

T1610

+

T.C.
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

**ANTALYA İLİNDEKİ BEHÇET HASTALARINDA
HLA - B5 SIKLIĞI KLİNİK VE LABORATUVAR
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

T 1610 / 1-1

Dr. Mehmet Can ÖKSÜZ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Bülent BÜTÜN

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Antalya, 2004

(Tezinden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir)

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresi boyunca hoşgörü ve anlayış içinde bilgi ve deneyimlerini aktaran ve eğitimimde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Tiraje TUNCER'e, Prof. Dr. Mehmet İ. ARMAN'a, Doç. Dr. Nilüfer BALCI'ya, Doç. Dr. Sibel ÇUBUKÇU'ya, Yrd. Doç. Dr. Cahit KAÇAR'a, Yrd. Doç. Dr. Nehir SAMANCI'ya ve istatistiklerin yapılmasında da yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Erdal GİLGİL'e, sadece tez çalışmalarında değil bütün klinik çalışmalarında yol göstericiliğini ve yardımlarını her zaman anacağım saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Bülent BÜTÜN'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hastalarımızın rutin yapılan laboratuvar tetkik ve radyolojik görüntülemeleri için Radyoloji A.D ve Merkez Laboratuvarı çalışanlarına da teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum, aynı ortamı paylaştığım ve klinik ve tez çalışmalarında desteklerini aldığım uzman ve asistan arkadaşlarıma ve klinik fizyoterapistlerine ve hemşirelerine teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde sonsuz katkı ve emekleri olan ve özverilerini benden esirgemeyen sevgili babam, kardeşlerim ve rahmetli anneme ne kadar çok teşekkür etsem yine de azdır .

Dr. Mehmet Can ÖKSÜZ

Haziran, 2004

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyoloji ve patogenezi.....	3
2.1.4.a. Genetik faktörler	3-5
2.1.4.b. İnfeksiyöz faktörler	5
2.1.4.c. İmmün regülasyon ve İnflamatuar mediatör faktörleri	5-7
2.1.5. Klinik Bulgular ve Tanı Kriterleri	7-16
2.1.6. Laboratuvar Bulguları	16
2.1.7. Ayırıcı tanı	16-17
2.1.8. Prognoz ve klinik seyir	17
2.1.9. Tedavi	18-20
3. Hastalar ve Yöntem	21-22
4. Bulgular	23-29
5. Tartışma	30-37
6. Sonuç	38-39
7. Özet	40
8. Kaynaklar	41-46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı özellikle Ülkemizde sık görülen ve tıp literatürüne bir Türk hekimi tarafından tanıtılan ve onun adıyla anılan, etyopatogenezi halen tam olarak bilinmeyen kronik, enflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır.

Hastalığın multisistemik özelliği ve yol açabileceği mortalite ve morbidite nedeniyle tanısının mümkün olan en kısa zamanda konulup mevcut semptomların tedavilerinin yapılması gerekmektedir.

Hastalık, daha çok genç ve orta yaştaki popülasyonu etkilemesinden dolayı sosyo-ekonomik açıdan daha da önem kazanmaktadır.

Bugüne kadar, hastalığın hem etyopatogenezinin anlaşılmasına ve hemde tedavisine yönelik birçok araştırmalar yapılmış olmasına rağmen hastalığın ortaya çıkma nedeniyle ilgili tam bir sebep ortaya konulamamış, birçok teoriler ortaya sürülmüştür. Sadece hastalığın yol açabileceği komplikasyonların erken tanınması için tanı yöntemleri ve bu komplikasyonları tedavi etmeye yönelik tedavi ajanları geliştirilmeye çalışılmıştır. Etyopatogeneze ve tedaviye yönelik çalışmalar halen sürmektedir.

Behçet hastalığıyla ilgili olduğu düşünülen HLA klas 1 allellerinden HLA-B51'in Behçet'li olgularda yüksek sıklıkta bulunduğu ve bu allelin hastalıkla ilişkili olabileceği ve aynı zamanda HLA-B51 yönünden pozitif olan Behçet hastalarında hastalığın seyrinin daha şiddetli olduğu bildirilmektedir.

Biz bu çalışmamızda, Antalya ilinde Behçet Hastalığı olan hastalarda HLA-B5 sıklığını araştırmayı ve HLA-B5'in Behçet hastalığındaki klinik ve laboratuvar parametreleriyle olan ilişkisini, Behçet hastalığındaki semptomların kronolojisini ve sonra birbirleriyle ilişkisini, nisbeten az çalışılmış olan nörolojik ve özellikle serebral tutulumun sıklığını ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

1.1 BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Behçet Hastalığı (BH) ; kronik alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreden , çok değişik tip, çap ve lokalizasyonda damarları tutabilen, sıklıkla mukokütanöz ve göz tutulumu gösteren, ancak bugüne kadar tipik bir histopatolojik özelliği tanımlanamayan, özgün coğrafik dağılımlı ve nedeni bilinmeyen bir sistemik vaskülitir.^{1,4,7,8} Literatürde BH ; Behçet'in üçlü semptom kompleksi, Adamantiadis-Behçet Sendromu, Behçet'in multipl semptom kompleksi, Behçet'in rekürrent hastalığı, Morbus Behçet, Behçet Sendromu gibi isimlerle de anılmaktadır.^{4,16}

2.1.2. Tarihçe

Behçet Hastalığı modern anlamda ilk kez 1937 yılında, İstanbul Üniversitesi Dermatoloji öğretim üyesi Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından; tekrarlayan oral ve genital aftöz ülserasyon ve iridosiklit gibi göz lezyonlarından oluşmuş üçlü semptom kompleksi gösteren yeni bir hastalık olarak tanımlanmıştır.^{1,2,3,4,8}

Yaklaşık 2450 yıl kadar önce Hipokrat'ın, BH'na benzer klinik bulgulara sahip olguları tanımladığı bilinmektedir. Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan en gerçekçi örnekler ; 1908'de Bluthe ile başlar. Planner ve Remenovsky (1923), Shigeta (1924), Adamantiadis (1931) ve Whitwell (1934) ile devam eder. Tüm bu otörler, BH'nın semptom komplekslerinin, olgularında rastlantısal olarak bir arada bulunduğunu düşünmüşler ve bu semptomların o güne dek tanımlanmamış bir hastalığa bağlı olduğu ayırımına varamamışlardır.⁶³

Behçet'in, bu semptom kompleksine sahip olguların yeni ve o güne kadar tanımlanmamış bir hastalığa sahip olduğunu "Dermatologische Wochenschrift" dergisi ile bilim dünyasına duyurmasından ve 1947 yılında Cenevre'de toplanan Uluslararası Dermatoloji Kongresi'nde bu savın onaylanmasından sonra, tüm dünyada hastalık üzerinde yoğun çalışmalar başlamış ve literatürde olgu sunumlarının sayısı da gittikçe artmaya başlamıştır.⁶³

Geçen zamanla, BH'nın bu üçlü semptom kompleksinden ibaret olmadığı ; vasküler, nörolojik, lökomotor, intestinal, ürogenital, kardiyopulmoner semptomlarla daha yaygın ve kronik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır.^{1,2,4,63}

2.1.3. Epidemiyoloji

BH herhangi bir yaşta görülebilmeye karşın, ortalama başlangıç yaşı 20-30 yaş grubunda yoğunlaşır.^{3,4,8} Çocukluk çağında ve 45 yaş sonrası başlangıç nadirdir. Ancak farklı çalışmalarda çocuk olguların arttığı ve belirleyici klinik bulgularla seyrettiği belirtilmiştir. Tunus, İran ve Türkiye'den çıkan üç büyük seride, BH'nın çocuklardaki prevalansı % 2 civarında bildirilmiştir. BH'na sahip çocuk olgularda da, paterji reaksiyonu sıklıkla pozitif, HLA-B51 alleli yüksek oranda pozitif bulunmakta ve erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da göz tutuluşu gibi ciddi organ tutuluşları gözlenmektedir.^{4,9,17} Türk BH olan olgularda ortalama başlangıç yaşı 23.3 ve İran ve Japon olgu gruplarında ise sırasıyla 26.2 ve 35.7 yıl olarak bildirilmektedir.^{64,65}

BH erkeklerde daha sık görülüyor gibidir. Erkek/Kadın oranı (E/K), Türk ve İran olgu gruplarında hafif erkek üstünlüğü gösterirken (E/K oranı sırasıyla 1.78 ve 1.14), Japon ve Kore Behçet grubunda bu oran hafif kadın üstünlüğüne doğru kaymaktadır (sırasıyla 0.98 ve 0.64).⁴ Ancak hastalık genç ve erkek cinsiyette daha ağır seyreder.^{1,2,4}

BH'nın dünya üzerindeki dağılımı farklılık göstermektedir. Hastalık, Akdeniz ülkeleri, Ortadoğu ve Japonya'da sık iken Kuzey Avrupa ve İngiltere'de nadir görülür.^{1,2,3,4,10,16} Yapılan prevalans çalışmalarına göre Türkiye'de 80-300/100.000, Japonya'da 13.6/100.000, Almanya'da 0.55/100.000, İngiltere'de 0.27/100.000'dir.^{10,16}

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

BH'nın patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir fakat genetik, infeksiyonlar, immün regülasyon ve inflamatuvar mediatörleri içeren birçok etyolojik faktöre ait teoriler vardır.³

2.1.4.a. Genetik Faktörler

BH'da ailesel birikim yaygın olmamakla birlikte, özellikle Ortadoğu popülasyonunda ailesel birikim olabileceğini gösteren çalışmalar vardır.^{15,20,38} Almanya'dan bildirilen olgularda ailesel birikim gözlenmezken, Japonya'da ailesel görülme sıklığı % 5, İsrail'de % 12 ve Türkiye'de % 8 olarak bildirilmiştir.^{2,64,66,67}

İlk kez Japonya'dan Ohno (1973) tarafından bildirildiği gibi, BH'nın bir HLA antijeni ile birlikteliği konusunda görüş birliği vardır ve HLA-B5 ve özellikle alt grubu olan HLA-B51'in, BH'na yakalanma riskini arttırdığı üzerinde durulmaktadır. BH'nın coğrafi dağılımı da, kısmen HLA-B51'inki ile uyum gösterir.^{1,4,66,67}

Bu doku uyumu antijenini taşıyan olgularda BH'na yakalanma yönünden rölatif risk; Japonya'da 6-7.9, Türkiye'de 13.3, İsrail'de 18.2 bulunmuştur. İtalya'da 16.3, İspanya'da ise

3.8 olarak bildirilmektedir.⁴ Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da böyle bir ilişki gösterilememiştir.^{1,2,4,67}

Öte yandan, HLA-B51'in BH'nın görüldüğü toplumlardaki genel prevalansının % 10-20 arasında olması ve hastalığın bu toplumlarda bu prevalanstan beklenenden daha az oranda ortaya çıkıyor oluşu ve hastalığın HLA-B51 olumsuz olgularda da görülebilmesi gibi nedenlerle, bu genin BH'nın ortaya çıkışındaki rolü konusunda kuşkular vardır.⁶⁷

HLA-B51 gibi HLA klas I antijenlerinin rolü, CD8+ sitotoksik-supresör T hücrelerine sentezlenmiş olan endojen antijenleri sunmaktır.²⁸

Son yıllarda HLA-B5102 veya HLA-B5103'ün değil , yalnızca HLA-B5101'in, özellikle BH'a yakınlaştırdığı gösterilmiştir. Bu antijenin diğer HLA-B51 allellerinden farkı, 63. pozisyonda asparagin ve 67. pozisyonda fenilalanin bulunmasıdır. Bu nedenle belki de efektör hücreye antijeni, diğer HLA-B51 allelleri değil , bu özellikleri ile HLA-B5101 sunuyor olabilir.^{4,28,56,57,58} Ancak, HLA-B5101 allelinin BH etyopatogenezindeki rolünü yalnızca antijen sunumu üzerinden açıklamak yanıltıcı olabilir. Sorumlu antijenlerin bazı özel durumlarda HLA-B5101 allelince sunulması olası olsa da, HLA-B5101'in de dahil olduğu HLA haplotipindeki diğer DR allelleride, antijen sunulmasında görevli olabilir. İtalya'da yapılan bir çalışmada, HLA-B5101 allelinin gerçek BH geni olmadığı öne sürülmüş ve HLA-B5101 ile yakın ilişkide (aynı haplotipte) olan farklı bazı genlerin BH'a yol açabileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada, 48 BH ve 88 kontrol olgusunda HLA-A, -B, -C, -DR ve -DQ antijenlerine bakılmış ve -B5 ile -DR5 ve -DQw3 haplotipinin, -B51 taşıyan haplotipler arasında en sık görülenler olduğu saptanmıştır. HLA-B lokusuna yakın olması gereken bu aday genlerin, TNF- α ve HLA klas I genleri arasında bir bölgede lokalize olduğu düşünülmektedir.^{4,28}

BH'na genetik yatkınlıkta, düşük TNF- β sentezinin de rolü olduğuna inanılmaktadır. Çünkü, Behçet olgularında TNF'yi kodlayan 26.pozisyonda treoninli allele denk düşen 10.5 kB fragmanın varlığı, düşük TNF- β üretimi ile birliktedir ve bu fragman Behçet olgularında kontrollere göre anlamlı derecede artmış bulunmuştur.^{1,2,4}

Özellikle antijen sunumu açısından, etyopatogenezde mutlak belirleyici rolü tartışmalı olsa da, HLA-B51 doku uyuşum antijeninin, kontrol gruplarına göre Behçet olgularında daha sık olduğu bir gerçektir. Yine HLA-B5101 allelinin, hastalığın bazı klinik belirtilerinin sıklığında da belirleyici olduğu iyi bilinmektedir. Son zamanlarda HLA-B5101 allelinin, Behçet olgularının % 72'sinde olumlu olduğu ve özellikle erkek hastalarda, üveit gelişmesi gibi daha ciddi klinik bulgulara yakınlaştırdığı gösterilmiştir. Klinik tablosu ağır olgularda; bir başka deyişle vasküler tutuluş gösterenlerde, trombozlu ve üveitli olgularda, HLA-B51

pozitifliği daha sıktır.^{4,5,11,59,60} Ama, bu antijenin tromboflebitli olgularda daha düşük, genital ülserlilerde daha sık pozitif olduğunu belirtenler de vardır. Her şeye karşın, HLA-B51 pozitif bir Behçet olmak, daha ağır bir hastalığa sahip olma anlamını taşımaktadır. Sonuç olarak, HLA-B5101 allelinin BH'nda nötrofillerdeki hiperaktiviteden sorumlu olduğu ve dolayısıyla tetiği çekilmiş olan immün yanıtın şiddetini arttırmada önemli rolü olduğu düşünülmektedir.^{2,6}

2.1.4.b. İnfeksiyöz Faktörler

BH'da infeksiyöz ajanların rolü de tartışılmaktadır. Özellikle herpes simpleks virüs tip-1 (HSV-1) üzerinde durulmaktadır. HSV-1 genomu Behçet'li hastaların periferik kan lenfosit ve monositlerinde hibridizasyon yöntemiyle tanımlanmıştır. HSV-1'e karşı serum antikorları sağlıklı kontrollere göre BH'da daha yüksek oranda bulunurken, oral ülserlerden alınan biyopsi materyallerinde viral DNA saptanmamıştır.^{3,4,12,13,14,18,19}

Etyolojide mikobakterium ve streptokoklar da suçlanmaktadır. Bu ajanlar ısı şok proteinleri (HSP) aracılığı ile BH'nda B ve T hücre yanıtında artışa neden olmaktadır.^{4,10,21,22} Bu proteinler, hücrelerin değişik stresler karşısında ürettikleri, hücreyi streslere karşı korumak amacıyla yönelik yapılardır. Evrim sürecinde korunmuş olan bu proteinler, en basitinden en gelişmişine kadar tüm organizmalarda bulunmaktadırlar. Mikrobiyal ve insan HSP aminoasit dizilimleri arasında belirgin bir benzerlik vardır. Örneğin, mikobakterinin 65 kD ağırlıklı HSP'i, bu bakterinin en baskın peptidi olup, insandaki karşılığı 60 kD ağırlıklı HSP'dir.⁶

