

**T.C.
KONYA ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU**

**YENİ TANI KONAN BEHÇET HASTALARI İLE BEŞ YILDAN UZUN SÜREDİR BEHÇET
HASTALIĞI TANISI OLAN HASTALARIN PATERJİ TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Caner AYKOL
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şükrü BALEVİ**

**KONYA
2012**

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	iv
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Behçet Hastalığı.....	2
2.1.1.Epidemiyoloji.....	2
2.1.2.Etyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.2.1.Genetik Yatkınlık.....	3
2.1.2.2.İnfeksiyöz Ajanlar.....	5
2.1.2.3.İmmünolojik Değişiklikler.....	7
2.1.2.4.Otoimmünite.....	8
2.1.2.5.Endotel Disfonksiyonu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri.....	8
2.1.2.6.Çevresel Faktörler.....	9
2.1.3.Klinik Bulgular.....	9
2.1.3.1.Deri ve Mukoza Tutulumu.....	10
2.1.3.1.1.Oral Aftöz Ülserler.....	10
2.1.3.1.2.Genital Ülserler.....	11
2.1.3.1.3.Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar.....	11
2.1.3.1.4.Papülopüstüler Lezyonlar.....	12
2.1.3.1.5.Yüzeyel Tromboflebit.....	12
2.1.3.1.6.Sweet Sendromu Benzeri Lezyonlar.....	13
2.1.3.1.7.Paterji Testi.....	13
2.1.3.1.8.Diğer Deri Belirtileri.....	14
2.1.3.2.Göz Tutulumu.....	14
2.1.3.3.Eklem Tutulumu.....	15
2.1.3.4.Kardiyovasküler Sistem Tutulumu.....	15
2.1.3.5.Sinir Sistemi Tutulumu.....	16
2.1.3.6.Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	18
2.1.3.7.Ürogenital Sistem Tutulumu.....	18
2.1.3.8.Akciğer Tutulumu.....	19
2.1.3.9.Çocukluk Çağında Behçet Hastalığı.....	19
2.1.4.Laboratuvar Bulguları.....	19
2.1.5.Histopatoloji.....	20
2.1.6.Tanı.....	20
2.1.7.Ayırıcı Tanı.....	21
2.1.8.Prognoz.....	22
2.1.9.Tedavi.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
6.ÖZET.....	38
7.ABSTRACT.....	39
8.KAYNAKLAR.....	41
9.TEŞEKKÜR.....	53

KISALTMALAR

ANCA	: Anti nötrofil sitoplazmik antikor
ANA	: Anti nükleer antikor
CRP	: C-reaktif protein
DVT	: Derin ven trombozu
EN	: Eritema nodozum
GGT	: Gama glutamil transferaz
HLA	: Human lökosit antijen
HSP	: Isı şok proteini
HSV	: Herpes simpleks virüs
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
IF	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KIR	: Killer inhibitör reseptör
KD	: Kilodalton
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
NK	: Natural killer
NO	: Nitrik oksit
NSAI	: Steroid olmayan antiinflamatuvar
PG	: Prostoglandin
Th	: T helper
TNF	: Tümör nekrozis faktör
VEGF	: Vaskuler endotelyal büyüme faktörü

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Yeni tanı konan Behçet hastaları ile beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması.

Tablo 2. Yeni tanı konan grupta dermatolojik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki.

Tablo 3. Yeni tanı konan grupta sistemik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki.

Tablo 4. Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı tanısı olan grupta dermatolojik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki.

Tablo 5. Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı tanısı olan grupta sistemik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki.

1.GİRİŞ

Behçet hastalığının 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış olması, dünya tıp literatüründe ülkemiz için büyük bir gurur kaynağıdır.

Türkiye dünya coğrafyası göz önüne alındığında hastalığın en sık görüldüğü ülkelerin başında gelmektedir. Bu nedenle ülkemiz bilim adamları, tanımlandığı günden beri Behçet hastalığı ile ilgili yapmış oldukları çalışmalarla Behçet hastalığının daha iyi anlaşılmasında çok büyük pay sahibidir.

Tanımlandığı ilk günlerde orogenital ülserler ve göz bulgularıyla anılan Behçet hastalığı bugün için bu bulgulara ilave olarak gastrointestinal sistem, eklemler, damarlar, santral sinir sistemi gibi pek çok doku ve organı tutan sistemik bir vaskülit tablosu olarak kabul edilmektedir. Etyopatogenezinde genetik faktörler, infeksiyöz ajanlar ve immunolojik faktörler gibi pek çok faktör sorumlu tutulsa da bugün için herhangi bir çevresel uyaran veya otoantijen tarafından tetiklenen ve genetik yatkınlığı olan bireylerde ortaya çıkan bir immun yanıt düzensizliği olarak kabul edilir.

Behçet hastalığına spesifik herhangi bir laboratuvar bulgusunun olmaması klinik bulguların hastalığın tanısında çok önemli olduğunun bir göstergesidir. Hastalığın tanısı Uluslararası Behçet Çalışma Grubu'nun belirlediği kriterlere dayanılarak konulur. Bu kriterlerden biri olan paterji testi, hastalığın tanısında yardımcı olabilecek basit, kolay uygulanabilir, ucuz bir testtir. 20 gauge iğne kullanılarak, deriye 45 derece açıyla yapılan intradermal uygulamanın 24–48 saat sonra doktor tarafından değerlendirilmesi ile son bulmaktadır. Uygulama bölgesinde etrafı eritemli bir papül veya püstülün oluşması pozitif kabul edilmektedir. Pozitiflik oranları etnisite, cinsiyet, hastalık aktivasyonu, yaş, uygulanan iğnenin kalınlığı ve uygulama sayısı gibi pek çok faktörden etkilenmektedir.

Yapılan bu çalışmada Behçet hastalığı tanısı yeni konan hastalar ile en az 5 yıldan uzun süredir Behçet Hastalığı tanısı bulunan hastaların paterji testi pozitifliğinin klinik bulgular eşliğinde karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı; ilk kez 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserasyonlara hipopiyonlu üveitin eşlik ettiği bir üç semptomlu kompleks olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ise orogenital ülserler ve göz bulgularına ilaveten kas ve eklem sistemi, deri, gastrointestinal sistem, kardiyak, nörolojik, pulmoner, renal, vasküler tutulum ve epididimitin görülebildiği bir multisistem hastalığı olarak kabul edilmektedir. Hastalık ataklarla giden kronik bir seyir izler ve esas patolojisi hemen her organı tutabilen vaskülit tablosudur(1,2) .

2.1.1.EPİDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığı tüm dünyada pek çok ırkta görülmekle birlikte Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde daha sık görüldüğünden 'İpek Yolu Hastalığı' olarak isimlendirilmektedir(3). Bu coğrafyada Türkiye hastalığın en sık görüldüğü yerdir(2). Türkiye'den yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda hastalığın prevalansı 8–42/10.000 aralığında değişmektedir(4,5). Prevalans 100.000 de olarak İran'da 16.7, Suudi Arabistan'da 20, Çin'de 14, Japonya'da 30.5'dir(6–8). Almanya'da yapılan bir çalışmada genel prevalans 2.26/100.000 olarak bulunmuş ancak bu oran Türk kökenli hastalarda 20.75/100.000 iken Alman kökenli hastalarda 0.55/100.000 şeklindedir(9).

Behçet hastalığı en sık 20–40 yaş aralığında görülmektedir(10). Hastalığın başlangıç yaşı genellikle 2. dekatın sonu ile 3. dekatın başları arasındadır(11). Epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında Çin, Kore gibi Asya ülkelerinde başlangıç yaşı genellikle 30'un üzerinde, Türkiye ve diğer Akdeniz ülkelerinde ise 30'un altındadır(4). Almanya'da yapılan bir çalışmada etnik kökenden ötürü Türk hastalar daha erken tanı alırken Alman hastaların daha geç tanı aldığı bildirilmiştir(12).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar kadın/erkek dağılımında çok çeşitli sonuçlar vermektedir. Erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmaların yanı sıra her iki cinsiyette eşit oranda görüldüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur(13,14). Özellikle

Çin, Kore gibi Uzak Doğu ülkelerinde kadınlarda, Akdeniz ülkelerinde ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir(15). Sonuç olarak cinsiyet dağılımı önemli bölgesel farklılıklar göstermektedir. Bununla beraber cinsiyet hastalığının hem klinik bulgularını hem de prognozunu etkileyen önemli bir faktördür. Erkek olgularda püstüler lezyonlar, oküler bulgular, vasküler lezyonlar, nörolojik tutulum, pulmoner tutulum ve tromboflebit daha sık ve şiddetli seyrederken, kadın olgularda genital ülser, eritema nodozum ve artralji daha sık görülmektedir(14,15).

2.1.2.ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Behçet hastalığının etyopatogenezi günümüzde hala kesin olarak bilinmemektedir. Bugün için en çok kabul gören görüş; hastalığın genetik yatkınlığı olan bireylerde bakteriyel, viral bir çevresel antijen veya bir otoantijen tarafından tetiklenen düzensiz bir immün yanıt neticesinde geliştiğidir(16,17).

2.1.2.1.GENETİK YATKINLIK

Behçet hastalığında genetik faktörlerin önemli rolü olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır. Özellikle hastalığın belli etnik gruplarda ve belli coğrafyalarda daha sık görülmesi genetik geçişli bir hastalık olduğunu düşündürmektedir(18). Behçet hastalığının patogenezinde rol oynadığı düşünülen çok çeşitli genler tanımlanmıştır.

HLA-B51: Behçet hastalığı ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Değişik çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51'dir. HLA-B51 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 allelinden oluşur. HLA-B52, Behçet hastalığı ile ilişkisizdir(19). HLA-B51'in ise farklı allellerinden HLA-B5101 ve HLA-B5108 ile daha sık birliktelik bildirilmiştir(20,21). Toplumlar arasında HLA-B51 sıklığı farklılık göstermekle birlikte %50–80 arasındadır(17,19). Bu oran sağlıklı bireylerde ise %20 civarındadır. HLA-B51 Türk ve Japon Behçet hastalarında sık görülürken İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir(17). Yapılan çalışmalarda HLA-B51'in pozitif olduğu durumlarda Behçet hastalığı için karakteristik olan T lenfosit ve nötrofil fonksiyon bozukluğu olduğu ileri

sürülmüştür(16,22). HLA-B51 pozitifliğini hastalığın daha şiddetli klinik formları ve göz tutulum sıklığı ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur(22).

