



**T. C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞININ TIRNAK KIVRIM KAPİLLER SİSTEMİNİN  
VİDEODERMATOSKOP İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yasemin AKMAN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK**

**KAHRAMANMARAŞ-2014**



**T. C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞININ TIRNAK KIVRIM KAPİLLER SİSTEMİNİN**  
**VİDEODERMATOSKOP İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yasemin AKMAN**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK**

**KAHRAMANMARAŞ-2014**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bize aktaran, hiçbir zaman ilgi ve desteğini esirgemeyen, çalışmalarına yol gösteren, tezimin her aşamasında birlikte çalışma olanağı bulduğum danışmanım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK'e; eğitimime ve tez çalışmama katkıda bulunan Sayın Yard. Doç. Dr. M. Kamil MÜLAYİM ve Sayın Yard. Doç. Dr. Kemal ÖZYURT'a; eğitimime katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Sezai ŞAŞMAZ'a; tez çalışmama katkıda bulunan Sayın Yard. Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN'e; rotasyon yaptığım bölümlerdeki sayın hocalarıma; beraber çalıştığım Dr. Tuğba KARAKAŞ, Rahime İNCİ, M. Müjde ÖZDEMİR, diğer hekim arkadaşlarım ve hastane personeline; daima yanımda olan sevgili eşim Oğuz ve biricik kızım Ada'ya; sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**BEHÇET HASTALIĞININ TIRNAK KIVRIM KAPİLLER SİSTEMİNİN  
VİDEODERMATOSKOP İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Yasemin AKMAN**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Nisan-2014**

**ÖZET**

Behçet hastalığı ataklarla birlikte kronik bir seyir gösteren, birçok organı etkileyebilen, sistemik bir vaskülitir. Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi mikrosirkulasyonu değerlendirmeye yarayan, non-invazif tanısal bir tekniktir. Günümüzde romatolojik hastalıkların mikrovasküler tutulumlarını belirlemek amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Klasik kapilleroskopik yöntemlere alternatif olarak kullanılan dermatoskopik inceleme tırnak kıvrımı kapiller sistemini değerlendirmede hızlı, non-invazif ve etkili bir tanısal araç olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmadaki amaç; Behçet hastalarının tırnak kıvrımı kapiller bulgularını, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmak, ve Behçet hastalarının aktif ve inaktif hastalık grubununun tırnak kıvrımı kapiller bulgularını karşılaştırmaktır. Çalışmaya 44 Behçet hastası ve 44 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri ve hastaların hastalıkla ilgili bilgileri içeren form düzenlendi. Behçet hastaları, Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu ile aktif ve inaktif hastalık grubu olarak sınıflandırıldı. Sonrasında katılımcıların her iki el tırnak kıvrımı kapillerleri videodermatoskopla değerlendirildi. Çalışmamızda Behçet hastalarında kapiller dilatasyon, mikrohemoraji, kapiller kayıp gibi anormal kapilleroskopik bulgular saptandı. Behçet hastalarında kapiller dilatasyon ve mikrohemoraji bulguları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Yine sistemik bulguları olan Behçet hastalarının anormal kapilleroskopik değişiklikleri sistemik bulguları olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Mikrovasküler tutulumun göstergesi olarak tırnak kıvrımı kapilleroskopik değişiklikleri incelediğimiz bu çalışmada; non-invazif, ucuz ve kolay olan tırnak kıvrımı kapilleroskopisinin, BH takibinde ve muhtemel sistemik tutulumu belirlemede yol gösterici bir yöntem olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Sözcükler:** Behçet hastalığı, kapilleroskopi, videodermatoskop

**Sayfa Adedi:** 45

**Danışman:** Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK

**EVALUATION OF NAILFOLD CAPILLARY SYSTEM WITH  
VIDEODERMATOSCOPE IN BEHÇET'S DISEASE**

**(Specialization Thesis)**

**MD. Yasemin AKMAN**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY**

**FACULTY OF MEDICINE**

**April-2014**

**ABSTRACT**

Behçet's disease, which has a chronic course with attacks and can affect multiple organs, is a systemic vasculitis. Nailfold capillaroscopy is a non-invasive diagnostic method that facilitates the evaluation of microcirculation. Recently, it is frequently used to detect microvascular involvements of rheumatologic diseases. Dermatoscopic examination, which is used as an alternative to classical capillaroscopic methods, is a rapid, non-invasive, and effective tool for the evaluation of nailfold capillary system. The aim of the present study was to compare nailfold capillary findings of patients with Behçet's disease and healthy controls and also to compare nailfold capillary findings of patients with Behçet's disease in the active and inactive stages. The study included 44 patients with Behçet's disease and 44 healthy controls. A form including sociodemographic characteristics of the patients and healthy controls as well as clinical features of the patients regarding Behçet's disease was prepared. The patients were classified into active and inactive disease groups according to the Behçet's Disease Current Activity Form. Nailfold capillaries of the fingers of both hands were examined by videodermatoscope in all study participants. Abnormal capillaroscopic findings including capillary dilatation, microhemorrhage, and capillary loss were determined in the patients with Behçet's disease. Capillary dilatation and microhemorrhage were significantly higher in the patients with Behçet's disease than in the healthy controls ( $p<0.05$ ). Abnormal capillaroscopic changes were significantly higher in Behçet's disease patients with systemic signs than in those without systemic signs ( $p<0.05$ ). According to the present study investigating nailfold capillaroscopic changes as an indicator of microvascular involvement, nailfold capillaroscopy, a non-invasive, cost-effective, and easily applicable method, was considered to follow up Behçet's disease and as a guide for determining of potential systemic involvement.

**Key words:** Behçet's disease, capillaroscopy, videodermatoscope

**Page number:** 45

**Advisor:** Associate Prof. MD. Perihan ÖZTÜRK

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Behçet Hastalığı.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Etyopatogenez.....	3
2.1.5. Klinik belirtiler.....	6
2.1.6. Çocukluk çağı Behçet hastalığı.....	11
2.1.7. Gebelikte Behçet hastalığının seyri.....	11
2.1.8. Laboratuvar bulguları.....	12
2.1.9. Tanı.....	12
2.1.10. Klinik aktivite belirteçleri.....	13
2.1.11. Ayırıcı tanı.....	14
2.1.12. Tedavi.....	14
2.1.13. Prognoz.....	16
2.2. Kapilleroskopi.....	16
2.2.1. Tanım.....	16
2.2.2. Tarihçe.....	16
2.2.3. Kapilleroskopi aletleri.....	17
2.2.4. Yöntem.....	17
2.2.5. Kapilleroskopik paternler.....	17
2.2.6. Kullanım alanları.....	18
2.3. Dermatoskopi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Yöntem.....	22

3.2 Gereçler.....	23
3.2.1. Sosyodemografik bilgi formu.....	23
3.2.2. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu.....	23
3.2.3. Kapilleroskopik görüntüleme.....	23
3.2.4. Kapilleroskopik değerlendirme.....	23
3.3. İstatiksel Değerlendirme.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	33
7. KAYNAKLAR.....	34
8. TABLOLAR DİZİNİ.....	45

## KISALTMALAR

BH	: Behçet Hastalığı
HSV	: Herpeks Simpleks Virüs
IŞP	: Isı şok proteinleri
DVT	: Derin ven trombozu
VEGF	: Vasküler endotelyal growth factor
PR	: Primer Reynaud
SR	: Sekonder Reynaud
SLE	: Sistemik lupus eritematosus



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH); ilk dönemlerde yineleyen oral, genital aftöz ülserasyon ve üveit ile karakterize üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır. Daha sonrasında birçok organı etkilediği beirtilmiş ve bugün için ise kronik alevlenme ve iyilik dönemleri ile seyreden, farklı tipte, çapta ve yerleşimde damar tutulumları gösteren bir vaskülit olarak kabul edilmektedir (1).

Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi, in vivo ortamda mikrosirkulasyonu değerlendirmeye yarayan en iyi tanısal non-invazif tekniktir. Günümüzde romatolojik hastalıkların mikrovasküler tutulumlarını belirlemek amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Aynı zamanda arteryel hipertansiyon, diabetes mellitus, akromegali, hipertrioidi, kardiak sendrom, primer bilier siroz, psöriasis gibi ekstra-romatolojik hastalılarda kullanımı ile ilgili çalışmalar vardır (2).

Dermatoskopi, deri yüzeyindeki morfolojik özellikleri in vivo ortamda büyüterek gözlenmesini sağlayan hızlı ve non-invazif bir tekniktir. Pigmente deri lezyonları, parazitolar, saç kaybı gibi birçok durumda kullanılmaktadır.(3). Aynı zamanda dermatoskopi tırnak kıvrımı kapiller sistemini değerlendirmede hızlı ve etkili bir tanısal araç olarak kullanılmaktadır.(4).

Bu çalışmadaki amacımız; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Romatoloji polikliniğine başvuran Behçet hastalarının tırnak kıvrımı kapiller bulgularını, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmak, ve Behçet hastalarının aktif ve inaktif hastalık grubununun tırnak kıvrımı kapiller bulgularını karşılaştırıp konuyla ilgili yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalara katkı sağlayabilmektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Behçet Hastalığı**

#### **2.1.1. Tanım**

Behçet hastalığı temel patolojisi vaskülit olan, birçok organı etkileyebilen, uzun süreli, ataklarla seyreden sistemik bir hastalıktır (5). Oral aft temel bulgusu olmakla beraber ek olarak genital ülserasyon, göz tutulumu, deri lezyonları ve paterji testi pozitifliğinden en az ikisinin bulunması BH tanısı için gereklidir (6).

#### **2.1.2. Tarihçe**

Behçet hastalığı ile ilgili bilgiler Hipokrates'e kadar uzanmakta olup, 1908 yılında Blöthe ve 1931 yılında da Benedict Adamantiades tarafından tariflenmeye çalışılmıştır. Ancak hastalığın tam olarak ilk kez tanımlanması 1937 yılında dermatolog Dr. Hulusi Behçet tarafından yapılmış olup, "Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi" ile "Dermatologische Wochenschrift" dergilerinde yayınlanmıştır. 1947 yılında Cenevre'de yapılan Uluslararası Tıp Kongresi'nde "Behçet Hastalığı" olarak kabul edilmiştir. Dr. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlamasından sonraki dönemlerde konuyla ilgili çalışmalar yapan araştırmacıların da katkılarıyla "Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu" oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir (7).

#### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Uzak doğu, Orta Asya ve Akdeniz ülkelerinde sık görülen BH, dağılımından dolayı "İpek Yolu Hastalığı" olarak da adlandırılmaktadır (8). Türkiye'deki ilk alan çalışması İstanbul çevresinde yapılmış olup, BH prevalansı 10000'de 8 olarak bulunmuştur (9). Yine ülkemizde farklı bir bölgede yapılan başka bir çalışmada da BH prevalansı 10000'de 37 olarak bulunmuştur (10). Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında Türkiye en yüksek prevalansa sahiptir. BH sıklığı Japonya'da 2.2/10000, S. Arabistan'da 2/10000, Irak'da 1.7/10000, İran'da 1.67/10000, Çin'de 1.4/10000 oranlarında bildirilmektedir (11,12).

Genç erişkinlerde sık görülen bu hastalığın başlama yaşı ortalama 20-30 yaşları arasındadır (13). Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda Juvenil BH'nin başlama yaşı ise ortalama 7 yaş civarındadır (14). Çalışmaların çoğunda erkeklerin kadınlardan daha sık etkilendiklerini bildirilse de çalışmalar arasında farklı oranlar bildirilmiştir (15). Ülkemizde yapılan geniş katılımlı bir çalışmada erkek kadın oranı 1.03 olarak bildirilmiştir (16). Hastalık bulgularından göz tutulumu, artrit, tromboflebit ve follikülit erkeklerde sık görülürken, eritema nodozum ise

kadınlarda sık görülmektedir (17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da göz tutulumu, tromboflebit, vasküler tutulum, papülopüstüler lezyonlar, nörolojik ve pulmoner tutulum erkeklerde belirgin olarak sık iken, eritema nodozum ve genital aft belirgin olarak kadınlarda daha sıktır (16).