2.1.4.c. İmmün regülasyon ve İnflamatuvar mediatör faktörleri

BH'nda dolaşımdaki T ve B hücreleri ve bunların alt gruplarının incelenmesinde farklı sonuçlara karşın, CD8+ hücre sayısının normal veya hafifçe arttığı, CD4+ T hücre sayısının hafifçe azaldığı ve sonuçta CD4/CD8 T hücre oranının normale göre hafifçe azaldığı söylenebilir.^{1,2,6}

T hücrelerinin, mikrobiyal antijenlerin HSP ile reaksiyon veren ve bakteriyel enfeksiyon sırasında naturel killer (NK) hücreler ile devreye giren, $\gamma\delta$ reseptörü taşıyan küçük alt grubunun, BH'nda sayıca arttığında fikir birliği vardır. Bu $\gamma\delta$ T hücre klonlarının, T helper1 (Th1) sitokinlerinden olan INF- γ , TNF- α ve TNF- β ve IL-8'i aşırı ürettikleri de gösterilmiştir.^{1,4,6,61}

T hücre uyarılması ile salınan ve nötrofiller için uyarıcı olan IL-6 ve IL-8 hastalığın patogeneğinde nötrofillerin önemini gösterirken, artmış IL-2, serum IL-2 reseptör (sIL-2R) ve INF- γ serum düzeyleri de T hücrelerinin düzenleyici rolünü akla getirmektedir.^{1,2,4,6}

Başlıca Th2 lenfositler, monositler ve B lenfositlerince üretilen ve sitokin sentezinin inhibitör faktörü olan IL-10, bu özelliği ile Th1 hücrelerinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Monosit ve diğer hücrelerce aktivatör sinyallere yanıt olarak hızla salınan IL-12 ise, IL-10'un aksine güçlü bir immünstimülatör etkiye sahiptir. Yani zıt etkili bu iki sitokinden IL-12, Th1 lenfosit ve NK hücrelerinin ekspansiyon ve aktivasyonunu başlatırken, IL-10, Th1 aracılı immün yanıtları baskılar ve fonksiyonel bir antagonist olarak çalışır. BH'nda da, IL-12 artışının klinik alevlenmeyle birlikteliği gösterilmiştir. Turan ve arkadaşlarının çalışmasında, IL-10 düzeylerinin Behçet olgularında artmış olduğu gösterilmiş ve bunun Th1 aracılı immün yanıtların "down-regülasyon" çabasının işareti olabileceği savunulmuştur.^{2,4,68}

B hücrelerinde sayısal bir değişiklik olmamakla birlikte, aktif olgularda immünglobulin (Ig) üretiminin arttığı, B hücrelerinin hem fenotipik olarak aktivite belirtileri gösterdiği, hemde fonksiyonel olarak daha aktif olduklarını gösteren çalışmalar vardır.⁶⁸

BH'da artmış inflamatuvar aktivitenin oluşum mekanizmasını açıklayabilmek için bir transgenik fare modeli de geliştirilmiştir. Endotelial hücreler, vasküler adezyon molekül 1 (VCAM 1) yokluğunu yansıtmamasına rağmen; bazal ve orta epidermal tabakada yer alan keratinositler, intersellüler adezyon molekül 1 (ICAM 1) ve HLA-DR'nin bulgularını gösterir. Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu predominant olarak CD4+ hücrelerden oluşur.¹⁶

BH'nda otoantikorların rolü de araştırılmıştır. Oral mukozaya karşı antikorlar saptanmıştır. Anti nükleer stoplazmik antikor (ANCA) ve anti fosfolipid antikorların (AFA) önemi konusunda çelişkili sonuçlar verilmiştir. Endotel hücrelerine karşı antikorların (AEHA) patogeneizde daha önemli olduğuna ilişkin çalışma sonuçları vardır. Gerçekten de, akut trombotik olayların prevalansı ve retinal vaskülitin AEHA'lu olgularda belirgin şekilde daha yüksek sıklıkta olduğu gösterilmiştir. Bu antikorların sitotoksik etkisinin olduğuna ilişkin doğrudan bir kanıt olmadığı için, neden değil, sonuç olabileceği de ileri sürülmektedir.^{1,2,4}

Primer veya diğer bir otoimmün hastalığa sekonder olarak gelişebilen ve tekrarlayan fetal kayıplar, trombositopeni, tekrarlayan arteriyel veya venöz trombozlar ve birtakım diğer klinik göstergeleri olan antifosfolipid sendromu ile BH'nın yakın benzerliği, araştırmacıları Behçet olgularında AFA'ları ve bunların patogeneizde olası rolünü araştırmaya yöneltmiştir. Ancak bazı olumlu bulgular üzerinde görüşbirliği oluşmamıştır.^{1,4,36}

BH'nda antinükleer antikorlar (ANA) belirgin ve dikkat çeker biçimde bulunmaz.^{1,2,4,8}

Baştan beri BH'nın multisistemik doğası, hastalığın farklı belirtilerinin ortaya çıkışında immün komplekslerin (İK) rolü olduğunu düşündürmüştü ve dolaşan İK düzeyi ile hastalığın klinik belirtileri arasında açık bir ilişki saptanmıştır. Çeşitli Ig ve kompleman komponentleri, lezyon alanlarında damar duvarında birikmiş olarak gösterilmiştir.

Kompleman 9 (C9) komponentinin, hastalık aktivitesine paralel olarak yüksek olduğu ve tedavi izleminde yararlı olduğu tüm çalışmalarda gösterilmiştir.⁴

Behçet olgularının % 35-45'inde venöz ve/veya arteriyel trombüsler, yüzeysel tromboflebit ve anevrizma gelişmesi gibi vasküler lezyonlar vardır. Histopatolojik olarak da temel patolojinin bir vaskülit olduğu görülmektedir. Çoğu vaskülitik patolojide olduğu gibi BH'ndaki vaskülit olayında da, temelde endotel harabiyeti ve endotel fonksiyon bozukluklarının önemli olduğu kuşkusuzdur. Vasküler yatağın yüzey yapısı, dolaşan trombositler, koagülasyon ve fibrinolitik sistemin proteinleri ve koagülasyon inhibitörleri bu patolojinin gelişmesinde önemli role sahip olmalıdırlar.^{1,2,64}

BH olgularında endotel hücre fonksiyon bozukluğunu gösteren bulgular vardır:

- Plazma von-Willebrand faktör antijen düzeyi yükselmiştir.
- Heparin infüzyonunu izleyerek trombosit faktör-4 salınımı azalmıştır
- Plazma öglobilin lizis zamanı uzun, faktör VIII aktivitesi azalmış olarak bulunmuştur.^{1,2,4}

Venöz tromboz etyolojisinde önemli faktörlerden biriside, aktiflenmiş protein C'ye direnç gelişmesi olup, bu olguların çoğunda faktör V genindeki bir nokta mutasyon (faktör V Leiden mutasyonu) bu dirençten sorumludur.^{2,4}

Endotel hücrelerince sentez edilen ve çok güçlü bir doğal antiagregan olan Prostosiklin'in (PGI₂) Behçet olgularında hem düşük bir plazma düzeyine sahip olduğu gösterilmiş, hemde in vitro olarak PGI₂'nin biyosentezinin belirgin bozukluğu gösterilmiştir.⁴

Behçet olgularının çeşitli klinik belirtilerinin alevlenmelerinde zaman zaman bazı presipitan faktörler sorumlu tutulmuştur. Örneğin İngiliz cevizi gibi belirli yiyeceklerin oral ülserasyonları alevlendirdiğine ilişkin gözlemler vardır. Selenyum eksikliği, çinko fazlalığı gibi bazı elementlerin semptomları presipite ettiğide ileri sürülmektedir.⁴

2.1.5. Klinik Bulgular ve Tanı Kriterleri

Hulusi Behçet tarafından; tekrarlayan oral ve genital ülserler ve iridosiklit üçlü semptom kompleksi ile tanınan BH'nın, daha sonraki aşamada çok daha geniş bir semptom kompleksi oluşturabileceği gözlenmiş ve böylece multisistemik doğada vaskülitik bir patoloji olarak kabul edilmiştir. İlerleyen yıllarda, özellikle klinik yaklaşımın getirdiği bir takım gözlemler, hastalığın birtakım klinik ağırlıklı alt gruplarla tanımlanma düşüncesini doğurmuştur.^{1,2,36}

Örneğin; mukokutanöz ve nöro-oküler tip BH tanımı önerilmiştir :

- Mukokutanöz tipe ; ağız mukozası, genital bölge, deri lezyonları ve konjunktiva tutulumu olan Behçet olguları dahil edilmiştir.
- Nöro-oküler tipe ; nörolojik ve/veya oküler bulguları (üveit, iritis, hipopyon) olan olgular alınmıştır. Bu grupta, mukokutanöz belirtilerden herhangi birisinin de olabileceği vurgulanmıştır. Nörolojik belirtilere sahip olguların % 92'sinin oküler tutulum da gösterebileceği bir gözlem olarak ileri sürülmüştür.
- Artrit, vasküler tromboz veya intestinal lezyon veya diğer birtakım belirtilerin, her iki grupta da bulunabileceği belirtilmiştir.⁶⁹

Daha sonraları, klinik sınıflandırmanın biraz daha ayrıntılarına kaçılmış ve dört tip tanımlanmıştır :

- Mukokutanöz tip : Deri bulguları olsun veya olmasın, oral ve genital ülserleri olan olgular için önerilmiştir.
- Artritik tip : Mukokutanöz belirtilerin tümü veya bazıları ile birlikte, artritik eklem tutuluşu olan olgular için kullanılmıştır.
- Nörolojik tip : İlk iki tipteki belirtilerin tümü veya bir kısmını gösteren beyin tutulumu olan olgular için kullanılmıştır.
- Oküler tip : Üveit gibi göz belirtileri ve ilk üç grup belirtilerin tümü veya bir kısmını gösteren olgular için kullanılmıştır. Vasküler ve intestinal lezyonların bu dört tipin herhangi birinde bulunabileceği söylenmiştir.⁶⁹

1972'de Japon Behçet Komitesince tanı koydurucu klasik semptom üçlüsü ve deri belirtilerinin birlikte bulunmaması ve tekrarlayan oral ülserlerin diğer iki belirtiden birisi ile oluşu halinde, İnkomplet Behçet Hastalığı tanımı önerilmiştir. Kuşkusuz bu şekilde bir ayırım, hastalığın şiddetini değil, klinik bulguların kombinasyonunu göstermektedir.^{4,69}

1972 yılına kadar hastalığın klinik ve göreceli etyopatogenetik anlaşılabilirliği, Japon Behçet Komitesince önerilen tanı kriterleri ile daha da somutlaşmıştır (Tablo 1). Sonraki yıllarda başka tanı kriterleri de belirlenmiş olup, bunlardan birisi Nihat Dilşen ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Daha sonra Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu; 7 ülkede 12 merkezden aldığı 914 BH olgusunun verilerini bilgisayarda analiz ederek, en son ve tüm araştırma ve tanı kriteri olan bir BH tanı kriterleri oluşturmuştur (Tablo 2). Duyarlılığı % 95 ve özgüllüğü % 90 olan bu kriter setinde duyarlılık az görünmektedir. Çalışma grubu, nadir de olsa bazı Behçet olgularında tekrarlayan oral ülserlerin olmayabileceğini

kabullenmekle birlikte, 28 olguyu oral ülser öyküsü olmadığı için değerlendirme dışı tutmuştur^{4,69}

Ancak bazı yazarlar Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun bu tanı kriterleri setine, şu eleştirileri getirmektedir: "Oral aft BH tanısında 'olmazsa olmaz' olarak kabul edilmiştir, bu durumda % 30'u oral aft dışındaki semptomlarla başlayan ve aftların çıkmasına kadar ortalama 4.5 yıl süren preaftöz dönemde olan ; örneğin genital ülserasyon, göz lezyonu, artrit, tromboflebit ve paterji testi pozitif olan bir olguda, BH tanısı konulamayacaktır"³⁶

Tablo-1 : Japon araştırma komitesince önerilen Behçet Hastalığı tanı kriterleri

MAJOR KRİTERLER

- 1) Ağızda rekürrent aftöz ülserasyon
 - 2) Deri lezyonları (Eritema nodosum benzeri lezyonlar, deri hipersensitivitesi, subkutanöz tromboflebit)
 - 3) Göz lezyonları (Rekürrent hipopyonlu iritis veya iridosiklit, koryoretinit)
 - 4) Genital ülserasyonlar
-

MİNÖR KRİTERLER

- 1) Artrit- artralji
 - 2) Gastrointestinal lezyonlar
 - 3) Epididimit
 - 4) Vasküler lezyonlar
 - 5) Santral sinir sistemi tutulumu (Beyin sapı sendromu, meningo-ensefalo-myelitik sendrom ve konfüzyonlar)
-

Behçet Sendromu Tipleri :

Komplet Tip : Hastanın klinik gidişinde 4 majör kriterin hepsi gelişir.

İnkomplet Tip : a) Hastanın klinik gidişinde 4 majör kriterin 3'ü gelişir.

b) Hastanın klinik gidişinde rekürrent hipopyonlu irit veya tipik koryoretinit ve diğer bir majör semptom ortaya çıkar.

Tablo-2 : Behçet Hastalığının Uluslararası Tanı Kriterleri (1991)³⁶

Tekrarlayan oral ülserasyon (Hasta veya hekim tarafından gözlenen ve 12 aylık süreçte en az 3 kez tekrarlayan minör veya majör veya herpetiform ülserasyon)

+ aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin varlığı

Tekrarlayan Genital Ülserasyon (Hasta veya bir hekim tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya izi)

Göz Lezyonları (Anterior üveit, posterior üveit, yarık lamba incelemesinde vitreusta hücreler veya göz hekimince gözlenen retinal vaskülit)

Deri Lezyonları (Eritema nodosum, psödo-folikülit veya adolesan sonrasında ve kortikosteroid tedavi almayan bir olguda akneiform nodüller)

Pozitif Paterji Testi (24-48 saat sonra bir hekimce değerlendirilmiş olmalıdır)

* Her semptom ve bulgu için olası diğer nedenler dışlanmalıdır

Tekrarlayan oral ülserler : İncelenen topluma göre değişmekle ve kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, tekrarlayan oral ülser prevalansı % 10-30 oranında bildirilmekte olup, BH'nın da önemli bir belirtisidir. Tüm çalışmalarda, BH'nın en sık görülen belirtisidir (% 95-100) ve çoğu olguda da (% 70-77) hastalığın ilk belirtilerindendir.^{1,2,3,36,64}

Olguların % 80'inde oral ülser tipi minör aftöz ülser grubuna girer. Bunlar; beyaz veya sarı pürülan bazlı ve kırmızı kenarlı, 1 cm'den küçük lezyonlar olup, birden çok olabilirler. Dudak ve yanak mukozası ve dil kenarları sık görüldüğü yerlerdir. Orofarenkste de yerleşebilirler. Ülserler 4-14 gün devam edip, skar bırakmadan iyileşirler. Tekrarlama aralığı 1-4 ay gibi çok değişken olabilir, ama çok daha sık aralıklarla da gelişebilir. Reiter'deki lezyonların aksine BH'nın lezyonları genellikle ağrılıdır.^{1,2,3,4,36} Behçet olgularının % 10 kadarında eskiden "periadenitis mucosa necrotica recurrens" adı verilen majör aftöz ülserler gözlenir. Bu lezyonların sayısı 1-10 arasında değişebilir ve çapları 30 mm'den fazla olabilir. Daha uzun bir zamanda ve bazen skar bırakarak iyileşirler. Bazı Behçet olgularında da herpetiform ülserler tanımlanmıştır.^{1,2,3,4,36}