TNF geni: TNF; inflamasyonla seyreden hastalıklarda önemli rolü olan bir sitokindir. TNF gen polimorfizmlerinin MHC ile ilgili hastalıkların patogeneze katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Behçet hastalığı ile TNF promotör bölgesindeki alleller arasındaki ilişki çalışmalarıyla gösterilmiştir. Bu genin promotör bölgesinde çok sayıda polimorfizm saptanmıştır(23,24). TNFB1 ve TNFB2 allelleri incelendiğinde TNFB2'nin Behçet hastalarında daha sık görüldüğü ve göz tutulumunda kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir(24).

MIC-A geni: MIC-A geni, epitel hücrelerinde ısı şok proteinleri (Heat Shock Proteins, HSP) tarafından regüle edilen, antijen sunumunda ve T hücre fonksiyonlarında önemli rol oynadığı düşünülen bir gendir(25). MIC gen ailesi HLA-B ve TNF genleri arasında bir bölgede yer almaktadır. Hem genin yerleşim bölgesi hem de Behçet hastalarında mukozal lezyonlara sık rastlanması MIC-A'nın hastalığın patogenezinde rol alabileceğini düşündürmüştür. Behçet hastalığı ile MIC-A geni arasındaki ilişki ilk olarak Japon hastalarda gösterilmiştir(26). Daha sonra yapılan çalışmalarda MIC-A009 ile hastalık arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir(17).

İnterlökin-1 genleri: IL-1 akut ve kronik inflamasyonda rol alan önemli bir sitokindir. IL-1 genleri 2. kromozomda birbirine yakın bir şekilde yer alırlar. Bir çalışmada IL-1A-889C alleli ve IL-1A-889/IL-1B-5887 haplotipi ile Behçet hastalığı ilişkili bulunmuştur(27).

Faktör V geni: Behçet hastalığında faktör V geninde mutasyonun yüksek olarak görüldüğü tespit edilen çalışmaların yanı sıra ilişkisiz olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu mutasyonların Behçet hastalığına bağlı trombotik olaylarla ilişkili olduğu da bildirilmiştir(28,29).

ICAM-1 geni: ICAM-1 aktive vasküler endotel yüzeyinde eksprese olan lökosit fonksiyonları için önemli bir medyatördür. Bu genin multiple skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının yanı sıra Behçet hastalığı ile de ilişkisi bildirilmiştir(30).

Killer inhibitör reseptör (KIR) geni: KIR başlıca NK ve gama delta T hücrelerinde eksprese olur ve bu hücrelere bağlı toksisiteyi baskılar. Behçet hastalığında NK hücrelerindeki KIR ekspresyonunda defekt olduğu gösterilmiştir(31).

eNOs geni: Nitrik oksit (NO) vazodilatasyon ve trombosit ile lökosit adezyonunun inhibisyonunda etkili bir medyatördür. Bu özelliği sayesinde trombozun önlenmesinde rol alır. NO sentezinde eNOS enzimi görev alır. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde NO düzeyinin azaldığı ve antioksidan enzim aktivitesinin tüm Behçet hastalarında normal gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür(32). Düşük NO düzeyi Behçet hastalarındaki tromboz eğilimi ile ilişkilendirilmektedir(19).

Ailesel Akdeniz Ateşi geni: Bu gendeki mutasyonlar da Behçet hastalığı ile ilişkilendirilmiş fakat bu iki hastalığın birlikteliğinin olmadığı belirtilmiştir(19).

2.1.2.2.İNFEKSİYÖZ AJANLAR

Birçok hastalıkta olduğu gibi Behçet hastalığının da tetiklenmesi ve gelişmesinde viral ve bakteriyel pek çok infeksiyöz ajanın sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Bu konuda Behçet hastalığı ile ilişkisi en çok araştırılan patojenlerden biri HSV-1'dir. Behçet hastalarında serum anti-HSV-1 antikoru kontrollere göre yüksek düzeyde tespit edilmiş ve periferik kanda HSV-1 antijeni içeren immün kompleksler gösterilmiştir(33). Ayrıca genital ve gastrointestinal ülserlerde HSV-1 DNA gösterilirken oral ülserlerde saptanmamıştır(2). Etyolojide suçlanan bir diğer ajan parvovirüs B19'dur. Yapılan bir çalışmada ülsere olmayan deri belirtilerinde ülsere deri lezyonlarına ve sağlam deriye oranla daha yüksek oranda parvovirüs B19 saptanmıştır(34).

İnfeksiyöz etyolojide en çok suçlanan ve önem kazanan bakteriyel ajanlar ise streptokoklardır. Oral mukoza florasının hastalığın gelişiminde rol aldığı uzun yıllardır tartışılan bir konudur. Özellikle dişlere uygulanan çeşitli tedavilerden sonra oral lezyonların aktive olması ve antibiyoterapi ile oral ve diğer hastalık belirtilerinin başarıyla kontrol altına alınabilmesi oral floranın patogenezdaki rolünü desteklemektedir. Streptokok suşlarından *S. sanguis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. salivarius* ile Behçet hastalığı arasında ilişki kurulmuştur. Behçet hastalarının serumlarında *S. sanguis* ve *S. pyogenes* antikoru kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur(35). Behçet hastalarında bulunup sağlıklı insanlarda bulunmayan *S. sanguis* subtiplerinin trombositlere selektif bağlanma yeteneği bulunmuş ve bunun vaskülite neden olduğu iddia edilmiştir(36). *E.coli* ve *S. aureus*un da Behçet

hastalığında lenfositleri aktive ederek IF gama ve IL-6 salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir(37). Son yıllarda etyopatogeneizde mikoplazmalar, mikobakteriler, B. burgdorferi, S. cerevisiae, ve H. pylori gibi pek çok infeksiyöz ajan araştırılrsa da bugün için hâkim görüş viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan Behçet hastalığına neden olmadığı, ancak genetik yatkınlığı olan bireylerde immün düzensizliklere yol açarak etkili olduğudur(19).

Behçet hastalığına neden olduğu öne sürülen farklı mikroorganizmalara ait yapısal moleküllere karşı gelişen immün yanıtın çapraz reaksiyon ile Behçet hastalığı lezyonlarına neden olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu mikroorganizmalardaki ısı şok proteinlerine karşı gelişen antikörlerin Behçet hastalarında çapraz otoimmün reaksiyona neden olduğunu göstermektedir. Mikrobiyal ve insan HSP aminoasitlerinin dizilimleri arasında belirgin bir benzerlik vardır. HSP'ler ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. Bunlar infeksiyon, hipoksi, travma ve toksik ilaçlar gibi proteinlerin parçalanmasına neden olan durumlarda ortaya çıkan atıkların temizlenmesinde rol oynarlar. HSP'ler Behçet hastalığı patogeneğinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptir. Mikobakterinin 65 KD ağırlıklı HSP'sinin insandaki karşılığı 60 KD ağırlıklı HSP'dir(38). Behçet hastalığı etyolojisinde suçlanan 4 streptokok suşunda da 65 KD ağırlıklı HSP gösterilmiştir(35). HSP 60'ın Behçet hastalığında eritema nodosum benzeri lezyon ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir(39). Ayrıca bu peptitlerin oral yolla uygulanmasında benzer şekilde üveit bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür(40). Mukoza ve deride minör yaralanmalar ve oral ülserler geliştikten sonra streptokok ve insan HSP 60 ekspresyonu artar ve self HSP 60 reaktif klonlarını stimüle eder. Daha sonra T hücreleri oküler kompartmana geçerek retinal HSP ile aktive olur ve Th1 tip sitokin aktivitesi ile karakterize kronik oküler inflamasyona neden olur(22,33). Mikrobiyal HSP üzerinde T hücrelerine bağlanarak onları uyaran kısmın, bu uyarıyı sadece Behçet hastalarında ortaya çıkardığı gözlemlenmiştir(22). HSP 60 dışında çeşitli dokulardan salgılanan bir stres proteini olan alfa beta kristalin etyolojide suçlanmıştır. Yapılan araştırmalarda parankimal beyin tutulumu olan Behçet hastalarında serebrospinal sıvı ve serumda alfa beta kristalin antikörleri yüksek bulunmuştur ve etyolojide etkili olduğu düşünülmüştür(41).

2.1.2.3. İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

İmmün sistem elemanlarının yapı ve görevlerinin daha iyi tanımlanmaya başlamasıyla birlikte immün sistemin hastalığın gelişiminde veya seyirinde önemli bir rol oynadığı düşünülmeye başlanmıştır. Behçet hastalığında bugüne kadar pek çok immünolojik bozukluk saptanmıştır. Behçet hastalarında inflamasyonda görev alan pek çok sitokin hastalığın aktif döneminde arttığı tespit edilmiştir. TNF alfa, IF gama, IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, soluble IL-2R, IL-18 serum ve/veya plazma düzeylerinde artış saptanan başlıca sitokin, kemokin ve sitokin reseptörleridir(17). Paterji reaksiyonu hastalığın immunopatogenezi hakkında önemli ipuçları vermektedir. Erken dönemde travmaya sekonder nötrofil birikimi ile karakterize iken geç dönemde nötrofillerin yerini T lenfositleri ve monosit/makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonu alır(42). Sonuç olarak paterji testi Behçet hastalığı patogenezinde hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın rol aldığını gösteren bir örnektir(19). Behçet hastalarında deri ve mukoza belirtileri başta olmak üzere tüm lezyonların erken döneminde artmış nötrofil infiltrasyonu dikkat çekicidir. Behçet hastalarının serumlarında aktive nötrofillerden salınan myeloperoksidaz ve süperoksit gibi faktörler ile nötrofilleri uyaran TNF alfa, IL-1beta, IL-8 gibi sitokin seviyeleri yüksek bulunmaktadır. Ayrıca aktif lenfositlerin nötrofilleri daha güçlü uyardığı ve nötrofil kemotaksisinin daha yoğun olduğu gösterilmiştir(17). T lenfositlerce salınan sitokinler de hastalığın gelişiminde etkili görünmektedir. Özellikle mukokutanöz lezyonlarda Th-1 tipindeki inflamasyona yol açan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF alfa, IF gama gibi sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir(43). T hücreleri alfa beta ve gama delta olmak üzere iki farklı reseptör taşır. Behçet hastalarında gama delta T hücre sayısında artış saptanmıştır(44). Mikrobiyal HSP'ler T hücre proliferasyonunu gama delta reseptörleri üzerinden yapmaktadır(45). Th-17 hücreleri tarafından üretilen IL-17'nin Behçet hastalarında özellikle hastalığın aktif döneminde yüksek olduğu saptanmıştır(46). Monositlerden salgılanan TNF alfa, IL-6 ve IL-8 düzeylerinde artış söz konusudur(17). Behçet hastalığı olanlarda B hücrelerinde ise toplam sayı normal kalmakla beraber bir takım fonksiyonel değişiklikler saptanmıştır(47).

