) hastalığı, tip 3 hipersensitiviteyle ilişkili bulguları olan sistemik nekrotizan vaskülit olarak tanımlamış, George ve arkadaşları (13) ise 1997 yılında Behçet hastalığını kronik, nüksedici multisistemik vaskülit olarak tanımlamışlardır.

EPİDEMİYOLOJİ

Bütün dünyada görülebilen BH'nin sıklığında Japonya, Kore ve Çin gibi Uzak Doğu ülkeleri ile Türkiye, Yunanistan ve İran gibi Akdeniz bölgesi ve Orta Doğu ülkelerinin bulunduğu tarihi ipek yolu coğrafyasında belirgin bir artış dikkati çekmektedir (ipek yolu hastalığı).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 20-40 yaş arasındadır. Türk Behçet hastalarında ortalama başlangıç yaşı 23,3 iken, diğer ülkelerde başlangıç yaşı daha ileri bulunmuştur (14).

Yapılan bir çok çalışmaya göre her iki cinsi eşit olarak etkilemesine rağmen bazı çalışmalarda erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü ve ayrıca erkek ve genç

yaştaki hastalarda daha şiddetli bir seyrin olduğu savunulmuştur (15-19,20-26). BH özellikle 15-25 yaş arası genç erkeklerde kadınlara ve yaşlı hastalara göre daha ağır seyredilmektedir (26).

Çocukluk çağında ve ileri yaşlarda çıkışı daha nadirdir. Çocuklardaki prevalansı %2 olarak bildirilmiştir (14,27). Son yıllarda çocuk hasta popülasyonunda bir artış gözlenmektedir (18,28). Hastalık belirtilerinin başlangıcı ile tanıyı sağlayan bulguların ortaya çıkışı arasındaki süre uzun olabilir. Bu nedenle çocukluk çağında tanı konulan olgu sayısının az olduğu düşünülmektedir (29). Neonatal dönemde bildirilen vakalar da vardır (15,30-33).

Değişik ülkelerden yayınlanan serilerde hastalığın cinsiyete göre dağılımında farklılıklar görülmektedir. Türkiye, İran ve Kuveyt'ten yayınlanan serilerde erkek hastalar sayıca fazla iken; Almanya, Kore ve ABD'de kadın üstünlüğü göze çarpmaktadır (3,4,34). Japonya'da yapılan 3316 hastayı kapsayan bir çalışmada hastaların %54,4'ü erkek, %45,6'sı kadın olarak tespit edilmiştir (35). Türkiye'de Türsen ve ark.'nın 2003'te yayınladıkları Ankara bölgesinde yapılan 2313 hastalık bir seride erkek kadın oranı 1,03 olarak bildirilmiştir (36). Azizlerli ve ark.'nın 2003 yılında yayınladıkları İstanbul bölgesindeki çalışmada ise kadın erkek oranı %48,5 kadın, %51,5 erkek şeklindedir (37). E/K oranını belirlemek için yapılan çalışmalarda, incelenen grubun büyüklüğü ile çalışmanın yapıldığı kliniğe bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmektedir. Örneğin oküler tutulum ve vasküler tutulum erkeklerde siktir, bu nedenle göz veya damar cerrahisi kliniklerinden bildirilen sonuçlarda erkeklerdeki sıklık daha yüksek çıkmaktadır (38).

Ailevi geçiş şekli kesin olarak ortaya konmasa da birçok ailevi olgu vardır veya en azından ailede tekrarlayan oral aft hikayesi saptanabilir (39,40). Orta Doğu ülkeleri dışında aile sıklığı % 2-5 iken Orta Doğu ülkelerinde %10-15'tir (41).

Türkiye 100.000 popülasyonda 80-370 olgu ile en yüksek prevalansa sahip ülkedir (42,43). Japonya, Kore, Çin, İran, Suudi Arabistan'da prevalans 100.000'de 13.5-20 olgu arasında değişirken batı ülkelerinde daha düşüktür. İngiltere'de 100.000'de 0.64 ve Amerika'da 100.000'de 0.12-0.33 olarak bildirilmiştir (16,21,41,44). Almanya'da Türk kökenli vatandaşlarda prevalans 100.000'de 21'dir ki

bu, Türkiye'den daha düşük, Alman kökenlilerden daha yüksektir (Almanlar'da 100.000'de 0.42-0.55) (41). BH Hawaii ve Kaliforniya'daki Japon göçmenlerde de nadirdir (41). İlk olarak Demirhindi ve arkadaşları (45) Silivri'nin Fener köyü ve çevresinde yaptıkları çalışmada prevalansı 80/100.000 olarak saptamışlar, daha sonra Yurdakul ve arkadaşları (46) Ordu'nun Çamaş nahiyesinde yaptıkları çalışmada prevalansı 370/100.000 oranında bildirmişlerdir. İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından İstanbul ve ilçelerinde yapılan epidemiyolojik araştırmada BH prevalansı 42/10.000 olarak bildirilmiştir (47).

Toplumda tekrarlayan oral aft prevalansı %5-60 arasındadır. Sayıca bir veya birden fazla, haftalar veya aylar içinde tekrarlayan ağrılı oral aftlar Behçet hastalığının habercisi olabilir (15,48).

PATOGENEZ

Behçet hastalığının immünolojik mekanizmalar tarafından tetiklenmiş bir vaskülit olduğu kabul edilir, ancak patogenezi aydınlatılmış değildir.

Otoimmün bir hastalık olduğunu düşünenler vardır. Ancak bu sınıf hastalıklarda görülen ek bulguların olmayışı, spesifik otoantikorların yokluğu, kendisinde ve ailesinde otoimmün hastalıkların sıklığında artış olmaması ve otoimmün hastalıklarda görülen HLA alellerinin görülmeşi gibi nedenlerden dolayı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmemektedir (49).

Oto-inflamatuar hastalıklar arasında yer alması gerektiğini söyleyenler mevcuttur. Ancak bu grup hastalıklarda görülen mutasyonlara rastlanmaması, BH'nın diğer oto-inflamatuar hastalıklardan daha sık görülmesi ve zamanla şiddetinin azalması bu teorinin aleyhinde bulgulardır (49).

Th-1 tipi T hücre cevabı doku hasarında önemli rol oynar (49). Ancak T hücre yanıtının spesifik uyarılar sonucu mu, yoksa nonspesifik nedenlerden dolayı mı olduğu bilinmemektedir. Çeşitli infeksiyöz ajanlara artmış duyarlılık, insan HSP60 ekspresyonunun artması spesifik immün yanıtı düşündürür. Bunun yanında doğal immün yanıt hücreleri tarafından yoğun miktarda pro-inflamatuar sitokin üretimi

nonspesifik immün yanıt lehinedir. Son zamanlarda ön plana çıkan görüş patogeneizde hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtın rol oynadığı yönündedir (49).

Nötrofil hiperaktivitesinin hastalık patogenezinde çok önemli bir rolü olduğu yıllardır söylenmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bunun her zaman doğru olmadığını göstermiştir (49).

İmmünkompleksler ve B hücreleri BH'nın patogenezinin bir parçası değildir. Ancak son yıllarda bir takım antikörlerin varlığı dikkat çekmiştir. Anti-saccharomyces cerevisiae, alfa-tropomiyozin ve alfa-enolaz bunlardandır (49).

Behçet hastalığına sıklıkla eşlik eden tromboz, bu konuda pro-koagülan faktörlerin rolünün irdelenmesi sonucunu getirmiş ancak bunların hiçbirinin trombozla ilişkisi gösterilememiştir. Daha çok fibrinolitik defektlerin üzerinde durulmuş ve akut trombozlu olgularda doku plazminojen aktivatörü (tPA) yetersizliği bulunduğu iddia edilmiştir (49).

Endotel disfonksiyonu da üzerinde çok tartışılmış faktörlerden biridir. Von Willebrand faktörünün artması, endotelin-1 ve E-selektin ekspresyonları ve PGI₂ ve NO oluşumlarının azalması endotel disfonksiyonunu düşündüren bulgulardandır (49).

Yapılan aile çalışmaları BH'nın genetik bir riskinin olduğunu göstermiştir. Genetik geçiş birden fazla faktöre bağlıdır ve genellikle Mendelian geçiş modellerine uymaz. Hastalıkla en sık bağlantı HLA-B51 geniyle gösterilmiştir. Ancak HLA-B51'in hastalık patogenezinde oynadığı rol belli değildir (49).

Etyolojide cinsiyet: Behçet hastalığı erkeklerde daha şiddetli seyredir. Vasküler, santral sinir sistemi, pulmoner hastalık gibi ciddi komplikasyonlara ve mortaliteye erkeklerde daha sık rastlanır (50). Endotoksinin neden olduğu üveit ve hücrel infiltrasyona, erkek farelerde, dişi farelerden daha sık rastlanmış ve overektominin hücrel infiltrasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Lewis'in fare deneylerinde östrojenin, endotel üzerindeki reseptörler aracılığı ile E-selektin ve IL-6'nın gen ekspresyonunu azalttığı ve böylece endotoksinin neden olduğu üveite karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (51). Bu mekanizmalarla, östrojenin endotel ve

nötrofillerin proinflamatuvar fonksiyonlarını baskıladığı ve bu nedenle tablonun kadınlarda hafif seyri sağladığı düşünülebilir (52).

Sonuç olarak Behçet hastalığı tanımlandığı günden bu yana 70 yıldan fazla zaman geçmesine ve immünolojik çalışmalar 40 yıldan fazladır yoğun olarak sürdürülmesine rağmen hala hastalığın immünopatogenezi ile ilgili kesin bilgilerin elde edildiğini söylemek güçtür. Bugün için BH etyopatogenezini arayan hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir.

KLİNİK

BH'nın tekrarlayan oral aft, genital ülserler ve iridosiklit üçlü semptom kompleksi ile tanımlanmasından sonra geçen sürede farklı organların tutulduğu bir klinik spektruma sahip olduğu gözlenmiştir. Hastalığın klinik bulguları mukokutanöz, kas-iskelet, oftalmolojik, vasküler, santral sinir sistemi ve diğer organ tutulumlarını içermektedir (tablo 1).

Hastalığın en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada oral ülser olarak bildirilmiştir (%47-86). Yine genital ülser (%0-18) ve deri belirtilerinden özellikle eritema nodozum benzeri lezyonlar (%0-19) başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir. Deri paterji reaksiyonu hastalığa özgü bir bulgudur. Ancak coğrafik olarak belirgin farklılıklar göstermekte ve pozitifliği toplumdan topluma değişmektedir (4).

Tablo 1: Farklı kaynaklardan klinik belirti sıklığı (%)

Klinik	A		B	C	D	E
	E	K				
Oral ülserasyon	100	100	90-100	92-100	97-100	97-100
Genital ülserasyon	85,6	91	64-88	57-93	80-90	64-88
Göz belirtileri	38,1	19,8	27-90	29-100	50	27-90
Deri belirtileri			48-88	38-99	80	48-88
Papülopüstüller lezyonlar	59,5	48,3		28-96	60-85	80
Nodüler lezyon	45,5	49,8		15-78		50
Eklem belirtileri	11,3	11,8	18-64	16-84	40-50	18-64
Nörolojik belirtiler	3,3	1,3	10-29		1-15	5-25
Gastrointestinal belirtiler	1,4	1,4	0-59		0-25	0-30
Tromboflebit	17,5	3,5	10-37	47,3	25	25
Paterji	56	56		6-71	50-80	40-80
Vasküler tutulum	11,7	2,1		7,7-60		10-37
Venöz tutulum						3,1-4,1
Arteryel tutulum						1-3,1
Epididimit						4-8
Pulmoner tutulum	1,8	0,03				3

- A. Türsen ve ark. (36)
B. Arbesfeld ve ark. (53)
C. Alpsoy (4)
D. Yurdakul ve ark. (18)
E. Doğanavşargil ve ark. (14)

ORAL AFT

Hemen her hastada bulunmakla birlikte, bu belirtiyi hiç göstermeksizin, hastalığın diğer bulgularını gösteren olgular bildirilmiştir (54). Bununla birlikte diğer bulgular ortaya çıkmadan yıllarca oral aft yakınması bulunan hastalar sık olarak görülebilmektedir (18).

Oral ülser, tanıda en önemli kriter olarak kabul edilir. Hastalığın başlangıcında veya herhangi bir döneminde en sık saptanan bulgudur ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun birçok ülkeden elde ettiği verilere göre hastaların %97-99'unda bulunmaktadır. Genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi ağız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine yerleşirler. Sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Tonsil ve farenks yerleşimi nadir de olsa görülebilir. Ağrı en önemli semptomdur ve zaman zaman beslenme güçlüğüne yol açabilir. Oral ülserler, yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlar ve 48 saat içinde hızla ülser olurlar. Böylece oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili, tabanı gri-sarı renkte ülserler gelişir. Genelde 1-4 hafta devam eder. Lokal travmalar yeni mukozal lezyonların gelişimini tetikleyebilir (Mukozal paterji reaksiyonu) (4).

Oral mukoza ülserleri 3 grupta incelenir:

Minör ülserler: (%75-85) Hastalığın seyrinde en sık görülen tiptir. Tek ya da çok sayıda çapları 1 cm'den küçük (sıklıkla 3-6 mm) olan ve genellikle 1-2 hafta içinde sikatris bırakmadan iyileşen yüzeysel ülserlerdir. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzüne, daha seyrek olarak diş eti, sert damak ve dil dorsal yüzüne yerleşim gösterirler. Sayıları oldukça değişkendir (4).

Majör ülserler: (%10-15) İlk defa 1911 yılında Sutton tarafından periadenitis mukoza nekrotika rekürans olarak adlandırılmıştır. Görünüm olarak minör ülserlere benzemekle birlikte çapları 1 cm'den büyük olup, 10-40 gün veya daha uzun sürede sikatris bırakarak iyileşir. Oral mukozada herhangi bir lokalizasyonda görülebilirler. Bölgesel ağrılı adenopati eşlik edebilir. Genellikle az sayıda olan majör ülserler,

minör ülserlere göre daha derin yerleşimlidir (4).

Herpetiform ülserler: (%5-10) Sayıları 100'e ulaşabilen, 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan ülserlerdir. Daha nadir görülen herpetiform ülserler, genellikle sikatris bırakmadan iyileşir (4).

GENİTAL ÜLSER

Behçet hastalarında genital ülser görülme sıklığı %74-97 arasındadır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık olarak görülmektedir (55). Genital ülserler kadınlarda vulvada ve labium majuslarda görülür. Ağrılı olabilir ancak nadiren kadın hastalarda asemptomatik de olabilir (15). Serviks ve vajinaya da lokalize olabilecekleri gözönünde bulundurulmalıdır. Erkeklerde genellikle skrotum ve peniste görülür (15). Üretrada da gözlenebilir. Aynı zamanda her iki cinsten perineye, anüs çevresine, gluteal bölgeye ve genitokrural kıvrımlara yerleşebilirler (15).

Oral afta benzer görünümde dirler fakat onlar kadar sık görülmezler (15). Genellikle papülopüstül şeklinde başlar ve hızla ülser olurlar. Oral ülserlere göre daha derindirler ve daha az sıklıkla tekrarlama özelliği gösterirler (4). Kadınlarda vulvada derin destrüksiyona yol açabilirler. Hastalarda sistemik ateşle beraber bölgesel lenf bezlerinde büyüme görülebilir (56). Lezyonların iyileşmesi 10 gün ile 4 hafta arasında değişmekte olup %70 olguda sikatris kalmaktadır (1). Oral ve özellikle genital ülserlerin ilk ortaya çıkışında, ayırıcı tanıda herpes virüs düşünülmeli ve gerekli görülürse PCR ya da kültür ile virus araştırılmalıdır (15).

DERİ BELİRTİLERİ

Behçet hastalığında deri bulguları hastalığın başlangıcında ve/veya seyri sırasında sık görülen lezyonlardır. Uluslararası Çalışma Grubun'a göre tanı kriteri olarak kullanılan deri bulguları; eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid almayan hastalarda akneiform lezyonlar ve paterji reaksiyonudur (11). Ayrıca hastalığın seyri sırasında deride sweet hastalığı benzeri lezyonlar, pyoderma gangrenozum, afta benzer ekstragenital ülserasyonlar, gezici yüzeysel tromboflebitler de görülebilir.