Genital Ülserler : BH olgularında majör belirtilerden biri olup % 64-88.8 sıklığında görülür. Genellikle oldukça ağrılı olan bu ülserler, erkeklerde en sık skrotum, kadınlarda vulvada gelişirler. Az sıklıkta penis shaftı, glans peniste, perianal alan ve kadınlarda vajinal mukozada da görülebilirler. Genital ülserler genellikle oral ülserlerden daha derin olduklarından çoğu olguda ülser iyileşmesi skarlaşma ile sonuçlanır. Hastalığın tanısında aktif genital ülser olmasa bile, eski ülser izinin varlığı önemli kabul edilir.^{1,2,3,4,36}

Kadınlarda premenstrüel dönemde ülser sıklığında artış olabilir.^{2,4} Vajinal yerleşimli ülseler, genelde ağrısız olup, akıntıya neden olmadıkça ve araştırılmadıkça gözden kaçarlar.^{2,4} Oral veya genital ülseri olan hastalarda ayırıcı tanıda rekürrent aftöz stomatit veya kompleks aftozis, herpes simpleks virüs enfeksiyonu, Reiter sendromu ve inflamatuvar barsak hastalığı düşünülmelidir.²

Deri Lezyonları : BH'nda genellikle üç tip deri lezyonu görülür.^{16,36}

1. Eritema nodosum benzeri lezyonlar
2. Akne benzeri lezyonlar
3. Kutanöz vaskülitte bağlı olan papüler lezyonlar

Eritema nodosum benzeri lezyonlar : Sıklıkla alt ekstremitelerde yerleşen ve pigmentasyon bırakarak iyileşen lezyonlardır. Sıklıkla tekrarlayabilir ve 1-2 hafta içinde kaybolurlar. Bu lezyonları klasik eritema nodosumdan ayırmak zordur. Nodüler deri lezyonları gibi görünen yüzeysel tromboflebitler Behçet hastalarında da görülebilir ve sıklıkla eritema nodosum ile karışırlar. Tipik eritema nodosum nadirdir. Eritema nodosum benzeri lezyonlar kadınlarda daha siktir ve genellikle bacağın anteriorunda ve ayak bileğinde görülür, ancak yüz, boyun ve üst ekstremitelerde de görülebilirler. Klasik eritema nodosumun aksine BH'daki lezyonlar ülsere olabilirler ve pigmentasyon bırakırlar. Bu lezyonlar histolojik olarak fokal, küçük damar vaskülitini görüntüsündedir. Özellikle etkilenen damarlarda perivasküler lenfosit infiltrasyonu vardır.¹⁶

Akneiform ve papülopüstüler lezyonlar : Vücudun herhangi bir yerinde meydana gelebilirler. Özellikle yüzde ve gövdenin üst kısmında yer alırlar. Bu lezyonlar sterildir ve morfolojik olarak adölesan aknelere çok benzerler. Histolojik olarak fibrinoid nekrozlu nötrofil infiltrasyonu olan lökositoklastik vaskülit ile karakterizedirler. Akneiform lezyonlarda kaşıntı ve komedon oluşumu nadirdir.¹⁶

Piyoderma gangrenosum, Sweet's sendromu ve eritema multiforme Behçet hastalığında tanımlanan diğer deri lezyonlarıdır.¹⁶

Paterji Testi (Derinin nonspesifik hiperreaktivitesi) : Paterji reaksiyonu steril kuru iğne batırma gibi basit travma sonucu oluşan derinin hiperreaksiyonudur.^{4,16} Tipik olarak 20-22 nolu steril iğne önkol anterior yüzüne oblik olarak batırıldıktan 24-48 saat sonra bir papül veya püstül oluşması ile test pozitif kabul edilir.^{4,16,36} Bu testin mekanizması tam bilinmemekle birlikte artmış nötrofil kemotaksisinin sonucunda geliştiği kabul edilir.⁴ Test pozitifliği ; test edilen bölgenin % 100 klorheksidin veya povidon iyotla temizlenmesi ile etkilenmektedir ve bu durumlarda test pozitifliğinin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca kullanılan

iğne ucunun künt veya sivri olması da test sonucunu etkilemektedir ve künt uçlu iğne kullanıldığında test pozitifliğinin arttığı belirtilmektedir.^{16,36}

Paterji reaksiyonu Behçet hastalığı için yüksek oranda spesifiktir ve bu nedenle tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu testin sağlıklı kontrollerde, nadiren spondiloartropatilerde ve interferon- α tedavisi alan kronik miyeloid lösemili hastalarda da pozitif olabileceği bildirilmiştir.¹⁶

Paterji reaksiyonu coğrafi farklılıklar göstermektedir. Türk ve Japon hastalarda yüksek oranda pozitiflik görülürken ; Kuzey Avrupa, İngiltere ve Amerika'daki olgularda nadiren bildirilmiştir. Türkiye'de % 60'dan fazla, Ortadoğu ve Japonya'daki hastalarda % 44 oranında pozitiflik bildirilmiştir. Bununla beraber bu testin prevalansında son yıllarda azalma olduğu bildirilmektedir.^{16,36}

Histolojik olarak paterji reaksiyonunda ; önce polimorfonükleer hücre daha sonra mononükleer ve mast hücre infiltrasyonu görülür.^{2,16,36}

Göz Bulguları : BH'nın en ciddi organ tutulumlarından birisi olup, Japonya'da körlüğün önde gelen nedenlerinden birisidir ve akkiz körlüğün % 11-12'sinden BH sorumlu tutulmuştur. Göz tutulumu, erkeklerde daha sık ve daha şiddetlidir. Görme kaybı, sıklıkla tekrarlayan anterior ve posterior üveit atakları sonucu gelişmektedir. En tipik belirtilerinden birisi, genellikle birkaç gün içinde kaybolan ve anterior üveit sonrasında gelişen hipopyonlu irit'dir. Başlangıçta, BH için patognomonik bir bulgu olarak düşünülmüş ise de, HLA-B27 ile birleşmiş şiddetli üveitlerde de sık geliştiği gözlenmiştir. Günümüzde bu bulgu ; hem kısa süreli bir semptom oluşu, hemde topikal ve sistemik kortikosteroid kullanımının yaygınlığı nedeniyle oldukça seyrek görülmektedir. Vitroz cismi ve retinayı içine alan posterior üveit, görme kaybının gelişmesinde daha önemlidir. BH'nda üveit genellikle iki taraflıdır. Tipik olarak ilk belirti (genellikle aftöz ülserler) ile üveitin başlangıcı arasında altı yıl gibi bir süre vardır. Göz tutulumu, BH'nın ilk belirtisi olarak görülmesi olağan değildir. Tüm serilerde ilk belirti olarak % 10-13 gibi bir sıklık verilmektedir. Tüm literatürlerde göz tutulum sıklığı % 16-69 arasında değişmekte olup, Dilşen ve arkadaşlarının serisinde bu oran % 47.4 olarak belirtilmektedir.^{1,2,4,16}

Behçet olgularında ; optik atrofi, retinal damar değişiklikleri, daha az oranda koroidit, tekrarlayan konjonktivit, keratit ve retinal kanama ve eksudasyonlar gelişebilir. Konjonktival ülserler nadir de olsa bildirilmiştir. Göz tutulumunun ilk devresinde görme keskinliği kaybı, her iki cinsiyette % 70-80 sıklığında olup, optik sinir atrofisine, glokoma ve katarakta bağlıdır. Bazı olgularda göz yuvarlağının enükleasyonu gerekebilir. BH'daki üveiti, diğer

hastalıklarda görülen üveitten ayırt ettiren spesifik bir bulgu yoktur. Diğer belirtiler, bu üveit etyolojisine ışık tutucudur. Sarkoidoz ve spondilartritler ayırıcı tanıda anımsanmalı ve dışlanmalıdır.^{2,4,16}

Kas ve İskelet Sistemi Bulguları : Artralji sık gözlenen diğer bir hastalık bulgusudur. Hastaların hemen hemen % 50'sinde görülen eklem tutulumu; erozyon ve deformasyona yol açmayan, birkaç hafta içinde kaybolan, epizodik ve periferik artrit olarak karşımıza çıkar. Monoartiküler veya oligoartiküler tutulum görülebilir ve oligoartiküler tutulum simetrik veya asimetrik olabilir. En sık diz eklemi etkilenir. Bunu sırasıyla ayak bileği, el bileği ve dirsek eklemi tutulumu izler. BH'da sakroiliak eklem tutulumu olabilir, fakat kontrollü çalışmalarda genel popülasyona göre insidanda artış tespit edilmemiştir. Ayrıca BH'nda bel ağrısı yaygın bir bulgu değildir.^{1,2,3,4,16,36}

Sinovyal sıvı sıklıkla inflamatuvar karakterdedir ancak müsin pıhtı testi normaldir. Sinovyal histoloji diagnostik değildir. Plazma hücrelerinin azlığı ve yüzeysel tabaka ülserasyonu göze çarpan özelliklerdir. Ataklar sırasında Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yükselebilir. Radyolojik değişiklikler yaygın değildir. Arasına kronik artrit ve osteonekroz da görülebilir.^{1,2,3,16} BH'ndaki osteonekrozun vaskülit ile ilişkili olduğu, steroid kullanımıyla ilişkili olmadığı düşünülmektedir.⁸

Miyozitin, BH'da görülebileceği bilinmektedir. BH'da miyozit genellikle lokalizedir fakat jeneralize form da görülebilir. Kas enzimleri, miyozit jeneralize formda ise yükselebilir.^{1,4,16}

Nörolojik Tutulum : BH'nda nörolojik tutulum hastaların % 5'inde bulunur. Nörolojik tutulum erkek hastalarda daha ağır seyredir. En sık piramidal ve serebellar tutulum bulguları görülür. Meningeal irritasyon ve artmış kafa içi basınç semptomları da görülebilir. Yaygın kortikal atrofi nedeniyle bazen demans gelişebilir. Papilla ödemi genellikle venöz sinüs trombozunu gösterir. Diğer vaskülitlerin aksine periferik nöropati yaygın değildir.^{1,2,4,16,36}

Serebrospinal sıvı incelemesi nonspesifiktir. Artmış açılış basıncı (400 mmH₂O üzerindeki basınç dural sinüs trombozunu gösterir), pleositoz, artmış protein içeriği ve glukoz düzeyinde düşme görülebilir.^{1,2,16}

Kompüterize tomografi (CT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tetkikleri, özellikle lokalize nörolojik hastalıkta anatomik korelasyonları gösterebilir. Ancak beyin, beyaz cevherdeki ve talamustaki lezyonları göstermede MRG, CT'den daha üstündür.

Lezyonlar CT'de hipodens, MRG'de hiperdens olarak görülür. En fazla beyin sapı etkilenir. Hemisferik, meningeal ve spinal kord lezyonları ve serebral atrofi de görülebilir.^{1,16}

BH'nda görülen psikiyatrik problemlere rağmen, güvenilir prevalans oranları yoktur. En azından bu psikiyatrik değişikliklerin bazıları kronik hastalık ve kortikosteroid kullanımıyla ilişkilidir.^{1,16}

Hastaların yaklaşık yarısından fazlasında odiovestibüler anormallikler görülmektedir. Bilateral, simetrik, koklear tipte sensorinöral işitme kaybı ve unilateral periferik vestibüler disfonksiyon en yaygın bulgulardır.¹⁶

Kardiyak Tutulum : BH'nda kalp tutulumu yaygın olmamakla birlikte; perikardit, kapak tutulumu, koroner tromboz, sol ventrikül dolun anormallikleri ve anevrizma sporadik olarak rapor edilmektedir.^{1,2,3,4,16}

Vasküler Bulgular : Yaygın vaskülit BH'nın primer lezyonudur. Her çaptaki damarlar, hem arter hemde venler etkilenebilir. Değişik popülasyon çalışmalarında hastaların % 9-25'inde vasküler tutulum bildirilmiştir.¹⁶

Üç tip damar tutulumu gözlenir :

1. Yüzeysel tromboflebit
2. Büyük venlerin oklüzyonu
3. Büyük arterlerin anevrizması ve oklüzyonu¹⁶

Vasküler tutulumla seyreden Behçet'li hastalarda genellikle bunlardan birkaçı birlikte bulunur. Nadiren büyük damar lezyonları hastalığın ilk bulgusu olabilir.¹⁶

Ven tutulumu : Büyük ve küçük venlerin etkilenmesi hastalığın önemli bir klinik özelliğidir. Tromboflebit tüm hastaların % 25'inde meydana gelir ve en sık bacak venlerinde görülür. Ülsere olabilen kronik staz dermatiti, genellikle alt ekstremitelerde oluşan trombozun komplikasyonudur. Büyük damar trombozları daha az sıklıkta görülür. Trombozlar vena kava obstrüksiyonuna, suprahepatik venin oklüzyonuna (Budd-Chiari sendromu) ve dural ven trombozuna neden olabilirler. Venöz tutulumda, göz ve nörolojik tutulumda olduğu gibi erkeklerde ağır seyreder ve kötü prognoz göstergesidir. Venöz trombozlar sık olmasına rağmen BH'nda pulmoner embolizm nadirdir.^{2,16,64}

Behçet hastalarında endotelial hücrelerde prostasiklin sentezinde azalma, fibrinolitik aktivitede bozukluk, endotelin-1 düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Fakat bu bulgular klinik olarak trombozla korelasyon göstermezler. Kan almak için iğne batırılan venlerde tromboflebit meydana gelebilir. Ayrıca serebral venöz sinüs, subklavyan, popliteal ve femoral

trombozlarda görülebilir. Torasik ve abdominal duvarda kollaterallerin gelişimi kaput medusaya neden olabilir. Ven tıkanmalarına sekonder olarak özofagus varisleri oluşabilir.^{1,2,16}

Arter tutulumu : Tromboz ve/veya anevrizma şeklindedir, erkeklerde daha siktir ve hastaların % 2'sinde görülür. Tüm arterler etkilenebilir özellikle pulmoner arter anevrizması karakteristik nodüler görüntüsüyle akciğer grafilerinde görülür, ciddi ve ölümcül komplikasyonlar oluşturur. Pulmoner anevrizma ; hastaların yaklaşık % 1'inde görülür, erkeklerde daha siktir ve ana semptom tipik olarak masif hemoptizidir. BH, pulmoner arter anevrizmasına yol açan tek vaskülit olarak bilinir.^{1,2,16}

Arteriyel lezyonlar, BH'nın son dönemlerinde oluşur. Temel patoloji vasa vasorumun vaskülitidir. Bazı hastalarda tam veya parsiyel alt ekstremite arterlerinin tıkanması sonucu nabızlarda kayıp ve intermittant kladikasyo gelişebilir. Ayrıca miyokard enfarktüsü, senkop, hipertansiyon ve femur boynu avasküler nekrozu, arteriyel daralmaya bağlı olarak gelişebilir.^{2,16}

Gastrointestinal sistem (GİS) bulguları : Özellikle ileum ve kolon mukozasında ülserasyonların gelişimi temel klinik özelliktir. İştahsızlık, bulantı, kolik şeklindeki abdominal ağrı ve bazen kanlı olabilen diyare şeklinde semptomlar oluşur. Ülserasyonlar özellikle ilioçekal bölgede meydana gelir. Ancak tüm intestinal kanalda ülserler görülebilir. Özofagus tutulumunda disfaji olabilir. GİS tutulumu da coğrafi dağılım gösterir. Özellikle Japon hastalarda sık görülürken (% 30); Akdeniz ülkelerinde nadirdir. İlioçekal ülserler kötü prognoz göstergesidirler ve perfore olabilirler.^{4,16}

Diğer klinik bulgular : BH'ı sistemik bir vaskülit olmakla beraber böbrek tutulumu çok nadirdir. Orta derecede proteinüri, mikroskopik hematüri başlangıçta bazı hastalarda olabilir fakat sadece birkaç olguda biyopsi ile glomerülonefrit saptanmıştır. Renal ven trombozu ve amiloidoza bağlı olarak da böbrek etkilenebilir. AA tipinde amiloidoz BH seyrinde çok nadir görülür fakat Akdeniz ülkelerinde nefrotik sendromlu olgularda düşünülmelidir.^{4,16}

Epididimit % 5 hastada görülür. Orşit, dizüriye neden olan meatus ülserleri ise daha az oranda görülürler.^{1,2,4,16}

Çocukluk çağı BH (Jüvenil BH=JBH) : BH başlangıcının 16 yaşından önce nadir olduğu bilinir. JBH sıklığı, tüm olguların % 2'si kadardır. Gebeliği sırasında oral ve genital ülserleri olan annelerden doğan neonatal BH olguları da vardır. Bugüne kadar dört merkezden bildirilen JBH tanılı 150 olgunun verilerinin incelenmesinde şu özellikler dikkati çekmektedir⁴ :

- Başlangıç semptomu, olguların % 70-94'ünde oral ülserler olup, tanıdan 2-6 yıl önce belirlenmektedir.
- Aile öyküsü erişkinlerdekinden daha belirgindir.
- Erişkin Behçet olgularındaki farklı klinik kombinasyonlara karşın, JBH olgularında daha uniform bir klinik vardır.
- Genital ülserler kız çocuklarında daha siktir.
- Erişkinlerdeki gibi göz tutulumu erkek çocuklarda daha sık ve şiddetlidir.
- Eritema nodosum her iki cinste benzer sıklıkta olmasına karşın, prepubertal başlangıçlı JBH olgularında daha siktir.
- Santral sinir sistemi tutulumu nadirdir.
- Paterji testi ve HLA-B51 pozitiflik oranları erişkinlerdekinden farklı değildir.