#### **2.1.4. Etyopatogenez**

Etyolojisi tam olarak anlaşılamayan BH'nin etyopatogenezinde genetik yatkınlık, çevresel etkenler, mikrobiyal faktörler ve immün disregülasyon gibi birçok etken üzerinde durulmaktadır (18). Bununla beraber BH gelişiminde bugün için en çok üzerinde durulan hipotez, mikrobiyal faktörler gibi çevresel bir antijen ve/veya ısı şok proteinleri gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak yatkın kişilerde görülen düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (19).

##### **2.1.4.1. Genetik faktörler**

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda BH'nin bilinen bir kalıtsal geçişi olmayıp belli etnik gruplarda fazla görülmesi ve aynı etnik grupta dahi coğrafi dağılıma bağlı hastalığın prevalansında farklılıklar gözlenmesi, BH'nin genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (20).

Behçet hastalığı ile ilgili en sık bağlantı, HLA-B51 geni ile gösterilmiştir (21). HLA-B51 geni, ipek yolu üzerindeki coğrafyalarda BH için en güçlü risk faktörü olarak gösterilmektedir (22). Fakat HLA-B51'in hastalık patogeneziindeki rolü belli değildir.(21). Gül ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BH ile HLA-B bölgesi arasındaki ilişki gösterilmiş olmakla beraber bu bölgenin hastalığa olan genetik yatkınlıktaki rolünün %12-19 civarında olduğunu hesaplamışlardır (23). HLA-B51 sıklığı toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. HLA-B51, etyopatogenezden sorumlu tek gen olmayıp tam olarak tanımlanmamış gen veya genlerle (özellikle "HLA-Class I" bölgesi) dengesiz bağlantı kurduğu öngörülebilmektedir (24).

MICA alleli, MHC Class I-ilişkili gen A ailesinin bir üyesi olup Hughes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MICA9 ile BH birlikteliği anlamlı bulunmuştur (25). Ayrıca İL-1, İL-8, İL-10, İL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve immün yanıtta rol oynayan endotelial nitrik oksit sentaz, vasküler endotelial büyüme faktörü, nükleer faktör kappa B1, sitotoksik T lenfosit antijeni-4, intersellüler adhezyon molekülü-1 gibi moleküllerin gen polimorfizmleri ile BH arasında ilişki kuran çalışmalar bildirilmiştir (26, 27).

#### 2.1.4.2. İnfeksiyöz etkenler

BH'nin viral bir hastalık olabileceği ilk olarak Dr. Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüş olup viral etyoloji tanımlanmaya çalışılmıştır (28). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda mikroorganizmaların doğrudan BH'ye sebep olmadığı, anormal inflamatuvar yanıtın başlamasında tetikleyici faktör olarak rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.

Birçok virüs üzerinde çalışmalar olsa da veriler, Herpes Simpleks Virüs (HSV) ve Parvovirüs B19 ile BH arasında olası bir ilişkiyi düşündürmektedir. Hastaların serum anti-HSV-1 antikörlerinin konrollere göre yüksek düzeyde saptanması ve dolaşımda HSV-1 ile birlikte immünkomplekslerin saptanması bu ilişkiyi desteklemektedir (29,30). Hastalarda; intestinal ve genital ülserlerinde HSV-DNA tespit edilmiştir (31). Parvovirüs B19'un ise hastaların ülsere olmayan deri lezyonlarında varlığı gösterilmiştir (32).

Behçet hastalığı ile ilişkisi üzerinde en çok çalışılan mikroorganizmalar streptokoklar olup, hastaların oral florasında bazı atipik streptokokların baskın olduğu saptanmıştır. BH'de kutanöz streptokok antijenlerine karşı hipersensitivite tespit edilmiştir (33). Streptokok türlerinden *S. faecalis*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*, *S. sangius* ile BH arasında ilişki kurulmuştur (24). Yine *E.coli* ve stafilokoklardan elde edilen çok düşük konsantrasyonlardaki süperantijenlerin T hücrelerini uyardığı ve IL-6 ile TNF- $\gamma$  salgılattığı bildirilmiştir (34). Çok sayıda bakteri üzerinde çalışma yapılsa da bugün için genel görüş bakteriyel antijenlerin doğrudan BH'ye sebep olmadığı yönündedir (33).

Behçet hastalığı etyopatogenezinde suçlanan ısı şoku proteinleri (IŞP), mikroorganizmalar ve hayvan dokularında mevcut immün reaktif proteinlerdir. BH etyopatogenezinde önemli dört farklı streptokokun, IŞP (65 kd) içerdiği tespit edilmiştir. Streptokokal IŞP (65 kd) ile insan IŞP (60 kd) arasında büyük yapısal benzerlik olup buna bağlı antijenik çapraz reaksiyon vardır. Bu durum başlangıçta Behçet hastalarında IŞP (65 kd)'ye karşı gelişen immün yanıtın zamanla IŞP (60 kd)'ye yönelebileceğini ve otoimmün mekanizmayı başlatarak BH'deki patolojik mekanizmayı başlatabileceği ileri sürülmektedir (35). Behçet hastalarının mukokutanöz ülserler ve eritema nodozum gibi aktif deri lezyonlarındaki epidermal bölgede yoğun olarak IŞP (60 kd)'nin eksprese olduğu tespit edilmiştir (36).

#### 2.1.4.3. İmmünolojik değişiklikler

Son dönemde immün sistem elemanlarıyla ilgili elde edilen veriler ışığı altında, immün sistemin hastalığın etyopatogenezinde önemli bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Behçet hastalarında hem hücresel hem de humoral immün sistemin aktif olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (33). Hastalığın aktif döneminde inflamasyonda önemli roller üstlenen sitokinlerin düzeyi artış göstermektedir. Yapılan araştırmalarda değişik hücrelerden kaynaklanan IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18, TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri de içeren çeşitli sitokinlerin Behçet hastalarında artış gösterdiği gösterilmiştir (37,38).

BH'de tüm lezyonların erken dönemlerinde artmış nötrofil infiltrasyonu saptanmış olup, yapılan çalışmalarda nötrofillerin aktif olduğu ve doku hasarına yol açtığı veya katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Behçet hastalarında spontan olarak IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$ 'nın monositler tarafından aşırı üretilmesi, hastalığın aktivitesi ile direkt olarak ilişkili olduğunu düşündürmekte olup monositlerin hastalıkta aktif görev aldığını göstermektedir (24).

T hücre aktivasyonunun görüldüğü Behçet hastalarında Th1 sitokinleri, Th2 sitokinlerine göre daha önem kazanmaktadır. BH'nin aktif dönemlerinde IL-2 ve IFN- $\gamma$  gibi Th1 tipi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerinde artış görülmektedir (39,40). Yapılan birçok çalışmada CD4+ T hücrelerinde azalma, CD8+ T hücrelerinde artma tespit edilmiştir. Normalde dolaşımda periferik T hücrelerinin %2-5'ini oluşturan  $\gamma\delta$  T hücreleri, Behçet hastalarında artmıştır. Bu hücreler CD25, CD29, CD69 gibi aktivasyon markırlarını eksprese ederken, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  gibi sitokin ve kemokinleri salgıladıkları gözlemlenmiştir (29,30). Th17 tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokin olan IL-17, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden IL-1, IL-6, IL-8, TNF, CXCL1'in üretilme sürecini yönetir. Bu şekilde üretilen bu proinflamatuvar sitokinler, yangının olduğu yere nötrofillerin hızlıca gelmesini sağlamaktadır (41). Yapılan çalışmalarda Th1 polarizasyonunda rol oynayan IL-18'in, BH'de yüksek ve klinik bulgularla korele olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda bronkoalveolar lavaj sıvısında IL-18 mRNA düzeyi ve IFN- $\gamma$  indüksiyonu yüksek saptanmış olup, IL-18'in BH'nin lokal inflamasyonunda rol oynayabileceği bildirilmiştir (42,43).

Genel olarak kompleman düzeyleri normal olan Behçet hastalarında poliklonal olarak immünglobulin düzeylerinde artış tespit edilmiştir. Behçet

hastalarının %44-60'ında IgG, IgM, IgA tipinde immün kompleksler mevcuttur (44).

Behçet hastalığında endotel hücre hasarının ve patolojik aktivasyonunun olduğu tespit edilmiş olup, hastalığın aktif döneminde hastaların lenfositlerinin endotel hücre kültürleriyle etkileşim gösterdiği saptanmıştır (45). BH'nin vaskülit olarak önemli bir özelliği de artmış tromboz eğilimidir. BH hayati tehlikesi olan komplikasyonlara yol açabilen, tıkaçıcı tipte, yaygın bir vaskülitte kendini gösterebilir. Damarsal lezyonlardaki tıkaçıcı karakterin protrombik ve hiperkoagülabilitenin işareti olduğu ileri sürülmektedir. Hastalık süresince immün kökenli inflamasyon sonucunda gelişen endotel hücre aktivasyonu ve/veya hasarı tromboza olan eğilimden sorumlu tutulmaktadır (46,47).

### **2.1.5. Klinik belirtiler**

#### **2.1.5.1. Deri ve mukoza belirtileri**

BH'de en sık görülen deri ve mukoza belirtileri; oral ülserler, genital ülserler, eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, Sweet sendromu benzeri lezyonlar ve paterji testi pozitifliğidir.

a. Oral ülserler: Behçet hastalığında rekürren aftöz ülserler en sık gözlenen belirtidir. Bu belirtiler klinik olarak rekürren aftöz stomatite benzerler. Bazı hastalarda hastalık belirtileri tam olarak gelişmeden 6-8 yıl kadar devam eder. (48-50). Oral ülserler keratinize olmayan oral mukozada sıklıkla dudak, bukkal mukoza, ağız tabanı, yumuşak damak ve dilde yerleşirler (51). Etrafı eritemli halo ile çevrili, yuvarlak veya oval, üstü sarı-beyaz psödomembran ile kaplı yüzeysel ülserlerdir. Oral aftlar görünümüne göre minor, major ve herpetiform olarak üçe ayrılırlar (52):

Minör aftlar: En sık görülen aft türüdür. Genellikle 0,5 cm'den küçük çapta olup, 15 günden daha kısa sürede iyileşirler. Kural olarak non-skatrizandır. (53). Hastalarda oral mukozaya karşı yüksek oranda antikor bulunur. Kadınlarda premenstruel ve menstruel dönemde minör aftlar artmaktadır. Aftların seyri sırasında bölgesel lenfadenopati eşlik edebilir (54).

Major aftlar: Daha seyrek gözlenirler. Major aftlar ağrılı olup çapları 1-3 cm civarındadır ve 15-30 günde iyileşirler. Oral mukozada herhangi bir yere yerleşebilmekle beraber farinks yerleşiminde stenoza yol açarak malnutrisyona sebep olurlar (21).

Herpetiform aftlar: Oldukça seyrek olarak gözlenir. Birkaç ülserin bir araya gelmesi ile herpes benzeri görünüme yol açarlar (21).

Oral ülserlerin dermatopatolojik incelemesinde ise mukozada lenfosit, nötrofil ve histiyositlerden oluşan inflamatuvar hücre inflamasyonu gözlenir. Damar duvarında okluziv değişiklikler bulunur. Lenfositik vaskulit ve lökositoklastik vaskulit bazı olgularda genellikle perivaskuler infiltrasyonun çok yoğun olduğu bölgelerde fokal olarak gözlenebilir.(51, 55).

b. Genital ülserler: Behçet hastalığında genital ülserler %57-93 oranında gözlenirler.(56). Genital ülser oval veya yuvarlak, zemini nekrotik veya sarımsı bir membran ile kaplı çevresi ödemli ülserlerdir. Aynı anda bir veya birden fazla lezyon gözlenir. Yara iyileşmesini geciktiren sekonder bir enfeksiyon olmadığında genellikle 10-30 gün içinde iyileşir (21). Erkeklerde en sık skrotumda nadiren de perianal bölge ve penis lokalizasyonunda yerleşirler. Kadınlarda ise çoğunlukla labium major ve minorde yerleşirler.(57). Genital ülserlerin histolojik bulguları oral ülserlere benzer.(21).

c. Papülopüstüler lezyonlar: Hastaların %50-96'sında gözlenen en sık deri lezyonlarıdır. Akneiform nodül, psödofollikülit şeklinde de tanımlanabilir. Erkeklerde, kadınlara göre daha sık gözlenir. Sıklıkla alt ekstremitelerde yerleşmekle beraber, gövde, yüz ve palmoplantar bölge dahil vücudun diğer lokalizasyonlarında da görülebilir. Dermatolojik görünümüleri eritemli halo ile çevrili papülopüstüller ve eritemli nodoziteler şeklindedir. Lezyonlar eritemli bir papül şeklinde başlayıp 24-48 saat içinde püstül haline gelirler.(51).