2.1.2.4.OTOİMMÜNİTE

Behçet hastalığı bazı yönleri ile otoimmün hastalıklarla benzer özellikler göstermektedir. Behçet hastalarının serumlarında oral mukozaya, miyeline ve intermediate filamentlere karşı otoantikolar saptandığı bildirilmektedir(48). Bazı hastalarda damar duvarında depolanan immün komplekslerin yanı sıra dolaşan antikolar da saptanmıştır. HSP'ler patogeneizde en iyi bilinen otoantijenlerdir. Bunların yanı sıra alfa-tropomyozin, alfa-enolaz ve kinektin gibi otoantijenlere karşı gelişen antikolar gösterilmiştir(49–51). Hastalığın otoimmün kökenli olduğuna işaret eden bir diğer nokta ise semptomların azotiopürin ve siklosporin gibi immünosüpresif ajanlar ile kontrol altına alınabilmesidir. Diğer yandan diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermemesi, bu grup hastalıklarla birliktelik gösteren HLA haplotiplerinin sık rastlanmaması, kadın hâkimiyetinin olmaması ve otoimmün hastalıklarda sık görülen ANA gibi otoantikoların bulunmaması nedeniyle otoimmün bir hastalık olarak tanımlanamayacağı da ileri sürülmüştür(17). Ayrıca ANCA ve antikardiyolipin antikoları Behçet hastalığına genellikle eşlik etmemektedir(52).

2.1.2.5.ENDOTEL DİSFONKSİYONU, KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK SİSTEM ANORMALLİKLERİ

Behçet hastalığında vasküler tutulum hastaların yaklaşık %40'ında izlenir. Başlıca venöz sistem tutulumu ve tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden ayrılır. Behçet hastalığında gözlenen tromboz inflamasyonla damar duvarına yapışık olduğundan tıkaçıcı tipte bir vaskülit tablosu gelişir. Pulmoner tromboemboli riski çok düşüktür. Behçet hastalığında tromboza eğilimin nedenini açıklayabilmek için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Hastalığın seyrinde gözlenen immün kökenli inflamasyon sonucunda gelişen endotel hücre aktivasyonu ve/veya hasarı tromboza olan eğilimden sorumlu tutulmaktadır. Çalışmalarda endotel aktivasyonunu gösteren endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodülin ve E-selektin serum düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır(53). Ayrıca PG-I2 ve NO oluşumlarının azalması endotel disfonksiyonunu destekleyen bulgulardır(52). Yapılan bir çalışmada aktif Behçet hastalarında yüksek CRP ve GGT düzeyleri ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki kurulmuştur(54). Koagülasyon yolunun aktivasyonunu gösteren faktörlerden trombin–antitrombin 3 kompleksi ve protrombin fragman 1+2'nin yüksek

saptanması Behçet hastalığı olanlarda intravasküler trombin yapımının arttığını gösterir. Yapılan araştırmaların sonuçları farklı olmakla birlikte protein C, protein S, antitrombin 3 yetersizlikleri, faktör-V ve protrombin-II mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi bilinen tüm kalıtsal ve kazanılmış prokoagulan durumların Behçet hastalığında gözlenen tromboz eğilimine katkılarının olduğu bildirilmiştir. Behçet hastalığında koagülasyon sisteminde olduğu gibi plazmin, antiplazmin kompleks gibi fibrinolitik sistem aktivitesini gösteren mediatörler de yüksek düzeyde tespit edilmiştir(19,55–57). VEGF, özellikle makrofaj, nötrofil ve endotel hücrelerden salınan bir sitokindir. Anjiogenez ve endotel hücreler için esansiyel bir mitojen olan VEGF'nin damar permeabilitesi üzerine önemli etkileri vardır. Behçet hastalığında artan TNF alfa, IL-6 ve IL-8'in VEGF'yi artırıcı özelliği bulunmaktadır. VEGF ile tetiklenen neovaskularizasyon kronik inflamasyonda önemli rol üstlenmektedir(58). Sonuç olarak Behçet hastalığı olanlarda endotel fonksiyonu, koagülasyon ve fibrinolitik sistemi araştıran çalışmalarda farklı düzeyde dengesizlikler olduğu ortaya konmuştur(19,53).

2.1.2.6.ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Behçet hastalığının belli coğrafi bölgelerde görülmesi hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Hayvan modellerinde çeşitli kimyasalların, özellikle organofosfat, organoklorid, inorganik bakır bileşenlerinin Behçet hastalığına benzer mukokutanöz sendroma yol açtığı gösterilmiştir. Behçet hastalarında serum bakır seviyesinin yükseldiğini, serum çinko, selenyum ve vitamin E seviyelerinin ise azaldığını bildiren yayınlar bulunmaktadır(59).

2.1.3.KLİNİK BULGULAR

Behçet hastalığı mukokutanöz ve göz tutulumuna ilaveten eklemler, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi, ürogenital sistem gibi farklı sistemlerin de tutulabildiği bir sistemik vaskülit tablosu olduğundan çok geniş bir klinik spektrumla karşımıza çıkabilir(60). Hastalığın klinik görüntüsü coğrafik alanlara ve etnik gruplara göre farklılık gösterir(61). Hastalığın spesifik bir laboratuvar bulgusu olmamasından ötürü klinik özellikler tanıda çok büyük öneme sahiptir. Başlıca klinik

bulgular orogenital ülserler ve diğer deri bulgularına ilaveten tutulan organ ve sisteme göre değişiklik göstermektedir(62).

2.1.3.1.DERİ VE MUKOZA TUTULUMU

Behçet hastalığında en sık görülen deri ve mukoza belirtileri oral aftöz ülserler, genital ülserler, eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, Sweet sendromu benzeri lezyonlar ve paterji testi pozitifliğidir.

2.1.3.1.1.ORAL AFTÖZ ÜLSERLER

Genellikle hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkar ve sistemik semptomlar ortaya çıkana kadar yıllarca tek bulgu olarak kalabilir(11). Hastaların hemen hepsinde görülen oral aftlar; farklı çaplarda, oval-yuvarlak şekilli, çevresinde eritemli bir halo bulunan, üzeri sarı-gri renkli bir psödomembran ile örtülü yüzeysel ülserasyonlardır. En sık yerleştiği yerler dil, dudak ve yanak mukozası gibi nonkeratinize bölgelerdir. Nadiren uvula, farinks, tonsiller ve sert damakta da görülebilir(10,63–65). Bir yıl içinde en az 3 kez yineleme özelliği gösteren oral ülserler tanıda en önemli kriterlerden biri olarak kabul edilir. Bu nedenle özellikle Akdeniz ve Uzak Asya ülkelerinde tekrarlayan oral aftları olan hastalar Behçet hastalığı gelişme olasılığı nedeniyle dikkatli bir şekilde izlenmelidir(15).

Oral ülserler morfolojik olarak minör, majör ve herpetiform ülserler olmak üzere üç grupta incelenir.

Minör ülserler: En sık rastlanan klinik form olup tüm oral aftöz ülserlerin %80-85'ini oluşturur. Büyüklükleri 1 cm'nin altında olup 1–2 hafta içinde skatris bırakmadan iyileşen yüzeysel ülserlerdir(66).

Majör ülserler: Klinik görünümleri minör ülserlere benzeyen ancak çapları 1–3 cm civarında, minör ülserlere oranla daha ağrılı ve daha derin ülserasyonlardır. Tüm oral ülserlerin yaklaşık %15'ini oluşturur. Minör aftlara göre daha geç iyileşir ve iyileşirken skatris bırakabilir(62).

Herpetiform ülserler: Behçet hastalarında en nadir görülen oral ülser formudur. Oral mukozaya dağılmış 2–3 mm çapında çok sayıda ülserlere rastlanır. Yüzeyel olan bu ülserler birleşerek geniş alanlar kaplayabilir. Genellikle skatris bırakmadan iyileşir(67).

Behçet hastalığında oral ülserleri rekürren aftöz stomatitte gözlenen ülserlerden klinik olarak ayırmak çok güçtür. Lezyonların daha yaygın ve sık tekrarlayıcı karakterde olması Behçet hastalığı açısından ipucu olarak kabul edilebilir. Ayrıca majör aftlar rekürren aftöz stomatite oranla Behçet hastalarında daha sık görülmektedir(68).

2.1.3.1.2.GENİTAL ÜLSERLER

Behçet hastalarında %60-90 arasında görülen ve oral afttan sonra ikinci sıklıkla rastlanan bulgudur(15,63,69). Klinik görünüm oral aftlara benzer. Bir papül veya püstül şeklinde başlayıp yuvarlak, etrafında ödem ve indurasyon bulunan, tabanı sarımsı bir membranla kaplı ülsere dönüşür. Erkeklerde hemen her zaman ağrılı olan ülserler kadınlarda bazen ağrısız seyredebilir(70). Erkeklerde en sık skrotumda, kadınlarda ise labium majus ve minusda yerleşir(62). Erkeklerde penis, inguinal bölge, pubis ve perine, kadınlarda ise vajen ve serviks tutulabilir(66). Oral aftlara kıyasla rekürrens daha nadirdir. Oral aftlardan daha derin yerleşim gösterir ve sıklıkla skatris bırakarak iyileşir. Büyük ülserlerin küçük ülserlere oranla skatris bırakma olasılığı daha yüksektir. Labium minus ve vestibül yerleşimli ülserler skatris bırakmadan iyileşebilir(71). Kadınlarda derin ve geniş ülserler rektum, mesane veya üretra arasında fistüllere neden olabilmektedir(2).

2.1.3.1.3.ERİTEMA NODOZUM BENZERİ LEZYONLAR

Eritema nodozum benzeri lezyonlara Behçet hastalarının yaklaşık yarısında rastlanmaktadır(67). Klinik olarak ağrılı, mor renkli nodüllerle karakterizedir. Kadınlarda daha sıktır. En sık alt ekstremitelere yerleşmekle birlikte kalçalar, kollar ve yüz de tutulabilir. Nodüler lezyonlar ülserleşmez ve ortalama 2-3 haftada skatris bırakmadan iyileşir. Bazı olgular ise pigmentasyon bırakma eğilimindedir(61). Klinik

olarak diğer hastalıkların neden olduğu eritema nodozumdan ayırt etmek oldukça güçtür. Histopatolojik olarak incelendiğinde nötrofilden zengin, genellikle lobüler veya mikst tipte pannikülit vaskülit bulguları eşlik eder(72). Klasik eritema nodozum; daha çok septal pannikülit bulguları içermesi, lenfositten zengin infiltrasyon ve vaskülit bulgularının olmaması ile Behçet hastalığında görülen eritema nodozum benzeri lezyonlardan histopatolojik olarak ayrılır(73).