Gebelikte Behçet Hastalığı : BH tanı 54 kadının toplam 59 gebeliği araştırılmıştır: bu gebelerin % 47'sinde, gebelikleri süresince hastalıklarında bir alevlenme olmamış, % 34'ünde ise klinik bulguların alevlendiği gözlenmiştir. Olguların 10'unda abortus, bir olguda ise prematür doğum bildirilmiştir. Yeni bir çalışmada, gebeliğin hastalık seyrini etkilemediği ve sağlıklı doğumun normal popülasyondan farklı olmadığı gösterilmiştir.⁴

2.1.6 LABORATUAR BULGULARI

BH'na özgü spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. Orta derecede kronik hastalık anemisi ve lökositoz hastaların % 15'inde görülür ; ESH ve CRP orta derecede yükselebilir. Ancak bu parametreler klinik aktivite ile korelasyon göstermezler. Serum Ig'leri (özellikle IgA) ve kompleman düzeyleri bazen yükselebilir. RF, ANCA ve ANA gibi otoantikörler negatiftir. IL-2 yüksekliği saptanabilir.^{1,2,3,4,16,64}

2.1.7. AYIRICI TANI

BH, multisistemik doğası ile birçok hastalığın ayırıcı tanısına girer.⁴ Reiter Sendromu (RS), oral ve genital ülserler ile göz enflamasyonunu içerir fakat RS'daki genital ve oral ülserler BH'ndakinden daha az ağırlıdır. BH'da skrotal ülserler daha yaygın iken, RS'da glans penisin etkilenmesi tipiktir. Üretrit RS'da yaygın iken BH'da görülmez. Konjonktivit de BH'dan ziyade RS'da görülür. Behçet hastalığı HLA-B51 ile ilişkili iken, Reiter sendromu HLA-B27 ile ilişkilidir.^{1,2,4,16}

Büyük arter lezyonları hem Takayasu arteritinde hem de tekrarlayan polikondritte oluşur. Venlerin tutulumu BH'da yaygın iken, Takayasu arteritinde görülmez ve Takayasu arteriti kadınlarda daha siktir. Kondrit varlığı tekrarlayan polikondriti güçlü bir şekilde desteklerken, tekrarlayan ülserler daha ziyade BH'nı düşündürür.^{1,16}

İnflamatuvar barsak hastalıklarında da ağız ülserleri, deri lezyonları ve episklerit görüleceğinden ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdırlar. Crohn hastalığında doku histolojisi granüloamatöz enterit şeklindedir. Ülseratif kolitte BH'dan daha fazla transvers ve inen kolon tutulur.^{1,16}

Stevens-Johnson sendromu (eritema multiforme eksudatum), BH'na benzeyen mukokütanöz belirtilere sahiptir. Fakat burada göz tutulumu kronik tekrarlayan üveit olmaksızın genellikle kornea ve konjonktiva tutulumu şeklindedir. Tromboflebit ve arteriyel anevrizmalar da Stevens-Johnson sendromunda görülmez.^{1,16}

Göz ve nörolojik tutulumlu hastalar Vogt-Kayanagi-Harada sendromundan ayırtedilmelidir. Bu sendrom daha çok Japonya'da yaygındır. Granüloamatöz panüveit, vitiligo, poliozis, alopesi ve SSS bulguları vardır. HLA-DR4 ile ilişkili ve steroid tedavisine iyi cevap verir.^{1,16}

Eritema nodosum varlığında BH, sarkoidoz ile karışabilir. Diğer bir ayırıcı tanı aft ve nörolojik tutulum gibi BH'nın bir veya birkaç özelliğini içeren Multipl Sklerozlu hastalardır. Oral ve genital ülserler bazen miyelodisplastik sendrom ve AIDS'de görülebilir.¹⁶

PFAPA Sendromu (Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Cervical adenitis) özellikle çocukları etkiler, steroid ve simetidine iyi cevap verir ve relapslarla seyreder.¹⁶

Kıkırdak inflamasyonu, ağız ve genital ülserler ile karakterize MAGIC sendromu (Mouth and Genital ulceration with inflamed cartilage) ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bir diğer hastalıktır.^{4,16}

Pulmoner arter anevrizmaları ve vena kava inferior trombozu ile seyreden Hughes-Stevein Sendromu'da, BH'nın ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Bu sendromda oral-genital aftların olmayışı, BH'dan ayırt ettiricidir.⁴

2.1.8. PROGNOZ VE KLİNİK SEYİR

BH, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, zamanla hastalık şiddeti ve atakların azaldığı kronik bir seyir gösterir. Özellikle genç erkeklerde arteriyel anevrizma rüptürü, trombotik olaylar, intestinal ülser perforasyonu belli başlı mortalite nedenleridir.^{1,16,69}

Göz tutulumu olan hastaların % 20'sinde kronik üveit görme kaybına neden olabilir. Erkek, genç ve HLA-B51 pozitif hastalarda hastalık daha ağır seyreder ve prognoz kötüdür. Yaş ilerledikçe remisyon dönemi uzar, ataklar azalır ve prognoz daha iyi olur.^{16,69}

Nadiren Budd-Chiari sendromu ve amiloidoz da mortaliteye neden olabilir.^{1,16,69}

2.1.9. TEDAVİ

BH'nın etyolojisi bilinmediği için spesifik tedavisi de yoktur. Hastalık ataklar ve remisyonlarla seyrettiği için ve yaş ilerledikçe hastalık aktivitesinde azalma olduğundan dolayı tedavideki amaç ; özellikle hastalığın ilk yıllarında enflamasyonu baskılayarak irreversibl yapısal değişikliklerin gelişimini engellemektir. Özellikle genç erkekler artmış göz komplikasyonları riski taşıdıklarından, bu hastalarda agresif medikal tedavi uygulanmalıdır. Çünkü organ hasarı gelişmeden yapılan uygun medikal tedavi morbidite ve mortaliteyi önemli oranda azaltacaktır.^{1,4,16,64}

Hiçbir ilaç BH'nın tüm semptomlarına aynı anda etkili olamayacağı için, tedavi bireysel semptomlara göre ayarlanır.⁴

Oral ve genital ülserler genellikle lokal steroid (triamsinolon asetonid) veya antibiyotikli steroid uygulamalarıyla ve 1-1.5 mg/gün dozunda Kolşisin ile tedavi edilirler.^{1,2,4,16} Japonya'da geliştirilen bir fitalazinon türevi H1 reseptör antagonisti olan ve antialerjik etkileri bulunan Azelastin Hidroklorid, sprej şeklinde kullanıldığında, bu ülserlerin daha kısa sürede iyileşmesini sağlayabilir. Azelastin ; ketotifen gibi mast hücre ve bazofillerce histamin ve lökotrienlerin salınımını ve üretimini inhibe etmesi yanında, nötrofillerin kemotaksis ve aktive oksijen radikalleri üretimini de inhibe eder. Öte yandan, 250 mg'lık bir tetrasiklin kapsülünü 5 cc su içinde eriterek hazırlanan topikal tetrasiklin solüsyonu da, lezyonlar üzerinde iki dakika kalacak şekilde lokal tedavi olarak kullanılabilir.⁴ Bu lokal tedavilere ve kolşisine dirençli olgularda, Azatioprin (2.5 mg/kg/gün) gibi immünsupresif ajanlar tedaviye eklenebilir.^{1,4,16} Rebamipid (klorbenzilamin dihidro-oksokinolin propanoik asit) bir antiülser ilacıdır; 100 mg'lık tabletleri vardır ve 300 mg/gün dozları, oral aft tedavisinde başarıyla kullanılmıştır.⁴ Tedaviye dirençli mukokütanöz lezyonların tedavisi için diğer bir seçenekte Talidomid'tir. Nöropati ve teratojenite gibi yan etkilere dikkat edilmesi koşuluyla, haftada üç gün 50 mg ile günde 300 mg arası değişen dozlarda kullanılabilir.^{1,4,16} Dapson ve Levamizol, mukokütanöz semptomların tedavisinde etkin olabilmektedir.^{4,16}

Kolşisin, BH'nın hemen hemen tüm klinik bulguları için kullanılırsa da, çift-kör kontrollü bir çalışmada, yalnızca eritema nodosum (EN) ve artraljiye karşı, plasebodan üstün bulunmuştur.^{1,4,16} EN gibi deri bulgularında; kolşisin 1-1.5 mg/gün dozunda veya Dapson 100 mg/gün dozunda kullanılabilir. İndometazin gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve 20 mg/gün prednizolon da, EN tedavisinde etkilidir.^{1,2,4,36}

BH'nda artrit, genellikle kendi kendini sınırlar ve NSAİİ'lerle kontrol altına alınır. Ancak çift-kör kontrollü bir çalışmada NSAİİ'ler etkili bulunmamıştır.^{1,4,16} Artrit tedavisinde 15 mg/gün dozunda prednizolon kullanılabilir. Tekrarlayan ve dirençli artrit olgularında Azatioprin veya Sülfasalazin kullanılabilir. Şiddetli ve inatçı artritte İnterferon- α 2b, haftada üç gün 5.000.000 ünite, toplam 6 hafta süreyle denenebilir.^{4,16} Tedaviye dirençli monoartritte eklem içi steroid enjeksiyonu gerekebilir.⁴

BH'ndaki göz tutulumunun tedavisinde yüksek doz sistemik kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır. Sistemik steroid kullanımı oküler hastalığın tekrarını önleyemez ve uzun süreli kullanım görme keskinliği üzerine olumsuz etki yapabilir. Bazı otörlere göre, ancak akut ve şiddetli üveit varlığında kısa süreli sistemik steroidler atak süresini kısaltmada yararlı olabilirler. Göz tutulumunda ilk seçenek, immüsupresif ajanlar olmalıdır.^{1,4,16} Bir çift-kör çalışmada azatioprinin 2.5 mg/kg/gün dozunda görme keskinliğini korumada plasebodan daha etkili olduğu bulunmuş ve belkide daha önemlisi yeni göz hastalığının ortaya çıkışını önlediği belirtilmektedir.²³ Klorambusil ve siklofosamid gibi diğer sitotoksik ajanlar da kullanılabilir ancak bunlarla ilgili yapılmış çalışma daha azdır.⁴

Siklosporin A, BH'nın göz tutulumunun tedavisinde kullanılabilen ve etkisi hızlı başlayan diğer bir ajandır. Güçlü immüsupresif ve antiinflamatuvar etkileri vardır. CD4+ lenfositlerin, özellikle de Th1 hücrelerin fonksiyonlarını inhibe eder. Ciddi göz lezyonları üzerine hızlı ve yadsınamaz bir etkinliği vardır. İlk kez 1983'te Nussenblatt ve arkadaşları ve Masuda ve arkadaşları, üveit tedavisinde siklosporin kullanmışlardır. Bu çalışmalarda, oküler atakların sıklığını azaltmada ve görme keskinliğini düzeltmede, siklosporin'in, kolşisine göre daha etkin olduğu gösterilmiştir. Yan etkileri azaltmak için başlangıç dozu 5 mg/kg/gün, idame dozu ise 2-3 mg/kg/gün olarak verilmiştir. Siklosporin A'nın bilinen sakıncaları; 5 mg/kg/gün üstündeki dozlarda nefrotoksisite yapması, hipertansiyon, hiperürisemi ve hirsutizm gibi yan etkilerinin olması, tedavinin kesilmesi sonrasında hastalığın sıklıkla nüks etmesi ve ilacın çok pahalı olmasıdır.

Akut göz atağının tedavisine siklosporin A ile başlayıp, 6 ay kadar sonra Azatioprin ile devam etmek akılcı bir yaklaşım olabilir. Tek bir immüsupresif ilaca yanıt vermeyen ciddi üveitlerde, bu iki ilaç (azatioprin+siklosporin A) kombinasyon şeklinde de kullanılabilir.^{1,4,16}

Siklosporine benzer aktiviteye sahip FK-506 (Takrolimus) adlı bir madde de siklosporin A'nın yetersiz kaldığı bazı hastalarda etkin bulunmuş ve daha iyi tolere edilmiştir. Fakat bu ilaç da renal yetersizliğe neden olabilmektedir. Önerilen dozu 0.05-0.15 mg/kg/gün'dür.^{4,16}

Göz tutulumunun erken dönemlerinde, yapışıklıkları önlemek amacıyla lokal midriyatikler kullanılmalıdır.^{1,4,16}

İmmüsupresif ajanlar, BH tedavisine 1960'larda girmiştir. Klorambusil, siklofosfamid, azatioprin ve metotreksat tek başlarına veya steroidlerle kombinasyon şeklinde oldukça etkin bulunmuştur. Bu ilaçlar, BH'nda sistemik steroid endikasyonunun olduğu fakat tek başına yetersiz kaldığı durumlarda veya steroidlerin istenmeyen yan etkilerinden kaçınma amacıyla steroid dozunu azaltabilmek için, steroidlerle kombine şekilde kullanılabilirler. Bu immüsupresif ajanların hangisinin daha etkili olduğuna ilişkin karşılaştırmalı çalışmalar yeterli değildir.^{2,4,16}

Santral sinir sistemi tutulumunun tedavisinde, yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmasa da aktif hastalıkta yüksek doz sistemik steroidler (1 gramlık pulse uygulamalar ve/veya 0.5-1 mg/kg/gün parenteral) ve ek olarak immüsupresif ajanlar (1 gram pulse siklofosfamid) kullanılır.^{1,4,16}

GİS tutulumlarında genellikle sülfasalazin kullanılır (2-6 gr/gün). Cerrahi tedavi olarak periferik damar anevrizmalı veya şiddetli abdominal hastalığı olan hastalarda etkilenen barsak segmentinin rezeksiyonu gerekebilir.^{1,4,16}

BH seyirinde tromboflebit geliştiğinde, heparin veya oral antikoagülanların kullanılması tartışmalıdır. Etyopatogeneizde hiperkoagülabiliteden çok, endotel yıkımı (vaskülit) olduğu için, tromboz damar duvarına yapışiktır ve pulmoner emboli pek olmaz. Ancak, bazı olgularda tromboflebit ile birlikte pulmoner arterde anevrizma da vardır. Pulmoner arter anevrizmasının bronşa açılması sonucunda gelişen hemoptizi, pulmoner emboli sanılabilir. Böyle bir yanılgıda başlanacak olan heparin, anevrizmal kanamayı arttıracığından dolayı, mutlak kontrendikedir. Özetle, Behçet seyirindeki tromboflebit tedavisinde, belki çok erken dönemde ve pulmoner anevrizmanın dışlanması koşuluyla, heparinizasyon yapılabilir. Bunun dışında, genellikle antiagregan tedavi ile yetinilir. Özellikle büyük damar tutulumunda immüsupresif tedavi (siklofosfamid aylık 1 gram pulse veya 2-2.5 mg/kg/gün oral) verilmesi akılcıdır.^{1,2,4,64}

Sistemik veya ciddi kutanöz vaskülitli olan olgularda, 2-2.5 mg/kg/gün dozunda oral veya 500-1500 mg dozunda haftalık veya aylık intravenöz pulse siklofosfamid kullanılabilir.^{1,4,16}

Metotreksat'ın nöropsikiyatrik hastalığın ilerlemesinde azalmaya neden olduğu ve kutanöz vaskülitte faydalı olabileceği belirtilmiştir.^{24,25} Penisilin ve minosiklinin; artrit, deri lezyonları ve ülserasyonları engellemede faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.^{26,27}

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine Ekim 2003 ile Haziran 2004 tarihleri arasında romatizmal yakınmalarla başvuran ve mevcut kayıtlarda Behçet Hastalığı tanısı olan hastalar telefonla aranarak polikliniğe başvuran toplam 60 hasta alınmıştır. Beş hasta çeşitli gerekçelerle çalışmaya katılmak istememişlerdir bu yüzden çalışma 55 hastayla sürdürülmüştür.