Folikülitler histolojik yönden derin süpüratif folikülit özelliktedir. Kıl folikülü etrafında yoğun nötrofil infiltrasyonu vardır. Folikül epiteli ve sebase glandlarda yıkım olabilir. Folikül içinde abse formasyonu gözlenir. Abse drenajından sonra lokalize sellülit, yabancı cisim granülasyon dokusu gözlenebilir. Komedon gelişimi gibi aknede gözlenebilen morfolojik özellikler de tespit edilebilir (58).

d. Eritema nodozum benzeri lezyonlar: BH'de eritema nodozum benzeri lezyonların sıklığı %15-78 olarak saptanmıştır (51). Kadınlarda daha siktir. En sık alt ekstremitelerde lokalize olmakla beraber yüz, kollar ve kalçalarda da yerleşebilir. Lezyonlar klinik olarak ağrılı, mor renkli nodüllerle karakterizedir. Lezyonlar ülserleşmez ve ortalama 2-3 haftada skatris bırakmadan iyileşir.(59). Lezyonların klinik görünümüleri klasik eritema nodozumdaki ayırt edilemeyen bu

lezyonlarda histopatolojik olarak nötrofilik vasküler bir reaksiyon veya vaskülit izlenir (60).

e. Sweet sendromu benzeri lezyonlar: BH'nın klinik bulguları arasında Sweet sendromu benzeri lezyonlar da yer alır. Genellikle yüz ve ekstremitelerde yerleşen ağrılı enflamatuvar nodüller ve plaklar şeklinde presente olurlar (61). Histopatolojik bulgular ise Sweet sendromu ile benzerlik gösterir.(57).

f. Ekstragenital ülserler: Morfolojik görünümleri genital ülserler benzeyip skatris bırakarak iyileşirler. Ekstragenital ülserler özellikle göğüs altı, koltuk altı, ayak parmak araları gibi intertriginöz bölgelerde yerleşir (62).

g. Diğer deri bulguları: BH'de görülen diğer deri bulguları; piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, poliarteritis nodoza benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar, nekrotizan vaskülit, pernio benzeri kutanöz lezyonlar ve akral purpurik papülonodüler lezyonlardır (57).

h. Paterji reaksiyonu: Paterji testi olarak da adlandırılan deri aşırı duyarlılığı ve bunu gösteren iğne reaksiyonu, Behçet hastalarının tanınmasında önemli bir özellik olarak görülmektedir. Bu reaksiyon Türk ve Japon hastaların %60-70'inde olumlu görülmektedir. Steril bir iğnenin 5 mm derinlikte batırılmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon yerinde tüberkülin reaksiyonuna benzer bir eritem, bazen de püstül gelişmesi paterji testinin pozitif olduğunu gösterir. Deri aşırı duyarlılığının bir belirtisi olan bu testin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber artmış nötrofil kemotaksisinin sonucunda geliştiği kabul edilir. Olumluluk oranı etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir (1).

#### 2.1.5.2. Göz tutulumu

Behçet hastalığı seyrinde en sık tutulan organlardan biri de gözdür.. Sıklıkla üçüncü dekatta ortaya çıkmaktadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve şiddetli seyretmektedir (63). Oküler Behçet hastalığı akut ve relapslarla seyreden üveitlerin prototipi olmakla birlikte yine de kronik ve sessiz seyreden olgular ile de karşılaşılabilir. Hastalığın başlangıcında alevlenmeler unilaterale ve ön segmentte olma eğilimindeyken, tekrarlayan ataklarda bilateral ve arka segment tutulumu görülmeye başlar. Her iki segmentin de tutulduğu panuveit tablosu da gelişebilir. Akut dönemde ön segment tutulumunda bulanık ve az görmeye beraber fotofobi, lakrimasyon, göz etrafında ağrı görülür. Kronik dönemde ise ön üveitli hastalarda yüzen cisimler görülmesi ve fotofobinin eşlik ettiği kırmızı göz bulgularına rastlanmaktadır (64).



Tekrarlayan ataklar sonucu özellikle erkeklerde daha sık olmakla beraber sekonder glokom, kistoid maküler ödem, maküla dejenerasyonu, maküler delik, optik atrofi ve retina dekolmanı gelişebilmektedir (65). Katarakt, oküler hipertansiyon ve retinal vaskülitte bağlı olarak beş yıl içinde hastaların %25-30'unda körlük gelişebilmektedir (66).

#### 2.1.5.3. Vasküler tutulum

Behçet hastalığı, hem arter ve hem venleri etkileyen sistemik bir vaskülit olup, hastalığın patolojisinden sorumlu olan küçük damar vaskülitidir. BH'de vasküler tutulum %7-40'unda oranında saptanmıştır (67). Vasküler tutulum erkeklerde kadınlara göre daha sık olup kötü prognoz kriterlerindedir. İlk vasküler olay sonrası diğer vasküler olaylar için de risk oranı artmaktadır. Vasküler tutulumun histopatolojik incelemesinde endotelial hücre ödemi, fibrinoid nekroz, perivasküler lökosit infiltrasyonu gözlenir (68).

Venöz lezyonlar arteriyel lezyonlara oranla daha sık görülür ancak arteriyel lezyonların morbidite ve mortalitesi daha yüksek olmaktadır (69). Behçet hastalarında ilk oluşan damarsal olayların yaklaşık üçte ikisini derin ven trombozu (DVT) oluşturur. Venöz sistemin her yerinde oluşabilir fakat en çok alt ekstremitenin femoral ve popliteal venlerinde görülür. Klinik açıdan Behçet dışı DVT'den ayırt edilmesini sağlayacak bir özelliği bulunmaz. Hastaların uzun süreli takiplerinde bir kısmında kronik venöz yetersizliğe bağlı olarak ödem, pigmentasyon ve venöz kladikasyon gözlenebilir (70). Bazı hastalarda ise venöz ülserler ciddi morbiditeye neden olabilir (71). DVT'nin ardından en sık görülen venöz hastalık, üst ve alt vena kavanın trombozu olup tüm damar tutulumlarının yaklaşık %15'ini oluşturur.(72). Yüzeysel ven trombozu sıklığı değişken olmakla beraber DVT'ye yakın sıklıkta gözlenebilen bir durumdur. Çoğunlukla akut başlar, alt ekstremitede bir yüzeysel ven trasesine uyan şekilde sıcaklık, kızarıklık ve ağrıya neden olur (71).

Behçet hastalığı arteriyel tutulumunda ise her çaptaki arter etkilenebilir, en sık abdominal aorta, pulmoner, subklavian, femoral, popliteal ve karotit arterler etkilenir. Arteriyel tutulum, anevrizma ve arteriyel oklüzyona sebep olur. Anevrizmanın rüptür riski yüksek olup sık görülür.(73). BH'nin tipik vasküler tutulumu olan pulmoner arter, aorttan sonra en sık tutulan arterdir. Tutulum; pulmoner arter anevrizması, tromboz, pulmoner infarkt şeklinde görülebilir. Pulmoner arter anevrizmalarının prognozu kötüdür (74).

#### 2.1.5.4. Nörolojik tutulum

Ülkemizde BH'nin nörolojik tutulum oranı %5-7 arasındadır (75). %80 oranında beyin parenkimi hasarlanır. Genellikle beyin sapı etkilenecek piramidal, serebellar ve sensoryel yakınma ve bulguları, sifinkter kusurları veya davranış bozuklukları meydana gelir. %20 oranında görülen parenkim dışı tutulum ise intrakraniyal hipertansiyon tablosu şeklinde dural sinüs trombozuna bağlı olarak baş ağrısı ve papilla ödemi ile karakterizedir. Çocuklarda ise erişkinlerin aksine dural sinüs trombozu daha sıktır. Dural sinüs trombozunun prognozu parenkim tutulumuna göre daha iyidir. Vaskülitlerde sıkça rastlanan periferik nöropati ise BH'de nadirdir. Bazı hastalarda psikiyatrik bozukluklar meydana gelebilir. Serebrospinal sıvıdaki yüksek hücre sayısı ve protein miktarı kötü prognoza işaret eder (76).

#### 2.1.5.5. Eklem tutulumu

Behçet hastalığında eklem bulguları %40-70 oranında görülmektedir (77). Diz, ayak bileği, el bileği ve dirsekler en çok tutulan eklemlerdir. Tutulan eklemlerde şişlik, ağrı, hareket kısıtlılığı ve bir miktar sıcaklık vardır ancak eritem yoktur. Sabah tutukluğu görülse de romatoid artritteki kadar yoğun ve uzun süreli değildir. Artrit genellikle 3 gün ile 4 hafta arasında iyileşir. Erozyon ve şekil bozukluğu yapmamasına karşılık hastalığın diğer belirtilerinde olduğu gibi tekrarlayıcı karakteri hastayı rahatsız eder ve iş gücü kaybına yol açar. Sinovyal sıvı hücre sayısı polimorfonükleer ağırlıklı, 10000/mm<sup>3</sup> üstündedir. Sıvı iltihabi karakterdedir ancak müsin oluşumu pıhtısının korunmuştur (21). Yapılan incelemelerde BH için spesifik olabilecek herhangi bir histoloji bulunamamıştır (78).

#### 2.1.5.6. Gastrointestinal tutulum

Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum sıklığı değişik ülkelerde farklı oranlardadır. İskoçya (%50) ve Japonya (%50-60)'da yüksek sıklıkta; Fransa (%14), İngiltere (%14), Kuveyt (%21) ve Amerika (% 30)'da orta sıklıkta; İsrail (%0) Türkiye (%2.8-5) ve Hindistan (%5.2)'da düşük sıklıkta görülmektedir (18). Mukozal ülserler ileoçekal bölgede en sık görülmesine rağmen ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde lokalize olabilir (79). Ülserler, yüzeysel veya derin tipte olabilirler. Bu ülserlerden spontan perforasyonlar bildirilmiştir. Karın ağrısı, ishal, özefajite sekonder pirozis ve retrosternal yanma, perianal fistül belirtileri görülebilmektedir. Gastrointestinal

tutulum, barsak duvarının küçük damarlarında çok sıklıkla da venlerinde vaskülit oluşumu sebebiyle gelişir (80).

#### 2.1.5.7. Diğer klinik belirtiler

Behçet hastalığında semptomatik kardiyak tutulum oldukça ender görülür. Hastalarda perikardit, miyokardit, endokardit, koroner arterit, iletim sistemi defektleri, ventriküler aritmiler, endomiyokardiyal fibrozis, mitral valv prolapsusu, kapak yetmezlikleri ve atriyal septal anevrizma bildirilmiştir. Ateroskleroz diğer otoimmün hastalıklar gibi sık görülmemektedir (81).

Pulmoner tutulumda ise pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt gibi vasküler tutulumlardan başka tekrarlayan pnömoni, plörezi, bronşiolitis obliterans ve organize pnömoni görülebilir (82).

Genitoüriner tutulum; genital ülserler, üretrit, epididimit ve rekürren sistit şeklindedir. Nörojenik mesane disfonksiyonu, nöral tutulumun bir sonucudur ve oldukça nadir rastlanır (83). Epididimit, %5-10 vakada görülür ve kendini sınırlar. BH'de böbrekler nadiren etkilenir, hafif proteinüri ve mikroskobik hematüri gözlenebilir, birkaç vakada glomerülonefrit saptanmıştır. Amiloid birikimi veya renal tombozunda da böbrekler etkilenebilir (84).