2.1.3.1.4.PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYONLAR

Eritemli zeminde folikülit veya akne benzeri lezyonlarla karakterize olan papülopüstüler lezyonlar sık izlenen deri bulgularındandır. Papül şeklinde başlayan lezyonlar 24-48 saat sonra püstüle dönüşür. Sıklıkla alt ve üst ekstremitelere yerleşmekle birlikte gövde, yüz ve boyunda da lokalize olabilir(74). Özellikle akne vulgaris ve Behçet hastalarında görülen papülopüstüler lezyonların klinik ve histopatolojik olarak ayrımının yapılamayacağını bildiren çalışmalar mevcuttur(75). Bu nedenle spesifik klinik ve histopatolojik bulgusu olmayan papülopüstüler lezyonların folikülit ve akne vulgaris gibi nonspesifik lezyonlara benzerlik gösterdiği unutulmamalıdır. Bununla beraber üst ve alt ekstremitelerde lokalize, foliküler olmayan papülopüstüler lezyonlar Behçet hastalığı için daha spesifik kabul edilmektedir(62).

2.1.3.1.5.YÜZEYEL TROMBOFLEBİT

Hastaların yaklaşık %10–20'sinde gözlenir(69). Eritemli, hassas, lineer yerleşimli subkutan nodüller şeklindedir. Klinik olarak eritema nodozum ile karışır. Erkeklerde daha sık görülür. Palpasyonla ven içindeki trombüs hissedilebilir. En sık vena sifana magna etkilenir. Yüzeysel gezici tromboflebit şeklinde olabilir. Bu bulgu, vasküler tutulum göstergesidir ve derin ven trombozu ile ilişkilidir(62).

2.1.3.1.6. SWEET SENDROMU BENZERİ LEZYONLAR

Behçet hastalarında Sweet sendromu benzeri lezyonlar ilk olarak Mizoguchi ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir(76). Özellikle yüz ve ekstremitelerde ağrılı, eritemli plak ve nodüller şeklinde izlenir. Bazı lezyonlarda püstül gelişebilir. Dermatopatolojik bulgular da Sweet sendromuna benzer. Ateş ve lökositöz eşlik edebilir(77,78).

2.1.3.1.7.PATERJİ TESTİ

İlk olarak 1937 yılında Blobner tarafından tanımlanmıştır. Kabaca minör bir travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik hiperreaktivite cevabı olarak tanımlanır. Deriye intradermal pikür uygulanmasından 24-48 saat sonra enjeksiyon bölgesinde eritemli papül veya püstülün gelişmesi şeklinde kendini gösterir. Endürasyon olmaksızın görülen eritem negatif kabul edilir. Paterji testi pozitifliği hastalığın aktif dönemlerinde artmaktadır(79). Ayrıca testin pozitiflik oranlarında belirgin etnik fark göze çarpmaktadır. Türk, Japon ve Akdeniz ülkelerinde pozitiflik oranı Amerika ve İngiltere'ye oranla oldukça yüksektir(42). Testin çok farklı uygulama şekli olsa da bugün için en çok kullanılanı, ön kol fleksor yüze 45 derece açı ile en az iki pikür olacak şekilde 20 gauge iğne kullanılarak yapılan intradermal uygulamadır. Uygulama şeklinin yanı sıra kullanılan iğnenin çapı, künt veya keskin oluşu, uygulama sayısı, test bölgesinin antiseptikle temizlenmiş olup olmaması paterji testinin pozitifliğini etkileyen diğer faktörlerdir(62). Erkeklerde paterji pozitifliği kadınlara göre daha güçlüdür fakat hastalığın şiddeti ile paterji reaksiyonunun şiddeti arasında bir ilişki yoktur(67,80). Paterji reaksiyonunun dermatopatolojik incelemesinde 24-48 saatte üst düzeye çıkan polimorfonükleer hücre ve lenfosit infiltrasyonu saptanırken vaskülit bulguları gözlenmemiştir(81). Bununla birlikte lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromu benzeri nötrofilik vasküler reaksiyon saptanan çalışmalar da mevcuttur(66). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu paterji testinin sensitivitesini %58, spesivitesini %90 olarak bildirmişlerdir(82). Paterji testi rekürren aftöz stomatit, eritema elevatum diutinum, Sweet sendromu, piyoderma gangrenozum, üveit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, herpes genitalis ve romatoid artrit gibi hastalıklarda da pozitif sonuçlanabilmektedir(83).

2.1.3.1.8.DİĞER DERİ BELİRTİLERİ

Meme altı, parmak araları ve koltuk altı gibi intertriginöz alanlarda ortaya çıkan, klinik olarak genital ülserasyonlara benzeyen ekstragenital ülserler hastalığın en karakteristik bulgularından kabul edilir ancak çok nadir görülür(52).

Ayrıca piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar, nekrotizan vaskülit, pernio benzeri kutanöz lezyonlar, poliarteritis nodoza benzeri lezyonlar ve akral purpurik papülonodüler lezyonlar Behçet hastalarında bildirilmiş diğer kutanöz bulgulardır(62).

2.1.3.2.GÖZ TUTULUMU

Göz, Behçet hastalığı seyirinde en sık tutulan organlardan biridir. Sıklıkla üçüncü dekatta ortaya çıkar. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık ve şiddetlidir(84). Batı Avrupa ülkelerinde hastalığın endemik olarak görüldüğü Türkiye ve Japonya'ya göre daha nadirdir(85). Hastalığın gözdeki seyri alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Başlangıçta alevlenmeler tek gözde ve ön segmentte olma eğilimliyken tekrarlayan ataklarda çift taraflı tutulum ve arka segment tutulumu görülmeye başlar. Her iki segmentin tutulduğu panüveit tablosu gelişebilir. Akut dönemde, ön segment tutulumunda bulanık ve az görmenin yanında göz etrafında ağrı, fotofobi ve lakrimasyon görülür. Kronik dönemde ise ön üveitli hastalarda yüzen cisimler görülmesi ve fotofobinin eşlik ettiği kırmızı göz bulgularına rastlanır(16). Arka segment tutulumu ön segment tutulumuna göre daha şiddetli seyreder ve kötü prognozludur. Behçet hastalığının en çok korkulan komplikasyonu retinada oluşan vaskülitik ataklardır. En yaygın arka segment bulguları vitritis ve perivaskülitir. Perivaskülit arterlerden ziyade venleri tutar. Behçet hastalığında retinit de sık görülen bir bulgudur. İç retina katmanlarının tutulduğu bu tabloda sarımsı soliter veya multifokal infiltrasyon vardır. Vitritis, vitreusun hücresel infiltrasyonu ile daha az miktarda ön kamarada hücre varlığının eşlik ettiği klinik tablodur. Arka segment tutulumu olan hastalarda görme keskinliğinde ağrısız azalma ve yüzen cisimler görme gibi semptomlar olabilir. Görme alanında beneklenmeler tabloya eşlik edebilir. Arka segmentte atakların ciddiyeti ve sayısına bağlı olarak kalıcı görme kaybı

gelişebilir(86). Tekrarlayan üveit ataklarında glokom, maküla dejenerasyonu, optik atrofi, retina dekolmanı ve fitizis bulbi gibi komplikasyonlar gelişebilir(85,87).

2.1.3.3.EKLEM TUTULUMU

Behçet hastalığında eklem bulguları %40-70 oranında bildirilmiştir(88). Eklem tutulumu sıklıkla monoartikülerdir. Oligoartiküler ve poliartiküler tutulum daha nadirdir(89,90). Poliartiküler tutulum daha çok alt ekstremitelerde ve simetrik olma eğilimindedir. En sık etkilenen eklemler diz, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirseklerdir. Tutulan eklemden şişlik ve diğer inflamasyon bulguları olabilir. Artrit genelde eroziv karakterde değildir ve deformite bırakmaz. Genelde birkaç ay içerisinde geriler(91). Behçet hastalığında artrit genelde tekrarlama eğilimindedir. Behçet artriti nadir de olsa eroziv artrite neden olabilmektedir(92). Eroziv tutulum periferik eklemlerde, sakroiliyak eklemlerde ve entezis bölgelerinde daha sıktır. Sinoviyal sıvı incelemesinde romatoid artrite benzer şekilde polimorfonükleer lökositler hâkimdir(91). Sinoviyal sıvıda İL-8 seviyesi artmıştır. İL-1 ve TNF alfa gibi sitokinlerin seviyesi ise özellikle romatoid artrit hastalarına göre daha düşük düzeydedir(93). LDH ve protein düzeyleri ise osteoartritli hastalara oranla daha yüksektir(94).

2.1.3.4.KARDİYOVASKÜLER SİSTEM TUTULUMU

Behçet hastalığında kardiyak tutulumla ilgili yeterli kadar insidans bilgisi yoktur(95). Japonya'da yapılmış bir otopsi serisinde %2'den az bulunmuştur(96). Kardiyak tutulum; endokardit, miyokardit, perikardit, akut miyokard infarktüsü, ventriküler tromboz, kalp kapak hastalığı, konjestif kardiyomiyopati, aort ve koroner arter anevrizması şeklinde olabilir. Yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında atrial septal anevrizma, mitral kapak prolapsusu ve yetmezliği ile triküspit kapak yetmezliğinin kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü vurgulanmıştır(95).

Behçet hastalığında vasküler tutulum yaklaşık %25 oranında görülür. Hem arteriyel hem de venöz sistemde geniş, orta ve küçük damarlarda inflamasyon ve damar lümeninde trombus oluşumuna yatkınlık mevcuttur. Venöz lezyonlar arteriyel lezyonlara oranla daha sık görülür ancak arteriyel lezyonların morbidite ve mortalitesi

daha yüksektir(94). Behçet hastalığında vasküler tutulum sistemik arteriyel vaskülit, pulmoner arter vaskülit, venöz oklüzyon ve varisler olarak dört ana başlıkta sınıflandırılabilir(97).