ERİTEMA NODOZUM BENZERİ LEZYONLAR

Nodüler deri lezyonlarının sıklığı Türk hastalarda birçok çalışmada farklı değerlerde bulunmuşsa da ortalama % 50 oranında gözlenir. Kadınlarda daha sık bulunmuştur (36). Eritema nodozum benzeri lezyonlar özellikle alt ekstremitelere lokalize olurlar. Subkutan yerleşimli olan bu lezyonlar ağrılıdır ve sayıları birkaç taneden onlarcaya kadar değişebilir. Eritemli lezyonlar lokal ısı artışı gösterir ve ortalama 2-3 hafta içerisinde ülserleşmeksizin geriler. Özellikle koyu tenlilerde daha belirgin olmak üzere lezyonların yerlerinde pigmentasyon bırakarak, bazen skuamlanarak kaybolduğu gözlenir. Lezyonlar daha az sıklıkla kalça, yüz ve boyun lokalizasyonu gösterebilir. Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt etmek zordur (4,57). Nodositelerin birleşip plak yapabilmesi, daha az kızarıklık, ağrı ve şişlik yapması ve nadir de olsa ülserleşebilmesi şeklinde klinik farklılıklar görülebilir (4,14). Histolojik olarak da klasik eritema nodozumda vaskülit görülmez ve septal yerleşimlidir. Ancak Behçet hastalığının nodüler lezyonlarında sıklıkla vaskülit eşlik eder (58,59).

Histopatolojik incelemelerde nötrofilik vasküler reaksiyon veya lenfohistiositik septal ve lobüler pannikülit, granümatöz pannikülit ve perivasküler lenfositik dermal infiltrasyon görülebilir (15). Behçet hastalarında görülen pannikülitlerin % 23-40'ı septal, %20-30'u lobüler pannikülit

özelliğindedir. Granüloamatöz reaksiyon ile seyreden pannikülitlerin ve nonspesifik pannikülitlerin oranı %27 olarak bildirilmiştir (58).

PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYONLAR

Hastalığın en sık rastlanan deri belirtilerindendir. Olguların % 65-96'sında gözlenmekte ve erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Papülopüstüler lezyonların ayırımı özellikle BH tanısı alacak hastalarda önem taşımaktadır. Uluslararası Çalışma Grubu papülopüstüler lezyonları ikiye ayırmıştır. Eritemli zeminde follikülit veya steril püstüllerle karakterize iki tipi mevcuttur. Birinci tip yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapular bölgelerde görülen, akne lezyonlarına benzeyen, 0.5-1 cm çapında püstül olmayan papüller şeklindedir. İkinci tip genellikle ekstremitelerde, gövdede yerleşen öncelikle papül daha sonra 24-48 saat içinde püstüle dönen lezyonlardır (60-63). Folliküler lezyonların bu tanım içine alınması nedeniyle birçok olguda akne vulgaris ile karışabilmektedir. Bir çalışmada Behçet hastalarının % 96'sında gövdeden başlayarak sırasıyla alt ekstremitte, üst ekstremitte ve yüzde yerleşen papülopüstüler lezyonlar tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise bu oranın % 89 olduğu ve yüzden başlayarak sırasıyla gövde, alt ekstremitte ve boyunda yerleşmiş olduğu rapor edilmiştir. Hastalarda ortalama papülopüstüler lezyon sayısı kontrollere oranla oldukça yüksek bulunmuştur. Papülopüstüler lezyonların BH'na özgü bir bulgu olmadığı ve ortalama lezyon sayısı ve anatomik lokalizasyonun (gövde, ekstremitte) tanıda daha anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (62,64). BH tanısı için sadece folliküler yerleşimli olmayan papülopüstüler lezyonların dikkate alınması ve özellikle bu lezyonların varlığında BH tanısı alacak hastalarda histopatolojik inceleme yapılması önemlidir. Papülopüstüler lezyonlarda lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon gösterilmesi ile bu lezyonların BH'da tanı kriteri olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (62).

YÜZEYEL TROMBOFLEBİT

BH'nda vasküler tutulum oranı %7,7-60 arasında değişir. Koç ve arkadaşlarının (65) çalışmasında, ana tutulumun venöz sistemde olduğu gösterilmiştir. En sık gözlenen venöz damar tutulum şekli ise yüzeysel tromboflebittir.

Klinik olarak eritema nodozum ile karışabilen yüzeysel tromboflebit erkeklerde daha sık görülen bir bulgudur. Eritemli, hassas, lineer yerleşimli subkutan lezyonlar şeklinde görülür. Önce tromboze olan ven zamanla skleroze olma eğilimindedir (4,66,67). Biyopside merkezi yerleşimli tromboze venin görülmesi ile yüzeysel tromboflebit tanısı kesin olarak konulabilir (68).

SWEET BENZERİ LEZYONLAR

Lezyonlar Sweet sendromunun deri bulgularına benzerler ve çeşitli serilerde % 2,1-4 arasında bildirilmiştir (69).

EKSTRAGENİTAL ÜLSER

Deri tutulumunun bir diğer klinik görünümü olup hastaların % 3'ünde gözlemlendiği ve çocuk hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Lezyon klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına benzer. Kenarları zımba ile delinmiş gibi keskin ve ödemlidir. Çevresi eritemli, tabanı sarı renkte ve derin ülserdir. Tekrarlayıcı niteliktedir ve skarla iyileşebilir. Bacaklar, inguinal bölge, koltuk altları, meme ve boyun gibi alanlara lokalize olabilir (70).

PATERJİ TESTİ

Hastaların nonspesifik uyarana karşı oluşturdukları inflamatuvar deri yanıtıdır. İlk kez Blobner tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır (71). Literatürde yer alması ise 1942 yılında Hulusi Behçet'in Jensen'in gözlemlerini olduğu gibi aktarması ile olmuştur (72).

Hastaların önkol fleksör yüz derilerine 20-Gauge enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. Reaksiyonun oluşabilmesi için, iğnenin dermise kadar incek derinlikte ve 45 derecelik açı ile uygulanması gerekmektedir (4). 24 saatte belirginleşip 48 saatte maksimum olan reaksiyonda önce eritemli bir halka ile çevrili, 1-2 mm'lik bir papül belirir. Öyle kalabildiği gibi çoğu kez 1-5 mm'lik bir steril püstül haline döner. Endurasyon olmaksızın eritem oluşumu pozitif olarak kabul edilmez. Bu reaksiyon sıklıkla hastalığın alevlenme dönemlerinde gözlenir. Künt iğnelerle paterji testi uygulandığında pozitiflik oranının arttığı bildirilmiştir (73). İşlem öncesi cerrahi temizlik yapılması ise paterji reaksiyonunu azaltmaktadır (74).

Türk Behçet hastalarında özgülüğü ve duyarlılığı oldukça yüksek bir test olarak kullanılabilir. Türkiye, Japonya, ve Akdeniz ülkelerinde pozitiflik oranının %50-80 olmasına karşın, İngiltere ve Amerika'da pozitifliğe pek rastlanmaz (18). Test pozitifliği erkeklerde kadınlara kıyasla daha şiddetlidir, ancak paterji pozitifliği ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur (18,75). Tedavisiz hastalarda ve bazen aynı hastada aynı şiddette ortaya çıkmaz (18,76). Genel olarak paterjinin hastalığın aktif dönemlerinde pozitif olduğu, remisyonlarda negatifleştiği ya da hafif pozitif kaldığı kabul edilmektedir (77,78).

Paterji fenomeni sadece deriye sınırlı değildir. Göz cerrahisini izleyerek üveit atağının gelişmesi, artrosentez sonrası sinovit görülmesi, arter içine yapılan cerrahi işlemler veya travma sonrası anevrizma oluşumu paterji fenomeninin değişik sunumları olarak kabul edilebilmektedir (28,79-81).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda oral paterji testi, cilt paterji testine alternatif olarak sunulmaktadır. Oral mukozaya uygulanan prick test sonrası oluşan püstül veya aftın BH'nın oral aftını temsil etmesi ve bu testin değerlendirilmesinde ölçüye gerek duyulmamasından dolayı daha avantajlı olduğu iddia edilmektedir (82).

Paterji pozitifliği Behçet hastalığının majör tanı kriterleri arasında olmakla birlikte patognomonik değildir. Çünkü rekürren idyopatik aftöz ülserasyon, iridosiklit, idyopatik eritema nodozum, pyoderma gangrenozum, herpes genitalis, romatoid artrit, spondiloartropati ve kronik myeloid lösemi gibi hastalıklarda da paterji fenomenine rastlanmaktadır (75).

Histopatolojisine bakıldığında indüksiyon veya süreye bağlı olarak değişiklikler görülebilir. Tüzün ve ark. tarafından yapılan araştırmada; 6 saatlik paterjide eritrosit ekstravazyonu, polimorf nüveli lökositlerin (PNL) çoğunlukta olduğu ancak lenfohistiositer hücrelerin de bulunduğu perivasküler hücre infiltrasyonu gözlenir. Paterjinin 12. saatinde ise orta derecede püstül, püstül çevresinde PNL'den oluşan ekzositoz, dermiste ödem artışı, damar çevresinde orta derecede PNL infiltrasyonu ve hafif derecede lökositoklazi izlenir. 24. saatinde ise; şiddetli püstüler reaksiyon, nötrofillerden oluşan ekzositoz, retiküler dermiste orta derecede ödem, damar endotellerinde ödem, perivasküler PNL birikimi, mononükleer ve nötrofillerden oluşan ve hafif derecede lökositoklazi görülür. Mast hücreleri 24. saatte maksimuma ulaşır (83).

Pozitif paterji testinde oluşan papülopüstüler lezyon spontan oluşan papülopüstüler lezyonlara benzer. Papülopüstüler lezyonları olan hastalarda paterji pozitifliğinin daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (84).

Türsen ve ark. 2313 hastada olgularının %56'sında paterji pozitifliğini tespit etmişler ve kadın-erkek oranının eşit olduğunu bildirmişlerdir (36). Azizlerli ve ark. % 69 paterji pozitifliği ve kadın-erkek oranı eşit olarak (erkeklerde çok hafif daha fazla) bildirmişlerdir (37). Doğan ve ark. tarafından ise %14,8 gibi oldukça düşük bir paterji pozitiflik oranı bildirilmiştir (85).

DİĞER DERİ BELİRTİLERİ

Sweet sendromu benzeri, pyoderma gangrenozum benzeri, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpuralar, subungal infarktlar, hemorajik büller, furonkül ve abseler görülebilen diğer deri belirtileri arasındadır. Son yıllarda pernio benzeri deri belirtileri, poliarteritis nodosa benzeri lezyonlar ve akral yerleşimli papülonodüler belirtiler bildirilmiştir. Hastalık için spesifik olan deri belirtilerinin lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon şeklinde histolojik bulgulara sahip olmaları gerektiği öne sürülmüştür (4).

Deri ve mukoza belirtileri BH'nın tanısını sağlayan, hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan semptomlar oldukları için hastaların çoğunda ciddi organ tutulumundan önce ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle deri ve mukoza belirtilerinin iyi değerlendirilmesi, hastalığın erken tanısı ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

GÖZ

Behçet hastalığında göz tutulumu, sıklığının ve morbiditesinin yüksek olması nedeni ile ayrı bir öneme sahiptir. Göz tutulum sıklığı Türkiye'deki serilerde %37-47 (86,87) olmasına karşın İran ve Japonya'da % 70'e yakındır (88,89).

Erkeklerde, genç erişkinlerde ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve daha hafiftir (18,90). Göz tutulumu erkeklerde kadınlardan 2 kat daha fazla bildirilmiştir (91).

Göz lezyonları genellikle BH'nın ilk bulgularından ortalama 2-3 yıl sonra ortaya çıkar, fakat bu süre 14 yıla kadar uzayabilmektedir (92). Göz tutulumu bir çalışmada hastaların % 10'unda (93,94), başka bir çalışmada 1/15'inde (95)

ilk belirti olarak tespit edilmiştir.

Hastalığın gözdeki doğal seyri, alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Alevlenmeler çoğu kez, bazen ön, bazen de arka üveit ağırlıklı panüveit ve/veya retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkar. Göz tutulumu bulunan hastaların ancak % 10-20'sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur (18).

Türsen ve ark.'nın 2313 hastalık serisinde göz tutulumu % 29,1 (erkeklerin %38,1 kadınların %19,8'i) (36), Azizlerli ve ark.'nın 101 hastalık serisinde %27,7 (erkeklerde daha fazla) bildirilmiştir.

KAS İSKELET SİSTEMİ

Hastalığın ilk tarifini 1937 yılında yapan Hulusi Behçet, 1940 yılında hastalarında eklem tutulmasının oldukça sık görüldüğünü bildirmiştir (2). Literatürdeki serilerde eklem tutulma oranı, olguların Oftalmoloji, Dermatoloji, Genel Dahiliye ve Romatoloji bilim dallarında incelenmiş olmalarına göre %25-70 arasında değişmektedir (2). Tüm serilerin ortalamaları alındığında romatolojik tutulmanın olguların yarısında mevcut olduğu görülür.

Uluslararası Behçet Çalışma Grubunun tanımladığı tanı kriterlerinin içinde yer almamakla birlikte eklem tutulumu oral ve genital ülserlerden sonra en sık izlenen bulgulardan biridir (36,75). Hastaların % 16,7'sinde eklem ağrıları ilk belirti olarak ortaya çıkmaktadır (36,96).

Behçet hastalarında eklem tutulması 4 şekilde olabilir; artralji, periferik artrit, sakroileit ve ankilozan spondilit (2). En çok tutulan büyük eklemler diz ve ayak bileği eklemleridir. Bunları sırası ile el bileği ve dirsek izler (2,15). Bazı çalışmalarda oligoartiküler (15), bazı çalışmalarda da monoartiküler (14) tutulum daha sık bulunmuştur. Eklem tutulması asimetric olmakla birlikte simetric tutulum da görülebilir (2). Behçet hastalığı seronegatif spondilartritlerden biri olmakla birlikte normal populasyonla karşılaştırıldığında

Behçet hastalarındaki sakroileit prevalansında bir fark bulunmamıştır (15).

Türsen ve ark. eklem tutulumunu %11,6 ve kadın-erkek oranını eşit olarak bildirmişlerdir (36).

Behçet hastalarında miyozit de olabilir ve genellikle lokaldir. Jeneralize olgularda kas enzimleri yükselebilir (18,28). Kas iskelet sistemi bulgularından biri de steroid kullanımına bağlı olmaksızın gelişen aseptik kemik nekrozudur. Bu muhtemelen vaskülit ile ilişkilidir (28,79).

Sinovyal sıvı genelde inflamatuvar özelliktedir (18,79,81,97). Sinovyal sıvıdaki lökosit sayısı artmış (5.000-50.000) ve çoğunluğunu polimorflar oluşturmaktadır. Sinovyal sıvı iltihaplı olmasına rağmen müsin pıhtısı normaldir (18,28,79). Sinovyal biyopsi tanıya yardım etmez; sinovyumun üst tabakalarında iltihap, ülserasyon ve granülasyon dokusu görülürken derin tabakalarında tutulum yoktur (18,79).

SİNİR SİSTEMİ

Behçet hastalığında nörolojik tutulum ilk olarak 1941 yılında tanımlanmış ve ilk otopsi vakası 1944'te bildirilmiştir (98).

Behçet hastalarında, nörolojik tutulum prevalansı düşük olmasına rağmen morbidite ve mortalitesi yüksektir. Yurdumuzda sinir sistemi tutulumu sıklığı için %5,3-7,6 gibi oranlar verilmekteyse de (87,99) literatürde %10-29 olarak geçmektedir (53).

Sinir sistemi tutulumu BH'da en ciddi tablolardan biridir. "Nöro-Behçet hastalığı" terimi sadece santral sinir sistemi tutulumlarında kullanılmaktadır. Periferik sinir sistemi semptomları ile BH arasında bir ilişki gösterilememiştir (100). Nöro-Behçet hastalığı, parankimal ve non-parankimal tutulum olarak ikiye ayrılır. Parankimal tutulum, olguların %82'sini oluşturur ve kötü prognoz göstergesidir. En sık beyin sapı olmak üzere, bazal ganglionlar, diensefalik yapılar, internal kapsül gibi parankim dokuları etkilenir. Non-parankimal

tutulum ise olguların % 18'ini oluşturur ve prognozu daha iyidir. Büyük arter tıkanmaları, anevrizma, hemoraji gibi vasküler tutulumlar ile karakterize olduğundan vasküler BH olarak tanımlanabilir (101).

BH'nda nörolojik belirtiler, baş ağrısı, meningoensefalit, nöbet, serebral venöz tromboz, kranial sinir felçleri, serebellar ataksi, hemipleji ve benign intrakranyal hipertansiyon gibi etkilenen bölgeye göre değişir. Bu belirtiler BH'nın başlangıcından itibaren 1-10 yıl arasında gözlenebilir. BH'nda intrakranyal hemoraji ve serebral anevrizma tanımlanmıştır ve bunlar da mortalite nedeni olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme yöntemi, serebral venöz trombozun teşhisinde ve serebral vaskülitin ilerlemesini gözlemek için kullanışlı, noninvaziv bir metoddur. BH'larının %50'sinde migren benzeri baş ağrıları rapor edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, yaş ve cinsiyetine uygun şekilde kontrolleri olan 72 Behçet hastasının %27'sinde işitme kaybı bulunmuştur. Behçet hastalarının %86'sında teşhisten sonra psikosomatik hastalık ve depresyon belirtilerinin gözlemlendiği bildirilmiştir (15).