#### 2.1.6. Çocukluk çağı Behçet hastalığı

Eldeki veriler az, bölgeden bölgeye farklılık olsa da Behçet hastalarının %1–2 kadarını çocuklar oluşturmaktadır. Cinsiyet dağılımında ise yapılan birçok çalışmada benzer sonuçlar bulunmuş olup, kız-erkek dağılımı birbirine yakın oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Başlangıç yaşı ortalama 7 yaş civarı olup, tanı kriterlerini tamamlama yaşı ise 11-13 yaşları civarındadır (85).

Oral aftlar erişkinlere benzer daha çok minör aft şeklindedir ancak majör aft sıklığı erişkinlerden daha fazladır. Genital ülserler ise daha geniş ve derindir (86). Çocukluk çağı Behçet hastalığı sistem tutulumunun şiddetiyle ilgili üzerinde en çok çalışma yapılan göz tutulumuyla ilgili olarak da üveit, erişkin gruba oranla daha az görülür ancak daha ağır seyrederek (85).

#### 2.1.7. Gebelikte Behçet hastalığının seyri

Gebelik ve BH, iki sistemik süreç bir arada olduğunda karşılıklı etkileşim doğal olup, gebeliğin BH'nin klinik seyrine olan etkisi hastadan hastaya hatta aynı hastanın farklı gebeliklerinde değişiklikler göstermektedir. Gebeliğin BH'nin üzerine olan etkisi konusunda kesin bir hükme varacak yeterli veriler henüz mevcut değildir (87).

### **2.1.8. Laboratuvar bulguları**

Behçet hastalığında özgün bir laboratuvar bulgusu olmayıp, dikkatli bir öykü alınması ve sistemik muayene bulguları oldukça önemlidir. Nadiren orta derecede anemi, kriyoglobulinemi, eozinofili, özellikle göz ve oral aft atağı olanlarda tanımlanmış lökositoz ile platelet artışı gibi bulgular gözlenmiştir (64).

Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve diğer akut faz belirteçlerinde de artış saptanabilir. Unutulmaması gereken nokta, akut faz belirteçlerinin hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişki göstermemesidir. Mesela C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz belirteçleri aktif orogenital ülserasyon, oküler veya merkezi sinir sistemi tutulumu gibi bulguların varlığına rağmen normal sınırlarda saptanabilirler (88). Antinükleer antikolar ve romatoid faktör gibi oto antikolar genellikle negatiftir (89).

### **2.1.9. Tanı**

BH'de tanı alınan öykü ve klinik belirtilerle konur. Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun 1990'da kabul edilen tanı kriterleri esas alınarak konulmaktadır. Kriterlere göre tekrarlayan ağız ülserlerine ilaveten, tekrarlayan genital ülserasyon, göz lezyonu, cilt lezyonu, paterji pozitifliği kriterlerinden en az ikisinin olması gerekmektedir (Tablo 1) (6).

**Tablo 1:** Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterleri.

Tekrarlayan oral ülserasyon	Bir yıl içerisinde en az üç defa tekrarlayan, hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir şekilde bildirilen minör, majör veya herpetiform aftlar
Tekrarlayan genital ülserasyon	Hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir şekilde bildirilen genital ülserasyon veya skatris
Göz lezyonları	Oftalmolog tarafından tanı konmuş inflamatuvar bir göz hastalığı (ön üveit, arka üveit, vitreusta hücre varlığı veya retinal vaskülit)
Deri lezyonları	Hekim tarafından gözlenen veya hasta tarafından güvenilir şekilde bildirilen eritema nodozum benzeri lezyon, psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar, veya akneiform lezyonlar (puberte sonrası kortikosteroid tedavisi almayanlarda)
Paterji pozitifliği	Uygulamadan 24–48 saat sonra hekim tarafından değerlendirilen testin pozitifliği

#### **2.1.10. Klinik aktivite belirteçleri**

Behçet hastalığında hastalığın aktivitesinin tanımlamak güçtür çünkü hastalık fluktan seyir izlemektedir (90). Behçet hastalığı aktivitesi ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında; CRP ve ESR ile ilişkili olduğu öne sürülürken, bazı çalışmalarda ise bu ilişki saptanamamıştır (91). Ozyazgan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada protein oksidasyon parametreleri aktif Behçet hastalarında,

remisyon dakiler ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (92). Cai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artmış IL-22 seviyesinin Behçet hastalığının aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (93). Serum eozinofilik katyonik protein seviyesinin de aktif Behçet hastalarında inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (94). Fakat yine de tüm hastalık bulgularını yansıtan bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Hastalık belirtilerinin şiddetini açıklayan standart bir form eksikliği bulunmaktadır. Ayrıca yeni tanı ltleri geliştirilmeye yönelik çalışmalar olmakla beraber halen hastalıkta tanı güçlüğü çekilmektedir. Günümüze kadar klinik bulgularla ilişkili spesifik hastalık aktivite belirteci olmadığından, klinik hikaye temelinde hastalık aktivite indeksleri geliştirilmeye başlanmıştır (90).

#### **2.1.11. Ayırıcı tanı**

Behçet hastalığının ayırıcı tanısı, hastalığın daha çok oro-genital lezyonlarla seyretmesi nedeniyle öncelikle bu lezyonların karışabileceği hastalıklar göz önüne alınarak yapılmalıdır. Oral ülserin ayırıcı tanısında; travmatik ülser, rekürren aftöz stomatit, primer herpetik jinvostomatit, herpanjina, el-ayak-ağız hastalığı, infeksiyöz mononükleozis, sitomegalovirüs infeksiyonu, sifiliz, gonore, eritema multiforme, hematolojik hastalıklar, ülseratif kolit, crohn hastalığı, Reiter sendromu, ilaçlarla oluşan ülserler, eroziv liken planus, pemfigus vulgaris, mukoz membran pemfigoidi, funguslarla oluşan ülserler, oral skuamöz hücreli kanser gibi hastalıklar akla gelmelidir. Genital ülserlerin ayırıcı tanısında; genital herpes infeksiyonu, sifiliz, şankroid, fiks ilaç erüpsiyonu, eroziv liken sklerozus, skatrisyel/büllöz pemfigoid gibi hastalıklar sayılabilir (95).

#### **2.1.12. Tedavi**

Behçet hastalığı, genellikle inflamatuvar ataklarla seyretmektedir. Dolayısıyla tutulan organa göre akut inflamatuvar atağı kontrol altına almak ve semptomları yatıştırmak tedavinin temel hedefidir. Bu amaçla çoğunlukla, antiinflamatuvar ve immunmodulatör ilaçlar kullanılmaktadır (96).

##### **2.1.12.1. Topikal tedavi**

a. Kortikosteroidler: Oral ve genital ülserler için özellikle ilk 5 günde kullanılır ise etkili olabilmektedirler. Genel olarak ağrının şiddetini azaltarak iyileşmeyi hızlandırırılar. Bununla birlikte hafif şiddetteki n üveit ataklarında kortikosteroidli damlalar, midriyatikler veya sikloplejik ajanlarla birlikte sıkça kullanılır (97).

- b. Antimikrobik ajanlar: Genelde mikroorganizmaların kontaminasyonu ve ikincil enfeksiyonları önlemek için kullanılırlar (98,99).
- c. Sukralfat : Ülsere dokulara bağlanarak bir bariyer oluşturur. Ayrıca yara iyileşmesini de hızlandırır (100).
- d. Anti-inflamatuar, anestezi preparatlar ve gümüş nitrat: Oral ülserlerin yarattığı ağrı ve rahatsızlık hissini giderirler (51,98,99).

#### 2.1.12.2. Sistemik tedavi

- a. Kortikosteroidler: Çoğunlukla akut inflamasyonu baskılamak amaçlı olarak kullanılırlar. Dozu genelde belirtilerin şiddetine göre yapılır. Pulse steroid çoğunlukla SSS tutulumu ve pulmoner arter tutulumunda kullanılır (101). Kortikosteroidler, posterior segmenti tutan üveitlerin tedavisinde etkilidir. Aynı zamanda derin ven trombozu, pulmoner ve periferik arter anevrizmalarında, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi tutulumunda kullanılır (102).
- b. Kolşisin: Tedavide yaygın olarak kullanılan ve birçok çalışmada çeşitli klinik belirtilerde etkili bulunan kolşisin, nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etki eder (5).
- c. Talidomid: 100 mg/gün dozlarda 24 haftalık plasebo kontrollü randomize çalışmalarda, oral ve genital ülser ve papülopüstüler lezyonlar azalır, ilaç kesildiğinde ise nöksler gözlenir (96).
- d. Azatioprin: Etkisini humoral ve hücreli immunitiyi baskılayarak gösterir. BH'nin prognozunu değiştirebildiği gösterilen önemli bir ilaçtır (5). 2.5mg/kg/gün dozlaması ile göz tutulumu olmayan hastalarda göz tutulumu oluşumunu önlediği, göz tutulumu olanlarda ise görme keskinliğini koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca oral, genital ülser ve artrit oluşumunu azalttığı, derin ven trombozunu önlediği gösterilmiştir. İlacın etkinliği için en az 3 ay beklemek gerekir (103).
- e. Siklosporin: Hızlı etkilidir. Özellikle retinal vaskülit, progresif üveit ve görme keskinliğinin azaldığı durumlarda kullanılır. 5-10 mg/kg/gün dozlarda görme keskinliğini artırır. Mukokutanöz lezyonlarda da etkilidir (104).
- f. Siklofosfamid: Göz, büyük damar ve nörolojik tutulumda kullanılmaktadır. 2-3 mg/kg/gün veya daha yüksek dozlarda pulse olarak 750-1000mg/m<sup>2</sup>/ay dozlarda kullanılır (5).
- g. İnterferon: İnterferon 2α, 6 MÜ haftada 3 kez deri altına uygulandığında oral ülserlerde ağrıyı, genital ülser ve papülopüstüler belirti sıklığını azaltmaktadır (105).

h. TNF- $\alpha$  Antagonistleri: Genelde BH'nin hemen hemen tüm belirtilerini hızlı ve etkili bir şekilde baskılar. Ayrıca aynı anda kullanılan immünsupresiflerin dozunun azaltılmasına yardımcı olur (5).

ı. Antibiyotikler: Çalışmalarda 1.2 MÜ benzatin penisilinin, kolşisin ile kombinasyonunun oral ülser, eritema nodozum sıklık ve süresi, ayrıca genital ülser sıklığı üzerine tek başına kolşisin kullanımından daha etkili olduğu bulunmuştur (106).

#### 2.1.12.3. Cerrahi tedavi

Arteriyel tutulum, ciddi ve tekrarlayıcı hemoptizi, kardiyak tutulum, bağırsak perforasyonu, büyük damarlarda tromboz, göz tutulumuna bağlı glokom gibi ciddi tutulumlarda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir (107).

#### **2.1.13. Prognoz**

Behçet hastalığı tipik olarak remisyon ve alevlenmelerle seyreder. Hastalık genç, erkek ve özellikle de Orta ve Uzak Doğu'daki hastalarda daha ağır bir seyir izler (81). En önemli morbidite sebepleri göz tutulumu, tromboflebit, uzamış artrit ve nörolojik komplikasyonlardır (108). Bununla birlikte en önemli mortalite sebepleri ise ağır santral sinir sistemi tutulumu, pulmoner ve büyük damar tutulumlarına bağlı anevrizmalar ile gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı perforasyon ve hemorajilerdir (109).

### **2.2. Kapilleroskopi**

#### **2.2.1. Tanım**

Kapilleroskopi, tırnak kıvrımı kapiller sistemini morfolojik olarak mikroskopik lensler ile büyüterek non invaziv ve güvenli bir şekilde incelenmesini sağlayan bir alettir (110).