Sistemik arteriyel vaskülitler anevrizma, arteriyel stenoz ve oklüzyon şeklinde karşımıza çıkar(97). Aort, anevrizmaların en sık görüldüğü arterdir(98). Bununla birlikte femoral arter, mezenterik arter, renal arter ve diğer ekstremitelerdeki arterleri de tutulabilir.

Pulmoner arter vaskülit daha çok pulmoner arter anevrizması olarak ortaya çıkar(99). Derin ven trombozu, intrakardiyak trombus ve sistemik arteriyel anevrizmalar ile ilişkilidir(88). Pulmoner arter anevrizmasında klinik olarak ilk bulgu hemoptizidir. Nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, ateş ve terleme gibi bulgular ön plandadır(94). Pulmoner arter anevrizması oldukça kötü prognozludur ve Behçet hastalığındaki ölümlerin büyük kısmından sorumludur(100).

Venöz oklüzyon; en sık yüzeysel venöz tromboflebit olmak üzere, derin ven trombozu, vena cava trombozu, portal ven trombozu, serebral ven trombozu, Budd-Chiari Sendromu ve sağ ventrikül trombozu şeklinde ortaya çıkar. Yüzeysel venöz tromboflebit deri altında ağrılı nodöziteler şeklinde kendini gösterir. Derin ven trombozu en sık alt ekstremitelerdeki venleri tutar(97). Vena cava superior ve vena cava inferior trombozları kendi adlarıyla anılan sendromlara neden olur. Vena cava inferior sendromu olan bir hastada hepatik ven trombozu gelişmesiyle oluşan, karın ağrısı, hepatomegali ve asit ile karakterize tablo Budd-Chiari Sendromu olarak adlandırılır(94). Sağ ventrikül trombozu daha çok pulmoner anevrizma ile ilişkilidir. Santral venöz trombuslar ise santral sinir sisteminde tutulan bölgeye göre değişen klinik tablolar oluştururlar(88).

2.1.3.5.SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU

Nörolojik tutulum Behçet hastalığında %1.3 – 59 arasında değişmektedir(101). Türkiye’de bu oran %5–7 arasındadır. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür(102,103). Nörolojik tutulum daha çok santral sinir sistemi ile ilişkilidir. Periferik sinir tutulumu oldukça nadirdir. Santral sinir sistemi tutulumu kabaca parankimal ve non-parankimal tutulum olarak ikiye ayrılır(101).

Parankimal tutulum; beyin sapı, beyin hemisferleri ve spinal kord tutulumu şeklinde veya asemptomatik sessiz formda olabilir. En sık karşılaşılan tablo günler içinde yerleşen beyin sapı sendromudur. Şiddetli bir baş ağrısı ile başlayan tablo değişik kraniyal sinir tutulumları, dizartri, ataksi ve diğer beyin sapı disfonksiyon bulgularının kombinasyonu halini alır. Spinal kord tutulumu genellikle beyin sapı tutulumuyla birlikte ve daha ağır bir tabloya neden olur(104). Beyin hemisferlerinin tutulumu ise multipl skleroz benzeri klinik tabloya yol açar(105). Ayrıca baş ağrısı gibi yakınmalarla yapılan nörolojik muayenede tesadüfen saptanan asimetric refleksler, vibrasyon süresinde kısalma gibi bulguların görüldüğü sessiz form saptanabilir(106).

Non-parankimal tutulum ise serebral venöz tromboz ve intrakraniyal ile ekstrakraniyal anevrizmalar şeklindedir(101). Venöz trombozlar dural sinüs trombozu şeklindedir ve herhangi bir dural sinüs tutulabilir. En sık superior sagittal sinüs trombozu görülür(107). Dural sinüslerin trombozu intrakraniyal basınç artışına neden olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, mental değişiklikler ve motor oküler felçlere sebep olabilir(107,108). İntrakraniyal anevrizmalar ile karotis ve vertebral arter gibi ekstrakraniyal arter anevrizmaları ise Behçet hastalarında oldukça nadirdir(109).

Behçet hastalarında santral sinir sistemi tutulumunu araştırmak için seçilecek yöntem kraniyal MRG'dir. BOS bulguları parankimal ve non-parankimal tutulumda farklılıklar gösterir. Parankimal tutulumda pleositoz, artmış protein düzeyi ve normal glukoz düzeyi saptanırken dural sinüs trombozu olan olgularda artmış BOS basıncı dışında diğer bulgular normaldir(109).

Periferik sinir tutulumu nadirdir. Gullian – Barre Sendromu, sensörimotor polinöropati, mononöritis multipleks ve otonomik nöropati Behçet hastalarında görülebilen periferik sinir sistemi tutulumlarıdır(101).

Nörolojik tutulumda genç yaşta başlangıç, parankimal beyin sapı tutulumu, yılda ikiden fazla atak geçirmek, rekürrensleri önlemek için kortikosteroid tedavisine bağımlı hale gelmek ve BOS'da artmış hücre sayısı ile yüksek protein düzeyi kötü prognostik faktörlerdir(109).

2.1.3.6.GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum sıklığı coğrafi farklılıklar göstermektedir. İngiltere ve Uzak Doğu'da %32–60 arasında değişirken, Türkiye ve Orta Doğu ülkelerinde %3–5 civarındadır(110). Oral mukozadan anüse kadar bütün gastrointestinal sistemde ülserler görülebilir. Oral lezyonlar hariç tutulduğunda en sık tutulan yer ileoçekal bölgedir(111,112). Klinik olarak karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma, kabızlık, melena görülebilir(110).

Behçet hastalığında özefagus lezyonları nadirdir. En sık özefagusun orta kısmı tutulur. Ülserler küçük veya büyük, derin veya yüzeysel, tek veya multipl olabilir. Striktür, perforasyon, kanama, fistülizasyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir(113). Gastrointestinal mukozada en az tutulan bölge midedir(110,111). İntestinal tutulum küçük damarların tutulumuna bağlı mukozal ülserasyon ve büyük damar tutulumuna bağlı iskemi/infarkt şeklindedir. İleoçekal bölge tutulumu Asya ülkelerinde, kolon tutulumu ise Batı ülkelerinde daha sıktır(112). Yüzeysel ülserler genellikle kendiliğinden iyileşirken derin ülserler bağırsak duvarına penetre olarak perforasyon gibi komplikasyonlara neden olabilirler. Karaciğer tutulumu ise en sık Budd-Chiari sendromu şeklindedir ve hastaların %3.2' sinde görülür(111,114).

2.1.3.7.ÜROGENİTAL SİSTEM TUTULUMU

Behçet hastalığında üriner ve renal anormallikler %6–11 arasındadır. Mikroskopik hematüri ve orta düzeyde proteinüri en sık rastlanan bulgulardır(115). Böbrek tutulumu amiloidoz, glomerulonefrit ve renovasküler tutulum şeklinde ortaya çıkabilir. Amiloidoz renal tutulumun en spesifik formudur. Erkeklerde daha sıktır ve genellikle vasküler tutulumla birlikte. Amiloidoz renal yetmezlik ile sonuçlanabilir(116). Glomerulonefrit böbrek tutulumunun en sık formudur ve sıklıkla asemptomatiktir. En sık görülen glomerulonefrit formları diffüz proliferatif glomerulonefritler, kresentik glomerulonefrit ve mezengiyal glomerulonefrittir(117). Renovasküler tutulum %1 civarındadır. Venöz oklüzyon, arteriyel anevrizma veya arteriyel oklüzyon şeklindedir(115). Renovasküler tutulumun mortalitesi yüksektir. Böbreklerde ayrıca intertisyel nefrit ve tedavi amacıyla kullanılan ilaçlara bağlı gelişen böbrek

anormallikleri görülebilir(116). Oldukça nadir olmak üzere Behçet hastalarında üretrit, orşit, epididimit ve sistit görülebilmektedir(118).

2.1.3.8.AKCIĞER TUTULUMU

Behçet hastalarında pulmoner tutulum %1–18 arasında bildirilmektedir. Pulmoner arter anevrizması, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, pnömoni, plörezi ve bronşiolitis obliterans temel patolojilerdir(119). Behçet hastalığı pulmoner arter anevrizmasının en sık sebeplerinden biridir. Pulmoner arter anevrizması kötü prognozludur. Hastaların yaklaşık %30'u 2 yıl içinde kaybedilir. Pulmoner vasküler yapılarda tromboz emboliye nazaran daha siktir(120). Pulmoner parankimal ve plevral tutulum %1–10 arasındadır. Pulmoner vaskülit tablosuna bağlı infarkt, hemoraji ve atelektazi gelişebilir. Hemoptizi olan Behçet hastalarında pulmoner tutulum akla gelmelidir. Direk akciğer grafisi, CT ve MRG akciğer tutulumu düşünülen hastalarda tanıya yardımcıdır(121).

2.1.3.9.ÇOCUKLUK ÇAĞINDA BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalarının %1–2 kadarını çocuklar oluşturmaktadır. Ancak Behçet hastalığının görüldüğü endemik bölgelerde daha sık olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Erkek/kız dağılımı eşittir. Çocuklarda ortalama başlangıç yaşı 7, tanı kriterlerini tamamlama yaşı ise 11–13 olarak kabul edilir. Çocukluk çağı Behçet hastalığında aile öyküsü belirgin olarak yüksektir(122). Oral aftlar erişkinlerde olduğu gibi daha çok minör aft şeklindedir ancak majör aft sıklığı erişkinlerden daha fazladır. Genital ülserler ise daha geniş ve derindir(123). Üveit erişkin gruba oranla daha az görülür ancak daha ağır seyreder. Nörolojik ve gastrointestinal sistem gibi ciddi organ tutulumları erişkinlerden daha siktir(122).

2.1.4.LABORATUAR BULGULARI

Behçet hastalığının tanısı klinik bulgulara dayanılarak konulur. Hastalığın patognomonik laboratuvar bulgusu yoktur. Günümüze kadar pek çok çalışma yapılmış

ancak Behçet hastalığına ait spesifik bir laboratuvar bulgusu ortaya konamamıştır. Hastalığın aktif döneminde eritrosit sedimentasyon hızı, c-reaktif protein düzeyleri artmıştır ve İgG, İgA ve İgM düzeyleri genellikle yükselmiştir(124). Karaciğer fonksiyon testleri genellikle normaldir. Bozulma olması durumunda tedavi ile ilişkili komplikasyonlar ve Budd-Chiari Sendromu akla gelmelidir(125). Mikroskobik hematüri ve orta düzeyde proteinüri renal behçet hastalığının bulguları olabilir(115). Serum kompleman düzeylerinde aktif dönemde artış saptanabilir. Sık olmamakla birlikte Behçet hastalarında ANA, Anti-ds DNA, ANCA, antifosfolipit antikorlar, anti-endotelial antikorlar gibi otoantikörler pozitif olabilir(126). HLA-B51 pozitifliği Behçet hastalarında sıklıkla saptanan ve hastalığın prognozu ile ilişkilendirilen bir bulgudur(127). Nörolojik tutulumda MRG ve BOS bulguları, eklem tutulumunda sinoviyal sıvı bulguları, kardiyovasküler tutulumda anjiyografi bulguları ve gastrointestinal tutulumda endoskopi bulguları tanıya yardımcı olabilir.