Nörolojik tutulum BH'da mortaliteyi arttıran bir faktör olup, yapılan bir çalışmada ölüm oranı %20 olarak saptanmıştır (102). En ciddi santral sinir sistemi bulguları erkeklerde görülür (16,79).

Türsen ve ark. nörolojik tutulumu %2,3 oranında ve erkeklerde daha fazla olarak bildirmişlerdir (36). Serdaroğlu ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada Behçet hastalarının %5'inde nörolojik tutulum saptamışlardır (103).

Nörolojik tutulum görülen olgularda tromboflebit, akciğer ve gastrointestinal sistem tutulumu oranlarının yüksek olduğu dikkat çekmektedir (104).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

BH'ında gastrointestinal (GİS) tutulum toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir ve Japonya'da (%20) Türkiye'den çok daha sıktır (57). Türkiye'de tutulum oranı % 0-5 oranında bildirilmiştir (105).

Behçet hastalarında GİS tutulumu dudaklardan anüse kadar tüm bölgelerde görülebilir (2). Gastrointestinal tutulum özofagus, terminal ileum ve çekumda saptanabilen ülserlerle karakterizedir (15). Hastalarda boğaz ağrısı, ağız kokusu, kulağa yansıyan ağrı, odinofaji, karın ağrısı, orofarenkste ağrı, mukuslu ve kanlı diyare, iştahsızlık, bulantı, kabızlık, tenezm, ağrılı defekasyon, anüste ağrı ve rektal kanamalar görülebilir (2,106).

Aftların perforasyonla sonuçlanması operasyon gerektirebilir, fakat diğer bölgelerde tekrarlayan ülserlerden dolayı sınırlı yararlı etkisi vardır. BH'ndaki kolitin tanısında birçok araştırmacı HLA-B27 spektrumunun bir parçası olduğuna inanılan inflamatuvar barsak hastalıklarının dışlanması gerektiğini ileri sürer (15).

Övül ve arkadaşları (107), yaptıkları çalışmada % 3,7 kolit, % 3,7 rektal mukozada ülserasyon, % 3,7 prepilorik erozyon, % 14,8 peptik ülser, %7,4 özofajit, % 3,7 fundus erozyonu, % 14,8 anal fissür, % 25,9 divertiküler hastalık, % 3,7 rektit, % 22,2 oranında duodenit ve gastrit saptamışlardır.

Histopatolojik incelemelerde; kronik, nonspesifik, nadiren granüloamatöz inflamasyon bulguları görülür (2,108).

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

BH arter ve venleri etkileyen bir sistemik vaskülitir. Damar tutulumu sık gözlenen ve hastalığın prognozunu belirleyen önemli bir belirtidir. Patolojik olarak venöz veya arteryel tıkanma, varis genişlemesi ve arteryel anevrizma olmak üzere 4 tip lezyon tanımlanmıştır. Hastalığın patolojisinden sorumlu olan

küçük damar vaskülitidir. Klinikte aşikar büyük damar tutulumu hastaların %7,7-60'ında görülür (4).

Behçet hastalığında ven tutulumu arter tutulumundan daha siktir ve hemen hemen tüm venler tutulabilir. Hastaların %20-40'ında özellikle bacaklarda yüzeysel tromboflebit ve/veya derin ven trombozuna rastlanır (106,109).

Sarıca ve arkadaşları (110), 2319 olgunun 332'sinde vasküler tutulum olduğunu ve bu olguların % 65'inin yüzeysel ven trombozu, % 42,4'nün derin ven trombozu, % 22'sinin arteriyel tutulum gösterdiğini saptamışlardır. Hastalar çoğunlukla erkektir (26). Azizlerli ve ark. (86), yüzeysel tromboflebitli olguların %84'ünü erkek olguların oluşturduğunu bildirmiştir.

Koç ve ark. 137 Türk Behçetli hastada vasküler hastalığı %27,7 olarak bildirmiştir (65).

Tromboflebit sıklıkla tekrarlayıcı ve gezici karakterdedir. En sık görülen ven lezyonu yüzeysel tromboflebittir. Yüzeysel tromboflebit görülen hastalarda büyük venlerde tıkanma daha sık saptanmaktadır (2). Tıkanma en sık bacak venlerinde ve daha sonra vena cava inferior ve superiorda görülmekle birlikte dural sinüsler, vena axillaris, vena brachialis, vena porta ve diğer venler de tıkanabilir (2). Yüzeysel venler deri altında sert nodüller veya kordonlar şeklinde palpe edilebilir (2).

Her büyüklükteki venin tutulabildiği Behçet hastalığında venüllerde endotelde şişme, ven duvarı ve ven çevresinde ödem ve ven duvarında mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmıştır. İltihabi reaksiyon arteriyollerden çok postkapiller venülleri etkilemektedir (2). Damar tutulumu olan hastalarda Von Willebrand faktöründe artış saptanması bu hastalarda endotel hasarı varlığını desteklemektedir (111,112,113).

Arter tutulumu ise koroner arterlerden aortaya kadar çap farkı gözetmeksizin oluşmaktadır (111). Arter tutulumu, venöz tutulumu göre daha seyrek olmakla birlikte, sonuçları daha ciddidir. En sık aorta, daha sonra sırası ile pulmoner arterler, femoral arterler, popliteal, subklavya ve karotis arterleri

tutulur. Arter tutulumu, anevrizma oluşumu veya arter tıkanması şeklindedir. Anevrizma oluşumu sık görülür ve gerek rüptür tehlikesi gerekse de cerrahi girişim sonrası nüksün sık olması nedeni ile daha tehlikelidir (2).

Patogeneizde; endotel harabiyeti ön plandadır. Aktif dönemde özellikle media ve adventisyada nötrofil ve lenfositten zengin yoğun bir iltihabi hücre infiltrasyonu, daha ileri dönemlerde ise elastik liflerde azalma, intima ve adventisyada fibröz kalınlaşma ve vasa vazorumların tıkanması görülür (2).

Behçet hastalığındaki kardiyak bulgular miyokard infarktüsü, perikardit, endokardit, aort ve mitral yetmezliğine neden olan kapak anomalilerini içerir (15). Ventriküllerin endomiyokardiyal fibrozisi Behçet hastalığının vaskülitinin sonucudur ve intraventriküler tromboz ile komplike olabilir (15).

GENİTOÜRİNER SİSTEM

Renal tutulum: Behçet hastalığında renal tutulum sıklığı ile ilgili literatürde %0-55 gibi değişik veriler bulunmaktadır (114). Amiloidoz, renal vasküler tutulum ve glomerulonefrit, renal Behçet hastalığının temel sebepleridir (115). Bu tutulum şekillerinde renal yetmezliği olan Behçet hastası sayısı çok azdır. Akpolat ve ark. Türkiye'deki diyaliz hastalarından %0,07'sinin Behçet hastası olduğunu bildirmişler ve Behçet hastalarında renal yetmezliğin en önemli sebebinin amiloidoz olduğunu belirtmişlerdir (115). Yine Akpolat ve ark. Behçet hastalığı ve amiloidoz, glomerulonefrit, renal vasküler hastalık ve interstisyel nefrit gibi spesifik renal hastalığı olan hasta grubunda, amiloidozun en önemli prognostik faktörlerden biri olduğunu, erkek cinsiyetin daha yüksek risk oluşturduğunu ve renal tutulumun tahmin edilenden daha fazla olabileceğini belirtmişlerdir (114). Behçet hastalarında normal renal fonksiyonlarla beraber proteinüri ve mikroskopik hematüri de bildirilmiştir (15). Altıparmak ve ark. 674 behçet hastasının % 10,8'inde hematüri veya proteinüri bulunduğunu bildirmişlerdir (116,117).

Epididimit: Behçet hastalarında nadir görülen bir bulgudur. Olguların %4-8'inde izlenebilir ve ağrı-ödem şeklindeki klinik bulgular 1-2 hafta kadar devam edebilir. Gürler ve ark. takip ettiği 800 kişilik seride sadece 3 hastada epididimit tespit edilmiştir ve hastaların ikisi daha sonra 3-4 defa nöksle gelmiş olmasına rağmen bu hastalarda sterilite gelişmemiştir (118). Epididimitle ilgili literatürde %5-8-19,2-31 gibi farklı görülme sıklıkları bulunmaktadır (119,120).

Orşit, penil ven trombozu, idrar retansiyonu, geçici veya tekrar eden üretrit Behçet hastalığının alt genital traktı etkileyen diğer bulguları olabilir. Hematüri, mesane ülseri veya nekrozu şeklinde mesane tutulumları olabilmektedir. Hidrosel, varikosel, sistit, mesane rüptürü, prostat büyümesi, rektovezikal ve rektovajinal fistül gibi komplikasyonlar da Behçet hastalarında bildirilmiştir (119,120).

PULMONER SİSTEM

Pulmoner tutulum nadir olmakla birlikte, trakeobronşiyal ülserasyonlar, plörezi, embolizm, pulmoner arteriyel anevrizma, pnömonitle birlikte oluşan parankimal değişiklikler ve fibrozis Behçet hastalarında gözlenen pulmoner bulgulardır. Pulmoner tutulumun, büyük ve küçük damarları etkileyen immün kompleks vaskülitisi aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (15).

BH'da akciğer tutulumunun, akciğere ait belirgin semptom veren olgularda yapılan tetkikler sonucu % 5 oranında bulunduğu bildirilmiştir (121). Otopsi çalışmalarında BH olan olguların %75'inde akciğer lezyonları saptanmıştır (122). Genellikle genç erkeklerde hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar ve kötü prognoz göstergesidir (123). Erkan ve arkadaşları (122), en yaygın akciğer lezyonlarını % 66 oranında pnömoni ve %29 oranında pulmoner ödem olarak bildirmişlerdir. Erkan ve arkadaşları (122), akciğer lezyonlarındaki en yaygın patolojinin küçük damarların vaskülitisi olduğunu bildirmişlerdir. Azizlerli ve arkadaşları (124), hemoptizisi olan Behçet olgularında yaptıkları incelemelerde

tüberküloz, pulmoner neoplazm, pnömöni ve pulmoner vasküler tutulum saptamışlardır. Türsen ve ark. pulmoner arter tutulumunu %1 olarak bildirmişlerdir (36). Pulmoner arter anevrizması akciğer grafisinde sıklıkla perihiler opasite şeklinde görülür (15).

AMİLOİDOZ

Kronik inflamatuvar birçok hastalığın komplikasyonu olarak gelişen sekonder amiloidoz BH'da da görülür. En çok böbrek amiloidozu dikkati çekmekle birlikte dalak, barsak, meme, kalp, böbrek üstü bezleri, tiroid ve damar duvarlarında da amiloid depolandığı bildirilmiştir (15,125).

JUVENİL BEHÇET HASTALIĞI

BH tanı kriterlerini 16 yaşından önce tamamlayanlar Jüvenil Behçet Hastası (JBH) olarak kabul edilirler ve tüm olguların %2'sini oluştururlar. Hastalık genellikle 12 yaşlarında kendini gösterir. Lang ve ark. literatürde 1965-1990 yılları arasında bildirilen BH'ını incelediklerinde 36 tane JBH'na rastlamışlardır. Erişkinlerde olduğu gibi hastalığın en önemli başlangıç bulgusu oral aftöz lezyonlardır. Aile öyküsü erişkinlerden daha belirgindir. Göz tutulumu ve vasküler tutulum erkeklerde sık ve şiddetli olup kız çocuklarında genital bölge lezyonlarına daha fazla rastlanmaktadır (14,35). Yine başka bir çalışmada oküler hastalık insidansında artış gösterilmiştir (100). Ancak JBH'ında yüzeysel tromboflebit ve eklem bulgusu erişkine göre daha az gösterilmiştir (126). Klinik olarak jüvenil dönemde prognoz daha iyidir (127).

YENİDOĞAN VE HAMİLELİKTE BEHÇET

Yenidoğan döneminde bildirilen birçok Behçet olgusu vardır. Bu bebeklerin annelerinde de Behçet hastalığı saptanmaktadır. Doğumda oral ve genital ülser, periungual yerleşimli püstül ve nekrotik deri ülserleri bulunur. Bütün bebeklerde hastalık kendini sınırlar ve 6 hafta içinde tamamen kaybolur (15-18,32,33,128).

Gebelik hastalık aktivitesini etkilemez. Düşük veya diğer gebelik komplikasyonlarının sıklığında artış yoktur (129).

Behçet hastası annelerde çocuğun yakın takibi ve monitörizasyonu önerilmesine rağmen, birçok çalışmada Behçet hastası anne çocuklarında normal kontrollere göre doğum komplikasyonları ve konjenital anomali açısından farklılık saptanmamıştır (30,31,130). Hamilelik döneminde birçok kez şiddetli atak geçiren bir Behçet hastasının bebeğinde intrauterin gelişme geriliği bildirilmiştir (131).

DIĞER BELİRTİLER

BH'nda seyrek olarak; pankreatit, ateş, fazla terleme, bölgesel lenfadenopati olabilir (18).

HİSTOPATOLOJİ

BH'nın tüm organlardaki ortak histopatolojik bulgusu vaskülit ve trombozdur. En önemli histopatolojik değişiklik nötrofilik vasküler reaksiyon veya lökositoklastik vaskülitir. Eski lezyonlarda ise lenfositik vaskülite rastlanabilmektedir (132). Vaskülit, nötrofillerin karyoreksisi, eritrosit ekstravazasyonu ve postkapiller venüllerin fibrinoid nekrozu ile lökositoklastik vaskülit şeklinde; veya nötrofilik infiltrat ile çevrili fibrinoid nekrozlu, nükleer

kalıntılar ve eritrosit ekstrasvazyonu olmayan düşük derecede nötrofilik vasküler reaksiyon şeklinde olabilir (15). Son yıllarda yapılan klinikopatolojik analizlerde baskın histopatolojik bulgunun nötrofilik vasküler reaksiyon olduğu doğrulanmıştır. Paterji lezyonlarının histopatolojik incelemesinde; lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromunda görüldüğü gibi nötrofilik vasküler reaksiyon gözlenir. Bu histopatolojik bulgular BH'nın patogenezinde yer alan immun kompleks aracılı vaskülit teorisini vurgular (15).

LABORATUAR BULGULARI

Hastalığa özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hafif derecede kronik hastalık anemisi, sedimantasyon ve CRP yüksekliği tespit edilmekle birlikte, bu bulgular klinik aktiviteyle her zaman paralellik göstermez. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir (18).

SEYİR VE PROGNOZ

BH nüksler ve remisyonlarla seyreden sistemik bir hastalıktır. Ne nükslerin ne de remisyonların süresi önceden kestirilemez. Genellikle oral ve genital ülserasyon, artrit ve deri lezyonları ilk ortaya çıkan bulgulardır. Nörolojik ve oküler tutulum ise hastalığın başlangıcından aylar veya yıllar sonra ortaya çıkma eğilimi gösterir. Hastalık gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyretme eğilimindedir.

Behçet hastalığı özellikle körlüğe yol açabileceği için göz tutulumlarında morbiditesi yüksektir. Ciddi ve sık tekrarlayan oral ve genital ülserasyonlar hastaların hayatını güçleştirici bir faktör olmaktadır.

Hastalığın mortalitesi genelde düşüktür ve sıklıkla akciğer veya santral sinir sistemi kanaması, barsak perforasyonu ve amiloidoz ile ilişkilidir (1,15,18).

TANI

Spesifik laboratuvar testlerinin veya histolojik bulguların yokluğu BH'nın tanısının klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirir. Mason ve Barnes Kriterleri 1969 (133), Japon Kriterleri 1987 (134,135), O'Duffy Kriterleri 1974 (136), Cheng ve Zhang Kriterleri 1980 (137) ve Dilşen Kriterleri 1986 (138) gibi değişik zamanlarda değişik ülkelerde kullanılmış tanı kriterleri bulunmaktadır. Günümüzde 1990 yılında çalışmalarda ortak bir dil oluşturmak amacıyla Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanımladığı tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri (11)

Tekrarlayan oral ülserler: Doktor veya hasta tarafından gözlenen, 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan minör, majör veya herpetiform aftlar.

Tekrarlayan genital ülserler: Doktor veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya sikatris.

Göz lezyonları: Anterior üveit, posterior üveit veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre veya doktorun saptadığı retinal vaskülit.