BH tanısı için ; Uluslararası Behçet Hastalığı çalışma grubu tarafından 1991 yılında belirlenen Uluslararası Tanı Kriterleri kullanıldı.

Bu kriterlere uyan 35'i kadın, 20'si erkek toplam 55 hasta çalışmaya alındı. Hastalar için bir değerlendirme formu hazırlandı. Her bir hastanın ayrıntılı öyküsü alındı, sistem sorgusu yapıldı, ayrıntılı sistemik ve lökomotor sistem muayenesi yapıldı. Tüm bunların sonucunda elde edilen bilgiler hazırlanmış olan değerlendirme formuna aşağıdaki şekilde kaydedildi ;

A. Demografik Bilgiler

- Hastanın yaşı
- Hastanın cinsiyeti
- Hastanın mesleği
- Hastanın doğduğu ve o anda yaşadığı yer

B. Hastalıkla ilgili subjektif bilgiler

Hastaların öyküleri, sistem sorguları, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri kaydedildi.

Buna göre ;

- Aile öyküsü (BH varlığı yönünden)
- Hastalığın başlangıç yaşı
- Hastalığın ilk semptomu
- Hastalığın ikinci semptomu hastaya sorularak kaydedildi.

C. Hastalıkla ilgili objektif bilgiler

a. Fizik Muayene

- Sistemik Muayene (Kardiyovasküler sistem, Pulmoner sistem, Gastrointestinal sistem, Ürogenital sistem, Nörolojik sistem ve kutanöz muayeneler yapıldı).

- Lökomotor sistem muayenesi : Omurga, periferik eklemler ve periartiküler yapılar muayene edildi.

b. Laboratuvar Bilgileri

- Tam kan sayımı : Otoanalizör ile
- Tam idrar tahlili : Otoanalizör ile
- Eritrosit sedimentasyon hızı : Westergren yöntemiyle
- CRP : Nefelometrik yöntemle
- HLA-B5 : Serolojik sitotoksosite yöntemiyle
- Karaciğer fonksiyon testleri ve böbrek fonksiyon testleri : Otoanalizör ile
- β 2 mikroglobülin : Nefelometrik yöntemle
- Prolaktin : Serumda otoanalizör ile bakıldı.

c. Radyolojik tetkikler

- **Direkt radyografi** : Sakroiliak eklem değerlendirmesi için standart AP pelvis grafileri istendi. Toplam 48 hastanın grafisi çekildi.
- **Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)** : Beyin tutulumu yönünden hastaların Beyin MRG'leri istendi. Toplam 42 hastanın beyin MRG'si çekildi.

d. Paterji Testi : Tüm hastalara yapıldı.

Test : Sol önkol hafifçe alkole temizlendikten sonra 20 no'lu iğne ucu ile oblik olarak üç kez cilt delinerek yapıldı ve bu noktalar bir kalemle daire içine alınarak işaretlendi. Testten 24-48 saat sonra lezyonlar değerlendirildi. Papüller veya püstüller lezyonların oluşması testte pozitiflik olarak kabul edildi.

D. İstatistiksel Analiz

İstatistiki değerlendirmelerde SPSS 10.0 programı kullanıldı ve sonuçlar \pm standart sapma olarak verildi. İki grup arası karşılaştırma için Mann –Whitney U testi, klinik ve laboratuvar parametreleri için ise Pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaşı 21 ile 61 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $40,53 \pm 9,60$ (21-61) idi. Olguların 35'i (% 63,6) kadın, 20'si (% 36,4) erkekti (Tablo 3). Hastalarımızdaki kadın / erkek oranı 1,64 olarak bulundu. Hastaların, hastalık süreleri ortalama 6 yıldır (min.1yıl-max. 24 yıl). Hastaların ilk tanı konulduğu sıradaki yaşları 14 ile 53 arasında değişmekteydi ve ortalama tanı yaşı $32,9 \pm 8,72$ ve hastalığa ait ilk semptomun görülme yaşı 6 ile 53 yaş arasında değişmekte olup ortalama $28,27 \pm 9,50$ yıl idi. Hastalar aile öyküleri yönünden incelendiğinde 12 (% 21,8) hastanın birinci derece yakınında pozitif aile öyküsü, 43 (% 78,2) hastanın da birinci derece yakınında negatif aile öyküsü mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 3. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş	Cinsiyet		Hasta Sayısı	
	Kadın	Erkek	Toplam	(%)
21-30	6	1	7	(12,7)
31-40	14	10	24	(43,7)
41-50	9	7	16	(29,1)
51-60	5	2	7	(12,7)
≥ 61	1	-	1	(1,8)
Toplam	35	20	55	(100)

Tablo 4. Hastaların tanı yaşı , ilk semptom yaşı ve aile öyküleri dağılımı

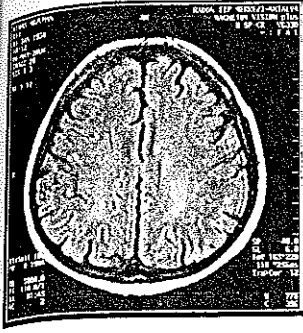
İlk tanı yaşı (yıl)	Hastalık süresi (yıl)	İlk semptomun görüldüğü yaş (yıl)	Aile Öyküsü
14-53 ($32,9 \pm 8,72$)	6 (min.1-max.24)	6-53 ($28,27 \pm 9,50$)	(+) 12 (% 21,8) (-) 43 (% 78,2)

Klinik bulgular yönünden hastalar incelendiğinde ise hastaların tümünde oral aft (%100), 49 hastada (% 89,1) genital ülser, 48 hastada (% 87,3) papülopüstüler lezyonlar, 23 hastada (% 41,8) eritema nodosum, dokuz hastada (% 16,4) venöz tutulumun olduğu vasküler tutulum, 10 hastada (% 18,2) göz tutulumu, 42 hastada (% 76,4) artralji, 19 hastada (% 34,5) artrit ve artriti olan hastalar içinde, sekiz hastada (% 42,10) monoartrit, dokuz hastada (% 47,36) oligoartrit, iki hastada (% 10,52) poliartrit saptandı. Paterji testi pozitifliği ise 12 (% 21,8) hastada saptandı. Sakroiliit yönünden toplam 48 hasta araştırılmış olup bu hastaların beşinde (% 9,1) bilateral veya tek taraflı sakroiliit saptandı. Nörolojik tutulum yönünden toplam 42 hastanın çekilen Beyin MRG'de dört hastada (% 7,3) Behçet hastalığıyla uyumlu görünümeler mevcut idi (Tablo 5). MRG'da patoloji saptanan hastaların görüntüleri kesit 1-8'de gösterilmiştir.

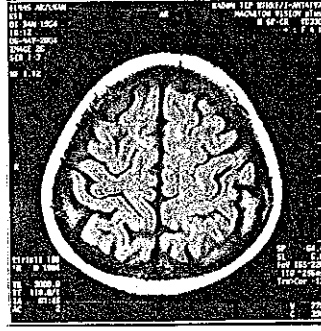
Artriti olan 19 hastanın 11'inde (% 57,89) diz, birinde (% 5,26) dirsek, üçünde (% 15,78) el bilekleri, yedisinde (% 36,84) ayak bilekleri, üçünde (% 15,78) el eklemleri, ikisinde (% 10,52) ayak eklemleri tutulmuştu ve yedi hastada (% 36,84) artrit simetrik idi.

Tablo 5. Hastaların klinik bulgularının sıklığı

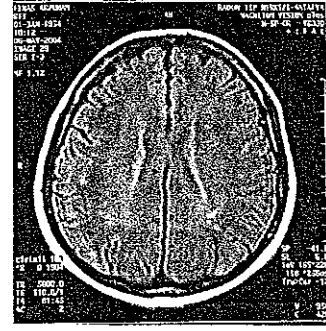
Klinik bulgu	Hasta sayısı	Sıklık (%)
Oral ülser	55	100
Genital ülser	49	89,1
Papülopüstüler lezyon	48	87,3
Eritema nodosum	23	41,8
Vasküler tutulum (Venöz)	9	16,4
Göz tutulumu	10	18,2
Paterji	12	21,8
Sakroiliit	5 (n=48)	9,1
Nörolojik tutulum	4 (n=42)	7,3
Artralji	42	76,4
Artrit	19	34,5
(Monoartrit)	(8)	(42,10)
(Oligoartrit)	(9)	(47,36)
(Poliartrit)	(2)	(10,52)



Kesit 1

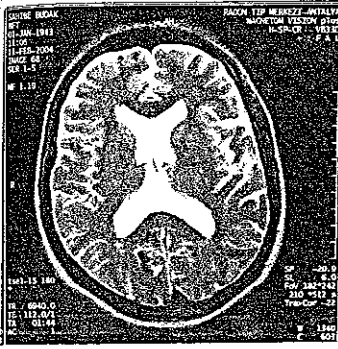


Kesit 2

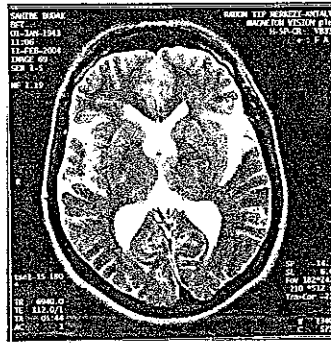


Kesit 3

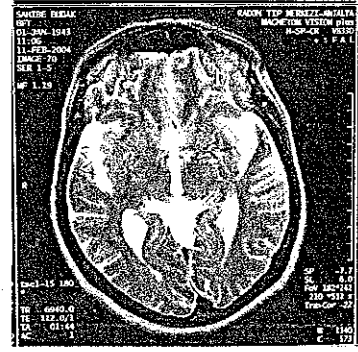
Kesit 1, 2 ve 3'te bir hastaya ait her iki hemisfer frontoparietal lob beyaz cevher alanlarında, dağınık yerleşimli olmakla birlikte daha çok subkortikal lokalizasyonlarda, çapları bir cm'yi geçmeyen multipl T2-Flair hiperintens sinyal değişiklikleri izlenmektedir.



Kesit 4

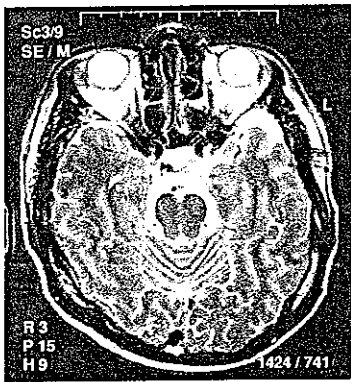


Kesit 5

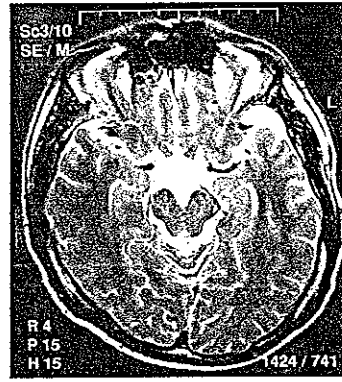


Kesit 6

Kesit 4, 5, 6' da başka bir hastaya ait sol talamus düzeyinde üçüncü ventriküle geniş tabanla oturan fokal düzensiz konturlu T2-Flair hiper, T1 hipointens sinyal değişikliği görülmektedir. Ayrıca her iki hemisfer özellikle frontoparietal lob beyaz cevher alanlarında dağınık yerleşimli multipl T2-Flair hiperintens sinyal değişiklikleri izlenmekte olup lezyonların çapı bir cm'yi geçmemektedir.



Kesit 7



Kesit 8

Kesit 7 ve 8 yine başka bir hastaya ait olup sol temporal lob konveksitesinde yaklaşık 2.5 x 1 cm büyüklükte BOS sinyal intensitesinde araknoid kist görülmektedir.

Hastalar, hastalığın ilk başlangıç bulgusuna göre sorgulandığında ; hastaların 45'inde hastalığın (% 81,8) oral ülser, dördünde (% 7,3) genital ülser, ikisinde (% 3,6) papülopüstüler lezyon, birinde (% 1,8) eritema nodosum, ikisinde (% 3,6) eklem bulgusu, birinde de(% 1,8) tromboflebitle başladığını belirtmişlerdir. İkinci bulgu olarak ise ; dokuz hasta (% 16,4) oral ülser, 35 hasta (% 63,6) genital ülser, beş hasta (% 9,1) göz tutulumu, üç hasta (% 5,5) eritema nodosum, üç hasta da (% 5,5) eklem bulgusunun geliştiğini belirtmişlerdir (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalığın ilk ve ikinci bulgularının dağılımı

	İlk bulgu (%)	İkinci bulgu (%)
Oral ülser	81,8	16,4
Genital ülser	7,3	63,6
Göz tutulumu	-	9,1
Papülopüstüler lezyon	3,6	-
Eritema nodosum	1,8	5,5
Eklem tutulumu	3,6	5,5
Tromboflebit	1,8	-

Hastaların laboratuvar parametreleri incelendiğinde ; 26 hastada (% 47,3) HLA-B5 pozitif olarak bulundu (Tablo 7). Eritrosit sedimentasyon hızının ortalama değeri 12 mm/h olarak tespit edildi (Normal : 0-20 mm/h) (min. 2- max. 67). Serum CRP düzeyleri ise ortalama 0,490 mg/dl idi (Normal : \leq 0,32 mg/dl) (min. 0,0- max. 6,9). Hastaların ortalama hemoglobin değerleri ise 12,998 mg/dl idi (Normal : 12-18 g/dl). Hastalardaki ortalama hematokrit değeri 38,45 % idi (Normal : 37-51 %). Hastaların ortalama lökosit değeri 7300 K/ μ L olarak bulundu (min. 4300-max. 18200) (Normal : 4000-10000 K/ μ L). Hastalardaki ortalama eritrosit değeri 4.63 M/ μ L olarak hesaplandı (Normal : 4.2-6.3 M/ μ L). Ortalama trombosit sayıları ise 254.672 K/ μ L olarak bulundu (Normal : 140.000-450.000 K/ μ L). Böbrek fonksiyon testleri yönünden hastaların BUN değeri ortalaması 13,93 mg/dl (Normal : 7-18 mg/dl), serum kreatinin değerinin ortalaması ise 0,738 mg/dl (Normal : 0,7-1,3 mg/dl) ve serum ürik asit düzeyi ise ortalama 4,369 mg/dl (Normal : 3,5-5,5 mg/dl) olarak bulundu. Karaciğer fonksiyon testleri yönünden hastalarda ortalama ALI değeri 19 U/L (min. 8-max.78) (Normal : 5-45 U/L), ortalama AST değeri ise 21,73 U/L (Normal : 5-45 U/L) ve ortalama GGT değeri de 15 U/L (min. 6- max. 64) (Normal : 0-40) olarak bulundu. Serum albumin düzeyi ise hastalarda ortalama 4,347 g/dl idi (Normal : 3,5-5,5 g/dl).