2.1.5.HİSTOPATOLOJİ

Behçet hastalarında esas histopatolojik bulgu vaskülit ve trombozdur. Erken kutanöz lezyonlarda nötrofilik infiltrasyon, postkapiller venüllerde fibrinoid nekroz ve ekstravaze eritrositlerle karakterize lökositoklastik vaskülit tablosu izlenir. Geç lezyonlarda ise lenfositik perivaskülit hâkimdir. Paterji testinin histopatolojik incelemesinde ise lökositoklastik vaskülit bulgularına rastlanabileceği gibi Sweet sendromundakine benzer şekilde nötrofilik vasküler reaksiyon da gözlenebilir(65).

2.1.6.TANI

Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri:

1-Tekrarlayan oral ülserasyon: Bir yıl içerisinde en az 3 defa tekrarlayan hekim veya hastanın tanımladığı minör, majör veya herpetiform ülserasyon

2-Tekrarlayan genital ülserasyon: Hekim veya hastanın tanımladığı ülserasyon veya skatris

3-Göz bulguları: Oftalmolog tarafından tanı konmuş inflamatuvar bir göz hastalığı (ön üveit, arka üveit, vitreusta hücre varlığı veya retinal vaskülit)

4-Deri bulguları: Eritema nodozum benzeri lezyon, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar, akneiform lezyonlar (post adelesan olmayanlar ve steroid tedavisi almayanlarda)

5-Paterji pozitifliği: Uygulamadan 24–48 saat sonra hekim tarafından değerlendirilen testin pozitifliği

Oral ülserasyonlara ek olarak diğer klinik bulgulardan en az ikisinin bulunması tanı için yeterlidir. Oral ülser ile birlikte diğer bulgulardan birinin bulunması halinde inkomplet Behçet hastalığı tanısı konur(128).

2.1.7.AYIRICI TANI

Tanı koydurucu spesifik laboratuvar bulgusu olmadığından ve pek çok klinik tutulumun görüldüğü multisistemik bir vaskülit olduğundan Behçet hastalığı pek çok tabloyla ayırıcı tanıya girer. Oral ülserler tek başlarına rekürren aftöz stomatit, travmatik ülserler, viral ülserler, pemfigus, eritema multiforme ve eroziv liken planus ile ayırıcı tanıya girer. Genital ülserler ise özellikle sifiliz, herpes genitalis ve şankroid gibi enfeksiyöz nedenlerle oluşan ülserlerin yanı sıra ilaçların neden olduğu ülserler ve büllü hastalıkların neden olabileceği ülsere lezyonlardan ayrılmalıdır. Ayrıca rekürren orogenital ülserasyonlar hipereozinofilik sendrom, miyelodisplastik sendrom, Monchausen sendromu ve AIDS hastalarında görülebilir. Steven-Johnson Sendromu, Reiter sendromu, sarkoidoz, Sweet sendromu, skatrisyel pemfigoid, sistemik lupus eritematozus, ülseratif kolit ve sifiliz hem oral hem genital hem de oküler lezyonlarla seyredilen hastalıklardır(16). Reiter sendromu üveit, artrit, oral aft gibi bulgularıyla Behçet hastalığı ile karışabilir. Reiter sendromunda sirsine balanit ve keratoderma blenorajika gibi Behçet hastalığında görülmeyen cilt bulguları olabilir(129). Behçet hastalığının; üveit, oral aft, eritema nodozum gibi ortak klinik bulgulara sahip olduğu ülseratif kolit ve Chron hastalığından ayırımı yapılmalıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile Behçet hastalığının gastrointestinal bulguları da büyük oranda benzerlik gösterir(130). Nörobeçet olgularında ise multipl skleroz ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken en önemli hastalıktır(131). Pulmoner anevrizma ile seyreden

Hughes-Stovin sendromu ise oral ve genital ülserlerin olmaması ile Behçet hastalığından ayrılır(121).

2.1.8.PROGNOZ

Behçet hastalığı remisyon ve relapslarla seyreden bir hastalıktır. Remisyon ve relapslar arasında düzenli bir periyot yoktur. En önemli morbidite sebepleri göz tutulumu, uzamış artrit, tromboflebit ve nörolojik komplikasyonlardır. Kalıcı özürülük gelişen hastaların %25'inden körlük, %10'undan ise paraliziye de içeren nörolojik tutulum sorumludur(132). Mukokutanöz bulgular zaman geçtikçe daha az sıklıkta görülme eğilimindedir. Behçet hastalığında 20 yıllık mortalite oranı %9,8 olarak bildirilmiştir. Ağır santral sinir sistemi tutulumu, pulmoner ve büyük damar tutulumlarına bağlı anevrizmalar ile gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı perforasyon ve hemorajiler en önemli mortalite sebepleridir(133).

Gebeliğin Behçet hastalığı üzerine etkisi kişiden kişiye göre değişmektedir. Bazı hastalarda alevlenmeler görülürken bazılarında remisyon gözlemlenir(134). Gebelikte en sık alevlenme şekli oral ülser çıkışında artış olmasıdır. Behçet hastalarında gebeliğe bağlı komplikasyonlar artmamıştır ancak spontan abortuslar olabilir(16).

2.1.9.TEDAVİ

Behçet hastalığı tedavisinde amaç; semptomların azaltılarak hastaların yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve ciddi organ tutulumu olan hastaların ataklarını uygun bir şekilde tedavi ederek geri dönüşümsüz hasarın ve mortalitenin önlenmesidir.

Mukokutanöz Tutulum: Oral afta, genital ülser ve/veya eritema nodozum eşlik ediyorsa ilk tedavi seçeneği kolşisindir. Kolşisinin etkisiz kaldığı hastalarda tedaviye benzatin penisilin eklenebilir. Mukokutanöz lezyonlarla seyreden akut atak dönemlerinde kolşisin gibi ilaçlara kısa süreli sistemik kortikosteroid tedavisi eklenmesi önerilmektedir. Talidomid deri lezyonlarında etkili bir tedavi seçeneğidir ancak potansiyel yan etkileri açısından dikkatli kullanılmalıdır. Dapson, çinko sülfat, rebamipid mukokutanöz lezyonlarda etkili bulunmuş diğer ilaçlardır. Bu tedavilere dirençli veya yaygın mukokutanöz lezyonları olan hastalara hastalığın kontrol altına

alınabilmesi için azatioprin, siklosporin, anti-TNF alfa ajanlar ve IF gibi immunsupresif ilaçlar verilebilir. Bununla birlikte lokal etkili çeşitli topikal tedaviler etkinliği artırmak için sistemik tedavilere eklenebilir(135). Topikal steroidler ve antibiyotikler bu amaçla en çok tercih edilen ilaçlardır(136).

Göz Tutulumu: Yüksek morbidite sebebiyle göz tutulumu olan hastalar dikkatli bir biçimde agresif tedavi edilmelidir. Ön üveitlerde midriatik ve sikloplejik ajanlarla birlikte kortikosteroid içeren topikal göz damlaları hastalığı kontrol almak için sıklıkla yeterlidir. Tedaviye cevapsız ön üveitlerde ve arka üveitlerde daha agresif tedavi gerekir. Azotioprin ve siklosporin gibi immunsupresifler etkili tedavi seçenekleridir. Tedaviye dirençli olgularda birkaç ajan kombine edilebilir. Anti-TNF alfa ajanlar ve IF diğer seçeneklerdir. Sistemik kortikosteroidler arka üveit, panüveit ve retinal vaskülit olgularında akut atak döneminde kullanılır(16,135).

Eklem Tutulumu: Behçet hastalığına bağlı artrit genelde kendini sınırlar ve destrüksiyona neden olmaz. Kolşisin eklem tutulumunda ilk seçenektir. NSAİ ilaçlar çok faydalı değildir. İkinci adımda kolşisine ek olarak benzatin penisilin verilebilir. Dirençli olgularda azatioprin, IF alfa ve anti-TNF alfa ajanlar tercih edilir(135,137).

Kardiyovasküler Sistem Tutulumu: Behçet hastalığında görülen tromboflebit damar duvarının inflamasyonuna bağlı gelişir ve damar duvarına yapışık kalma eğilimindedir. Bu yüzden derin ven trombozlarının pulmoner emboli riski çok düşüktür. Hastalara antikoagülan tedavi önerilmez. Tromboflebitli hastaların tedavisinde azatioprin ve aspirin tercih edilir(138). Periferik arter anevrizmalarında genelde cerrahi tedavi gerekir. Pulmoner arter anevrizmalarında ise tedaviye rağmen mortalite yüksektir. Günlük yüksek doz kortikosteroid tedavisi, pulse steroid tedavisi ve siklofosamid tedavi seçenekleridir(135). Vena cava inferior trombozu ve Budd-Chiari Sendromu'nda siklofosamid tercih edilir(139).

Nörolojik Tutulum: Behçet hastalığında nörolojik tutulum parankimal tutulum ve dural sinüs trombozu olarak kabaca ikiye ayrılır. Parankimal tutulumda kortikosteroidler, IF alfa, azatioprin, siklofosamid, metotreksat ve anti-TNF alfa ajanlar etkilidir. Dural sinüs trombozunda ise kortikosteroidler tercih edilir. Olası nörotoksitesi açısından siklosporin nörolojik tutulumu olan hastalarda kaçınılması gereken bir ajandır(139). Klorambusil nörolojik tutulumu olan hastalarda kortikosteroidlerle kombine kullanılabilir(16).

Gastrointestinal Sistem Tutulumu: Sulfasalazin, kortikosteroidler ve azatioprin gastrointestinal hastalıkta kullanılan temel ilaçlardır. Anti-TNF alfa ajanlardan özellikle infliksimab etkili bir tedavi alternatifidir. Kontrol altına alınamayan kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlarda cerrahi tedavi gerekir(135,139).