Deri lezyonları: Doktor veya hasta tarafından gözlenen nodüler lezyon, doktorun saptadığı psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar, veya steroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform nodüller.

Pozitif paterji testi: 24-48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması.

Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için; hastada tekrarlayan oral ülsere ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir. (Tablo 2)

Ülkemizde Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerinin kullanıma girmesinden önce Behçet hastalığı tanısı için O'Duffy veya Dilşen kriterlerinden faydalanılmıştır (tablo 3,4)

Tablo 3: Dilşen Kriterleri (1986) (138)

Spesifik kriter: Deri paterji pozitifliği

Majör bulgular

1. Tekrarlayan oral ülserasyon
2. Genital ülserasyon
3. Göz
 - a) Anterior üveit
 - b) Posterior üveit
4. Deri
 - a) Nodüler lezyon
 - b) Diğerleri
5. Tromboflebit
 - a) Yüzeysel
 - b) Derin

Minör bulgular

A-Klinik

1. Periferik artrit
2. Nöropsikiyatrik bulgular
3. Gastrointestinal bulgular
4. Plöropulmoner bulgular
5. Arteryel bulgular
6. Orşiepididimit

B-Diğerleri

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

Dilşen kriterlerine göre kesin BH tanısı için;

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

Dilşen kriterlerine göre şüpheli BH tanısı için;

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

Tablo 4: O'Duffy kriterleri (1974) (136)

- 1. Oral ülserasyonlar
- 2. Genital ülserasyonlar
- 3. Göz lezyonları
 - a. Uveit +/- hipopyon
- 4. Deri lezyonu
 - a. Nodüler lezyon
- 5. Artrit/artralji

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

TEDAVİ

BH'nın tedavi seçenekleri tutulum bölgesine ve klinik bulguların şiddetine göre değişir. Hastalık aktivasyon ve remisyonlarla seyrettiği için ilaç rejiminin amacı, özellikle hastalığın erken döneminde başlayarak inflamasyonu suprese etmektir. Genç ve erkek olmak kötü prognoz nedeni olup ölümcül olabileceği gibi tedaviye gerek duyulmayan birçok selim seyirli BH vardır.

Etyoloji tam olarak bilinmediğinden, hastalığa özgü bir tedavi rejimi yoktur. Tedavide birçok etyolojik hipoteze yönelik değişik ilaçlar denenmiş, fakat bu tedavilerden oldukça farklı, birbiriyle uyumlu olmayan sonuçlar

alınmıştır. Hastalığın değişken doğal seyri, çalışmalarda hasta seçiminin homojen olmaması, hasta sayısının az, tedavi süresinin uzun olması, yapılan çalışmaların açık ve kontrolsüz olması gibi faktörler sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

LOKAL TEDAVİ

Oral ülserasyonlar sıklıkla topikal kortikosteroidli kremler, gargaralar ve spreylele tedavi edilir. Benzer şekilde genital ülserasyonlar da topikal kortikosteroid tedavisine iyi cevap verir. Topikal sukralfat süspansiyonu aftöz ülserasyonlar için alternatif bir topikal tedavi seçeneğidir (57). Geniş (majör) oral ve genital ülserler, ülser tabanına komşu mukozaya intralezyoner 10 mg/ml triamsinolonasetonid enjeksiyonuyla tedavi edilebilir. Lidokain jel (%2), klorheksidin gargara, gümüş nitrat çubuğu, amleksanoks (%5), tetrasiklin gargara oral ülser tedavisinde kullanılan diğer topikal ajanlardır (108). Üveit ve oküler inflamasyon gibi durumlarda ise kortikosteroidler topikal midriyatiklerle birlikte kullanılmaktadır (108).

SİSTEMİK TEDAVİ

Kortikosteroidler: BH'nın mukokutanöz, oftalmik, nörolojik tutulum ve ilerleyici tromboflebit gibi klinik bulgularında kortikosteroidler uzun süredir kullanılmaktadır. Bununla birlikte, akut alevlenmeler üzerinde etkiliyken, hastalığın ilerlemesinin kontrolünde etkili olduğuna dair bir veri yoktur. Kortikosteroidler kullanılırken hastalık ilerleyebildiği için, bu ilaçların hastalığın kronik ve geç döneminde etkili olmadığı düşünölmektedir (108).

Kolşisin: Nötrofil göçünü engelleyerek antiinflamatuvar etki gösterir. Behçet hastalarında yapılan kontrollü bir çalışmada, kolşisin, nodüler lezyon ve artralji tedavisinde etkili bulunurken göz hastalığına, orogenital ülserasyon veya

sinovite etkili bulunmamıştır. Bununla birlikte daha yeni ve büyük bir başka çalışma kolşisinin özellikle kadınlarda plasebo ile kıyaslandığında, mukokutanöz ve eklem semptomlarında düzelme yaptığını göstermiştir (57). Günde 1-2 mg dozunda kullanıldığında genelde iyi tolere edilir. Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, oligospermi, amenore veya dismenore, halsizlik ve saç dökülmesi kolşisinin yan etkileri arasında yer alır. Granülositopeni, trombositopeni, aplastik anemi ise nadir görülen hematolojik yan etkileri arasında yer alır (57, 108).

Siklosporin: Şiddetli BH'nın tedavisinde kullanılan immünsüpresif etkili bir ilaçtır. Göz tutulumunda, akut üveitin şiddetinde ve sıklığında azalma yaptığı gösterilmiştir ve kontrollü bir çalışmada hastalığın başlangıcında, siklofosfamidden daha etkili bulunmuştur. Mukokutanöz bulgulara, işitme kaybına, tromboflebit ve sistemik semptomlara etkili olduğu bildirilmiştir. Uzun dönem kullanımı özellikle hipertansiyon ve böbrek yetmezliği yan etkileri nedeniyle sınırlıdır. Siklosporin BH'ında nörolojik tutulumun gelişimini hızlandırabilir. Bu yüzden santral sinir sistemi tutulumlu hastalarda siklosporin kullanımından kaçınılmalıdır (57).

Takrolimus: Siklosporine benzer immünsüpresif etki gösterir. Göz tutulumu olan BH'larında doza bağlı olarak etkinliği artarken, böbrek fonksiyon bozukluğu, nörolojik ve gastrointestinal semptomlar, hiperglisemi, hipomagnezemi ve hiperkalemi gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (108).

Siklofosfamid: BH'ında 2-3 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında eklem, cilt, genital bölge tutulumu olan hastalar ilaca karşı minimal toksisiteyle iyi cevap vermektedir. Ayda bir kez intravenöz 1000 mg uygulandığında iyi tolere edilmiş ve ağır posterior üveiti veya nörolojik tutulumu olan hastalarda anlamlı düzelmeler gözlenmiştir. Siklofosfamid oral ülser ve göz tutulumu olan hastalarda kortikosteroidlerle kombine kullanılabilir (108).

Azatiyoprin: Tek başına veya diğer immünsüpresiflerle birlikte hastalığı değiştirici önemli bir ajandır. Büyük randomize plasebo kontrollü bir çalışmada;

azatiyoprinin 2,5 mg/kg/gün miktarındaki dozunun göz hastalığının sıklığını ve şiddetini azalttığı ve kortikosteroid alan hastalarda plaseboya göre oral, genital ülser ve artrit üzerinde olumlu etki yaptığı gösterilmiştir. Plasebo ile kıyaslandığında, azatiyoprinle erken tedavinin, BH'nın uzun dönem prognozuna olumlu etkisi vardır (57).

İnterferon alfa 2a: Antiviral, immünmodülator, antiproliferatif ve antitümoral özellikleri olan interferonlar BH'nın tedavisinde de kullanılmıştır. Subkutan INF alfa 2a ile (haftada 3 kez 3-12 milyon ünite) aft, püstüler vaskülit ve artritte belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Yan etkileri grip benzeri semptomlar, psikoz, psoriasis ve hipertiroidizmdir (15,139).

Talidomid: BH'ndaki etki mekanizmasının dolaşan immün kompleksler ve nötrofil kaynaklı sitotoksisiteyi düzenlemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Teratojeniteye ve periferik nöropatiye sebep olması kullanımını sınırlandırmaktadır (15).

Çinko sülfat: BH'nda çinko sülfat 200-300 mg/gün şeklinde kullanılmaktadır. Oral çinko alımını takiben T8 hücrelerinde anlamlı artış, T4/T8 oranında da anlamlı azalma olmaktadır. Ayrıca doğal öldürücü hücreler üzerinde de baskılayıcı etki göstermektedir (108).

Pentoksifilin: Anti-TNF aktivitesi ile BH'da orogenital ülser tedavisi için kullanılır (57).

Dapson: Belirgin antiinflamatuvar özelliği olan anti-infektif bir ajandır. BH'nın özellikle mukokutanöz semptomlarının tedavisinde yararlıdır. Hemoliz, methemoglobinemi ve agranülositoza sebep olabilir (57).

Levamisol: Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle T hücrelerini etkileyerek hücrel immünite üzerinde rol oynadığı düşünülmektedir (108).

DİĞER MEDİKAL TEDAVİLER

Trombotik hastalık warfarinle tedavi edilir. Antikoagölan tedaviye rağmen, altta yatan vasküler inflamasyonla ilişkili olarak yeni tromboz gelişebilir. Yüzeysel tromboflebit oral aspirine cevap verebilir. Penisilin ve minosiklin BH'nın tedavisinde kullanılmıştır. Kontrollü bir çalışmada penisilin ve kolşisinin beraber kullanımının, tek başına kolşine göre mukokutanöz hastalığın kontrolünde ve eklem semptomlarını önlemede daha etkili olduğu bulunmuştur. Düşük doz haftalık metotreksat Nöro-Behçet tedavisinde etkili olabilmektedir. Sulfasalazin, gastrointestinal hastalıkta kullanılmıştır. NSAID'ların BH'nın artritinde faydasının az olduğu düşünülmektedir (57).

CERRAHİ TEDAVİ

Gastrointestinal perforasyon, enterokutanöz fistül oluşumu, spontan arteriyel anevrizma oluşumu, büyük damarlarda trombotik tıkanma ve kardiyak tutulum gibi ağır vakalarda, tek tedavi seçeneği cerrahi müdahale olabilir. Cerrahi tedavi için en uygun zamana karar vermek önemlidir. Paterji reaksiyonuyla ilişkili olarak operasyon bölgesinde yara iyileşmesi gecikebilir veya inflamasyon gelişebilir. Hastalarda cerrahi sonrası bakım ve takibin iyi olması önemlidir (108).

HASTALAR VE METOD

Çalışmamızda Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği Behçet polikliniğinde 1993-2009 yılları arasında takip edilen 661 hasta geriye dönük olarak incelendi. İnkomplet olarak takip edilen ve yeterli veriye ulaşılamayan 80 hasta çıkarılarak 581 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların tümüne Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet tanısı konulmuştu.

Hastalar yaşa göre 0-16, 17-25, 26-35, 36-45, 46 ve üzeri olmak üzere beş gruba ayrıldı. 0-16 yaş juvenil Behçet hastalığı olarak kabul edildi. Tüm olgular oral aft, genital ülser, ekstragenital ülser, papülopüstüler lezyon, nodüler lezyon, paterji reaksiyonu, göz tutulumu, santral sinir sistemi tutulumu, kas-iskelet sistemi tutulumu, kardiyovasküler sistem tutulumu, genitoüriner sistem tutulumu, pulmoner sistem tutulumu ve diğer organ ve sistem belirtileri yönünden incelendi. Elde edilen veriler cinsiyete ve yaş gruplarına göre sınıflandırıldı.

Verilerin analizi Statistical Package For Social Scienses (SPSS) for Windows vesion 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Toplam 581 hastanın 300 tanesi erkek (E) (%51), 281 tanesi kadındı (K) (%49). Tüm olguların ortalama yaşı 31,7, erkeklerin ortalama yaşı 31,5, kadınların ortalama yaşı 31,8 olarak bulundu. En büyük hastamız 67 yaşında erkek, en küçük hastamız 12 yaşında erkek oluydu. Farklı cinsiyetlerde yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmadı ($p>0,05$).

Hastalığın tanıdan önceki ilk semptomunun tüm olgularda ortalama başlangıç süresinin 6 yıl, erkeklerde 5,9 yıl, kadınlarda 6,1 yıldır. Hastalığın tanıdan önceki ilk semptomunun başlangıç zamanının en uzun olduğu süre 30 yıl önce olarak tespit edildi. İlk semptomdan ortalama 3,4 yıl sonra ikinci semptomun ortaya çıktığı görüldü. Farklı cinsiyetlerde ilk semptomun ortalama başlangıç süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmadı ($p>0,05$).

Toplam 363 hastada ilk semptoma, 253 hastada ikinci semptoma bakıldı. Oral aft %90 ilk semptom, %10,6 ikinci semptom; genital ülser %71,9 ikinci semptom, %5 ilk semptom olarak bulundu. Diğer semptomlar daha nadir olarak izlendi (tablo 5). İlk semptom olarak oral aft varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,0001$). İkinci semptom olarak genital ülser saptanması anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,0001$).

Tablo 5: Hastalığın başlangıç belirtileri

Klinik	İlk belirti		İkinci belirti	
	Hasta Sayısı	% Oran	Hasta Sayısı	% Oran
Oral aft	329	90	27	10,6
Genital ülser	19	5	182	71,9
Nodüler lezyon	5	1,3	25	9,8
Eklem tutulumu	8	2	5	1,9
Göz tutulumu	2	0,5	5	1,9
Papülopüstüler lezyon	0	0	9	3,5

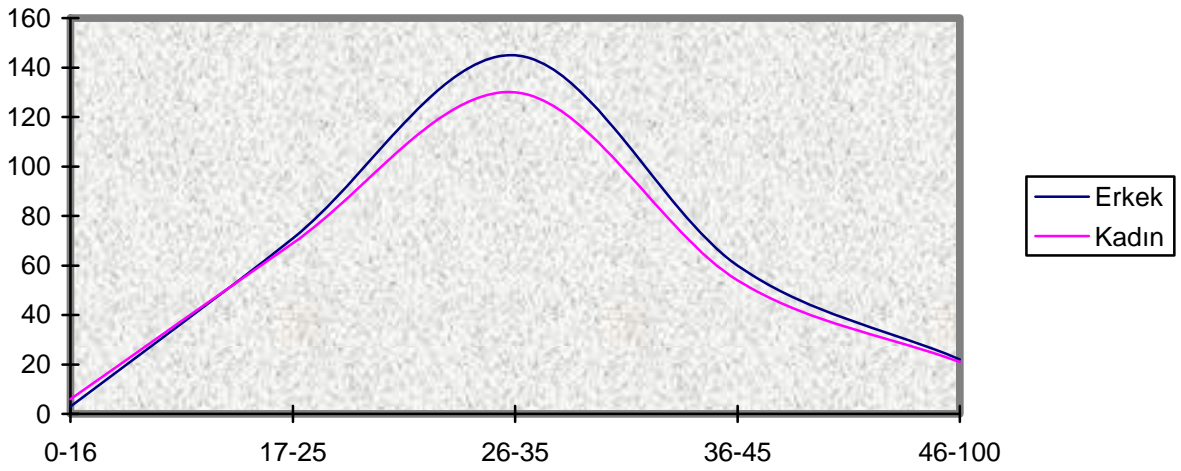
Çalışmamıza alınan 581 hastanın hepsi Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı konulduğu için oral aft %100 bulundu. Diğer tanı kriterlerinden ikinci sıklıkta (%88) genital ülser, üçüncü sıklıkta (%62) papülopüstüler lezyonlar, dördüncü sıklıkta (%55) paterji reaksiyonu, beşinci sıklıkta (%48) nodüler lezyon, daha az olarak (%20) göz tutulumu tespit edildi. Sistem tutulumlarından Kas-iskelet sistemi tutulumu tanı kriterleri arasında olmamasına rağmen %60 olarak bulundu ve daha az sıklıkta diğer sistem ve organ tutulumları tespit edildi (tablo 6).

Tablo 6: Klinik belirtilerin sıklığı

Klinik	Olgu sayısı	% oran
Oral aft	581	100
Genital ülser	517	88
Ekstragenital ülser	17	2,9
Paterji	324	55
Deri bulgusu	485	83
<i>Nodüler lezyon</i>	282	48
<i>Papüloüstüler lezyon</i>	366	62
Göz	120	20
Kardiyovasküler sistem	52	9
<i>Tromboflebit</i>	40	6
<i>Derin ven trombozu</i>	11	1,9
<i>Anevrizma</i>	4	0,6
Kas-iskelet sistemi	348	60
<i>Artrit</i>	43	7
<i>Artralji</i>	320	55
<i>Miyalji</i>	13	2
Merkezi sinir sistemi	12	2
Genitoüriner sistem	3	0,5
Gastrointestinal sistem	1	0,17

Haslarımızın çoğu genç-orta yaşta idi. 0-16 yaş arası 9 (3 erkek, 6 kadın), 17-25 yaş arası 140 (71 erkek, 69 kadın), 26-35 yaş arası 275 (145 erkek, 130 kadın), 36- 45 yaş arası 114 (60 erkek, 54 kadın), 45 yaş üzeri ise 43 (22 erkek, 21 kadın) hasta mevcuttu (grafik 1).