Hastaların ayrıca serum Prolaktin ve β_2 mikroglobülin düzeyleri de ölçüldü. Serum prolaktin düzeyi hastalarda ortalama 12,62 ng/ml (min. 3,8-max. 47,8) idi (Normal : 3,4-24,1 ng/ml). Serum β_2 mikroglobülin ortalaması ise 1,59 mg/L olarak bulundu (Normal : 0,7-1,8 mg/L). Laboratuvar değerleri toplu halde tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. HLA B5 sıklığı

	Hasta sayısı (n=55)	(%)
Pozitif	26	47,3
Negatif	29	52,7

Tablo 8. Hastaların laboratuvar değerleri

Eritrosit sedimantasyon hızı (mm/h)	12 (min. 2-max. 67)
C-Reaktif protein (mg/dl)	0,49 (min. 0,0- max. 6,9)
Hemoglobin (g/dl)	12,998
Hematokrit (%)	38,45
Lökosit (K/ μ L)	7300 (min. 4300- max. 18200)
Eritrosit (M/ μ L)	4,63
Trombosit (K/ μ L)	254.672
BUN (mg/dl)	13,93
Kreatinin (mg/dl)	0,738
Ürik asit (mg/dl)	4,369
ALT (U/L)	19 (min. 8-max. 78)
AST (U/L)	21,73
GGT (U/L)	15 (min. 6-max. 64)
Albumin (g/dl)	4,347
Prolaktin (ng/ml)	12,62 (min. 3,8-max. 47,8)
B ₂ mikroglobülin (mg/L)	1,59

Hastaların laboratuvar değerleri Mann-Whitney U testi kullanılarak cinsiyetle karşılaştırıldığında ; hemoglobin (p=0,000), hematokrit (p=0,000), CRP (p=0,007), lökosit (p=0,009), eritrosit (p=0,000), kreatinin (p=0,000), ürik asit (p=0,000), GGT (p=0,001), β_2 mikroglobülin (p=0,035) değerleri erkeklerde, kadınlara göre daha yüksek değerlerde bulundu ve bu fark istatistiksel olarak güçlü derecede anlamlıydı. Cinsiyetle, ilk bulgu yaşı karşılaştırıldığında bulgular arasında farklılık saptandı ve erkeklerdeki ilk bulgu yaşı kadınlardakinden dah yüksekti ancak bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,506). Sonuçlar tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. Cinsiyete göre ilk bulgu yaşı ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Cinsiyet		Erkek	Kadın
Hemoglobin	(p=0,000)	13,9 ± 1,19	12,48 ± 1,16
Hematokrit	(p=0,000)	40,86 ± 3,53	36,90 ± 3,30
İlk bulgu yaşı	(p=0,506)	29,45 ± 8,73	27,60 ± 9,98
CRP	(p=0,007)	1,58 ± 1,67	0,56 ± 0,51
Lökosit	(p=0,009)	8975 ± 3019	7149 ± 1739
Eritrosit	(p=0,000)	4,89 ± 0,33	4,48 ± 0,38
Kreatinin	(p=0,000)	0,83 ± 0,13	0,68 ± 0,11
Ürik asit	(p=0,000)	5,17 ± 0,95	3,90 ± 0,75
ALT	(p=0,068)	26,2 ± 16,91	18,29 ± 7,86
AST	(p=0,478)	22,10 ± 9,62	21,51 ± 5,67
GGT	(p=0,001)	25,50 ± 14,79	16,83 ± 11,94
β_2 mikroglobülin	(p=0,035)	1,72 ± 0,33	1,53 ± 0,39

Cinsiyetle, serum ALT, AST değerleri karşılaştırıldığında da bulgular arasında farklılık saptandı ve erkeklerdeki ALT ve AST değerleri kadınlara göre biraz daha yüksekti ancak bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,068 ve p=0,478). Diğer laboratuvar bulgularıyla istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanamadı (p>0,05).

Aile öyküsü pozitif ve negatif olanlarla, tam yaşı, ilk bulgu yaşı ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).

Hastalar HLA-B5 pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrılarak yaş, tam yaşı, ilk bulgu yaşı ve laboratuvar değerleri yönünden de karşılaştırıldı. HLA-B5 pozitif olanlarda negatif olanlara göre hemoglobin, hematokrit düzeyleri arasında farklılık saptandı ve bu istatistiki olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0,015 ve p=0,043).

HLA-B5 pozitif hastalarda, negatif olanlara göre ilk bulgu yaşı daha yüksekti ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p=0,062$). Yaş, tanı yaşı ve diğer laboratuvar değerleri arasında da istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

HLA-B5 ile aile öyküsü, artralji, göz tutulumu, vasküler tutulum, eritema nodosum, papülopüstüler lezyon, genital ülser, oral ülser, artrit ve cinsiyet arasında istatistiki olarak bir ilişki saptanamadı ($p>0,05$). Ancak HLA-B5 pozitif hastalarla, paterji testi pozitif hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlendi ($p=0,03$).

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı kronik alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreden , çok değişik tip, çap ve lokalizasyonda damarları tutabilen, sıklıkla mukokütanöz ve göz tutulumu gösteren, ancak bugüne kadar tipik bir histopatolojik özelliği tanımlanamayan, özgün coğrafik dağılımlı ve nedeni bilinmeyen bir sistemik vaskülit olarak tanımlanmaktadır.³⁵ Ancak hastalık sıklıkla cilt, göz ve eklem tutulumunun yanı sıra nörolojik sistem, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, ürogenital sistem gibi neredeyse vücudun tüm sistemlerinde daha az sıklıkta olsa da tutulum yapabilmektedir.

Hastalığın özgün coğrafik özelliği nedeniyle ülkemizde hastalığa nispeten daha sık rastlamaktayız ve bundan dolayı bu hastalığı daha iyi tanımamız ve anlamamız gerekmektedir.

Yapılan prevalans çalışmalarına göre ülkemizde hastalığın prevalansı 80-300/100 000 olarak bulunmuştur.^{10,16} Azizlerli ve ark. yaptığı bir çalışmada, Behçet hastalığının İstanbul'daki prevalansını 42/10,000 olarak bulmuşlardır.²⁹ Biz bu çalışmamızda prevalansı belirlemeye yönelik amaç belirlemedik.

Behçet hastalığında, klinik aktivasyonla korelasyon gösteren bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Bugüne kadar uluslararası kabul gören hastalık aktivite ölçümleri için birçok çalışma yapılmıştır.^{30,31,32,33,34} Son zamanlarda hastalığın klinik aktivitesinin belirlemeye yönelik değişik hastalık aktivite indeksleri ve yeni araçlar geliştirilmeye çalışılmaktadır.^{30,37}

Çalışmamızda, Uluslararası Behçet Komitesi kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulan 55 hasta yer aldı. Hastalarımızın yaşları değerlendirme sırasında 21 ile 61 arasında değişmekteydi ve yaş ortalamaları 40,5 idi. Hastalarımızdan 35'i kadın (% 63,6) ve 20'si erkekti (% 36,4). Yaş dağılımına bakıldığında hastalarımızın % 43,7'si 31 ile 40 ve % 29,1'i 41 ile 50 arasında erkek ve kadınlardı. 21 ile 30 ve 51 ile 60 yaş arası dağılım eşitti (% 12,7). Çalışmamızda kadın / erkek oranını 1,64 olarak tespit ettik. Hastalarımızda yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden farklılık yoktu.

Cinsiyet ile ilgili bu bulgularımız genel literatür bilgileriyle karşılaştırıldığında farklı gibi görünmektedir ancak hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğüne dair kesin bir veri bulunmamaktadır hatta Japon ve Kore'li Behçet grubuna bakıldığında genel literatürdeki erkek / kadın oranındaki erkek üstünlüğünün hafif kadın üstünlüğüne doğru kaymakta olduğu görülmektedir.^{1,2,4}

Çalışmamızdaki hastalarımızın ilk tanı konulduğu sıradaki yaşları 14 ile 53 arasında değişiyordu ve ortalama tanı yaşı 32,9 olarak bulundu. Bingöl ve ark. yaptığı ve 67 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada hastalığın başlangıç yaşını 30,5 olarak bulmuşlardır.³⁹ Tanı konulmadan önce hastalığa ait ilk semptomun başladığı yaş değerlendirildiğinde ise hastalarımızda ilk semptomun ortaya çıkma yaşı 6 ile 53 yaş arasında değişmekteydi ve ortalama ilk semptom başlangıç yaşı 28 olarak bulundu. Verilerimiz genel literatür bilgileriyle karşılaştırıldığında tanı sırasındaki yaşın biraz yüksek olduğu görüldü ancak ilk semptomun başladığı yaş göz önüne alındığında bizim hastalarımızdaki yaş ortalaması genel literatür bilgileriyle uyumluydu. Tanı yaşındaki bu farklılık, hastanın ilk semptomu dikkate almayıp hekime başvurmasındaki gecikme veya erken başvuran hastalarda tanının konulamaması veya geç konulması veya tanı kriterlerini henüz tam olarak karşılayamıyor olmasından dolayı kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızdaki hastaların % 21,8'de Behçet hastalığına ait aile öyküsü pozitif olarak bulundu ve bu hastaların birinci derece yakınlarında tanısı konmuş Behçet hastalığı vardı ancak bu hastalardan sadece bir hasta tarafımızdan görülüp Behçet hastalığı tanısı doğrulandı ve çalışmaya dahil edildi. Hastalarımızın % 78,2'sinde negatif aile öyküsü vardı.

Ortalama hastalık süresi, çalışmamızdaki hastalarda 6 yıl olarak bulundu ancak hastalarımızdaki hastalık süreleri verilerinin dağılımı uniform olmadığından median değer ortalama hastalık süresi olarak kabul edildi (min. 1 yıl – max. 24 yıl).

Klinik bulgular yönünden hastalar incelendiğinde ise hastaların tümünde oral aft (%100), 49 hastada (% 89,1) genital ülser, 48 hastada (% 87,3) papülopüstüler lezyonlar, 23 hastada (% 41,8) eritema nodosum, dokuz hastada (% 16,4) venöz tutulumun olduğu vasküler tutulum, 10 hastada (% 18,2) göz tutulumu, 42 hastada (%76,4) artralji, 19 hastada artrit (% 34,5) saptandı. Artriti olanlar içinde, sekiz hastada (% 42,10) monoartrit, dokuz hastada (% 47,36) oligoartrit, iki hastada (% 10,52) poliartrit saptandı. Artriti olan hastaların 11'nde (% 57,89) diz, birinde (% 5,26) dirsek, üçünde (% 15,78) el bilekleri, yedisinde (% 36,84) ayak bilekleri, üçünde (% 15,78) el eklemleri, ikisinde (% 10,52) ayak eklemleri tutulmuştu ve yedi hastada (% 36,84) artrit simetrik idi.

Paterji testi pozitifliği ise 12 (%21,8) hastada saptandı.

Sakroiliit yönünden toplam 48 hasta araştırılmış olup bu hastaların beşinde (% 9,1) bilateral veya tek taraflı sakroiliit saptandı.

Nörolojik tutulum yönünden incelendiğinde toplam 42 hastanın çekilen Beyin MRG'de dört hastada (% 7,3) Behçet hastalığıyla uyumlu görünümeler mevcut idi.

Bu bulgulardan oral ülser bütün hastalarımızda mevcuttu. Uluslararası Behçet Komitesince bu bulgu Behçet hastalığı için olmazsa olmaz bir bulgudur. Genel literatür bilgileri ışığında oral ülser sıklığının hastalarda % 95-100 olduğu belirtilmektedir. Bazı yazarlar oral ülseri Behçet hastalığı tanısında olmazsa olmaz bir bulgu olarak kabul etmemektedirler ve bunun nedeni olarak da % 30'u oral ülser dışındaki semptomlarla başlayan ve ülserlerin çıkmasına kadar ortalama 4.5 yıl süren preülseröz dönemde olan ; örneğin genital ülserasyon, göz lezyonu, artrit, tromboflebit ve paterji testi pozitif olan bir olguda, BH tanısının konulamayacak olmasından kaynaklandığını belirtmektedirler ve bu görüşü bizde desteklemekteyiz.

Birçok çalışmada % 64 ile % 88 sıklığında belirtilen genital ülser sıklığı Barnes ve Yazıcı tarafından derlenen editoryal bir yazıda % 80-90 olarak belirtilmiştir.³⁶ Bingöl ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada genital ülser sıklığı % 73,1 olarak bulunmuştur.³⁹ Olgularımızda % 89,1 oranındaki genital ülser sıklığı genel literatür bilgileriyle uyumludur.

Behçet hastalığında değişik cilt lezyonları görülebilmektedir. Bu lezyonlardan papülopüstüler lezyon (follikülit / akne) sıklığı bizim çalışmamızda % 87 ve Eritema nodosum benzeri lezyon sıklığı da % 42 olarak bulundu. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde genel cilt lezyonu sıklığı hastalarımızda % 87 olarak bulundu. Bu değer değişik ülkelerde yapılan büyük serilerde bulunan % 61 – 87 sıklığında olan ve % 87 sıklıkta Japonya'da (olgu sayısı 3316) bulunan sıklıkla aynıydı.^{4,36} Bingöl ve ark. çalışmasında lezyonlar deri lezyonu ve eritema nodosum olarak sınıflandırılmıştır ve deri lezyonunun sıklığını % 67, eritema nodosum sıklığını da % 42 olarak bulmuşlardır ancak deri lezyonlarının ne olduğu konusunda herhangi bir açıklama çalışmada yer almamaktadır.³⁹

Paterji reaksiyonu Behçet hastalığı için yüksek oranda spesifiktir ve bu nedenle tanı kriterlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu testin sağlıklı kontrollerde, nadiren spondiloartropatilerde ve interferon- α tedavisi alan kronik miyeloid lösemili hastalarda da pozitif olabileceği bildirilmiştir. Paterji reaksiyonu coğrafi farklılıklar göstermektedir. Türk ve Japon hastalarda yüksek oranda pozitiflik görülürken ; Kuzey Avrupa, İngiltere ve Amerika'daki olgularda nadiren bildirilmiştir. Türkiye'de % 60'dan fazla, Ortadoğu ve Japonya'daki hastalarda % 44 oranında pozitiflik bildirilmiştir. Bununla beraber bu testin prevalansında son yıllarda azalma olduğu da bildirilmektedir.¹⁶ Bingöl ve ark. çalışmasında sıklık % 35,8 olarak bulunmuştur.³⁹ Bizim çalışmamızda Paterji pozitifliğine % 21,8 sıklığında rastlandı. Hastalarımızın hiçbirinde Paterji pozitifliği yapabilecek diğer durumlar yoktu ancak hastalarımızın bir kısmı hastalıklarına yönelik bazı immüsupresif tedaviler almaktaydı, ayrıca testin uygulanma şekli ,değerlendirmesi, hasta sayımızın azlığı ve

literatürde bahsedilen, testin son yıllarda prevalansının azalıyor olmasının bizim çalışmamızdaki sıklığı azaltmış olabileceği nedenleri arasında sayılabilir.