#### **2.2.2. Tarihçe**

İlk olarak İtalyan hekim Giovanni Rasori, büyüteç kullanarak konjunktival enflamasyon ile kapiller düğümlerin varlığı arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir (111). 20.yüzyılın başında Hutchinson, mikrovasküler yapıdaki değişikliklerden faydalanarak Reynaud fenomenini primer ve sekonder olarak ayırmıştır (112). Kapilleroskopide çığır açan çalışmalar yapan Maricq ve LeRoy, .30 yıl civarı öncesinde sistemik sklerozisteki spesifik kapilleroskopik paternleri ilk defa tanımladılar (113). 2000'de ise Cutolo ve arkadaşları, sklerodermik mikroanjyopatının görünümü ve progresyonunun değerlendirilmesi için faydalı



olacak 3 major tırnak kıvrımı videokapilleroskopi paterni tanımlanmışlardır (114).

### **2.2.3. Kapilleroskopi aletleri**

#### **2.2.3.1. Işık mikroskobu**

Deri kapiller mimarisini değerlendirmemize olanak sağlar (115).

#### **2.2.3.2. Videokapilleroskopi**

Kutanöz kapiller mikrosirkulasyonunun gözlemlenmesine izin veren invaziv olmayan bir alettir (115). 40-260 kat büyütme elde edilebilir (116). Bunlara ek olarak oftalmoskop ve dermatoskop ile de kapiller inceleme yapılabilir (117).

### **2.2.4. Yöntem**

Derinin kapiller yapısı incelenmek istendiğinde çoğunlukla tırnak kıvrımı tercih edilir. Çünkü diğer bölgelerin aksine burada kapillerler, deri yüzeyine paralel seyrederek (118). Kapilleroskopi, oda sıcaklığındaki ortama alıştıktan 15-20 dakika sonra her iki elin 2.-5. parmaklarına oturur pozisyonda iken yapılır. Öncesinde immersiyon yağı sürmek daha net görülmesini sağlar. En iyi sonuçlar genellikle 4. parmakta elde edilir (116). Hastanın en az 1 saat öncesinden itibaren sigara içmemiş olması gerekmektedir (2).

### **2.2.5. Kapilleroskopik paternler**

Derinin kan dolaşımını; arteriyol, venül ve kapillerlerden oluşan bir damar ağı sağlar. Arteriyol ve venüller, bir tanesi papiller dermiste diğeri dermal-subkutanöz bileşkede olmak üzere iki yatay pleksus oluştururlar. Papiller dermisteki pleksustan papillalara uzanan kapillerler çıkarlar. Bu kapillerler epidermal yüzeyden 1-2 µm daha altta bulunur. Üst yatay pleksustan çıkıp papillalara uzanan kapillerlere kapiller lup denir (119). Deride kapiller luplar yüzeye 90°'lik açı ile yerleşirler. Çoğunlukla her bir papillada 1-3 lup yer alır. Tırnak dibindeki deri kıvrımında ise luplar gitgide deri yüzeyine paralel hale gelirler ve son sırada tüm uzunluğu ile saç tokası şeklinde izlenir duruma gelir (120).

#### **2.2.5.1. Normal patern**

Kapiller damarların normal paterni şu şekildedir (2):

- a. Karakteristik görünümü, saç tokası veya ters dönmüş U harfi şeklinde
- b. Regüler dağılım ve küçük damarların homojen morfolojisi
- c. Herbir dermal papillada bir veya üç tane kapiller damar
- d. Periungual bölgedeki kapiller damar sayısı 9-13/mm (ortalama)

- f. Arteriyel kenar seviyesindeki kan kolonu çapı 5-16 µ arasında  
f. Venüler kenar seviyesindeki kan kolonu çapı 7-18 µ arasında  
g. Periungual kapiller görünür sahanın ortalama uzunluğu yaklaşık 400 µ'dur

#### 2.2.5.2. Patolojik paternler

a. Kapiller dilatasyon ve dev kapillerler: Tırnak kıvrımında meydana gelen kapiller genişleme, hem afferent hem de efferent kolda meydana gelir (110). Kapiller çapta normalin 4-6 katı büyüme, kapiller dilatasyon; >10 kat büyüme ise dev kapiller olarak tanımlanır (121). Dev kapiller, mikroanjiopatinin potansiyel bir göstergesidir. Kapiller dilatasyon ise genellikle mikro-damar duvarı hasarının ilk işaretidir (110).

b. Mikrohemoraji: Mikrohemoraji, mikro damar bütünlüğünün bozulması ve endotel hücre düzeninin değişmesi ile bağlantılıdır. Mikrohemorajiler, küçük siyah bir nokta şeklinde görülürler. Esasında mikrohemorajiler, kapiller luplardan extravaze olan eritrositlerdir (110).

c. Kapiller kayıp ve avasküler alan: Tek bir tırnak kıvrımında 5 mm'de kapiller sayısının  $\square$ 30 olması kapiller kayıp olarak bilinir. Sklerodermada spesifitesi %92'dir. Kapillerde yaygın olarak ortadan kaybolması ise avasküler alan olarak bilinir. Kapiller kayıp, şiddetli doku hipoksisi ile ilişkili olabilir (110).

d. Neo-anjiogenez: Kapiller kaybın yarattığı hipoksi, VEGF (vasküler endotelial growth factor) salınmasına yol açar. Böylece yeni kapiller oluşum yani neo-anjiogenez gelişir (110). Neo-anjiogenezin morfolojik görünümü ise belirgin kıvrımlı, çalı benzeri, dallanmış, sarmal yapmış ve uzamış kapillerler şeklindedir (122).

#### 2.2.6. Kullanım alanları

##### 2.2.6.1. Reynaud fenomeni

Kapilleroskopi, primer Reynaud (PR) ve sekonder Reynaud (SR) Sendromu ayırıcı tanısında oldukça önemlidir (116).

Primer Reynaud Sendromunun kliniğinde; ataklar bilateraldir, dokuda ülser-nekroz-gangren gözlenmez, tırnak kıvrımı kapillerinin görünümü normaldir. Serumda anti nükleer antikor negatiftir, eritrosit sedimentasyon hızı normaldir. SR kliniğinde ise iskemi ile alakalı ağrılı deri lezyonları, konnektif doku hastalıklarına ait klinik bulgular, kapilleroskopide mikrovasküler hasara ait kanıtlar mevcut olup, spesifik otoantikor varlığı vardır. PR ortalama başlangıç yaşı 14 olmasına rağmen SR başlangıç yaşı 30'dur (123).

Primer Reynaud Sendromu hastalarının kapilleroskopik muayenesinde gözlenen bulgular; kapillerin distal kısmının saç tokası şeklinde olması, kapillerin homojen boyutta ve paralel şekilde düzenlenmiş olması ve her milimetrede ortalama 9 (6-14 arası) kapillerin bulunması şeklindedir. SR hastalarının kapilleroskopik muayenesinde gözlenen bulgular ise dev kapillerler, kapiller kayıp ve kapillerlerde neoanjiogeneze ait bulgular şeklindedir (123). Aynı zamanda yapılan çalışmalarda PR hastalarının 10 yıllık takiplerinde, %20 oranında SR gelişmiştir (116).

#### 2.2.6.2. Skleroderma

Skleroderma deri ve bazı iç organlarda vasküler, immun ve fibrotik değişiklikler ile karakterize bir konnektif doku hastalığıdır. Sklerodermada, erken dönemde mikrovasküler tutulumu rastlanır. Klinik olarak aşikar sistemik skleroz hastalığı olan hastaların %90'ından fazlasında tırnak kıvrımı kapilleroskopisinde; genişlemiş veya dev kapillerler, mikrokanallar, avasküler alanlar, bozulmuş ve dallanmış kapiller dizilim ile karakterize skleroderma paterni görülür (124). Cutolo ve arkadaşları skleroderma paternini erken, aktif ve geç faz olarak sınıflandırmışlardır (114). Bu sınıflama aynı zamanda hastalığın süresi ile de koreledir (125).

a. Erken faz: Birkaç genişlemiş/dev kapillerler, birkaç kapiller mikrohemoraji, nispeten düzenli kapiller dağılım ve kapiller kayıp olmaması gibi bulguların kombinasyonu gözlenir (126). Fakat dev kapillerler bu fazın en patognomik bulgusudur (125).

b. Aktif faz: Çok sayıda dev kapillerler, çok sayıda kapiller mikrohemoraji, orta derecede kapiller kayıp, hafif kapiller dezorganizasyon ve hafif veya yok dallanmış kapillerler gözlenir (126).

c. Geç faz: İrregüler genişlemiş kapillerler, az veya yok dev kapillerler ve mikrohemoraji, geniş avasküler alanla birlikte şiddetli kapiller kayıp, kapiller düzende dezorganizasyon ve dallanmış/çalı şeklinde kapillerler gözlenir (126). Aynı zamanda bu faz, büyük organ tutulumu ile de ilişkili bulunmuştur (125).

#### 2.2.6.3. Dermatomiyozi

Sklerodermanın tırnak kıvrımı kapilleroskopi paterni, dermatomiyozipte %74 (sklerodermada % 84) oranında gözlenir. Dermatomiyozipte, sklerodermadan farklı olarak çalı benzeri kapiller daha fazla ve dallanma daha bol gözlenir. Bulgulardan kapiller kayıp, kas tutulumu ve global hastalık aktivitesi ile önemli

derecede ilişkili bulunmuş. Ek olarak hemorajinin de kutanöz tutulum ile ilişkili olduğu saptanmış. Aynı zamanda bulgulardan irregüler genişlemiş kapiller, hemoraji ve kapiller kaybın, hastalığın tedavi ile stabilize olduğu dönemlerde azaldığı gözlenmiş. İşte bu yüzden tırnak kıvrımı kapilleroskopisi bulgularının, dermatomyozitte hastalığın aktivitesi ve tedaviye yanıtında önemli ve yararlı bir gösterge olduğu saptanmıştır (127).

#### 2.2.6.4. Sistemik lupus eritematosus

Sistemik lupus eritematosus (SLE), vücuttaki bütün organları etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Vasküler lezyonlar; hemorajiler, digital enfarktlar ve kutanöz lezyonlar şeklinde kendini gösterir. Birçok yazar SLE hastalarının sadece %30'unda kıvrımlı, uzamış ve çapraz yapmış kapiller gibi nonspesifik değişiklikler saptamıştır. Fakat bu değişiklikler Reynaud fenomenine bağlı değildir. Reynaud fenomenini olan hastalarda ise azalmış kapiller yoğunluk ve artmış kapiller çap daha sık rastlanmıştır.(128).

#### 2.2.6.5. Sjögren sendromu

Kapilleroskopik değişiklikler, primer Sjögren sendromunda gözlenmiştir. Sjögren sendromunda, perikapiller hemorajiler gibi spesifik bulguların yanında çaprazlaşan kapillerler gibi nonspesifik bulgular da gözlenir.(129).

#### 2.2.6.6. Antifosfolipid sendromu

İlginç bir şekilde mikrovasküler değişiklikler, antifosfolipid sendromu hastalarında da gözlenmiştir. Bir çalışmada tırnak kıvrımı analizinde simetrik mikrohemoraji saptanmıştır (130).

#### 2.2.6.7. Miks konnektif doku hastalığı

Miks konnektif doku hastalığında, tırnak kıvrımı kapilleroskopisi yapıldığında hastaların yaklaşık %60'ında skleroderma paternine rastlanır (128).

#### 2.2.6.8. Diğer hastalıklar

Psöriasis, Romatoid artrit, arteriyel hipertansiyon, Tip 1 ve 2 diabetes mellitus, hipertiroidizm, Kardiak sendrom X , primer biliyer siroz, Ailevi Akdeniz ateşi, akromegali, mitral valv prolapsusu gibi hastalıklarda da kapilleroskopik değişiklikler görülmüştür (2).

### **2.3. Dermatoskopi**

Dermatoskopi (dermoskopi), pigmente deri lezyonlarının tanısal kesinliğini arttıran invaziv olmayan bir tekniktir (131). Bu teknik; çıplak gözle görülemeyen morfolojik özellikleri görünür kılarak, tanısal doğruluğu artırmanın yanı sıra, klinik ile mikroskopik dermatopatoloji arasında bir bağ kurmaktadır (132).