Grafik 1: Olguların yaşa göre dağılımı

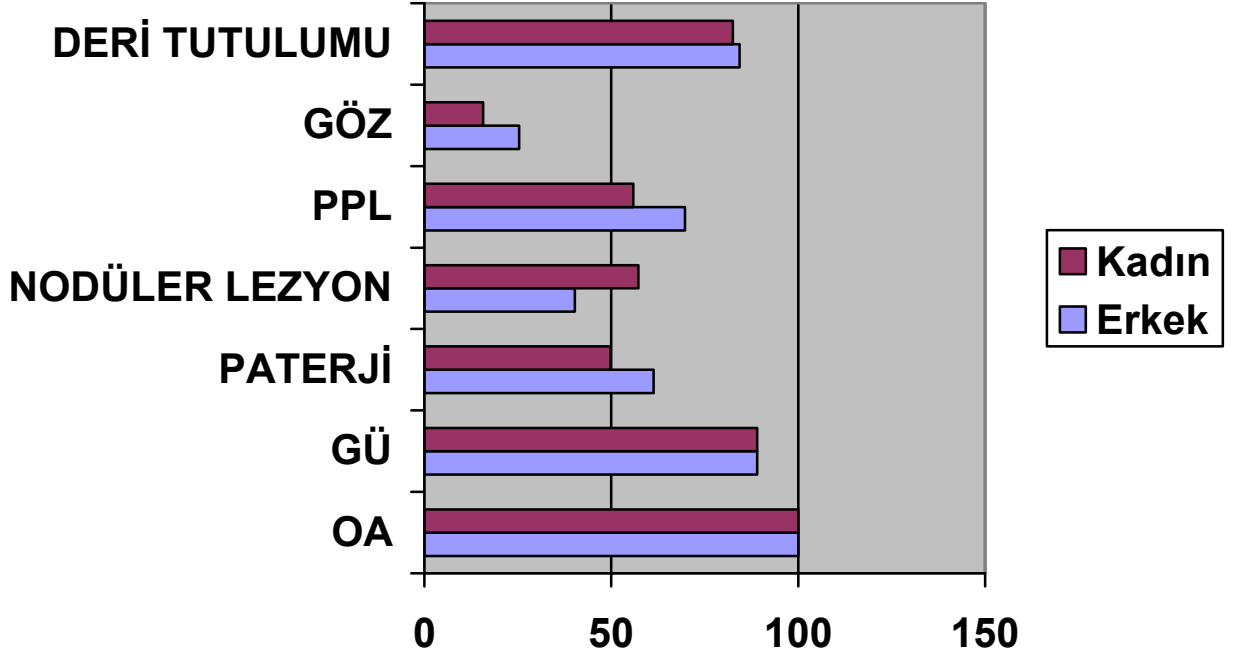


Oral aft her iki cinsiyette %100 bulundu. Genital ülser yönünden cinsiyet ayrımı anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Paterji testi (%61,3 E, %49,8 K) ($p=0,005$), papülopüstüler lezyonlar (% 69,7 E, %55,9 K) ($p=0,001$), göz tutulumu (%25,3 E, %15,7 K) ($p=0,004$), tromboflebit (%10,3 E, %3,2 K) ($p=0,001$), derin ven trombozu (%100 E) ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı derecede erkeklerde daha yüksek oranda bulundu. Nodüler lezyonlar (%57,3 K, %40,3 E) ($p<0,0001$), artralji (%63 K, %47,7 E) ($p<0,0001$) kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda bulundu (tablo 7). Grafik 2’de cinsiyete göre Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerinin sıklığı görülmektedir.

Tablo 7: Cinsiyete göre klinik tutulum oranları

Klinik	Erkek		Kadın	
	Sayı	% Oran	Sayı	% Oran
Oral aft	300	100	281	100
Genital ülser	267	89	250	89
Ekstragenital ülser	9	3	8	2,8
Paterji	184	61,3	140	49,8
Deri tutulumu	253	84,3	232	82,5
Nodüler lezyon	121	40,3	161	57,3
Papülopüstüler lezyon	209	69,7	157	55,9
Göz	76	25,3	44	15,7
Merkezi sinir sistemi	9	3	3	1,1
Tromboflebit	31	10,3	9	3,2
Derin ven trombozu	11	3,7	0	0
Anevrizma	4	1,3	0	0
Ürogenital sistem	3	1	0	0
Gastrointestinal sistem	0	0	1	0,4
Artrit	26	8,7	17	6
Artralji	143	47,7	177	63
Miyalji	5	1,7	8	2,8

Grafik 2: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı kriterlerinin cinsiyete göre sıklığı



(PPL: papülopüstüler lezyon, GÜ: genital ülser, OA: oral aft)

Ekstragenital ülseri olan 17 hastanın (%2,9) klinik olarak tutulum yerleri koltuk altı, göğüs altı ve kasık olarak bulundu. İki hastada farklı olarak sırtta ve kalçada lezyonlar tespit edildi.

Eklem şikayetleri olan hastaların %91'inde büyük eklem tutulumu mevcuttu. En çok %45 ile diz, daha sonra %22 ile ayak bileği, %15 ile dirsek, %9 ile el bileği şikayetleri görüldü. Daha nadir olarak diğer eklem tutulumları izlendi (tablo 8). Tüm eklem tutulumları mono-oligoartiküler asimetric tutulum şeklindeydi.

Tablo 8: Artrit-Artralji eklem yerleşimine göre oranları

Eklem	Hasta Sayısı	% Oran
Diz	90	45
Ayak bileği	44	22
Dirsek	30	15
El bileği	18	9
El küçük eklemleri	8	4
Omuz	8	4
Diğer	2	1

Kardiyovasküler sistem tutulumu 52 hastada mevcuttu. İki hastada hem derin ven trombozu hem tromboflebit, bir hastada hem derin ven trombozu hem anevrizma saptanmıştı. 41 tromboflebit, 11 derin ven trombozu, 4 anevrizma bulgusuna rastlandı. Anevrizmaların 2 tanesi pulmoner arter, 1 tanesi abdominal aort, bir tanesi femoral arterde tespit edilmişti. Anevrizma ve derin ven trombozu geçirenlerin hepsi, tromboflebit geçirenlerin %77'si erkeklerden oluşmaktaydı (tablo 9).

Tablo 9: Kardiyovasküler sistem tutulumunun kliniğe ve cinsiyete göre dağılımı

Klinik	Hasta Sayısı	Tutuluma göre %Oran	Cinsiyete göre % Oran	
			Erkek	Kadın
Tromboflebit	41	73	77	23
Derin ven trombozu	11	20	100	0
Anevrizma	4	7	100	0
Diğer	0	0	0	0

Genitoüriner sistem tutulumu olan 3 hasta mevcuttu (%0,5) ve klinik olarak epididimit+orşit, epididimit ve orşit şeklindeydi. Bir hastada ek olarak sinüs ven trombozu mevcuttu.

Merkezi sinir sistemi tutulumu olan 12 hastanın (%2) klinik olarak 5'inde sinüs ven trombozu, 1'inde beyin sapı tutulumu, 1'inde sağ hemipleji, 1'inde serebro vasküler olay tespit edilmişti. Hastaların 9 tanesi erkek (%75), 3 tanesi kadındı (%25). Bir hastanın sinüs ven trombozuna ek olarak epididimoorşiti, bir hastanın sinüs ven trombozuna ek olarak femoral arter anevrizması ve bir hastanın sinüs ven trombozuna ek olarak tromboflebiti mevcuttu.

Klinik semptom sıklığının yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların %1,5 (9 hasta) Jüvenil Behçet hastası, %7,4 (43 hasta) 45 yaş üzerinde ve %91 (529 hasta) genç-orta yaş grubundaydı (tablo 10).

Tablo 10: Yaş gruplarına göre klinik belirtiler

Klinik	0-16		17-25		26-35		36-45		45 <	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Oral aft	9	100	140	100	275	100	114	100	43	100
Genital ülser	8	88,9	125	89,3	241	87,6	103	90,4	40	93
Göz	2	22,2	28	20	59	21,5	24	21,1	7	16,3
Paterji	7	77,8	84	60	151	54,9	63	55,3	19	44,2
Nodüler lezyon	4	44,4	53	37,9	146	53,1	60	52,6	19	44,2
Papülopüstüler lezyon	4	44,4	98	70	180	65,5	65	57	19	44,2
Artrit	1	11,1	8	5,7	24	8,7	6	5,3	4	9,3
Artralji	3	33,3	74	52,9	152	55,3	67	58,8	24	55,8
Tromboflebit	1	11,1	10	7,1	19	6,9	8	7	2	4,7
Derin ven trombozu	0	0	3	2,1	7	2,5	1	0,9	0	0
Anevrizma	0	0	0	0	2	0,7	1	0,9	1	2,3
Miyalji	0	0	3	2,1	6	2,2	2	1,8	2	4,7
Merkezi sinir sistemi	1	11,1	1	0,7	6	2,2	3	2,6	1	2,3
Ürogenital sistem	1	11,1	0	0	2	0,7	0	0	0	0
Gastrointestinal sistem	0	0	0	0	1	0,4	0	0	0	0

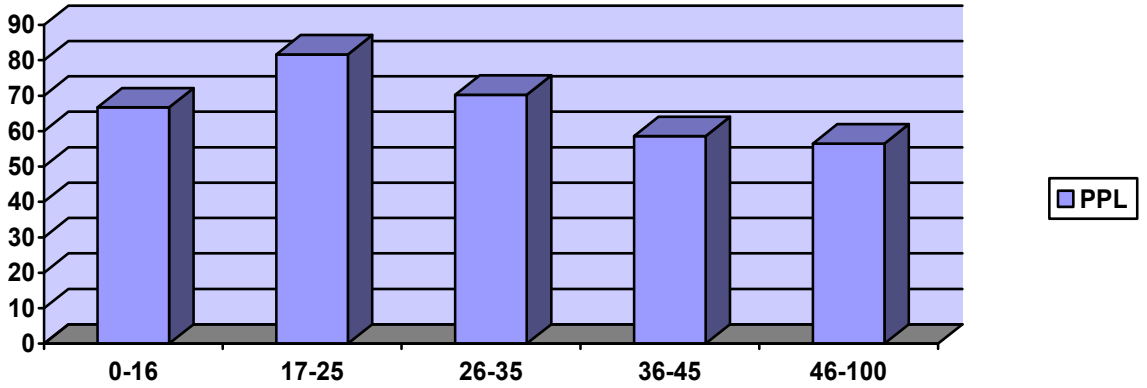
Erkek hastaların yaş gruplarına göre klinik semptomlarına bakıldı; papülopüstüler lezyonların 17-25 yaş grubunda daha sık olduğu (p=0,038), MSS tutulumunun 0-16 yaş grubunda daha yüksek oranda olduğu (p=0,035) ve

genitoüriner sistem tutulumunun 0-16 yaş grubunda daha yüksek oranda olduğu ($p<0,001$) gözlemlendi. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo 11, grafik 3,4,5). Diğer semptomların yaş gruplarına göre dağılım oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

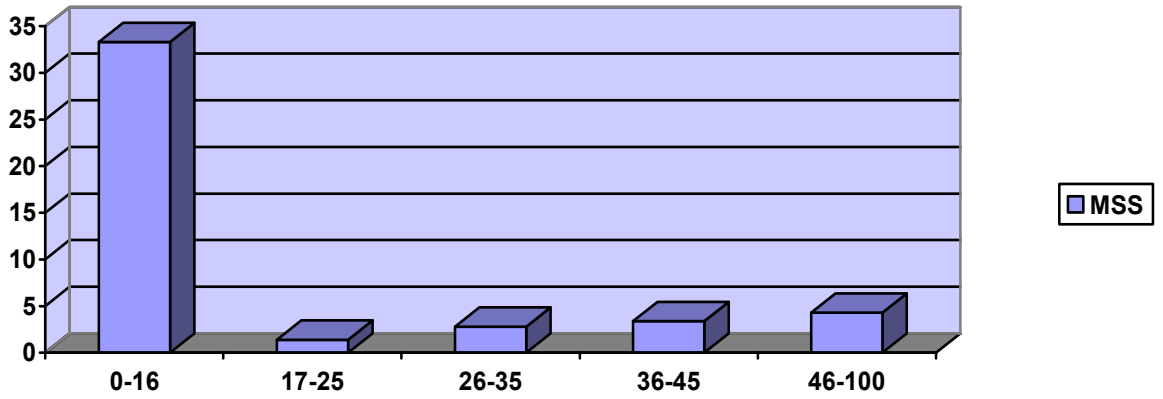
Tablo 11: Erkek hastaların yaş gruplarına göre klinik belirtileri

Klinik	0-16		17-25		26-35		36-45		45 <	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Oral aft	3	100	71	100	145	100	58	100	23	100
Genital ülser	2	66,7	63	88,7	126	86,9	53	91,4	23	100
Göz	0	0	17	23,9	37	25,5	19	32,8	3	13
Paterji	2	66,7	48	67,6	93	64,1	31	53,4	10	43,5
Nodüler lezyon	1	33,3	23	32,4	68	46,9	20	34,5	9	39,1
PPL	2	66,7	58	81,7	102	70,3	34	58,6	13	56,5
Artrit	1	33,3	5	7	12	8,3	6	10,3	2	8,7
Artralji	2	66,7	32	45,1	75	51,7	24	41,4	10	43,5
Tromboflebit	0	0	8	11,3	14	9,7	8	13,8	1	4,3
Derin ven trombozu	0	0	3	4,2	7	4,8	1	1,7	0	0
Anevrizma	0	0	0	0	2	1,4	1	1,7	1	4,3
Miyalji	0	0	2	2,8	3	2,1	0	0	0	0
Merkezi sinir sistemi	1	33,3	1	1,4	4	2,8	2	3,4	1	4,3
Ürogenital sistem	1	33,3	0	0	2	1,4	0	0	0	0
Gastrointestinal sistem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

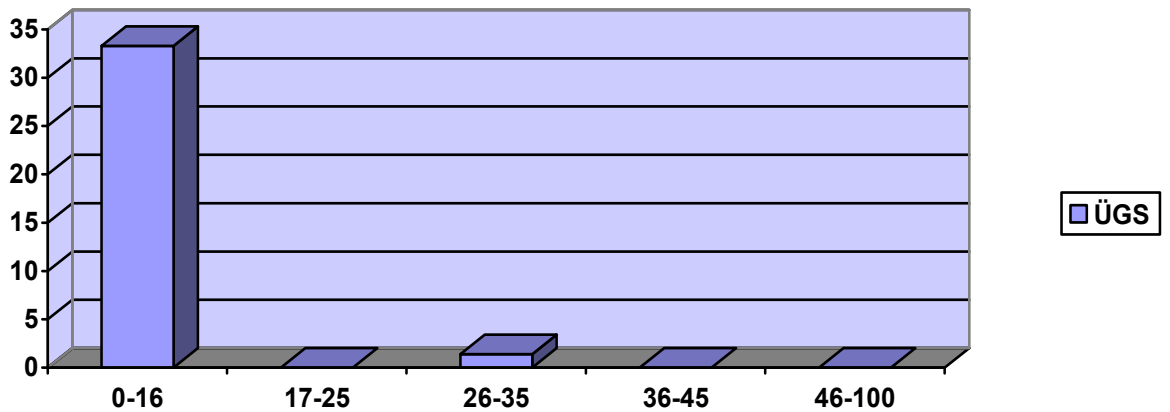
Grafik 3: Erkek hastaların yaş gruplarına göre papülopüstüler lezyon sıklığı (p=0,038)



Grafik 4: Erkek hastaların yaş gruplarına göre merkezi sinir sistemi tutulumu (p=0,035)



Grafik 5: Erkek hastaların yaş gruplarına göre genitoüriner sistem tutulumu (p<0,0001)