Behçet hastalığının vaskülit sıklığına bakıldığında ise değişik popülasyon çalışmalarında hastaların % 9-25'inde vasküler tutulum bildirilmiştir.¹⁶ Hirohata ve Kikuchi'nin Behçet hastalığıyla ilgili yazdıkları bir derlemede vasküler tutulumun Behçet hastalarındaki sıklığını % 7-33 olarak bildirmişlerdir ve majör vasküler tutulumun venöz trombozlar olduğunu, derin ven trombozunun pozitif paterji testi olan erkek hastalarda anlamlı ilişkisini belirtmişlerdir.³⁵ Bingöl ve ark. çalışmasında vasküler tutulum sıklığı % 9 olarak bildirilmiştir ancak vasküler tutulumun tanımlamasını yapmamışlardır.³⁹ Tursen ve ark. 2313 Behçet hastası (Erkek / Kadın : 1.03) üzerinde yaptığı geniş bir çalışmada erkeklerde vasküler tutulum sıklığını % 11,7, kadınlarda ise % 2,1 olarak bulmuşlardır.⁴⁰ Bizim çalışmamızda biz arteriyel ve venöz Doppler ile belirlenen, akut veya geçirilmiş vasküler tutulum sıklığını % 16,4 olarak bulduk ve bu hastalarımızın hiçbirinde arteriyel tutulum yoktu. Vasküler tutulumu olan dokuz hastamızın beşinde yüzeysel tromboflebit ve üçünde alt ekstremitelerin derin venlerinde ve bir hastamızda da sol juguler vende derin ven trombozu mevcuttu. Bu bulgular genel literatürde belirtilen bulgularla uyumluydu.

Hastalarımızda Behçet hastalığına sekonder göz tutulumu sıklığı araştırıldığında, Behçet hastalığında görülen göz bulgularıyla uyumlu 10 hasta tespit ettik (% 18,2). Genel literatürde bu sıklık % 16-69 arasında belirtilmektedir. Barnes ve Yazıcı bu sıklığı % 50 olarak belirtmişlerdir.³⁶ Tursen ve ark. çalışmasında ise 2313 Behçet hastasında (Erkek/ Kadın : 1.03) erkek hastalarda % 38,1, kadın hastalarda % 19,8 göz tutulumu tespit etmişlerdir.⁴⁰ Bingöl ve ark. bu sıklığı % 31,3 olarak bulmuşlardır.³⁹ Bizim sıklığımızın düşük olmasının nedeni; Behçet hastalığının artık daha iyi tanınıp daha erken agresif tedavilerin başlanması ve hastada meydana gelen akut göz tutulumunun genellikle kısa sürede sonlanması ve daha sonra tespit edilememesi ve çalışmadaki hasta sayımızın kısmen az olmasından kaynaklanabilir.

Artralji ve artrit sıklığı genel literatürde % 50 olarak belirtilmiştir. Ancak artrit ve artralji sıklıkları tek tek belirtilmemiştir.³⁶ Bizim hastalarımızın 42'sinde (% 76,4) artralji mevcuttu. Biz 19 hastada artrit saptadık (% 34,5). Artriti olan hastalarımızın sekizinde monoartrit, dokuzunda oligoartrit ve ikisinde poliartirit vardı ve hiçbirinde deforman artrite rastlanmadı. Artriti olan hastalarımızın 11'inde diz eklemi tutulmuş olup en sık tutulum yeriydi (% 57,89). Tüm artritli hastalarımızın yedisinde artrit simetrik idi (% 36,84). Tursen ve ark. çalışmasında (E / K : 1.03) 2313 Behçet hastasında, erkeklerde artiküler tutulum sıklığı % 11,3 kadınlarda ise % 11,8 olarak bulunmuştur.⁴⁰ Bingöl ve ark. yaptıkları çalışmada

artrit sıklığı % 13,4 olarak bildirilmiştir. Onlar çalışmalarında, artrit sıklığının düşük bir oranda saptanmasını çalışmanın yöntemine bağlamışlardır çünkü hastanın geçmişte olan artrit öyküsünü değerlendirmeye almamışlardır.³⁹ En sık olarak diz ekleminde artrit saptamışlar bu bulgu bizim çalışmamızdaki bulguyla uyumludur. Tursen ve ark yaptığı çalışmaya göre bizim hastalarımızdaki sıklığın yüksek olmasının nedeni artriti olan Behçet hastalarının kliniğimize yönlendirilmesinden ve artritin tarafımızdan daha iyi tanınmasından ve hastanın geçmişteki artrit öyküsünü çalışmada pozitif olarak değerlendirmemizden kaynaklanıyor olabilir.

Behçet hastalığında sakroiliit ve spinal eklem tutulumunun göze çarpan bir özellik olmadığı belirtilmektedir.³⁶ Hastalarımızda sakroiliit varlığı araştırıldığında 48 hastanın beşinde (% 9,1) bilateral veya unilateral sakroiliit saptadık. Sakroiliit tanısını AP pelvis ve gerekli durumlarda özel sakroiliak grafi ve şüpheli durumlarda da sintigrafiyle koyduk Maghraoui ve ark. Behçet hastalığında sakroiliitle ilgili kontrollü bir çalışmasında 27 Behçet hastasının ikisinde (% 7,4) bilateral sakroiliit (CT ile doğrulanmış) ve bir hastada şüpheli sakroiliit (CT ile doğrulanmamış) saptamışlardır.⁴¹ Chamberlain ve ark. yaptığı başka bir kontrollü çalışmada ise 34 Behçet hastası içinde bir hastada radyolojik olarak kanıtlanan sakroiliit tespit etmişlerdir ancak bu hastanın öyküsü atipik ve HLA B27'si pozitifmiş, 29 hastada da şüpheli sakroiliit saptamışlardır. Bu bulguların Behçet hastalarında artmış sakroiliit prevalansı için bir kanıt olamayacağını belirtmişlerdir.⁴²

Hastalarımızda Behçet hastalığına bağlı nörolojik tutulumu saptayabilmek için 42 hastanın Beyin MRG'leri yapıldı ve bunların dördünde (% 7,3) patoloji saptandı. Ancak bu hastalarımızın sadece ikisinde nörolojik muayenede tespit edilebilen nörolojik tutulum bulgusu vardı diğer iki hastanın nörolojik muayeneleri normaldi ve Beyin MRG'lerinde saptanan lezyonlar rastlantısal olarak bulundu. Behçet hastalığında nörolojik tutulumun hastaların % 2,2 ile 50'sinde bulunduğu ve en sık piramidal ve serebellar tutulum bulgularının görüldüğü bildirilmektedir. Meningeal irritasyon ve artmış kafa içi basınç semptomları da görülebilir.^{4,35,36,43,62} Al-Araji ve ark. Behçet hastalığındaki nörolojik tutulum prevalansı ve nörolojik tutulumun paterni ile ilgili yaptıkları prospektif bir çalışmada 140 Behçet hastasının 20'sinde (% 14,3) nörolojik tutulum saptamışlardır ve İstanbul'da 1989 yılında yapılan çalışma ve kendi çalışmalarına benzer prospektif çalışmalarda bulunan % 5,3 sıklığına göre kendi çalışmalarındaki sıklığın yüksek olduğunu belirtmişlerdir.^{43,45}

Tursen ve ark. çalışmasında 2313 Behçet hastasında (E / K : 1.03) erkeklerde % 3,3 kadınlarda ise % 1,3 sıklığında nörolojik tutulum tespit etmişler.⁴⁰ Housman ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada 105 Behçet hastasının 27'sinde nörolojik tutulum saptamışlardır. Bu hastaların 19'unda (% 70,3) meningoparankimal santral sinir sistemi tutulumu, yedi

hastada (% 25,9) serebral büyük damarlarda tutulum ve bir hastada hem meningoparankimal hemde serebral büyük damarlarda tutulum tespit etmişler ve çalışmalarında bu sonuçların Behçet hastalığının nörolojik tutulumunun sıklığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. ⁴⁴ Bingöl ve ark. çalışmasında nörolojik tutulum sıklığı % 22,4 olarak bildirilmiştir ancak bu çalışmada nörolojik tutulumun nasıl belirlendiği ve lezyonların Behçet hastalığıyla uyumlu olup olmadığı konusunda bilgi verilmemiştir.³⁹ Biz çalışmamızda nörolojik tutulumun sıklığını belirlemek için hastaların sadece nörolojik muayenelerini ve Beyin MRG'larını yaptık. Nörolojik tutulumun daha iyi belirlenebilmesi bakımından hastalarda daha ayrıntılı laboratuvar (Beyin omurilik sıvısının incelenmesi gibi) ve görüntüleme (manyetik rezonans venografi gibi) yöntemlerinin kullanılması ve daha çok sayıda hastada araştırılması gerektiği kanısını taşımaktayız.

Biz, çalışmamızda Behçet hastalığının daha iyi tanınması ve anlaşılması bakımından hastalarımızdaki Behçet hastalığına ait birinci ve ikinci semptomlarını da sorguladık bu sorgulama sonucunda hastaların 45'inde (% 81,8) ilk bulgu oral ülserdi. İkinci bulgu ise 35 hastada (% 63,6) genital ülserdi. Bu bulgular ışığında hastalığın daha çok oral ülserle başladığı bilgisini yinelemekteyiz. Ancak asıl sorun ilk bulgusu oral ülser olmayan yaklaşık % 20 hastada semptomun ortaya çıktığı zamanda hastaya Behçet hastalığı tanısının konulamayacak olmasıdır. Bu nedenden dolayı Uluslararası Behçet komitesinin Behçet hastalığı tanı kriterlerinin yeniden gözden geçirilip düzenlenmesi gerektiği kanısındayız.

Behçet hastalığıyla HLA-B5 arasındaki ilişki iyi bilinmektedir ancak HLA-B5 prevalansının Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da daha yüksek olduğu bildirilmektedir bu yüzden çalışmalarda HLA-B5 prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmektedir. Biz, çalışmamızdaki hastalarda HLA-B5 sıklığını % 47,3 olarak saptadık. Çalışmamızda kontrol grubu olmadığından elde edilen bu sonucun Behçet hastalığıyla ne kadar ilişkili olduğu konusunda bir sonuç belirtememekteyiz. Bingöl ve ark. çalışmasında HLA-B5 sıklığı % 53,7 olarak belirtilmiştir.³⁹ Bu sıklık, bizim çalışmamızdaki hastaların HLA-B5 sıklığına yakın bir sonuç olarak görülmektedir.

Son zamanlarda HLA-B5101 allelinin, Behçet olgularının % 72'sinde olumlu olduğu ve özellikle erkek hastalarda, üveit gelişmesi gibi daha ciddi klinik bulgulara yakınlığı gösterilmiştir. Klinik tablosu ağır olgularda; bir başka deyişle vasküler tutuluş gösterenlerde, trombozlu ve üveitli olgularda, HLA-B51 pozitifliği daha sıktır.^{4,5,11} Ama, bu antijenin tromboflebitli olgularda daha düşük, genital ülserlilerde daha sık pozitif olduğunu belirtenler de vardır. Her şeye karşın, HLA-B51 pozitif bir Behçet olmak, daha ağır bir hastalığa sahip olma anlamını taşıdığı belirtilmektedir.⁴ Ancak önceki birkaç çalışmada HLA-B5 ile göz

tutulumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösterenlerde vardır.^{47,48,49} Gül ve ark. 148 Behçet hastasında bu ilişkiyi araştırmışlardır ve HLA-B5 pozitif hastalarda genital ülserasyon, cilt bulguları, paterji testi pozitifliği ve göz tutulumu sıklığını HLA-B5 negatif hastalara göre daha yüksek bulmuşlardır ancak hastalığın seyrinin şiddetiyle HLA-B5 arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Ancak lojistik regresyon analizinde Behçet hastalığı olan erkek hastalarda hastalık şiddetinin artmış riskini ortaya koymuşlardır.⁴⁶ Kaya ve ark. klas 1 HLA antijenleri ve Behçet hastalığının klinik bulguları arasındaki ilişkiyle ilgili yaptıkları bir çalışmaya 85 Behçet hastasını dahil etmişlerdir ve hastalarda HLA-B51 varlığı ile HLA-B35 yokluğunu venöz tromboz için bir risk faktörü olarak belirlemişlerdir ayrıca oküler tutulumu olan hastalarda artmış HLA-A29 sıklığından da söz etmişlerdir.⁵⁰

Biz bu çalışmamızda hastaları HLA-B5 pozitif olanlar (Grup 1) ve HLA-B5 negatif olanlar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayırdık. Her iki grubu, değerlendirme sırasındaki yaş, tanı yaşı, ilk bulgu yaşı ve laboratuvar parametreleriyle karşılaştırdık. Grup 1'de hemoglobin düzeyi, hematokrit düzeyi istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. Yine Grup 1'de ilk bulgu yaşı daha yüksekti ancak fark istatistiki olarak anlamlı değildi. Gruplar arasında değerlendirme sırasındaki yaş, tanı yaşı ve diğer laboratuvar parametreleri yönünden anlamlı fark saptanmadı.

Gruplar ile aile öyküsü varlığı veya yokluğu, artrit sıklığı, göz tutulumu sıklığı, vasküler tutulum sıklığı, cilt lezyonları sıklığı, oral ve genital ülser sıklığı ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki belirleyemedik. Sadece Grup 1'de Paterji testi pozitifliği ile ilgili anlamlı ilişki bulundu.

Biz çalışmamızda sadece HLA-B5'e baktık. Bulduğumuz bu sonuçların daha iyi karşılaştırılabilmesi için HLA-B5'in alt gruplarına bakılmasına ve daha fazla sayıda hastayla daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Yine son zamanlarda Behçet hastalığında serum Prolaktin ve β_2 mikroglobülin düzeyleriyle ilgili bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Biz çalışmamızda hem serum Prolaktin hemde β_2 mikroglobülin düzeylerini hastalarımızda normal sınırlar içinde olduğunu belirledik. Ancak bu sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırmadık. Houman ve ark yaptığı çalışmada 28 Behçet hastasıyla, 23 kişiden oluşan kontrol grubunu serum Prolaktin düzeyleri yönünden karşılaştırmışlar ve ortalama serum Prolaktin düzeyini Behçet hastalarında normalden yüksek olarak saptamışlar ve sonuç olarak bu az sayıdaki Behçet hastasında bulunan hiperprolaktineminin anlamlı olup olmadığını açıklayamamışlardır ancak serum prolaktin düzeyinin hastalık belirtileri ve aktivasyonu ile korelasyon göstermediğini belirtmişlerdir.⁵¹ Apaydın ve ark. ise 37 Behçet hastası ve 17 sağlıklı kontrolle yaptıkları

çalışmada gruplar arasında anlamlı fark bulmamışlardır ve hatta zıt olarak prolaktin düzeyinin hastalığın aktivasyonu sırasında remisyonunda olduğu zamandan daha düşük bulmuşlardır.⁵² Keser ve ark. serum prolaktin düzeylerini klinik olarak aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında anlamlı olarak yüksek bulmamışlardır.⁵³

Aygündüz ve ark. çalışmasında 43 Behçet hastası ve 27 sağlıklı kontrol arasında serum β_2 mikroglobülin düzeyi yönünden istatistiki olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır ve serum β_2 mikroglobülin düzeyinin Behçet hastalığının aktivasyonunda çok diskriminatif bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir.⁵⁴ Karakuzu ve ark. çalışmasında aktif hastalığı olan 40 Behçet hastası ve 40 sağlıklı kontrol arasında serum E-selektin ve serum β_2 mikroglobülin düzeylerini karşılaştırmışlardır ve sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında her ikisinin konsantrasyonunun Behçet hastalarında yükselmiş olduğunu ve bu yüksekliğin istatistiki olarak anlamlı olduğunu ve bu parametrelerin Behçet hastalığında aktivite belirteci olarak kullanılabilmesi için daha çok ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.⁵⁵

6. SONUÇ

Behçet hastalığı kronik alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreden , çok değişik tip, çap ve lokalizasyonda damarları tutabilen, sıklıkla mukokütanöz ve göz tutulumu gösteren, ancak bugüne kadar tipik bir histopatolojik özelliği tanımlanamayan, özgün coğrafik dağılımlı ve nedeni bilinmeyen bir sistemik vaskülit olarak tanımlanmaktadır. Ancak hastalık sıklıkla cilt, göz ve lökomotor sistemi tutmasının yanı sıra nörolojik sistem, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, ürogenital sistem gibi neredeyse vücudun tüm sistemlerinde daha az sıklıkta olsa da tutulum gösterebilmektedir.