Birçok hastalığın tanı ve takibinde sıkça kullanılan tırnak kıvrımı kapilleroskopisinde dermatoskopi cihazlarının kullanımından son dönemlerde sıkça bahsedilmektedir. Klasik kapilleroskopi aletlerine alternatif olan dermatoskopi cihazları, kapiller değişiklikleri saptamada yakın sonuçlar göstermektedir. Dermatoskopi cihazlarının ucuz, kolay uygulanabiliyor olması ve zaman tasarrufu oluşturması; bu cihazları daha avantajlı kılmaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Yöntem

Bu çalışma; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Romatoloji polikliniğine ayaktan başvurup Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre BH tanısı alan gönüllü hastalar, ve herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı gönüllülere uygulanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izin ve onay alınmıştır. Tüm katılımcılara, çalışma öncesi gerekli bilgilendirme yapılmış ve onayları alınmıştır.

Çalışmaya 44 Behçet hastası ve 44 sağlıklı kontrol grubu alındı.

#### Behçet hastalarının çalışmaya alınma kriterleri:

- BH tanısı almış olmak
- 18 yaş üstü olma
- Sistemik vaskülit, Skleroderma, SLE, Dermatomyozit, Sjögren sendromu, Antifosfolipid sendromu, Mikst konnektif doku hastalığı, Diabetes mellitus, Hipertiroidi, Hipotiroidi, Hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların olmaması
- Hikayede Reynaud fenomeni, iskemik ülser, sigara kullanımı ve mikrovasküler yapıyı bozacak ilaç kullanımının olmaması
- Gebeliğin olmaması

#### Sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınma kriterleri:

- 18 yaş üstü olma
- Behçet hastalığı, Sistemik vaskülit, Skleroderma, SLE, Dermatomyozit, Sjögren sendromu, Antifosfolipid sendromu, Mikst konnektif doku hastalığı, Diabetes mellitus, Hipertiroidi, Hipotiroidi, Hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların olmaması
- Hikayede Reynaud fenomeni, iskemik ülser, sigara kullanımı ve mikrovasküler yapıyı bozacak ilaç kullanımının olmaması
- Gebeliğin olmaması

#### Hasta ve sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayamama
- Çalışma onam formunu kabul etmeme

#### Hasta ve sağlıklı kontrol grubu çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Kendi isteği ile çalışmadan çıkmak

Mevcut kriterlere uyan hasta ve sağlıklı katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve hastaların hastalıkla ilgili bilgileri içeren form düzenlendi ve kan basıncı ölçümünü de içeren tam fiziksel muayeneleri yapıldı. Sonrasında Behçet hastaları, Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu ile aktif ve inaktif hastalık grubu olarak sınıflandırıldı. Sonrasında katılımcıların her iki el tırnak kıvrımı kapillerleri videodermatoskopla değerlendirildi.

## **3.2. Gereçler**

### **3.2.1. Sosyodemografik bilgi formu**

Başvuru esnasında katılımcılara uygulanan bu formda katılımcının cinsiyeti, yaşı, ve hastaların hastalığının başlangıç yaşı, klinik özellikleri, paterji testi, HGB, MCV, RDW, PLT, WBC, CRP, sedimentasyon değeri yer aldı.

### **3.2.2. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu**

Bhakta tarafından Avrupa Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu yeniden tanımlanmış olup, bu formda hemen hemen tüm hastalık aktivite skorlamaları klinik bulguların temelinde yapılmaktadır. Türk formunda hastanın başvurduğunda olan bulgular, Avrupa formunda son 1 aylık bulgular, İran formunda ise son 12 aylık klinik bulgular değerlendirilmektedir. Bu formda baş ağrısı, oral ülserler, genital ülserler, deri lezyonları, eklem tutulumu, gastrointestinal belirtiler gibi klinik belirtilerin varlığı ile diğer 3 organ sisteminden göz, santral sinir sistemi ve büyük damarlar sorgulanır. Ayrıca 7 değişik yüz ifadesi içeren görsel Likert çizelgesi işaretlenir. (90).

### **3.2.3. Kapilleroskopik görüntüleme**

Katılımcının her iki elinin 2.-5. parmaklarına, oda sıcaklığına alıştıktan 15-20 dakika sonra immersiyon yağı sürülmesini takiben oturur pozisyonda Fotofinder marka videodermatoskop cihazı ile tırnak kıvrımı kapilleri değerlendirilmesi yapıldı. Cihazın kamerası ile x20-x70 büyütmede görüntüler alınıp bilgisayara kayıt edildi.

### **3.2.4. Kapilleroskopik değerlendirme**

Kapiller sistem değerlendirmesi patolojik bulguların olup olmasına göre yapıldı. Kapiller çapta normalin 4-6 katı kadar büyüme kapiller dilatasyon olarak değerlendirildi. Kapiller alanda noktasal kanama odakları mikrohemoraji olarak değerlendirildi. Her bir tırnak kıvrımında 5 mm'de kapiller sayısının  $\leq 30$  olması kapiller kayıp olarak değerlendirildi. Morfolojik olarak belirgin kıvrımlı, çalı

benzeri, dallanmış, sarmal yapmış ve uzamış kapillerler neo-anjiyogenez olarak değerlendirildi.

### **3.3. İstatiksel Değerlendirme**

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde Student's t-testi ve Mann Whitney-U testi uygulandı. Yapılan Kolmogorov Smirnov testinde CRP ve sedimentasyon değerleri normal dağılıma uygun olarak saptanmadı ( $p < 0.05$ ). Tüm değerlendirmelerde  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmayı 44 Behçet hastası ve 44 sağlıklı gönüllü tamamlamıştır. Çalışmaya alınan Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla  $38.02 \pm 10.13$  ile  $35.61 \pm 10.68$  yıl olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunda yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Cinsiyet dağılımı açısından hastaların 24'ü (%54.5) erkek, 20'si (%45.5) kadın, kontrol grubunun 23'ü (%52.3) erkek, 21'i (%47.7) kadın idi. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ayrıca hasta ve kontrol grubunda öğrenim düzeyi ve meslek açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Behçet hastalarında hastalığın başlangıç yaşının ortalaması  $31.06 \pm 8.32$  yıl idi. 29 (%65.9) hastanın paterji testi pozitifliği mevcuttu. Çalışmamızda hastaların CRP ve sedimentasyon değerleri normal dağılıma uygun olmadığı için dolayı minimum, medium ve maksimum değerler alındı. Hastaların CRP değerleri 3.1 ile 31 arasında, sedimentasyon değerleri de 2 ile 66 arasında değişmektedir. HGB, MCV, RDW, PLT, WBC değerleri ise sırası ile  $13.7 \pm 1.55$ ,  $85.38 \pm 7.16$ ,  $14.73 \pm 1.61$ ,  $295.47 \pm 87.47$  ve  $7.63 \pm 1.77$  olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 2:** Behçet hastaları ve kontrol grubu yaş, cinsiyet karşılaştırılması ile hastaların HGB, MCV, RDW, PLT, WBC, CRP, sedimentasyon değerleri ve klinik özellikleri

	<b>Behçet hastaları (s:44)</b>	<b>Kontrol grubu (s:44)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>			p>0.05
Kadın Erkek	20 (%45.5) 24 (%54.5)	21 (%47.7) 23 (%52.3)	
<b>Yaş (Ort.±SS yıl)</b>	38.02±10.13	35.61±10.68	
<b>Hastalığın başlangıç yaşı (Ort.±SS yıl)</b>	31.06±8.32		
<b>HGB (Ort±SS), g/dl</b>	13.7±1.55		
<b>MCV (Ort±SS), fL</b>	85.38±7.16		
<b>RDW (Ort±SS), %</b>	14.73±1.61		
<b>PLT (Ort±SS), K/uL</b>	295.47±87.47		
<b>WBC, (Ort±SS), K/uL</b>	7.63±1.77		
<b>CRP, (Min-Med-Mak), mg/L</b>	3.1-3.94-31		
<b>Sedimentasyon (Min-Med-Mak), mm/s</b>	2-13-66		
<b>Paterji Pozitifliği</b>	29 (%65.9)		

s: sayı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma,

Min: Minimum, Med: Medium, Mak: Maksimum

Hastalar ve kontrol grubunda kapilleroskopik değerlendirme sonucuna göre anormallik tespit edilenlerde, tek bir bulgu saptanabilmekle beraber birden fazla bulgu da saptandı. Hastaların 24'ünde (%54.5) kapilleroskopik değerlendirme sonuçları normal olarak tespit edilirken, 20'sinde (%45.5) kapilleroskopik anormallik tespit edildi. Hastaların 8'inde (%18.2) kapiller dilatasyon, 4'ünde (%9.1) mikrohemoraji, 5'inde (%11.4) kapiller dilatasyon ve mikrohemoraji, 3'ünde de (%6.8) kapiller kayıp tespit edilirken, hastaların hiçbirinde neo-anjigenez bulguları tespit edilmedi. Kontrol grubunun 42'sinde (%95.4) kapilleroskopik değerlendirme sonuçları normal olarak tespit edilirken, 2'sinde (%4.6) kapilleroskopik anormallik tespit edildi. Kontrol grubunun 1'inde (%2.3) kapiller dilatasyon, 1'inde de (%2.3) kapiller dilatasyon ve mikrohemoraji tespit edilirken, kontrol grubunun hiçbirinde kapiller kayıp ve neo-anjiogenez bulguları tespit edilmedi.

Hasta grubunda toplamda 25 patolojik bulgu tespit edildi. Bulguların 13'ü kapiller dilatasyon, 9'u mikrohemoraji, 3'ü kapiller kayıp olarak kaydedildi. Kontrol grubunda ise 2'sinde kapiller dilatasyon, 1'inde mikrohemoraji olmak üzere toplamda 3 patolojik bulgu tespit edildi. Hasta ve kontrol grubunun kapilleroskopik değerlendirmeleri açısından hastaların kapiller dilatasyon ve mikrohemoraji bulguları, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Kapiller kayıp açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Hasta ve kontrol grubundaki patolojik bulguların değerlendirme sonuçları.

<b>Patolojik bulgular</b>			
	<b>Hasta (s:25)</b>	<b>Kontrol (s:3)</b>	<b>p</b>
<b>Kapiller dilatasyon</b>	13	2	p<0.05
<b>Mikrohemoraji</b>	9	1	
<b>Kapiller kayıp</b>	3	0	p>0.05

s: sayı

Çalışmaya alınan Behçet hastaları, Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu ile aktif ve inaktif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmadaki 44 Behçet hastasının 13'ü (%29.5) aktif durumdayken 31'i (%70.5) inaktif durumdaydı. Aktif durumdaki Behçet hastalarının 4'ünde (%30.8) kapiller dilatasyon, 3'ünde (%23.1) mikrohemoraji, 1'inde (%7.7) kapiller kayıp tespit edildi. İnaktif durumdaki Behçet hastalarının 9'unda (%29) kapiller dilatasyon, 6'sında (%19.4) mikrohemoraji, 2'sinde (%6.5) kapiller kayıp tespit edildi. Behçet hastalarının aktif ve inaktif alt gruplarının kapiller dilatasyon, mikrohemoraji ve kapiller kayıp açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4). Behçet hastalığında hastalığın aktivitesiyle kapiller dilatasyon ve mikrohemoraji arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi.

**Tablo 4:** Behçet hastalarında aktif ve inaktif grubun kapilleroskopik değerlendirme sonuçları.

	<b>Aktif hastalık grubu (s: 13)</b>	<b>İnaktif hastalık grubu (s: 31)</b>	<b>p</b>
<b>Kapiller dilatasyon</b>	4 (%30.8)	9 (%29)	$p>0.05$
<b>Mikrohemoraji</b>	3 (%23.1)	6 (%19.4)	
<b>Kapiller kayıp</b>	1 (%7.7)	2 (%6.5)	

s: sayı

Behçet hastalarının 15'inde (%34.1) sistemik bulgular tespit edildi. Bazı hastalarda birden fazla sistemik tutulum mevcuttu. Hastaların 9'unda (%20.5) göz tutulumu, 4'ünde (%9.1) vasküler tutulum, 3'ünde (%6.8) nörolojik tutulum, 1'inde (%2.3) gastrointestinal tutulum ve 1'inde de (%2.3) böbrek tutulumu tespit edildi. Sistemik bulguları olan hastalarda anormal kapilleroskopik değişiklikler sistemik bulguları olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı

( $p < 0.05$ ). Hastalarda göz ve vasküler tutulumla kapiller dilatasyon arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi.