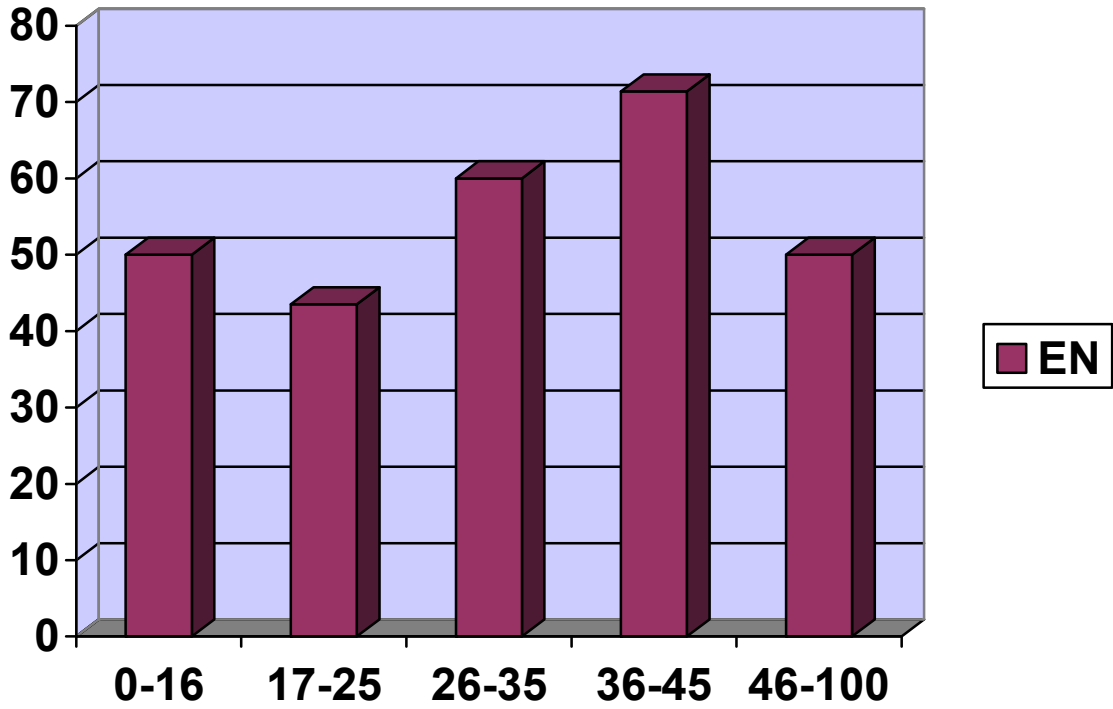
Kadın hastaların yaş gruplarına göre klinik semptomlarının sıklığına bakıldı; nodüler lezyonların 26-45 yaş grubunda yüksek oranda bulunduğu (p=0,028) ve artraljinin 36 yaş üzeri hasta grubunda yüksek oranda bulunduğu

(p=0,022) gözlemlendi ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (tablo 12, grafik 6,7). Diğer semptomların yaş gruplarına göre izlenme oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

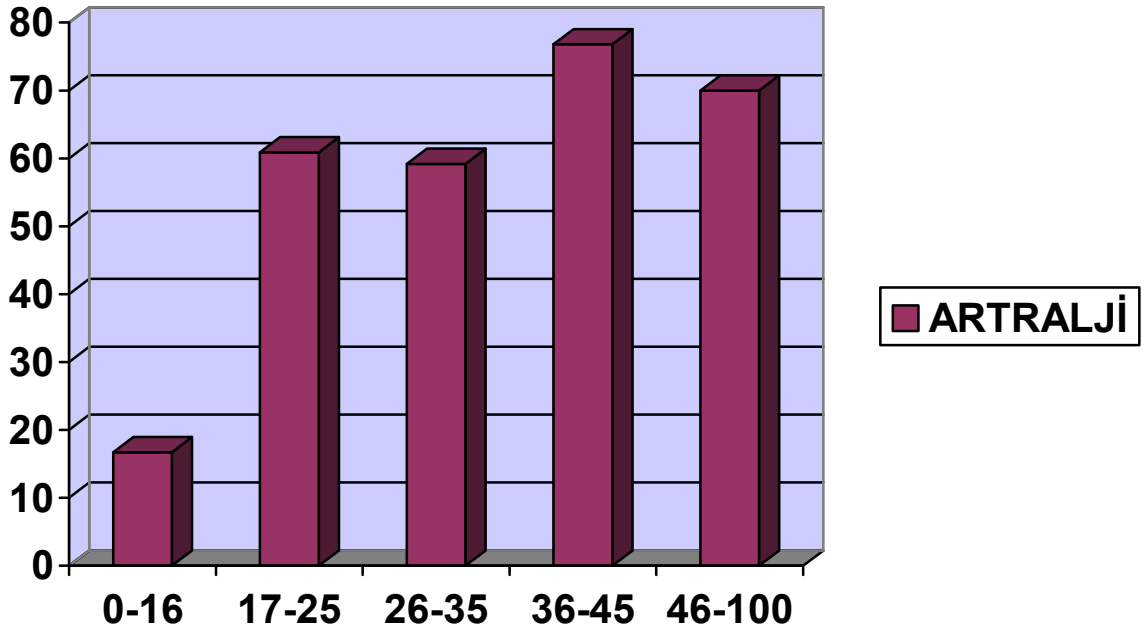
Tablo 12: Kadın hastaların yaş gruplarına göre klinik belirtileri

Klinik	0-16		17-25		26-35		36-45		45 <	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Oral aft	6	100	69	100	130	100	56	100	20	100
Genital ülser	6	100	62	89,9	115	88,5	50	89,3	17	85
Göz	2	33,3	11	15,9	22	16,9	5	8,9	4	20
Paterji	5	83,3	36	52,2	58	44,6	32	57,1	9	45
Nodüler lezyon	3	50	30	43,5	78	60	40	71,4	10	50
PPL	2	33,3	40	58	78	60	31	55,4	6	30
Artrit	0	0	3	4,3	12	9,2	0	0	2	0
Artralji	1	16,7	42	60,9	77	59,2	43	76,8	14	70
Tromboflebit	1	16,7	2	2,9	5	3,8	0	0	1	5
Derin ven trombozu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anevrizma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Miyalji	0	0	1	1,4	3	2,3	2	3,6	2	10
Merkezi sinir sistemi	0	0	0	0	2	1,5	1	1,8	0	0
Ürogenital sistem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal sistem	0	0	0	0	1	0,8	0	0	0	0

Grafik 6: Kadın hastaların yaş gruplarına göre nodüler lezyon sıklığı (p=0,028)



Grafik 7: Kadın hastaların yaş gruplarına göre artralji sıklığı (p=0,022)



TARTIŞMA

Behçet hastalığı (BH) ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklit üçlü semptomuyla tanımlanmıştır. Tanımlandığı tarihten bu yana etyopatogenezi kesin olarak açıklanamamakla beraber yapılan pek çok çalışmayla kapsamı çok genişletilmiştir. Günümüzde BH, oral ve/veya genital ülserasyonlar, deri lezyonları ve iltihabi göz bulgularının ön planda olduğu ancak pek çok sistemi tutabilen kronik, tekrarlayan ataklarla seyreden sistemik vaskülitik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

BH'nin tanısı Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanı kriterlerine göre başka bir klinik açıklaması olmayan rekürren oral ülserasyona; genital ülserasyon, göz lezyonları, deri lezyonları ve paterji testi pozitifliği bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi ile konulmaktadır. Bizim çalışmamızda da tüm hastalara Uluslararası Çalışma Grubu'nun tanı kriterleriyle Behçet hastalığı tanısı konmuştur.

Behçet hastalığı her yaş grubunda görülmekle beraber, literatüre bakıldığında hastaların çoğunun genç-orta yaş grubunda olduğu görülür (4,14,36). Bizim hastalarımızın da çoğu literatürle uyumlu olarak genç-orta yaşta idi. 0-16 yaş arası 9 (3 erkek, 6 kadın), 17-25 yaş arası 140 (71 erkek, 69 kadın), 26-35 yaş arası 275 (145 erkek, 130 kadın), 36- 45 yaş arası 114 (60 erkek, 54 kadın), 45 yaş üzeri ise 43 (22 erkek, 21 kadın) hasta mevcuttu (grafik 1).

Behçet hastalığı çocukluk çağında ve ileri yaşlarda daha nadirdir. Çocuklardaki prevalansı %2 olarak bildirilmiştir (14,27). Son yıllarda çocuk hasta popülasyonunda bir artış gözlemlendiğine dair bilgiler bulunmaktadır (18,28). Neonatal dönemde bildirilen vakalarda vardır (15,30-33). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 0-16 yaş arası 9 (3 erkek, 6 kadın) (%1.5) hasta mevcuttu ve en küçük hastamız 12 yaşında erkek oluydu. Hastalığın ilk

semptomlarının başlaması ile tanıda önem taşıyan bulguların ortaya çıkması arasındaki süre uzun olabilir. Bu nedenle çocukluk çağında tanı konulan olgu sayısının az olduğu düşünülmektedir (29).

Hastalığın başlama yaşı 20-40 yaş arasındadır. Türk Behçet hastalarında ortalama başlangıç yaşı 23,3 iken, diğer ülkelerde başlangıç yaşı daha ileri bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda da ortalama başlangıç yaşı literatürle uyumlu olarak 24,7 bulundu.

Hastalarımızın ortalama tanı yaşı 31,7, erkeklerin ortalama tanı yaşı 31,5, kadınların ortalama tanı yaşı 31,8 olarak bulundu. En büyük hastamız 67 yaşında erkek, en küçük hastamız 12 yaşında erkek oluydu. Çalışmaya alınan tüm hastalarımızda hastalık belirtileri literatürle uyumlu olarak tanıdan ortalama 6 yıl önce başlamıştı (4).

Değişik ülkelere yayınlanan serilere bakıldığında, hastalık cinsiyet dağılımının ülkelere göre değişiklik gösterdiği görülür. Ortadoğu, Türkiye, İran ve Kuveyt'te yapılan çalışmalarda erkek hastalar sayıca fazla iken, Almanya, Kore ve ABD'de kadın üstünlüğü göze çarpmaktadır (3,4,34). Japonya'da yapılan 3316 hasta içeren bir çalışmada hastaların %54, 4'ü erkek, %45,6'sı kadın olarak tespit edilmiştir (35). Türkiye'de Türsen ve ark.'nın 2003'te yayınladıkları Ankara bölgesinde yapılan 2313 hastalık bir seride erkek kadın oranı 1,03 olarak bildirilmiştir (36). Azizlerli ve ark.'nın 2003 yılında yayınladıkları İstanbul bölgesindeki bir çalışmada ise kadın erkek oranı %48,5 kadın, %51,5 erkek şeklindedir (37). Bu çalışmaların yanısıra BH'nin erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğünü bildiren sonuçların yayımlandığı daha küçük serilerde bulunmaktadır (38). Örneğin 41 olguluk bir seride E/K oranı 2,3/1; 29 olguluk bir seride ise 3,1/1 olarak saptanmıştır (38). Bizim çalışmamızda da ülkemizde geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalara benzer şekilde toplam 581 hastanın 300 tanesi erkek (E) (%51), 281 tanesi kadın (K) (%49) olarak saptandı. Minimal erkek üstünlüğü olsa da K/E oranı birbirine yakındı. E/K oranını belirlemek için yapılan çalışmalarda, incelenen grubun

büyüklüğü yanısıra çalışmanın yapıldığı kliniğe bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilmektedir. BH'nın sistem tutulumlarında cinsiyete göre farklılık söz konusu olduğu için (Örneğin oküler tutulum ve vasküler tutulum erkeklerde siktir) ilgili kliniklerden bildirilen sonuçlarda erkeklerdeki sıklık daha yüksek çıkmaktadır (38).

Hastalığın en sık başlangıç semptomu hemen tüm dünyada oral ülser (%47-86) olarak bildirilmiştir. Genital ülser (%0-18) ve deri belirtilerinden özellikle eritema nodozum benzeri lezyonlar (%0-19) başlangıç semptomu olarak saptanabilmektedir (4). Bizim çalışmamızda toplam 363 hastada literatürle uyumlu olarak oral aft %90, genital ülser %5 oranında ilk semptom olarak bulundu (4). İkinci semptomlara bakıldığında (n=253) en sık görülen ikinci semptom genital ülserdi (71,9), takiben oral aft %10,6 ile ikinci sıklıktaki ikinci semptomdu. Diğer semptomlar daha nadir olarak izlendi (tablo 1).

Oral aft hemen her hastada bulunmakla birlikte, bu belirtiyi hiç göstermeksizin, hastalığın diğer bulgularını gösteren olgular da bildirilmiştir (54). Bununla birlikte diğer bulgular ortaya çıkmadan yıllarca aft yakınması bulunan hastalar da seyrek değildir (18). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun birçok ülkeden elde ettiği verilere göre hastaların %97-99'unda oral aft bulunmaktadır. Farklı kaynaklarda %92-100 arasında sonuçlar bulunmuştur (tablo 1). Bizim çalışmamızda ise 581 hastanın hepsi Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet tanısı aldığından oral aft oranı %100 bulundu.

Behçet hastalarında genital ülser görülme sıklığı %57-93 arasındadır (tablo 1). Bizim çalışmamızda bu oranlarla uyumlu olarak %88 bulunmuştur. Genital ülserin kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğünü bildiren yayınlar vardır (36,55). Türsen ve ark. 2313 hastalık seride erkek %85,6, kadın %91 ile genital ülseri kadınlarda daha sık bulmuşlardır (36). Bizim çalışmamızda ise kadın erkek genital ülser sıklığı eşit olarak saptandı..

Nodüler deri lezyonlarının sıklığı Türk hastalarda birçok çalışmada farklı değerlerde bulunmuşsa da ortalama % 50 oranında gözlenir (tablo 1). Bizim

çalışmamızda %48 oranında bulundu. Türsen ve ark. nodüler lezyonları erkeklerde %45,5, kadınlarda %49,8 ile kadınlarda daha sık bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erkek %40,3, kadın %57,3 ile nodüler lezyonlar kadınlarda daha sık bulundu ($p<0,0001$). Ayrıca kadın hastalar arasında 3. ve 4. yaş gruplarında yani orta yaş gruplarında daha sık görüldü ($p=0,028$) (grafik 6).

Papülopüstüler lezyonlar hastalığın klinikte en sık rastlanan deri belirtisidir. Olguların % 28-96'sında gözlenmekte ve erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır (tablo 1). Bizim çalışmamızda papülopüstüler lezyon oranı %62 bulundu. Türsen ve ark. 2313 hastalık seride %59,5 erkek, %48,3 kadın oranıyla erkeklerde papülopüstüler lezyonları daha sık bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da %69,7 erkek, %55,9 kadın ile erkek hastalarda papülopüstüler lezyonların oranı daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Ayrıca yaş gruplarına göre incelediğimizde genç erkeklerde özellikle 2. yaş grubunda daha sık olarak tespit edildi ($p=0,038$) (grafik 3). Bu yaş grubunda akne vulgarisin sık görüldüğünü dikkate alırsak, bu bulgu zaman zaman BH papülopüstüler lezyonları ile akne elemanlarının karışmış olabileceğini akla getirebilir.

Ekstragenital ülser deri tutulumunun bir diğer klinik görünümü olup hastaların % 3'ünde gözlendiği ve çocuk hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (70). Bizim çalışmamızda ekstragenital ülser sıklığı %2,9 ($n=17$) bulundu ve olguların hepsi erişkindi. Klinik olarak tutulum yerleri literatürle uyumlu olarak koltuk altı, göğüs altı ve kasık olarak bulundu. Ancak iki hastada farklı olarak sırtta ve kalçada ülserler tespit edildi.

Paterji reaksiyonu Türk Behçet hastalarında özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksek bir test olarak kullanılabilir. Türkiye, Japonya, ve diğer Akdeniz ülkelerinde pozitiflik oranının %50-80 olmasına karşın, İngiltere ve Amerika'da pozitifliğe pek rastlanmaz (18). Test pozitifliği erkeklerde kadınlara kıyasla daha şiddetlidir, ancak paterji pozitifliği ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki yoktur (18,75). Pozitif paterji testinde oluşan papülopüstüler lezyonlar spontan oluşan papülopüstüler lezyonlara benzer. Papülopüstüler lezyonları olan

hastalarda paterji pozitifliğinin daha yüksek oranda olduğu da bildirilmiştir (84).Türsen ve ark. paterji pozitifliğini hastaların %56'sında tespit etmişler ve kadın erkek oranının eşit olduğunu bildirmişlerdir (36). Azizlerli ve ark % 69 paterji pozitifliği ve kadın-erkek oranını eşit olarak (erkeklerde çok hafif daha fazla) bildirmişlerdir (37). Doğan ve ark. tarafından ise %14,8 gibi oldukça düşük bir paterji pozitiflik oranı bildirilmiştir (85). Bizim çalışmamızda paterji pozitifliği sıklığı %55 saptandı. Diğer çalışmaların aksine erkek %61,3, kadın %49,8 oranıyla paterji pozitifliği sıklığı erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,005).