Biz bu çalışmamızda ilimizdeki Behçet hastalarının klinik özelliklerini ve laboratuvar değerlerini, hastalardaki HLA-B5 sıklığını ve bunun klinik ve laboratuvar parametreleriyle olan ilişkisini araştırdık

Bulduğumuz sonuçları şu şekilde özetleyebiliriz :

1. Hastalık daha çok genç erişkin yaşlarda başlamakta ve her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülmektedir.
2. Hastalarda belirgin bir pozitif aile öyküsüne rastlanmaz.
3. Genellikle hastalığın ilk bulgusu oral ülserdir bunu takiben ikinci bulgu olarak genital ülser görülmektedir.
4. Hastalığın ilk semptomunun başladığı yaş ve tanı yaşı arasında geçen süre yaklaşık beş yıldır.
5. Behçet hastalığında Paterji testi pozitifliği beklendiği kadar sık değildir.
6. Sakroiliit, Behçet hastalığında sık gözlenen bir bulgu değildir.
7. Nörolojik tutulumu Behçet hastalığında sık olarak rastlanmaz.
8. Artrit, Behçet hastalığında sık görülebilen klinik bir bulgudur ve artritin özelliği daha çok diz tutulumunun ön planda olduğu mono ve oligoartrit şeklindedir. Simetrik artrit sık olarak gözlenmez.
9. Artralji, Behçet hastalığında sık karşılaşılan subjektif bir yakınmadır.
10. Behçet hastalığında vasküler tutulum en önemli bulgulardan biridir ancak sıklığı diğer klinik bulgular kadar değildir ve vasküler tutulum içinde en fazla derin ven trombozu ve yüzeysel tromboflebit gözlenir.
11. Göz tutulumu, Behçet hastalığında beklendiği kadar sık değildir.
12. Behçet hastalığındaki görülen cilt bulgularından en fazla papülopüstüller (follikülit veya akne benzeri) lezyonlara rastlanır.

13. Behçet hastalığının tanısının konulmasında özel bir laboratuvar yöntemi ve hastalık aktivitesini belirleyen özel bir test yoktur. Tanı klinik bulgulara göre konur.
14. Behçet hastalarında serum prolaktin ve β_2 mikroglobülin seviyeleri normal sınırlardadır ve hastalık aktivitesiyle ilişkileri yoktur.
15. Behçet hastalığında HLA-B5 pozitifliği ile paterji testi pozitifliği, hemoglobin ve hematokrit seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki vardır ancak bunun klinik önemi bilinmemektedir. Diğer laboratuvar parametreleri ve klinik özelliklerle (vasküler tutulum, nörolojik tutulum, artrit, oral ülser, genital ülser) HLA-B5 pozitifliği arasında bir ilişki yoktur.
16. Yaş, tanı yaşı, ilk bulgu yaşı ve cinsiyetle HLA-B5 pozitifliği arasında da bir ilişki yoktur.

7. ÖZET

Behçet hastalığı ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkeleri, Ortadoğu ve Japonya'da daha sık olarak görülen genetik ve çevresel faktörlerin hastalıkta etkili olduğu multisistemik bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı ilimizdeki Behçet hastalarında HLA-B5 sıklığını saptamak ve hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerini ortaya koymaktır.

Bu çalışma Ekim 2003 – Haziran 2004 tarihleri arasında yürütülmüştür ve çalışmaya Uluslararası Behçet Komitesinin belirlediği Behçet Hastalığı Tanı kriterlerine uyan 55 Behçet hastası alınmıştır. Tüm hastaların ayrıntılı tıbbi öyküleri, muayeneleri ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

Hastaların 35'i kadın ve 20'si erkekti ; ortalama yaş $40,53 \pm 9,60$ (21-61) idi. Klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme sonucunda ; hastalığın ortalama tanı yaşı $32,9 \pm 8,72$ ve hastalığa ait ilk semptomun ortalama görülme yaşı $28,27 \pm 9,50$ ve hastalardaki ilk semptom 45 hastada oral ülserdi. Aile öyküsü 12 hastada vardı. Hastaların 26'sında HLA-B5 pozitif olarak bulundu. Artriti olan 19 hastanın 17'sinde diz tutulumunun ön planda olduğu mono ve oligoartrite rastlandı. İki hastada poliartrit mevcuttu. Tüm artritli hastaların yedisinde artrit simetrik özellikteydi. Paterji testi pozitifliği 12 hastada görüldü. Sakroiliit beş hastada tespit edildi. Vasküler tutulum, venöz tutulum şeklindeydi ve dokuz hastada görüldü. Kırkiki hastanın dördünde nörolojik tutulum belirlendi. Göz tutulumu 10 hastada mevcuttu.

Elde edilen bu sonuçlar arasında, HLA-B5 pozitifliği paterji pozitifliğiyle ilişkili olarak bulundu diğer klinik bulgularla HLA-B5 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçların daha iyi değerlendirilebilmesi için daha fazla sayıda hastayla daha uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. **Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V.** Behçet's Syndrome. Rheumatology Second Edition. Ed's. Klippel J.H, Dieppe P.A. Volume two. 7.26.1-7.26.6
2. **Daniel L. Kastner.** Behçet's Disease In; Arthritis and Allied Conditions a Textbook of Rheumatology. Ed. William J. Kopman. 13th Edition Volume One. Williams and Wilkins a Waverly Company 1997. Pg. 1291-97.
3. **Jayashri V. Ghate and Joseph L. Jorizzo.** Behçet's Disease. Kelley's Textbook of Rheumatology Sixth Edition. Volume II. Ed's. Shaun Ruddy, Edward D. Haris, Jr. Clement B. Sledge. Chapter 82. Page 1205-10.
4. **Doğanavşargil E, Keser G.** Behçet Hastalığı. Klinik Romatoloji. Editörler Doğanavşargil E, Gümüşiş G. Ege Romatoloji. İstanbul, Deniz Matbaası 1999. Sayfa 423-39.
5. **O'Duffy JD.** Vasculitis in Behcet's Disease. Rheum Dis Clin North Am, 1990;16: 423-31.
6. **Direskeneli H.** Behçet's Disease : infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis 2001;60:996-1002.
7. **Lie JT.** Vasculer involvement in Behcet's Disease : arterial and venous and vessels of all sizes. Journal of Rheumatology 1992;19:341-43.
8. **Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V.** Behçet's syndrome. Ed's Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford Textbook of Rheumatology. 2nd ed Oxford University Pres, Oxford, 1998:1394-1402.
9. **Özdoğan H.** Behçet's Syndrome in children. Rheumatology in Europa 1994;23 (suppl.12):34
10. **Kontogiannis V, Powell RJ.** Behcet's Disease. Postgrad Med J 2000;76:629-37.
11. **Helm TN, Camisa C, Allen C, Lowder C.** Clinical features of Behcet's Disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;72:30-34.
12. **Studd M, Mc Cance D, Lehner T.** Detection of HSV-I DNA in patients with Behcet's Syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. J Med Microbiol 1991;34:39-43.
13. **Elgin R, Lehner T, Suback-Sharpe J.** Detection of RNA complementary herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's Syndrome and recurrent oral ulceration. Lancet 1982;ii: 1356-60.

14. **Bonass W, Bird-Stewart J, Chamberlain MA.** Molecular studies in Behcet's syndrome. Ed's. Lehner T, Barnes CG. Recent advances in Behcet's disease. London : Royal Society of Medical Services 1986:371.
15. **Nishiura K, Kotake S, Ichiisi A, et al.** Familial occurrence of Behcet's disease. J Ophthalmol 1996;40:255-59.
16. **Gür A, Karakoç M.** Behçet Hastalığı. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. Editör Göksoy T. Yüce reklam/yayım/dağıtım a.ş. Sf. 722- 35.
17. **Tugal-Tutkun İ, Urgancıoğlu M.** Childhood-onset Uveitis in Behçet Disease : A Descriptive Study of 36 Cases. American Journal of Ophthalmology. Vol.136, No. 6. Pg. 1114-19.
18. **Lehner T.** The role of heat shock protein, microbial and auto-immune agents in the aetiology of Behçet's disease. Int Rev Immunol 1997;14:21-32.
19. **Lee ES, Lee S, Bang D, Sohn S.** Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behçet's disease. In: M Hazma, ed. Proceeding of the 7th International Conference on Behçet's Disease. Tunis, Tunisia: Pub Adhona, 1997; 71-4.
20. **Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri S, et al:** Clinical features of Behçet's disease in children: an International collaborative study of 86 cases. J Pediatr 1998;132: 721-5.
21. **Stanford M, Kasp E, Whiston R, et al.** Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. Clin Exp Immunol 1994;97:226-31.
22. **Fortune F, Walker J, Lehner T.** The expression of T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA bound T-cells in Behçet's Syndrome. Clin Exp Immunol 1990;82:326-32.
23. **Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al.** A controlled trial of azathioprine in Behçet's Syndrome. N Engl J Med. 1990;332:281-85.
24. **Hirohota S, Suda H, Hashimoto T.** Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. J Neurol Sci 1998; 159:181-85.
25. **Jorizzo J, White W, Wise C, et al.** Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's syndrome. J Am Acad dermatol 1991;24: 973-78.

26. **Kaneko F, Oyama N, Nishibu A.** Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J.* 1997;38:444-54.
27. **Calgüneri M, Ertenli İ, Kiraz S, et al.** Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *J Dermatol* 1996; 192:125-28.
28. **Falk K, Rotzschke O, Takiguchi M, Gnau V, Stevanovic S, Jung G, et al.** Peptide motifs of HLA-B51, -B52, and -B78 molecules and implications for Behçet's disease. *Int Immunol* 1995;7:223-28.
29. **Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gul A et al.** Prevalence of Behçet's disease in İstanbul, Turkey. *Int J Dermatol.* 2003 Oct; 42(10):803-6.
30. **Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA. et al.** Behçet's disease : evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology* 1999;38:728-33.
31. **Hamuryudan V, Fresko İ, Direskeneli H, Tenant MJ, Yurdakul S, Akoğlu T, Yazıcı H.** Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome. *Rheumatology* 1999;38:734-36.
32. **Bhakta BB, Hamuryudan V, Brennan P, Chamberlain MA, Barnes CG, Silman AJ.** Assessment of disease activity in Behçet's disease. In: Wechsler B, Godeau P, eds. Amsterdam: Elsevier Science, 1993:235-40.
33. **Davatchi F, Akbaran M, Shahram F et al.** Iran Behçet's disease dynamic activity index. *Hung Rheumatol* 1991;32 (suppl.) : FP10-100, 134 (Abstract of the XIIth European Congress of Rheumatology).
34. **Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H et al.** Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-89.
35. **Hirohata S, Kikuchi H.** Behçet's Disease (Review). *Arthritis Res Ther* 2003, 5:139-146.
36. **Barnes CG and Yazıcı H.** Behçet's syndrome (Editorials). *Rheumatology* 1999;38:1171-1176.
37. **Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A.** The Behçet's Disease Activity Index. *Rheumatology* 2004;43:73-78.
38. **Fresko I, Soy M, Hamuryudan V et al.** Genetic anticipation in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998;57:45-48.

39. **Bingöl Ü, Altan L, Kalaycı Z ve ark.** Behçet hastalığında artrit gelişimini etkileyen faktörlerin incelenmesi. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2001;47 (5): 19-21.
40. **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(5):346-51.
41. **Maghraoui AE, Tabache F, Bezza A et al.** A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. Clin Rheumatol. 2001;20(3):189-91.
42. **Chamberlain MA, Robertson RJ.** A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. Br J Rheumatol. 1993;32:693-98.
43. **Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z.** Prevalance and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:608-613.
44. **Houman MH, Hamzaoui-B'Chir S, Ben Ghorbel I et al.** Neurologic manifestations of Behçet's disease : analysis of a series of 27 patients. Rev Med Interne. 2002;23:592-606.
45. **Serdaroğlu P, Yazıcı H, Özdemir C et al.** Neurological involvement in Behçet syndrome – a prospective study. Arch Neurol 1989;46:265-69.
46. **Gül A, Uyar FA, Inanc M et al.** Lack of association of HLA-B51 with a severe disease course in Behçet's disease. Rheumatology 2001;40:668-72.
47. **Muftuoglu AU, Yazıcı H, Yurdakul S et al.** Behçet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. Tissue Antigens 1981;17:226-30.
48. **Soylu M, Ersöz R, Erken E.** The association between HLA-B5 and ocular involvement in Behçet's disease in southern Turkey. Acta Ophthalmol 1992;70:786-89.
49. **Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y et al.** Prognostic factors of vision in patients with Behçet's disease. Ophthalmology 1995;102:317-21.
50. **Kaya TI, Dur H, Tursen U, Gurler A.** Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. Clin Exp Dermatol 2002;27:498-501.
51. **Houman H, Ben Ghorbel I, Lamoum M et al.** Prolactin levels in Behçet's disease: no correlation with disease manifestations and activity. Ann Med Interne (Paris). 2001;152(3):209-11.
52. **Apaydin KC, Duranoğlu Y, Ozgurel Y, Saka O.** Serum prolactin levels in Behçet's disease. Jpn J Ophthalmol. 2000;44(4):442-45.

53. Keser G, Oksel F, Ozgen G *et al.* Serum prolactin levels in Behcet's syndrome. Clin Rheumatol. 1999;18(4):351-52.
54. Aygunduz M, Bavbek N, Ozturk M *et al.* Serum beta 2-microglobulin reflects disease activity in Behcet's disease. Rheumatol Int. 2002;22:5-8.
55. Karakuzu A, Aktas A, Akcay F. Serum E-selectin and beta 2-microglobulin levels in Behcet's disease. J Int Med Res. 2002;30:85-8.
56. Mizuki N, Yabuki K, Ota M *et al.* Analysis of microsatellite polymorphism around the HLA-B locus in Iranian patients with Behcet's disease. Tissue Antigens 2002;60:396-99.
57. Park SH, Park KS, Seo YI *et al.* Association of MICA polymorphism with HLA-B51 and disease severity in Korean patients with Behcet's disease. J Korean Med Sci. 2002;17:366-70.
58. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y *et al.* Sequencing-based typing of HLA-B51 alleles and the significant association of HLA-B5101 and -B5108 with Behcet's disease in Greek patients. Tissue Antigens 2002;59:118-21.
59. Cohen R, Metzger S, Nahir M, Chajek-Shaul T. Association of MIC-A gene and HLA-B51 with Behcet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. Ann Rheum Dis. 2002;61:157-60.
60. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y *et al.* HLA-B51 allele analysis by the PCR-SBI method and a strong association of HLA-B5101 with Japanese patients with Behcet's disease. Tissue Antigens 2001;58:181-84.
61. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S *et al.* Immunology and functional genomics of Behcet's disease. Cell Mol Life Sci. 2003;60:1903-22.
62. Vilela P, Duarte J, Goulao A. Behcet's disease. Assessment with magnetic resonance of involvement of the central nervous system. Acta Med Port. 2001;14:113-16.
63. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi. 1997;2:sayfa 62-65.
64. Özoran K. Vaskülitler- Behçet Hastalığı. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Editörler Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. Cilt 2. Güneş Kitabevi. 2000, Ankara. Sayfa 1742-46.
65. Tsutsui K, Hasegawa M, Takata M, Takehara K. Behçet's disease. J Rheumatology 1998;25:326-28.
66. Akoğlu T. Behçet hastalığı patogenezi. Aktüel Tıp Dergisi. 1997;2:80-86.
67. Fresko İ. Behçet hastalığı ve genetik. Aktüel Tıp Dergisi. 1997;2:68-69.

68. Emmi L, Salvati G, Brugnolo F, Morchione T. Immunopathological aspects of Behcet's disease (editorial). Clin Exp Rheumatol 1995;13:687-91.
69. Dilşen N. Behçet hastalığında tanı, gidiş, prognoz. Aktüel Tıp Dergisi. 1997;2:108-111

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