## 5.TARTIŞMA

Behçet hastalığı, ataklarla birlikte kronik bir seyir gösteren ve etyolojisi tam olarak bilinmeyen sistemik bir vaskulittir (46). BH'de vasküler tutulum ağırlıklı olarak vaskülopati olarak seyretmektedir. Damar duvarı tutulumu olmadan perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu yaygın olarak birçok lokalizasyonda görülebilmektedir. İnflamasyon çoğunlukla küçük boy damarlarda gözlenmekle beraber büyük boy damarlar da 1/4-1/3 oranında tutulmaktadır (133).

Behçet hastalığının ortalama görülme zamanı sıklıkla üçüncü dekad olmakla beraber kesin tanı konulma zamanı genelde dördüncü dekaddır (134). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 38 civarı olup, hastalığın başlangıç yaşı ise ortalama 31 civarıydı. Çalışmalar arasında farklılıklar olsa da çoğu çalışmada erkekler kadınlara göre hastalıktan daha sık etkilenmektedir (15). Çalışmamızda da hastaların erkek-kadın oranı 1.2 olarak tespit edilmiştir. Behçet hastalarında paterji pozitifliği oranları etnik gruplar arasında farklılık göstermekle beraber ülkemizde paterji pozitifliği oranları %60-70 aralığındadır (1). Çalışmamızda da paterji pozitifliği oranı %65.9 olarak bulunmuştur. Birçok ülkeye göre ülkemizde paterji pozitifliği oranlarının yüksek olması testin tanısız önemini arttırmaktadır. BH'de hastalığa özgü laboratuvar bulgusu bulunmamakla beraber hafif derecede kronik hastalık anemisi, sedimentasyon, CRP yüksekliği görülebilir (135). Çalışmamızda hastaların laboratuvar bulguları normal değerlerdeydi.

Bağ dokusu hastalıklarının tırnak kıvrımı kapilleroskopik değerlendirmeleri yönünde birçok çalışma yapılmasına rağmen dermatolojik hastalıklarda tırnak kıvrımı kapilleroskopik değerlendirme yönünde çalışmalar çok kısıtlıdır. Sistemik bir vaskülit olan BH'de son yıllarda tırnak kıvrımı kapilleroskopik değerlendirmeleri kısıtlı sayıdaki çalışmalarla ilgi odağı olmuştur. BH tanı kriterlerini koymada birçok araştırmanın yapılması ve farklı parametrelerin gündeme gelmesi tırnak kıvrımı kapilleroskopik değerlendirmelerinin de önemini arttırmıştır. Bununla birlikte BH aktivitesinde tırnak kıvrımı kapilleroskopik değişiklikleri konusunda veriye literatür

taramalarında rastlanılmamıştır. Bu konuda ilk çalışma olması bakımından araştırmamız önemlidir.

1984 yılındaki Behçet hastalarında tırnak kıvrımı kapiller değişikliklerin incelendiği ilk çalışmada 30 behçet hastasından 8'inde normal kapilleroskopik bulgular, 22'sinde ise anormal kapilleroskopik bulgular saptanmış. Bu 22 hastada da damar duvarı değişiklikleri, skleroderma benzeri oluşum ve hemoraji tespit edilmiş. Sonuçta tespit edilen bu bulgular nonspesifik olarak değerlendirilmiş ve BH'deki vasküler tutulum ile alakalı olabileceği sonucuna varılmış (136). Yine Vaiopoulos ve arkadaşları Behçet hastalarında steromikroskop ile tırnak kıvrımı kapilleroskopik incelemesini yapmışlardır. Hastalarda anormal kapilleroskopik bulgular, kontrol grubuna göre yüksek düzeyde saptanmış (137). Son dönemde tırnak kıvrımı kapiller değişikliklerin incelendiği bir çalışmada da 128 Behçet hastasının 51'inde anormal kapilleroskopik bulgular saptanmış. Anormal bulguların dağılımında ise 33 hastada kapiller dilatasyon, 21 hastada hemoraji ve 1 hastada da kapiller kayıp saptanmış. Sonuçta kapiller dilatasyonun BH'de sık görüldüğü ve BH'nin vasküler tutulumu ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmış (138). Bizim yaptığımız çalışmada da 44 Behçet hastasından 13'ünde kapiller dilatasyon, 9'unda mikrohemoraji, 3'ünde kapiller kayıp tespit edilmiştir. Kontrol grubuna göre kapiller dilatasyon ve mikrohemoraji bulguları anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde en sık kapiller dilatasyon gözlenmiştir. Hastalarda tek anormal kapilleroskopik bulgular saptanabilmekle beraber kapiller dilatasyon ve mikrohemorajinin birarada bulunduğu anormal kapilleroskopik bulgular da tespit edilmiştir. Ayrıca incelemeler tırnak kıvrımı kapiller incelemeleriyle kalmamış, Pasqui ve arkadaşları Behçet hastalarında konjoktiva, el-ayak tırnak kıvrımı, gingival kenar ve labial mukozada kapiller değişiklikleri videokapilleroskop ile incelemişlerdir. Yapılan ölçüm ve değerlendirmeler sonucunda Behçet hastalığında mikrovasküler hasarı değerlendirmede videokapilleroskopinin kalitatif ve kantitatif bilgiler sunabileceği bunun da tanısal ve prognostik olarak önemli olduğu sonucuna varmışlardır (139).

Behçet hastalığında aktif dönemdeyken, inaktif döneme göre kapilleroskopik değişikliklerin incelendiği yönünde çalışmalar bulunmamakla

beraber bizim yaptığımız çalışmada Behçet hastalarının aktif ve inaktif durumda anormal kapilleroskopik değişikliklerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu sebeple çalışmamızda kapilleroskopik değişikliklerin hastalığın aktivitesini ölçmede kullanılamayabileceği, bu konuda daha geniş hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

Behçet hastaları arasında göz tutulum sıklığı yaklaşık %50 civarındadır. Genç ve erkek hastalarda bu oranlar yükselirken, ileri yaş ve kadın hastalarda bu oranlar düşmektedir (140). Çalışmamızda Behçet hastalarında yukarıdaki verilerden farklı olarak göz tutulumu %20.5 idi. Behçet hastalarında vasküler tutulum %7 ile 40 arasında değişmektedir (67). Çalışmamızda Behçet hastalarında vasküler tutulum benzer şekilde %9.1 idi. Ülkemizde Behçet hastalarında nörolojik tutulum %5-7 arasındadır (75). Çalışmamızda Behçet hastalarında nörolojik tutulum literatüre benzer şekilde %6.8 idi. Daha önce yapılan çalışmalarda kapilleroskopik bulguların sistemik tutulumu ile olan ilişkisine bakılmamıştı. Bu açıdan da araştırmamız önem arz etmektedir. Çalışmamızda sistemik bulguları olan Behçet hastalarında anormal kapilleroskopik değişiklikler, sistemik bulguları olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda kapiller dilatasyon ile sistemik tutulum (göz ve vasküler) arasında da pozitif korelasyon mevcuttu. Bunun sonucu olarak biz; her ne kadar kapilleroskopik bulguların hastalığın aktivitesini göstermese de, sistemik tutulumla işaret edebileceğini düşündük. Elbette bu yorum spekülasyon olup ileri çalışmalarla desteklenmelidir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Behçet hastalarında kapiller dilatasyon, mikrohemoraji, kapiller kayıp gibi anormal kapilleroskopik bulguların saptandığı; kontrol grubuna göre kapiller dilatasyon ve mikrohemorajinin anlamlı olarak yüksek düzeyde saptandığı sonucuna varılmıştır. Yine kapilleroskopik incelemenin Behçet hastalarının sistemik tutulumu için yol gösterici olabileceği kanaatine varıldı.

Mikrovasküler tutulumun göstergesi olarak tırnak kıvrımı kapilleroskopik değişiklikleri incelediğimiz bu çalışmada; non-invazif, ucuz ve kolay olan tırnak kıvrımı kapilleroskopisinin, BH takibinde ve muhtemel sistemik tutulumu belirlemede yol gösterici bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Yine BH aktif dönemin inaktif döneme göre kapilleroskopik değişikliklerin değerlendirilmesinin de gelecek çalışmalara örnek olması düşünülmüştür.

Behçet hastalarında kapilleroskopik değerlendirmeyi içerecek kapsamlı yeni çalışmaların yapılması bu alanda yapılan kısıtlı sayıdaki araştırmalara katkı sağlayacaktır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Aksu K. Behçet hastalığı damar tutuluşu. *Read Dergisi* 2009; 1:15-23.
2. Galluci F, Russo R, Buona R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. *Adv Med Sci* 2008; 53:149-57.
3. Lacarruba F, D'Amico V, Nasca MR, Dinotta F, Micali G. Use of dermatoscopy and videodermatoscopy in therapeutic follow-up: a review. *Int J Dermatol* 2010; 49:866-73.
4. Muroi E, Hara T, Yanaba K, Ogawa F, Yoshizaki A, Takenaka M, et al. A portable dermatoscope for easy, rapid examination of periungual nailfold capillary changes in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2011; 31:1601-6.
5. Alpsoy E. Behçet Hastalığı. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S, ed. *Dermatolojide Tedavi*. s. 128-34, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010.
6. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.
7. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktuel Tıp Dergisi*. Behçet Hastalığı Sayısı 1997; 2:62-5.
8. James DG. Silk route disease. *Postgrad Med J* 1986; 62:151-3.
9. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, Dayıoğlu N, Tüzün Y, Altaç M ve ark. Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet Hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1981; 12:509-14.
10. Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheum* 1988; 15:820-2.
11. Kaneko F, Nakamura K, Sato M. Epidemiology and Behçet's disease in Asian countries and Japan. *Adv Med Biol* 2003; 528:25-9.
12. Al-Rawi ZS, Neda AH. Prevalence of Behçet's disease among Iraqis. *Adv Exp Biol* 2003; 528:37-41.
13. Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008; 22:793-809.

14. Kitaichi N, Ohno S. Behçet disease in children. *International Ophthalmology Clinics* 2008; 48:87-91.
15. İdil A, Gürler A, Boyvat A. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiology* 2002; 9:325-31.
16. Tursen Ü, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42:346-51.
17. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2004; 18:291-311.
18. Arca E. Behçet Hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23:261-8.
19. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Yeni Kavramlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:8-14.
20. Boyvat A. Behçet hastalığının etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2004; 14:15-21.
21. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V. Behçet Sendromu. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, ed. *Dermatoloji*. s. 913-28, cilt 1, 3. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008.
22. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54:213-20.
23. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum* 2001; 44:239-40.
24. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Güncel Bilgiler. *Türkderm* 2009; 43:32-8.
25. Hughes EH, Collins RW, Kandeatis E, Wallace GR, et al. Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behçet's disease in Caucasian patients. *Tissue Antigens* 2005; 66:195-9.
26. Coskun M, Bacanlı A, Sallakci N, Alpsoy E, Yavuzer U, Yegin O. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Exp Dermatol* 2005; 14:124-9.

27. Yalcin B, Atakan N, Alli N. The functional role of nuclear factor kappa-kappaB1-94 ins/del ATTG promotor gene polymorphism in Behçet's disease: an exploratory study. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33:629-33.
28. Behçet H. Über rezidivierende Aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol ochenschr* 1937; 105:1152-7.
29. Pay S, Şimşek I, Erdem H, Dinç A. İmmunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int* 2007; 27:417-24.
30. Pay S. Behçet hastalığı: Etyoloji ve patogenez. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1:10-8.
31. Sohn S. Etiopatoloji of Behçet's disease: Herpes Simplex Virus Infections and animal model. *Yonsei Medical Journal* 1997; 38:359-64.
32. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, et al. Detection of Parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32:186-90.
33. Çınar M, Pay S. Behçet Hastalığı: İmmünopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2011; 4:22-31.
34. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1998; 112:317-24.
35. Borlu M. Behçet hastalığında etyopatogenez. *Journal of Health Sciences* 2007; 16:63-72.
36. Ergun T, Ince U, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:904-9.
37. Kulaber A, Tugal-Tutkun I, Yentür SP, Akman-Demir G, Kaneko F, Gül A, et al. Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2007; 27:1113-8.
38. Musabak U, Pay S, Erdem H, Simsek I, Pekel A, Dinc A, et al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disaese activity or clinical presentations? *Rheumatol Int* 2006; 26:545-50.

39. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma producing T cells in patients with active Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:996-1004.
40. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforia P, Dammacco F. Th1 polarization of the immuno response in Behçet's disease: a putative pathogenic role of interleukin-2. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1967-74.
41. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007; 6:169-75.
42. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002; 31:205-10.
43. Hamzaoui A, Ghrairi H, Ammar J, Zekri S, Guemira F, Hamzaoui K. IL-18 mRNA expression and IFN-gamma induction in bronchoalveolar lavage from Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S8-14.
44. Gupta RC, O'Duffy JD, McDuffie FC, Meurer M, Jordon RE. Circulating immune complexes in active Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1978; 34:213-8.
45. Treudler R, Zouboulis CC, Büttner P, Detmar M, Orfanos CE. Enhanced interaction of patients' lymphocytes with human dermal microvascular endothelial cell cultures in active Adamantiades-Behçet's disease. *Arch Dermatol* 1996; 132:1323-9.
46. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K, et al. Immunology and functional genomics of Behçet' disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60:1903-22.
47. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk M, Haznedaroğlu IC, Celik I, Calguneri M. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behçet's disease. *Thromb Res* 2002; 105:125-33.
48. Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38:423-7.
49. Verpillieux MP, Bastuji-Garin S, Revuz J. Comparative analysis of severe aphthosis and Behçet's disease: 104 cases. *Dermatology* 1999; 198:247-51.
50. Bang D, Hur W, Lee ES, Lee S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *J Dermatol* 1993; 22:926-9.
51. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007; 48:573-85.

52. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:341-6.
53. Yazıcı H. Behçet's syndrome. Klipper JH. Dieppe AP. *Rheumatology* 1994; Chapter 20(1-6).
54. Lee S, Bang D, Cho YH. Polymerase chain reaction reveals herpes simpleks virus DNA in saliva of patients with Behçet's Disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288:179-283.
55. Chun SI, Su WP, Lee S. Histopathologic study of cutaneous lesions in Behçet's syndrome. *J Dermatol* 1990; 17:333-41.
56. Önder M. Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji. *Turkderm* 2009; 43:28-31.
57. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri. *Turkderm* 2009; 43:42-7.
58. Ergun T, Gürbüz O, Doğusoy G, Mat C, Yazıcı H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998; 37:194-6.
59. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behçet's disease: a review. *J Dent Res* 2005; 84:209-22.
60. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:1-18.
61. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999; 17:209-23.
62. Azizlerli G, Özarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:286.
63. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Hüseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:373-80.
64. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50:297-350.
65. Evereklioglu C. Oküler Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Dermatoloji Dergisi* 2007; 3:21-5.
66. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet Journal Rare Diseases* 2012; 12:7-20.

67. Gül Ü, Çakmak SK, Aydoğdu S, Soylu S, Gönül M, Kılıç A. Cardiovascular findings in Behçet's disease. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:285-6.
68. Cil AP, Karabulut AA, Koçak M. Assessment of ovarian stromal artery Doppler characteristics and serum hormone levels in patients with Behçet disease. *Diagn Interv Radiol*. 2010; 16:288-92.
69. Korkmaz C. Behçet hastalığında damar ve diğer organ tutulumları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1:42-7.
70. Ugurlu S, Seyahi E, Yazici H. Prevalence of angina, myocardial infarction and intermittent claudication assessed by Rose Questionnaire among patients with Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2008; 47:472-5.
71. Taşcılar K, Melikoğlu M. Behçet Sendromu'nda Venöz Tutulum. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2011; 3:11-7.
72. Melikoglu M, Ugurlu S, Tascilar K, Caglar E, Hatemi G, Seyahi E, et al. Large vessel involvement in Behçet's Syndrome: a retrospective survey. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:67.
73. Koç Y, Güllü I, Akpek G. Vascular involvement in Behçet's disease. *The Journal of Rheumatology* 1992; 19:402-10.
74. Kırımlı Ö, Pabuçcu T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Kardiyovasküler Behçet. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:36-9.
75. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C ve ark. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *Journal of Neurology* 2001, 248:95-103.
76. Yurdakul S. Behçet Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics* 2011; 3:1-10.
77. Can M, Direskeneli H. Behçet hastalığında kas, iskelet sistemi ve damar tutulumu. *Türkderm* 2009; 43:54-60.
78. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yalçın B, Altaç M ve ark. The arthritis of Behçet's disease: prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983; 42:505-15.
79. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54:201-7.
80. Örmeci N. Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum. *Türkderm* 2009; 43:65-8.

81. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Özyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:60-76.
82. Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* 2001; 56:572-8.
83. Theodorou C, Floratos D, Hatzinicolaou P, Vaiopoulos G. Neurogenic bladder dysfunction due to Behçet's disease. *Int J Urology* 1999; 6:423-5.
84. Kontogiannis V, Powel RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76:629-37.
85. Karıncaoğlu Y. Çocukluk çağı Behçet hastalığı. *Türkderm* 2009; 43:69-70.
86. Erdi H, Gürler A. Jüvenil Behçet hastalarının klinik özellikleri. *T Klin Dermatoloji* 1994; 4:75-80.
87. Uzun S. Gebelikte Behçet hastalığının klinik seyri. *Türkderm* 2009; 43:71-3.
88. Öztürk MA. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1:55-8.
89. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçaves O, et al. Behçet's disease-a contemporary review. *J Autoimmun* 2009; 32:178-88.
90. Türsen Ü. Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri. *Türkderm* 2009; 43:74-86.
91. Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology* 2000; 201:37-9.
92. Ozyazgan S, Andican G, Erman H, Tuzcu A, Uzun H, Onal B, et al. Relation of protein oxidation parameters and disease activity in patients with Behçet's disease. *Clin Lab* 2013; 59:819-25.
93. Cai T, Wang Q, Zhou Q, Wang C, Hou S, Qi J, et al. Increased expression of IL-22 is associated with disease activity in Behçet's disease. *PLoS One* 2013; 8:e59009.
94. Tas DA, Ozer HT, Erken E. Serum eosinophil cationic protein levels in Behçet's disease and its relation to clinical activity. *Asian Pac J Allergy Immuno* 2013; 31:67-72.
95. Köse O. Behçet hastalığında tanı ve ayırıcı tanı. *Türkderm* 2009; 43:87-91.



96. Mat MC. Behçet hastalığı tedavisinde genel ilkeler. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2011; 4:81-5.
97. Alpsoy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. Thearpy 2006; 3:139-51.
98. Alpsoy E. Behçet hastalığında tedavi. Türk Dermatol Derg 2007; 1:1-7.
99. Alpsoy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. Arch Dermatol Res 2009; 301:693-702.
100. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Dermatol 1999; 135:529-32.
101. Gül A, Ohno S. Genetics of Behçet's disease. Ed: Yazıcı Y, Yazıcı H, Behçet's syndrome. 1st Edition, pp. 265-76, New York Springer, 2010.
102. Hamuryudan V, Kotter I. Medical management of Behçet's syndrome. Ed: Yazıcı Y, Yazıcı H, Behçet's syndrome. 1st Edition, pp. 317-38, New York Springer, 2010.
103. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. N Engl J Med 1990; 322:281-5.
104. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gül A, et al. Management of Behçet's disease: A systematic review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet's disease. Ann Rheum Dis 2009; 68:1528-34.
105. Alpsoy E, Durusoy C, Yılmaz E, Ozgurel Y, Ermiş O, Yazar S, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. Arch Dermatol 2002; 138:467-71.
106. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. Dermatolgy 1996; 192:125-8.
107. Lee KS, Kim SJ, Lee BC, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS. Surgical treatment of intestinal Behçet's disease. Yonsei Medical Journal 1997; 38:455-60.
108. Yates PA, Michelson JB. Behçet's disease. Int Ophthalmol Clin. 2006; 46:209-33.

109. Keogam MT. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2009; 156:1–11.
110. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27:237-48.
111. Cutolo M, Grassi W, Matucci CM. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48:3023-30.
112. Hutchinson H. Raynaud's phenomenon. *La Presse médicale* 1901; 71:403–5.
113. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by 'widefield' microscopy. *Arthritis and Rheumatism* 1973; 16:619–28.
114. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology* 2000; 27:155–60.
115. Dancour MA, Vaz JL, Bottino DA, Bouskela E. Nailfold videocapillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2006; 26:633-7.
116. Jung P, Trautinger F. Capillaroscopy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2013; Jun 5.
117. Baron M, Bell M, Bookman A, Buchignani M, Dunne J, Hudson M, et al. Office capillaroscopy in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1268-74.
118. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:1093-108.
119. Braverman IM. Cutaneous Microvasculature. In *Textbook of Dermatology* 1995; 28:390-5.
120. Bollinger A, Fagrell A. *Clinical Capillaroscopy. A Guide to Its Use in Clinical Research and Practice.* Hogrefe and Huber Publishers, 1990.
121. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:754-7.
122. De Angelis R, Cutolo M, Gutierrez M, Bertolazzi C, Salaffi F, Grassi W. Different microvascular involvement in dermatomyositis and systemic sclerosis. A preliminary study by a tight videocapillaroscopic assessment. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:S67-70.

123. Cortes S, Cutolo M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Rheumatol Port* 2007; 32:29-36.
124. Cutolo M, Smith V. State of art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? *Rheumatology* 2013; Apr 25.
125. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:821-5.
126. Avouac J, Vallucci M, Smith V, Senet P, Ruiz B, Sulli A, et al. Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15:R55.
127. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Horie S, Yahata T, et al. Association between nail-fold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. *Rheumatology* 2011; 50:1091-8.
128. Piotto DG, Len CA, Hilário MO, Terreri MT. Nailfold capillaroscopy in children and adolescents with rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol* 2012; 52:722-32.
129. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology* 2006; 45:iv43-6.
130. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21:1093-108.
131. Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:109-21.
132. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, Corona R, Sera F, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: Results of a consensus meeting via the internet. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:679-93.
133. Zouboulis CC, Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. Ed: Ziehurt M, Ohno S, Immunology of Behçet's disease. Pp 1-16. Grafisch Produktiebedrijh Gorter, Amsterdam, 2003.

134. Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997; 38:428-36.
135. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM. Textbook of dermatology. 6th Edition, pp. 3072-4, Blackwell Science Ltd, London, 1998.
136. Wechsler B, Le TH, Mouthon JM, Cabane J, Godeau P. Periungual capillaroscopic aspects in Behçet's disease. Apropos of 30 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1984; 111;543-50.
137. Vaipoulos G, Pangratis N, Samarkos M, Hatzinicolaou P, Mavropoulos S, Tzonou A, et al. Nailfold capillary abnormalities in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1995; 22:1108-11.
138. Movasat A, Shahram F, Carreira PE, Nadji A, Akhlaghi M, Naderi N, et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet's disease, analysis of 128 patients. *Clin Rheumatol* 2009; 28:603-5.
139. Pasqui AL, Pastorelli M, Pucetti L, Beerman U, Biagi F, Camarri A, et al. Microvascular assesment in Behçet disease: videocapillaroscopic study. *Int J Tissue React* 2003; 25:105-15.
140. Özyazgan Y. Behçet hastalığında göz tutulumu. *Türkderm* 2009; 43:48-53.

## 8. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterleri.....	13
Tablo 2. Behçet hastaları ve kontrol grubu yaş, cinsiyet karşılaştırılması.....	26
ile hastaların HGB, MCV, RDW, PLT, WBC, CRP, sedimentasyon değerleri ve klinik özellikleri	
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubundaki patolojik bulguların.....	27
değerlendirme sonuçları	
Tablo 4. Behçet hastalarında aktif ve inaktif grubun.....	28
kapilleroskopik değerlendirme sonuçları	