Göz tutulumu BH'ında önemli bir morbidite nedenidir. Türkiye'deki serilerde göz tutulumu %37-47 (86,87) olmasına karşın İran ve Japonya'da % 70'e yakındır (88,89). Bizim çalışmamızda ise göz tutulumu oranı %20 olarak bulundu. Erkeklerde, genç erişkinlerde ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda daha seyrek ve daha hafiftir (18,90). Göz tutulumu erkeklerde kadınlardan 2 kat daha fazla bildirilmiştir (91). Türsen ve ark.'nın 2313 hastalık serisinde göz tutulumu % 29,1 (erkeklerin %38,1 kadınların %19,8'i) (36), Azizlerli ve ark.'nın 101 hastalık serisinde %27,7 (erkeklerde daha fazla) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da %25,3 erkek, %15,7 kadın oranlarıyla erkeklerde göz tutulması anlamlı derecede daha sık bulundu (p=0,004). Göz tutulumu bir çalışmada hastaların %10'unda (94,95), bir çalışmada 1/15'inde (95) ilk belirti olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ilk belirti olarak göz tutulumu %0,5 olarak tespit edildi.

Uluslararası Behçet Çalışma Grubunun tanımladığı tanı kriterlerinin içinde yer almamakla birlikte eklem tutulumu oral ve genital ülserlerden sonra en sık izlenen bulgulardan biridir (36,75). Gerçekten bizim çalışmamızda da papülopüstüler lezyonlarla beraber oral aft ve genital ülserden sonra üçüncü sıklıkta izlendi. Hastaların % 16,7'sinde eklem ağrılarının ilk belirti olarak ortaya çıktığını bildiren çalışmalar vardır (36,96). Bizim çalışmamızda ise ilk

belirti olarak eklem ağrılarının görülmesi %2 oranında tespit edildi.

Literatürdeki serilerde romatolojik tutulma oranı, hastaların Oftalmoloji, Dermatoloji, Genel Dahiliye ve Romatoloji bilim dallarında incelenmiş olmalarına göre %25-70 arasında değişmektedir (2). Tüm serilerin ortalamaları alındığında tutulmanın vakaların yarısında mevcut olduğu görülür.

Behçet hastalarında eklem tutulması 4 şekilde olabilir: artralji, periferik artrit, sakroileit ve ankilozan spondilit (2). Türsen ve ark. eklem tutulumunu %11,6 ve kadın-erkek oranını eşit olarak bildirmişlerdir (36). Bizim çalışmamızda artrit erkeklerde %8,7 oranında, kadınlarda %6 oranında; artralji erkeklerde %47,7 oranında, kadınlarda %63 oranında saptandı. Artralji şeklinde eklem tutulumu kadınlarda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,0001$). Ayrıca 35 yaş üzeri kadın hastalarda artralji diğer yaş gruplarına göre daha sık bulundu ($p=0,022$) (grafik 7).

En çok tutulan büyük eklemler diz ve ayak bileği eklemleridir. Bunları sırası ile el bileği ve dirsek izler (2,15). Bazı çalışmalarda oligoartiküler (15), bazı çalışmalarda da monoartiküler (14) tutulum daha sık bulunmuştur. Eklem tutulması asimetric olmakla birlikte simetric tutulum da görülebilir (2). Bizim çalışmamızda da eklem şikayetleri olan hastaların %91'inde büyük eklem tutulumu mevcuttu. Literatürle uyumlu olacak şekilde en çok %45 ile diz, daha sonra %22 ile ayak bileği, %15 ile dirsek, %9 ile el bileği şikayetleri görüldü. Daha nadir olarak diğer eklem tutulumları izlendi (tablo 8). Olguların hepsi mono-oligoartiküler asimetric tutulum şeklindeydi.

Behçet hastalarında miyozit de olabilir ve genellikle lokaldir. Jeneralize olgularda kas enzimleri yükselebilir (18,28). Bizim olgularımızda %2 oranında miyalji tespit edildi ve genellikle ekstremitelere lokalizeydi.

Behçet hastalarında, nörolojik tutulum prevalansı düşük olmasına rağmen morbidite ve mortalitesi yüksektir. Yurdumuzda sinir sistemi tutulumu sıklığı için %5-5,3-7,6 gibi oranlar verilmekteyse de (87,99,103) genel literatürde bu oran %10-29 olarak geçmektedir (53). Bizim olgularımızda bu oran oldukça

düşük olarak %2 bulundu.

Sinir sistemi tutulumu BH'da en ciddi tablolardan biridir. "Nöro-Behçet hastalığı" terimi sadece santral sinir sistemi tutulumlarında kullanılmaktadır. Periferik sinir sistemi semptomları ile BH arasında bir ilişki gösterilememiştir (100). Bizim çalışmamızda da tüm olgular santral sinir sistemi tutulumu şeklindeydi ve periferik sinir sistemi tutulumu bulguları saptanmadı. Nöro-Behçet hastalığı, parankimal ve non-parankimal tutulum olarak ikiye ayrılır. Parankimal tutulum, olguların %82'sini oluşturur ve kötü prognoz göstergesidir. En sık beyin sapı olmak üzere, bazal ganglionlar, diensefalik yapılar, internal kapsül gibi parankim dokuları etkilenir. Non-parankimal tutulum ise olguların %18'ini oluşturur ve prognozu daha iyidir. Büyük arter tıkanmaları, anevrizma, hemoraji gibi vasküler tutulumlar ile karakterize olduğundan vasküler BH olarak da tanımlanabilir (101). Bizim çalışmamızda klinik olarak 5 hastada sinüs ven trombozu, 1 hastada beyin sapı tutulumu, 1 hastada sağ hemipleji, 1 hastada serebro vasküler olay tespit edildi. Diğer 4 hastada ise klinik bilgiye ulaşamadı. Olgu azlığına rağmen bu bulgularla bizim hastalarımızın ters olarak daha sık non-parankimal tutulum gösterdiği söylenebilir.

En ciddi santral sinir sistemi bulguları erkeklerde görülür (16,79). Türsen ve ark. nörolojik tutulumu %2,3 oranında ve erkeklerde daha fazla oranda bildirmişlerdir (36). Bizim çalışmamızda olgu azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da santral sinir sistemi tutulumu tespit edilen hastaların %75'i erkek (n=12) olarak saptandı. Ayrıca yaş gruplarına göre incelediğimizde Juvenil Behçet hastalarında diğer yaş gruplarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,035) (grafik 4). Ancak Juvenil Behçet hastalarının sayısının azlığı nedeniyle klinik açıdan anlamlı değildi.

Nörolojik tutulum görülen olgularda tromboflebit ve sistemik tutulma (akciğer ve GIS gibi) oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir (104). Bizim çalışmamızda da sayı azlığına rağmen bu görüşü destekler nitelikte bir hastanın sinüs ven trombozuna ek olarak epididimoorşiti, bir hastanın sinüs ven

trombozuna ek olarak femoral arter anevrizması ve bir hastanın sinüs ven trombozuna ek olarak tromboflebiti mevcuttu.

BH'ında gastrointestinal tutulum toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir ve Japonya'da (%20) Türkiye'den çok daha sıktır (57). Türkiye'de GİS tutulum oranı Yurdakul ve ark. tarafından %0-5 oranında (105), Türsen ve ark. tarafından %1,4 oranında bildirilmiştir (36). Bizim çalışmamızda bu oran çok daha düşük olarak %0,017 bulundu.

BH'ında damar tutulumu sık gözlenen ve hastalığın prognozunu belirleyen önemli bir belirtidir. Patolojik olarak venöz veya arteriyel tıkanma, venöz genişlemeler ve arteriyel anevrizma olmak üzere 4 tip lezyon tanımlanmıştır. Hastalığın patolojisinden sorumlu olan küçük damar vaskülitidir. Klinikte aşikar büyük damar tutulumu hastaların %7,7-60'ında görülür (4). Bizim çalışmamızda bu oran %9 olarak bulundu.

Behçet hastalığında ven tutulumu arter tutulumundan daha sıktır ve hemen hemen tüm venler tutulabilir. Hastaların %20-40'ında özellikle bacaklarda yüzeysel tromboflebit ve/veya derin ven trombozuna rastlanır (106,109). Koç ve ark. 137 Türk Behçetli hastada vasküler hastalığı %27,7 olarak bulmuşlar ve ana tutulumun venöz sistemde olduğunu bildirmişlerdir (65). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde venler daha sık tutulmuştu ve vasküler tutulum içinde yüzeysel tromboflebit %73, derin ven trombozu %20 oranındaydı (tablo 9).

Arter tutulumu ise koroner arterlerden aortaya kadar çap farkı gözetmeksizin oluşmaktadır (111). Arter tutulumu, venöz tutulumuna göre daha seyrek olmakla birlikte, sonuçları daha ciddidir. En sık aorta, daha sonra sırası ile pulmoner, femoral, popliteal, subklavya ve karotis arterleri tutulur. Arter tutulumu, anevrizma oluşumu veya arter tıkanması şeklindedir. Anevrizma oluşumu sık görülür ve gerek rüptür tehlikesi gerekse de cerrahi girişim sonrası nüksün sık olması nedeni ile daha tehlikelidir (2). Bizim çalışmamızda 4 hastada arteriyel anevrizma tespit edildi. Yerleşim yeri olarak 2 tanesi pulmoner arterde, 1 tanesi abdominal aortta, bir tanesi femoral arterde lokalizeydi.

Sarıca ve arkadaşları (110), 2319 olgunun 332'sinde vasküler tutulum olduğunu (%14,3) ve bu olguların % 65'inin yüzeysel ven trombozu, % 42.4'nün derin ven trombozu, % 22'sinin arteriyel tutulum gösterdiğini saptamışlardır ve çoğunluğu erkek hastalar olarak belirtmişlerdir. Yazıcı ve ark. yaptığı çalışmada da vasküler tutulum gösteren hastaların çoğunluğu erkekti (26). Azizlerli ve ark. (86), yüzeysel tromboflebitli olguların %84'ünü erkek olguların oluşturduğunu bildirmiştir. Türsen ve ark. %11,7 erkek, %2,1 kadın oranlarıyla vasküler tutulumun erkeklerde daha sık olduğunu tespit etmişlerdir (36). Bizim çalışmamızda da yüzeysel tromboflebit %10,3 erkek, %3,2 kadın (p=0,001) oranlarıyla erkeklerde daha sık bulundu. Ayrıca derin ven trombozu ve anevrizma tespit edilen hastaların hepsi erkek olguydu (tablo 9).

Behçet hastalığında renal tutulumla ilgili literatürde %0-55 gibi değişik bilgiler bulunmaktadır (114). Akpolat ve ark. Türkiye'deki diyaliz hastalarından %0,07'sinin Behçet hastası olduğunu bildirmişler ve Behçet hastalarında renal yetmezliğin en önemli sebebinin amiloidoz olduğunu belirtmişlerdir (115). BH'da epididimitle ilgili literatürde %5-8-19,2-31 gibi oranlar bulunmaktadır (119,120). Orşit, penil ven trombozu, idrar retansiyonu, geçici veya tekrar eden üretrit Behçet hastalığının alt genital traktı etkileyen diğer belirtileri olabilmektedir. Gürlü ve ark. takip ettiği 800 kişilik seride sadece 3 hastada epididimit tespit edilmiştir ve hastaların ikisi daha sonra 3-4 defa nöksle gelmiş olmasına rağmen bu hastalarda sterilite gelişmemiştir (118). Bizim çalışmamızda ise genitoüriner sistem tutulumu olan 3 hasta mevcuttu (%0,5) ve klinik olarak epididimit+orşit, epididimit ve orşit şeklindeydi. Bir hastada ek olarak sinüs ven trombozu mevcuttu. Renal tutulumuna ait bulgu tespit edilmedi.

ÖZET VE SONUÇ

Behçet hastalığı ilk olarak 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyon ve gözde hipopiyonlu iridosiklit üçlü semptomuyla tanımlanmıştır. Tanımlandığı tarihten bu yana etyopatogenezi kesin olarak açıklanamamakla beraber yapılan pek çok çalışmayla kapsamı çok genişletilmiştir. Günümüzde Behçet hastalığı; oral ve/veya genital ülserasyonlar, deri lezyonları ve iltihabi göz bulgularının ön planda olduğu ancak pek çok sistemi tutabilen kronik, tekrarlayan ataklarla seyreden sistemik vaskülitik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

Behçet hastalığının tanısı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre başka bir klinik açıklaması olmayan rekürren oral ülserasyona; genital ülserasyon, göz lezyonları, deri lezyonları ve paterji testi pozitifliği bulgularından en az ikisinin eşlik etmesi ile konulmaktadır. Biz de bu çalışmada 1993-2009 yılları arasında hastanemiz Behçet polikliniğinde Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış 581 hastayı inceledik.

Behçet hastalığında erkek-kadın oranı, klinik belirtilerin izlenme sıklığı ve bu belirtilerin cinsiyete ve yaşa göre görülme oranı gibi parametreler incelenen grubun büyüklüğüne, çalışmanın yapıldığı kliniğe ve özellikle hastaların yaşadığı bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Biz bu çalışmada Türkiye’de yapılan büyük serilerle genel olarak uyumlu olacak şekilde aşağıdaki sonuçlara ulaştık;

Ortalama tanı yaşı 31.7, ortalama başlangıç yaşı 24,7 bulundu ve cinsiyetler arasında fark yoktu.

Hastalarımızın % 93’ü 45 yaşın altında ve çoğu genç-orta yaşta idi.

Erkeklerde biraz fazla görülmekle birlikte kadın-erkek oranı eşite yakın bulundu.

Erkek hastalarda merkezi sinir sistemi tutulumu, genitoüriner sistem tutulumu, göz tutulumu ve özellikle vasküler sistem tutulumu daha sık olup hastalığın daha şiddetli seyrettiği görüldü.

İlk belirti %90 oral aft, ikinci belirti %71,9 genital ülserdi ve ilk belirtiden sonra ikinci belirtinin çıkması için geçmesi gereken ortalama zaman 3,4 yıl olarak tespit edildi.

Klinik belirtilerden oral aft, genital ülser, papülopüstüler lezyon ve nodüler lezyon daha sık olarak tespit edildi.

Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri arasında olmamasına rağmen eklem tutulumu (%60) yüksek oranda izlendi.

Nodüler deri lezyonları ve artralji kadın hastalarda daha sık gözlemlendi.

Paterji testi, papülopüstüler lezyonlar, göz tutulumu, yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozu erkek hastalarda daha sık gözlemlendi.

Eklem şikayetleri olan hastaların %91'inde büyük eklem tutulumu mevcuttu.

35-45 yaş arası kadınlarda nodüler lezyon ve artralji daha sık olarak izlendi.