Böbrek Tutulumu: Behçet hastalığına bağlı glomerulonefrit tedavisinde çoğunlukla kortikosteroidler yeterlidir. Şiddetli olgularda azatioprin, siklofosamid, siklosporin ve plazmaferez gerekebilir. Kendiliğinden düzelen olgular da bildirilmiştir. Amiloidozun tedavisi oldukça zordur. Kolşisinden fayda gören olgular bildirilmiştir. Böbreklerde büyük damar tutulumunda cerrahi müdahalelerin yanında sitotoksik tedaviler de gerekir(117).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 26.05.2010 tarih ve 2010/029 sayılı kararı ile çalışmaya başlandı.

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Behçet Polikliniğine başvuran ve Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre tanısı yeni konan 54 hasta ve en az 5 yıldan uzun süredir Behçet hastalığı tanısı olan 52 hasta olmak üzere toplam 106 hasta çalışmaya alındı. Cinsiyet ayrımı gözetilmedi. On altı yaşından küçük hastalar ile paterji testini etkileyebilecek kortikosteroid, siklosporin, azotioprin tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kolşisin tedavisi altındaki 5 yıldan uzun süredir Behçet hastalığı tanısı olanların tedavilerine en az 1 hafta süreyle ara verildi. Paterji testi yapıldıktan sonra testin değerlendirilmesi için gerekli 48 saatlik süre zarfında testin sonucunu etkileyebilecek antihistaminik, nonsteroidal antiinflamatuvar, antibiyotik ve kortikosteroid gibi ilaçlardan herhangi birini kullanan hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, aile öyküsü, oral aft, genital ülser, genital skatris, eritema nodozum benzeri lezyon, papülopüstüler lezyon, ekstragenital ülserasyon, tromboflebit- dvt varlığı ile göz, eklem, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi, akciğer ve böbrek tutulumları kaydedildi.

Tüm hastalara paterji testi yapıldı. Ön kol fleksor yüzleri alkol ile silindikten sonra her bir ön kola üçer tane olmak üzere toplam altı adet 20 gauge iğne ucu kullanılarak 45 derecelik açı ile intradermal pikür oluşturuldu. Uygulamadan 48 saat sonra klinik olarak gözlenen en az 1(bir) eritemli papül veya püstül pozitif kabul edildi.

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS 17.0 paket programı yardımıyla analiz edildi. Verilerin özetlenmesinde frekans (sayı), yüzde (%), aritmetik ortalama±standart sapma ($X\pm SS$) şeklinde gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmada ki-kare (χ^2) testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı düzey olarak kabul edildi. Sonuçlar tablolar yardımıyla gösterildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya yeni tanı konan 54 ve en az beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı tanısı olan 52 olmak üzere toplam 106 hasta alındı. Yeni tanı konan grupta 30 (%55.6) kadın, 24 (%44.4) erkek hasta vardı. Yaş ortalaması 29.80 ± 8.77 (16-58), ortalama hastalık süresi 1.72 ± 0.76 (1-3) yıl olarak tespit edildi. Hastalardan 11'inde (%20.4) birinci ve ikinci derece akrabalarından en az birinde Behçet hastalığı öyküsü bulunmaktaydı.

Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta ise 28 (%53.8) kadın, 24 (%46.2) erkek hasta vardı. Yaş ortalaması 42.62 ± 9.51 (26-66), ortalama hastalık süresi 13.21 ± 6.94 (5-30) yıl olarak tespit edildi. Hastalardan 8'inde (%15.4) birinci ve ikinci derece akrabalarından en az birinde Behçet hastalığı öyküsü bulunmaktaydı.

Her iki grupta da hastaların tamamında oral aft mevcuttu. Yeni tanı konan grupta 23 (%42.6) hastada genital ülser, 31 (%57.4) hastada genital skatris, 17 (%31.5) hastada göz tutulumu, 11 (%20.4) hastada eritema nodozum benzeri lezyonlar, 20 (%37) hastada papülopüstüler lezyonlar, 20 (%37) hastada eklem tutulumu, 5 (%9.3) hastada yüzeysel tromboflebit/derin ven trombozu saptandı. Yeni tanı konan grupta hastaların hiçbirinde pyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, sweet sendromu benzeri lezyonlar, ekstragenital ülserasyon, gastrointestinal, nörolojik, pulmoner ve renal tutulum mevcut değildi.

Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta ise 13 (%25) hastada genital ülser, 44 (%84.6) hastada genital skatris, 16 (%30.8) hastada göz tutulumu, 10 (%19.2) hastada eritema nodozum benzeri lezyonlar, 16 (%30.8) hastada papülopüstüler lezyonlar, 22 (%42.3) hastada eklem tutulumu, 8 (%15.4) hastada yüzeysel tromboflebit/derin ven trombozu, 1 (%1.9) hastada gastrointestinal tutulum, 1 (%1.9) hastada nörolojik tutulum saptandı. Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta hastaların hiçbirinde pyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, sweet sendromu benzeri lezyonlar, ekstragenital ülserasyon, pulmoner ve renal tutulum mevcut değildi. Yeni tanı konan Behçet hastaları ile beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Yeni tanı konan Behçet hastaları ile beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

	Yeni Tanı Konan Hastalar (n=54)	Beş Yıldan Uzun Süredir Tanılı Hastalar (n=52)	P Değeri
Oral aft	54 (%100)	52 (%100)	-
Genital ülser	23 (%42.6)	13 (%25)	0.056
Genital skatris	31 (%57.4)	44 (%84.6)	0.002
Göz tutulumu	17 (%31.5)	16 (%30.8)	0.937
Eritema nodozum benzeri lezyonlar	11 (%20.4)	10 (%19.2)	0.883
Papülopüstüler lezyonlar	20 (%37)	16 (%30.8)	0.496
Eklem tutulumu	20 (%37)	22 (%42.3)	0.579
Yüzeyel tromboflebit/ DVT	5 (%9.3)	8 (%15.4)	0.337
Gastrointestinal sistem tutulumu	-	1 (%1.9)	0.306
Nörolojik tutulum	-	1 (%1.9)	0.306
PATERJİ TESTİ POZİTİFLİĞİ	25 (%46.3)	24 (%46.2)	0.988
Aile öyküsü	11 (%20.4)	8 (%15.4)	0.503

Yeni tanı konan grupta paterji testi 25 (% 46.3) hastada pozitif, 29 (% 53.7) hastada negatifti. Pozitiflik saptanan 25 hastanın 13'ü erkek, 12'si kadındı. Pozitiflik saptanan hastaların yaş ortalaması 29.9 ± 9.68 idi. Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta ise paterji testi 24 (%46.2) hastada pozitif, 28 (%53.8) hastada negatif olarak değerlendirildi. Pozitiflik saptanan hastalardan 12'si erkek 12'si kadındı. Pozitiflik saptanan hastaların yaş ortalaması 40.79 ± 9.09 idi.

Yeni tanı konan grupta oral aftı olan 54 hastadan 25'i (%46.3), genital ülseri olan 23 hastadan 9'u (%39.1), genital skatrisi olan 31 hastadan 12'si (%38.7), göz tutulumu olan 17 hastadan 7'si (%41.2), eritema nodozum benzeri lezyonu olan 11 hastadan 5'i (%45.5), papülopüstüler lezyonları olan 20 hastadan 8'i (%40), eklem tutulumu olan 20 hastadan 8'i (%20), yüzeysel tromboflebit/dvt'si olan 5 hastadan 4'ü (%80) ve aile öyküsü olan 11 hastadan 4'ünde (%36.4) paterji testi pozitif olarak değerlendirildi. Yeni tanı konan grupta dermatolojik ve sistemik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki Tablo 2 ve Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. Yeni tanı konan grupta dermatolojik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki

	Oral aft		Genital ülser		Genital Skatris		EN benzeri lezyonlar		Papülopüstüler lezyonlar	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Paterji (+) n=25	25 (%46.3)	-	9 (%39.1)	16 (%51.6)	12 (%38.7)	13 (%56.5)	5 (%45.5)	20 (%46.5)	8 (%40)	17 (%50)
P değeri	-		0.363		0.194		0.950		0.477	

(EN: Eritema nodozum)

Tablo 3. Yeni tanı konan grupta sistemik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki

	Göz tutulumu		Eklem tutulumu		GİS tutulumu		Nörolojik Tutulum		Yüzeyel tromboflebit/ DVT	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Paterji (+) n=25	7 (%41.2)	18 (%48.6)	8 (%50)	17 (%40)	-	25 (%46.3)	-	25 (%46.3)	4 (%80)	21 (%42.9)
P değeri	0.609		0.477		-		-		0.113	

(GİS: Gastrointestinal sistem, DVT: Derin ven trombozu)

Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta ise oral aftı olan 52 hastadan 24'ü (%46.2), genital ülseri olan 13 hastadan 5'i (%38.5), genital skatrisi olan 44 hastadan 20'si (%45.5), göz tutulumu olan 16 hastadan 7'si (%43.8), eritema nodozum benzeri lezyonu olan 10 hastadan 5'i (%50), papülopüstüler lezyonları olan 16 hastadan 3'ü (%18.8), eklem tutulumu olan 22 hastadan 11'i (%50), yüzeyel tromboflebit/dvt'si olan 8 hastadan 4'ü (%50) ve aile öyküsü olan 8 hastadan 5'inde (%62.5) paterji testi pozitif olarak değerlendirildi. Ayrıca gastrointestinal tutulumu ve nörolojik tutulumu olan birer hastanın da paterji testleri pozitif. Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı tanısı olan grupta dermatolojik ve sistemik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki Tablo 4 ve Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 4. Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı tanısı olan grupta dermatolojik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki

	Oral aft		Genital ülser		Genital Skatris		EN benzeri lezyonlar		Papülopüstüler lezyonlar	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Paterji (+) n=24	24 (%46.2)	-	5 (%38.5)	19 (%48.7)	20 (%45.5)	4 (%50)	5 (%50)	19 (%45.2)	3 (%18.8)	21 (%58.3)
P değeri	-		0.521		0.812		0.786		0.008	

(EN: Eritema nodozum)

Tablo 5. Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı tanısı olan grupta sistemik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki

	Göz tutulumu		Eklem tutulumu		GİS tutulumu		Nörolojik tutulum		Yüzeysel tromboflebit/ DVT	
	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok
Paterji (+) n=24	7 (%43.8)	17 (%47.2)	11 (%50)	13 (%43.3)	1 (%100)	23 (%45.1)	1 (%100)	23 (%45.1)	4 (%50)	20 (%45.5)
P değeri	0.817		0.634		0.275		0.275		0.812	

(GİS: Gastrointestinal sistem, DVT: Derin ven trombozu)

Her iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında kadın/erkek oranında anlamlı fark yoktu. Yeni tanı konan grupta ortalama yaş beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü. Klinik bulgular ve tutulumlar karşılaştırıldığında oral aft, genital ülser, genital skatris, eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, tromboflebit/dvt, göz, eklem, gastrointestinal ve nörolojik tutulum açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Aile öyküsü varlığı açısından yapılan değerlendirmede anlamlı fark yoktu.