KAYNAKLAR

1. Jorizzo JL. Behçet's disease. Freedberg IM, Ersen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (editors). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5. Baskı, New York: Mc Graw-Hill, 1999: 2161-2165.
2. Dilşen N, Azizlerli G, Akman G. Behçet Hastalığı. Aktüel Tıp Dergisi 2:62 (1997).
3. Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. Clinical Immunology 2000 Sep; 96(3):174-86.
4. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. Türkderm 2003; 37(2):92-99.
5. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. Yonsei Med J 1997; 38:327-332.
6. Tat AL. Hocam Hulusi Behçet. Türkiye Klinikleri Behçet Özel Sayısı 1985; 5:393-395.
7. İncedayı CK. Behçet hastalığı. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 1968; 5:783-805.
8. Hamza M, Ayed K, Ben Ayed H. Maladie de Behçet. In "Maladie dSystemique" 668:686 (1986).
9. Michealson JB, Chisari FV. Behçet's disease. Surv. Ophtalmol 19:203 (1982).
10. Ben Ezra D. The ocular viewpoint of Behçet's Disease. In Behçet's Disease. Basic and Clinical Aspects, New York, (1985), sayfa: 93.
11. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335:1078-1080.
12. Opremcak EM. Uveitis, A Clinical Manual for Ocular Inflammation, New York (1995), sayfa: 222.
13. George RK, Chan CC, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Ocular

- Immunopathology of Behçet's disease. *Sur. Ophtalmol* 42:157 (1997).
14. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. Gümüşiş G, Doğanavşargil G, (ed). *Klinik Romatoloji*, 1. Baskı. İstanbul: Deniz matbaası, 423-439, 1999.
 15. Ghate JV, Jarizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1):1-18; quiz 19-20
 16. Kastner DL. Intermittant and Periodic Arthritic Syndromes in Arthritis and Allied Conditions. William J Kopman. Williams & Wilkins 13 th edition. 1997 Pennsylvania pp 1291-1297.
 17. Valente RM, Hall S, O'Duffy JD, Conn DL. Vasculitic Syndromes in Textbook of Rheumatology. Kelly WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. WB Saunders Company fifth edition. Pennsylvania 1997. pp 1114-1116
 18. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O (editorler). *Dermatoloji*. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994:393-399.
 19. Dilsen N. History and development of Behçet's disease. *Rev Rhum (English Edition)* 1996; 63 (7-8): 512-9
 20. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, Weinberger A. Mode of presentation and multysystem involment in Behcet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol* 1998; 25 (8): 1566-9
 21. Kaklamani VG, Vaiopulos G, Kaklamanis PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27 (4): 197-217
 22. AYTEKİN S, Harman M, Pınar ÖZ, Akdeniz S, Aktaş M, Derici M. Behçet hastalarında klinik belirtilerin sıklığı. 13. Prof. Dr. Lütfü Tat Simpozyumu poster kitabı. Ankara 1997 ss 259-263
 23. Sakane T. New perspective on Behçet's disease. *Int Immunol* 1997; 14(1): 89-96.
 24. Whallett AJ, Thurairajan G, Hamburger J, Palmer RG. Behçet's disease: a

- multidisciplinary approach to clinical care. QJM 2000; 93 (6): 385
25. Atmaca LS, idil A, Batioglu F. A descriptive study on Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scan* 1996; 74 (4): 403-6
 26. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 43:783 (1984).
 27. Barlas S. Behçet's disease. An insight from a vascular surgeon's point of view. *Acta Chir Belg* 1999 Dec;99(6):274-81
 28. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. Maddison Pj, Isenberg DA, Woop, Glass DN (editors). *Oxford Textbook of Rheumatology*. 2. Baskı, Oxford: Oxford University Press, 1998:1394-1402.
 29. Erdi H, Gürler A. Jüvenil dönem Behçet hastalarının klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 1994; 4:75-80.
 30. Eldem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophth Strab* 1998; 35 (3): 159-61
 31. Kari JA, Shah V, Dillion MJ. Behçet' disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001; 40 (8): 993-8
 32. Fam AG, Siminovitch KA, Carette S, From L. Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis* 1981; 40(5): 509-12
 33. Lewis MA, Priestley BL. Transient neonatal Behçet's disease. *Arch Dis Child* 1986; 61 (8): 805-6
 34. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Oct;150(6):488-98.
 35. Saylan T, Mat C, Fresko I et al. Behçet's disease in the Middle East. *Clin.Dermatol* 1999; 17: 209-23.
 36. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to

- sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-51
37. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int.J.Dermatol.* 2003; 42: 803-6.
 38. Gürler A, İdil A, Boyvat A, Çalışkan D. AÜTF İbn-i Sina Hastanesi Behçet merkezine 1976-1997 yılları arasında başvuran 2175 olgunun cinse göre ilk semptom başlama yaşının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 2000;10:83-6.
 39. Nishiura K, Koteke S, Ichiishi A, Matsuda H. Familial occurrence of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1996; 40 (2): 255-9
 40. Vaiopulos G, Sfrikakis PP, Hatzinikalou P, Stamatelos G, Kaklamanis P. Adamantiadis-Behçet's disease in sisters. *Clin Rheum* 1996; 15 (4):382-4
 41. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and Europe. *Yonsei Med J* 38:411 (1997).
 42. İdil A, Gürler A, Boyvat A, Çalışkan D, Özdemir O, Işık A. Behçet's disease prevalence study over 10 year age in park health center. 8 th International Congress on Behçet' disease. Reggio Emilia, Italy (1998).
 43. Tuzun Y, Yurdakul S, Cem Mat M, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Tuzun B, Yazici H. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol.* 1996 Sep;35(9):618-20.
 44. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan "Behçet's disease, ed: Wechsler B, Godeau P, Amsterdam (1993)", sayfa: 245.
 45. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, Dayıoğlu N, Tüzün Y, Altaç M, Or H, Müftüoğlu A, Yurdakul S, Pazarlı H, İlkü B, Ertaç S, Orhan M. Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Dergisi* 12:414 (1981).

46. Yurdakul C, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Özyazgan Y, Pazarlı H, Yazıcı H. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 15:822 (1988).
47. Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, Gül A, Kulaç M, Tunç R, Tuğal Tutkun İ, Dişçi R, Urgancıoğlu M. Point - prevalence of Behçet's disease in İstanbul, Turkey: Preliminary report. 9 th International Conference on Behçet's Disease. *Yonsei Med. J* 41:29 (2000).
48. Main DM, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Br J Rheumatol*. 1992 Nov;31(11):767-70.
49. Fresko İ. Behçet sendromunda patogenezi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editör. *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 915-7.
50. Yazıcı H, Başaran G, Hamuryudan V, Hizli N, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Dimitriadis I. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1996 Feb;35(2):139-41.
51. Miyamoto N, Mandai M, Suzuma I, Suzuma K, Kobayashi K, Honda Y. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol*. 1999 Jul 1;163(1):374-9.
52. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):996-1002.
53. Arbesfeld SJ, Kurban AK. Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19:767-78.
54. Lee S. Diagnostic criteria of Behçet's disease: problems and suggestions. *Yonsei Med J*. 1997 Dec;38(6):365-9.
55. Masuda K, İnaba G, Mizushima H, Yaoita H. A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. *J Ophthalmol* 19:278 (1975).
56. Anteen JW, Miller RL. Aphthous ulcers: review of the literature on etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 101:803

(1990).

57. Marshal S.E. Behçet's disease. *Best Practice and Resarch in Clinical Rheumatology*. 2004 Jun; 18(3):291-311
58. Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS 3rd. Erythema nodosum like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 16:259-65 (1989).
59. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol*. 2000 Oct;22(5):379-90.
60. Gul A, Esin S, Dilsen N. ve ark. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease. *Behçet's Disease'de*. Godeau P, Ve Wechsler B, Elsevier Sci. Pub. 1993; 343-7.
61. Hamza M, Ben Ayed H, Sohier R, Betuel H. Frequence de l'antigene HLA-B5 au cours de la maladie de Behçet. *Nouv. Presse. Med*. 1978;7:3263.
62. Adorno D, Pezi.PP, Bonini S. Ve ark. HLA-B5 and Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1979; 14:444-8.
63. Muftuoglu AU, Yazici H, Yurdakul S, Ve ark. *Tissue Antigens*. 1981; 17:226-30.
64. Fortune F, Walker J, Lehner T. The expression of gamma delta T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1990 Nov;82(2):326-32.
65. Koc Y, Gullu I, Akpek G et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19(3):402-410
66. Sara E. Marshall. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004; 18 (3): 291-311.
67. Coskun B, Oztürk P, Saral Y. Are erythema nodosum-like lesions and superficial thrombophlebitis prodromal in terms of visceral involvement in Behçet's disease? *Int J Clin Pract*. 2005 Jan;59(1):69-71.
68. Hamuryudan V. Behçet Hastalığı. *T Klin Dermatoloji*. 2005;1:1-64.

69. Shi-Hui-Li Study on cutaneous lesions in Behçet's Disease and meanings of relative laboratory Bertrand Wechsler (Ed). Behçet's Disease, Proceedings of the 6 th Int. conf. On Behçet's Disease Paris France, Excerpta Medica 1993,325-330.
70. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. Acta Derm Venereol. 1992 Aug;72(4):286.
71. Blobner F. Zur rezidiverenden Hypopyoniritis. Z Augenheilkunde, 1937; 91:129-139.
72. Behçet H. Trisemptom kompleks veya sendrom veya Morbus Behçet nasıl tespit edilmiştir? Deri hastalıkları ve Frengi Arşivi, 1942; 9: 2663-2488
73. Dilsen N, Konice M, Aral O, Ocal L, Inanc M, Gul A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behcet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. Ann Rheum Dis 1993; 52:823-825.
74. Fresko I, Yazici H, Bayramiçli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1993 Aug;52(8):619-20.
75. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. Yonsei Med J. 1997 Dec;38(6):380-9.
76. Mat MC, Tüzün Y. Paterji Fenomeni. Dermatolojide Gelişmeler-II. Ed. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir EH. İstanbul. Teknografik Matbacılık A.Ş.1993; 97-109.
77. Nazzaro P. Cutaneous manifestation of Behçet's disease. Clinical and histological findings. Int Symp on Behçet's Disease Rome, 1966; 15-41
78. Sobel JD, Haim S, Shaffir A, Gellei B. Cutaneous Hiperreactivity in Behçet's disease. Dermatologica, 1973; 146: 350-356.
79. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome Klippel JH, Dieppe PA (editors). Textbook of Rheumatology. 2. Baskı, London:

Mosby, 1998; 26:1-6

80. Hamuryudan V. Behçet hastalığında arter tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2:97-98.
81. Aral O. Behçet hastalığında eklem tutulması. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2:99-100.
82. Sharquie KE, Al-Araji A, Hatem A. Oral pathergy test in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2002;146:155-174.
83. Tüzün Y. Behçet hastalarında oral ve genital lezyonlar ile non spesifik aşırı duyarlılığın histopatolojisi. Doçentlik tezi. İstanbul. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri Hastalıkları ve Frengi Kürsüsü, 1981.
84. Alpsoy E, Aktekin M, Er H et al. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int. J Dermatol* 1998; 37: 839-42.
85. Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behçet's disease in Turkey. *J Eur. Acad. Dermatol Venereol.* 2003; 17: 228-9.
86. Azizlerli G, Özarmağan G, Övül C, Saylan T, Öрге C: Behçet Olgularımız. Editörler: Saylan T, Övül C, Özarmağan G, II. Behçet Günü, İstanbul (1984).
87. Dilşen N, Konige M ve ark. Risk fators for vital organ involvement in Behçet's disease. *Behçet's Disease'de* Ed. Godeau P, ve Wechsler B, Elsevier Sci. Pub. 1993; 165-169.
88. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T. Ve ark. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. *Behçet's Disease'de*. Ed. Godeau P, ve Wechsler B, Elsevier Sci. Pub. 1993; 145-51.
89. Gharibdoost F, Davatchi F ve ark. Clinical manifestations of Behçet's disease in İran. *Behçet's Disease'de*. Ed. Godeau P, ve Wechsler B, Elsevier Sci. Pub. 1993; 153-157.
90. Al-mutawa S, Hegab S. Behçet's disease. *Clin Exp.Med* 2004; 4: 103-31.

91. Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J.* 1997 Dec;38(6):423-7.
92. Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:390-394
93. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Klinik Romatoloji Behçet Sendromu. 1996; 256-262.
94. Sungnack L. Behçet's Disease. E-medicine February 27,2002 <http://www.emedicine.com/derm/topic49.htm>
95. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Survey of Ophtalmology* 2005; 50: 297-350.
96. Lee SK, Lee J. Behçet's disease--a rheumatologic perspective. *Yonsei Med J.* 1997 Dec;38(6):395-400.
97. Artüz F, Lenk N, Karakayalı G, Allı N. Behçet hastalığında simetrik küçük eklem tutulumu. I. Çukurova Dermatoloji Günleri Bildiri Kitabı 1996:279-282.
98. Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999; 122 (Pt 11): 2171-82.
99. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C. Ve ark. Neurologic involvement in Behçet's Syndrome. *Arch. Neurol.* 1989; 46:265-69.
100. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J.* 2000 Oct;76(900):629-37.
101. Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol.* 1998 Apr;245(4):197-205.
102. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, Gürvit H, Yurdakul S, Yazici H, Bahar S, Aktin E. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet syndrome. *Arch Neurol.* 1996 Jul;53(7):691-4.
103. Serdaroğlu P, Akman-Demir G. Behçet hastalığında sinir sistemi tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2:101-103.

104. Kural Z, Sarıca R, Köse AA, Azizlerli G, Övül C, Krause EF. Baş ağrısı Behçet hastalığında nörolojik tutulumun ilk habercisimidir. 15. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. İzmir: Doğruyol Ofset, 1996; 181-2.
105. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul İ. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome a controlled study. *Ann Rheum Dis* 55:208 (1996).
106. Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease arterial and venous and all size. *J Rheumatol* 19:341 (1992).
107. Övül C, Özarmağan G, Azizlerli G, Tayan R, Baykal C. Gastrointestinal Manifestation of Behçet's Disease, İstanbul, Türkiye (1998), sayfa:55.
108. Bang D. Treatment of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38:401-410.
109. Wechsler B, Gerber S, Vidailhet M, Dormont D. [Neurologic manifestations of Behçet's disease] *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Nov;150(7):555-61.
110. Sarıca R, Köse AA, Kayabalı M, Dişçi R, Erzen D, Azizlerli G. Vascular Involvement in Behçet's Disease. 10th International Conference on Behçet's Disease, Berlin (2002), sayfa: 80.
111. Koç Y, Kansu E, Koray Z. Endothelin-1,2 levels in Behçet's disease, 'Behçet's disease' Godeou P. *Amsterdam Excerpta Medica* 97:101 (1993).
112. Ural AU, Yalçın A, Beyan C, İsimer A, Bayhan H. Plasma endothelin 1 concentrations in patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 23:322(1994).
113. Yazıcı H, Hekim N, Özbakır F. von Willebrand factor in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 14:305 (1987).
114. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I et al. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin. Arthritis Rheum* 2002; 31: 317-37.
115. Akpolat T, Diri B, Oguz Y et al. Behçet's disease and renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18: 888-91.
116. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2004; 16: 38-42.

117. Altiparmak MR, Tanverdi M, Pamuk ON et al. Glomerulonephritis in Behçet's disease: report of seven cases and review of the literature. Clin Rheumatol. 2002; 21: 14-8.
118. Gürler A. Behçet hastalığında tanı kriterleri ve klinik gözlemler. Türkiye Klinikleri Behçet Hastalığı Özel Sayısı 1985; 5:403-409.
119. Cetinel B, Obek C, Solok V et al. Urologic screening for men with Behçet's syndrome. Urology 1998; 52: 863-5.
120. Cho YH, Jung J, LEE KH et al. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. J Urol 2003; 170: 1231-3.
121. Decroix AG, Louvier M, Guillet P. Syndrome de Behçet avec manifestations pulmonaires. Bull So Me'd Hop 119:112 (1968).
122. Erkan F, Azizlerli G, Sarıca R, Akdağ Köse A, Kılıçarslan Z, Tabak L, Tunacı A, Aktay R, Çavar T. Different forms of Lung Involment in Behçet's Disease. 17th World Congress on Disease of the chest, Amsterdam (1993), sayfa: 251.
123. Gibson RN, Morgan SH, Krausz T, Hughes GR. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease. Br J Radiol. 1985 Jan;58(685):79-82.
124. Azizlerli G, Koçyiğit E, Özarmağan G, Övül C, Tayan R, Baykal C, Saylan T, Gazioğlu K, Çavdar T. Pulmonary Manifestations of Behçet's Disease 1st Mediterranean Symposium on Behçet's Disease. İstanbul, Türkiye (1988), sayfa: 55.
125. Öcal L. Behçet hastalığında diğer organ tutulumları. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2:104.
126. Erdi H, Gürler A. Jüvenil Behçet Hastalıklarının Klinik Özellikleri. Turk J Dermatol 1994; 4:75-80.
127. 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 disease. Rheumatology (Oxford). 1999 May;38(5):457-62.
128. Filali AN, Tazi MZ, Mohattane A, Adnaoui M, Maaouni A, Berbich A.

- Behçet's disease. 162 cases. *Ann Med Interne* 1999;150 (3): 178-88.
129. Marsal S, Falgá C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997 Feb;36(2):234-8.
130. Sarica R, Azizlerli G, Köse A, Dişçi R, Ovül C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol.* 1996 Feb;35(2):109-11.
131. Chessa Ricotti G, De Martino M, Martini R, Rossi ME, Pietraperzia M, Vierucci A. [A case of Behçet's disease in a child: clinical, genetic, and immunologic characteristics] *Pediatr Med Chir.* 1983 Jul-Aug;5(4):211-8. Italian.
132. Onder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Mar;15(2):126-36.
133. Mason RM, Barnes CG. Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969;28: 95-103.
134. Behçet's Disease Research Committee of Japon (1972) quoted by Shimizu T. Clinicopathological studies on Behçet's disease in: Dilşen N, Konice M, Ovul C eds. Behçet's Disease Amsterdam Excerpta Medica international congress series no: 469: 1979; 9-43.
135. Mizushima Y. Recent research into Behçet's disease. *Int J Tiss Reac* 1988; 10: 59-65.
136. O'Duffy JD. Suggested criteria for diagnosis of Behçet's disease. *J Rheumatol* 1974; 32: 18.
137. Cheng Zhang. X-Q (Çince). *Chinese J Int Med* 1980;19: 15.
138. Geyik N. Behçet hastalığı tanı kriterler kümülerinin perfonmas karşılaştırılmaları, Uzmanlık Tezi. Sağlık Bakanlığı Haseki Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul, 1996
139. Alpsyoy E, Yılmaz E, Başaran E. Interferon therapy for Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:617-619.