Paterji testi pozitiflik oranları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da paterji pozitifliği ile cinsiyet arasında ilişki yoktu. Paterji testi pozitiflik oranları ile klinik bulgular karşılaştırıldığında her iki grupta da oral aft, genital ülser, genital skatris, eritema nodozum benzeri lezyonlar, tromboflebit/dvt, göz, eklem, gastrointestinal ve nörolojik tutulumu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Sadece, beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta papülopüstüler lezyonları olan hastaların paterji pozitiflik oranı papülopüstüler lezyonları olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.008$). Yeni tanı konan grupta ise papülopüstüler lezyonlar ile paterji testi arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Behçet hastalığı klasik triadı oral aft, genital ülser ve üveit olan ancak bunların yanında pek çok doku ve sistemin birlikte etkilendiği sistemik bir vaskülit tablosudur. Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en sık 20-40 yaş aralığında görülür(10). Bizim çalışmamızda yeni tanı konan grupta yaş ortalaması ise 29.8 ± 8.77 olarak bulunmuştur. Erkek/kadın dağılımında coğrafi farklılıklar görülmektedir. Avrupa, ABD, Kore ve Brezilya'da kadınlarda, Akdeniz ülkelerinde ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir(15,140). Türkiye'de yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranı 1.03–1.6 arasında değişmektedir(15,69,140-142). Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da erkek/kadın oranı 0.8 olarak bulunmuştur. Bu oran; bizim çalışmamızda, Türkiye'de yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak kadın hakimiyeti olduğunu göstermektedir.

Oral aft, Behçet hastalığının temel bulgusu olup Uluslararası Behçet Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı için mutlaka gereklidir. Çalışmamızda her iki grupta da oral aft hastalarının tamamında mevcuttu. Genital ülser sıklığı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda %85-94.1 arasında değişmektedir(15,69,140-142). Çalışmamızda yeni tanı konan grupta %42.6 genital ülser, %57.4 genital skatris bulunurken, beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta %25 hastada genital ülser, % 84.6 hastada genital skatris mevcuttu. Çalışmamızdaki genital ülser sıklığındaki düşük oran genital ülser ve skatrisin ayrı değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. Genital skatris beş yıldan uzun süredir tanısı olan grupta yeni tanı konan gruba oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksek oran hastalık süresinin daha uzun olmasıyla ilişkilidir. Alpsoy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Behçet hastalığı 40 yaşından önce başlayanlarda 40 yaşından sonra başlayanlara oranla daha fazla genital ülser saptandığını bildirmişlerdir(69). Bizim çalışmamızda genital ülser sıklığı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Eritema nodozum benzeri lezyonlar Behçet hastalığının bir diğer kutanöz bulgusudur ve %38-47.6 arasında görülmektedir(69,142). Çalışmamızda eritema nodozum benzeri lezyonlar yeni tanı konan grupta %20.4, beş yıldan uzun süredir tanısı olan grupta ise %19.2 hastada saptanmıştır. Her iki grup arasında anlamlı fark yokken, her iki grupta da eritema nodozum benzeri lezyon sıklığı daha önceki çalışmalardan daha düşük bulunmuştur. Papülopüstüler lezyonlar vücudun herhangi bir yerinde olabilir ve sterildirler. Papülopüstüler lezyonlar literatürde %34-70

oranında bildirilmiştir(15,140). Çalışmamızda yeni tanı konan grupta %37, beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta %30.8 hastada papülopüstüler lezyon mevcuttu. İki grup arasında anlamlı fark yoktu. Göz tutulumu, oral aft ve genital ülserle birlikte Behçet hastalığının klasik triadını oluşturur. Ön üveit, arka üveit, panüveit veya retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkar. Behçet hastalığının pek çok bulgusu gibi endemik farklılıklar bildirilmiştir. Türkiye ve Japonya'da Avrupa toplumlarına oranla daha siktir(85). Türkiye'de yapılan çalışmalarda göz tutulumunu Uslu ve arkadaşları(141) %21, Allı ve arkadaşları(142) %26, Türsen ve arkadaşları(15) %29.1, Alpsoy ve arkadaşları(69) %29.2, Karıncaoğlu ve arkadaşları(140) %39 şeklinde bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda göz tutulumu yeni tanı konan grupta %31.5, beş yıldan uzun süredir behçet hastalığı tanısı olan grupta ise %30.8 olarak bulunmuştur ve her iki oran da Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Eklem tutulumu Behçet hastalarında %40-70 oranında bildirilmiştir(88). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise %11.6-%81.3 arasında geniş bir dağılım aralığı bildirilmiştir(15,69,140-142). Bizim çalışmamızda yeni tanı konan grupta %37, beş yıldan uzun süredir behçet hastalığı tanısı olan grupta ise %42.3 olarak bulunmuştur. Yeni tanı konan gruba oranla eski hastalarda daha yüksek bir tutulum yüzdesi olmasına karşın arada anlamlı fark bulunmamaktadır. Behçet hastalarında vasküler tutulumun en sık görülen formları yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozudur. Erkek hastalarda daha sık görüldüğü pek çok çalışmada bildirilmiştir(69,142). Literatürde vasküler tutulum %5-21 arasında bildirilmektedir(142). Bizim çalışmamızda yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozu şeklinde olan vasküler tutulum yeni tanı konan grupta %9.3, beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta %15.4 oranında saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde arteriyel anevrizma veya oklüzyon gibi daha ciddi vasküler tutulum şekilleri görülmemiştir. Nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumları Behçet hastalarında çok sık gözlenmesine de önemli morbidite ve mortalite sebepleridir. Nörolojik tutulum literatürde %1.3-59 arasında bildirilirken, gastrointestinal tutulum endemik farklılıklar gösterir(101,110). Uzak Doğu'da %60'lara varan sıklıkta görülebilirken Türkiye ve Orta Doğu coğrafyasında bu oran %3-5 civarında seyreder(110). Bizim çalışmamızda beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta birer hastada nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. Yeni tanı konan grupta ise nörolojik ve gastrointestinal tutulum saptanmadı. Her iki grupta da hastaların hiçbirinde pulmoner ve renal tutulumu rastlanmadı.

Çalışmamızda oral aft her iki gupta da hastaların tamamında mevcuttu. Genital skatris beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti. Genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar ve göz tutulumu yeni tanı konan grupta daha fazla görülürken, genital skatris ile eklem tutulumu, vasküler tutulum, gastrointestinal tutulum, nörolojik tutulum gibi sistemik tutulumlar beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta daha fazla görüldü. Ancak klinik bulgular karşılaştırdığımızda her iki grup arasında genital skatris dışında anlamlı fark yoktu. Genital skatris ve diğer sistemik tutulumların beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta daha yüksek oranda saptanması, Behçet hastalarında sistemik tutulumların tanı anında olmasa da yıllar içinde gelişebilmesine bağlandı.

Paterji testi, daha çok klinik bulgularla tanı konulan Behçet hastalığı için tek diagnostik tanı aracıdır. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu hastalığın tanı kriterleri içinde de yer alan paterji testinin sensitivitesini %58, spesivitesini ise %90 olarak bildirmiştir(82). Testin pozitiflik oranları bazı coğrafyalarda daha yüksek bulunmuştur. Türkiye, İsrail gibi Akdeniz ülkeleri ile Japonya'da pozitiflik oranları Amerika, İngiltere ve pek çok Avrupa ülkesine oranla çok daha yüksektir(42). Pozitiflik oranları Çin'de(143) %63.5, Japonya'da(144) %53, İran'da(145) %52.2, Mısır'da(146) %44.4, Yunanistan'da(147) %38, Kore'de(79) %35.9, Ürdün'de(148) %20 olarak bildirilmiştir. Almanya'da yapılan bir çalışmada ise paterji pozitifliği %33.7 bulunmuş ve Türk ile Alman hastalar arasında fark saptanmamıştır(6). Türk ve İngiliz hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada ise Türk hastalarda paterji pozitifliği %58 olarak saptanırken İngiliz hastalarda pozitif paterji testi saptanmamıştır(149). Türkiye'de yapılan değişik çalışmalarda paterji pozitiflik oranları farklılıklar göstermektedir. Paterji pozitifliğini yaptıkları çalışmalarda; Doğan ve arkadaşları(150) %8, Allı ve arkadaşları(142) %31, Alpsoy ve arkadaşları(69) %37.8, Karıncaoğlu ve arkadaşları(140) %48, Uslu ve arkadaşları(141) %50.8, Türsen ve arkadaşları(15) %56.1 oranında bulmuşlardır. Çalışmamızda yeni tanı konan grupta paterji testi %46.3 hastada, beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta ise %46.2 hastada pozitif saptandı. Her iki grupta paterji pozitiflik oranları arasında anlamlı fark yoktu ve Türkiye'de yapılan pek çok çalışmayla benzerdi. Son yıllarda yapılan bir çalışmada 1975-2010 yılları arasında takip edilen hastalar tanı zamanına göre 4 gruba ayrılmış ve paterji pozitiflik oranları sırasıyla %64.2, %59.2, %50.6 ve %35.8

olarak bulunmuştur. Bu çalışmada yıllar içinde paterji testinin spesivitesinin düştüğü vurgulanmıştır(151). Çalışmamızda yeni tanı konan hasta grubunda ve beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı tanısı olan grupta paterji pozitiflik oranları birbirine çok yakın bulunmuştur.

Paterji testi için günümüzde önemli bir sorun testin yapılışının standardize edilememiş olmasıdır. İntradermal, intravenöz, subkutan ve intramuskuler uygulamalar yapılabilmektedir. Pek çok araştırmacı tarafından bugün için en çok kullanılan metod intradermal uygulamadır. Genellikle 20 gauge iğne kullanılarak ön kol fleksor yüze 45 derece açı ile intradermal pikür yapılır. Test uygulandıktan sonra yapılan değerlendirmede enjeksiyon bölgesinde 24-48 saat sonra gelişen en az bir eritemli papül veya püstül pozitif kabul edilir. Uygulama şeklinin dışında testin pozitifliğini etkileyen başka faktörler de bulunmaktadır. Uygulama sayısı, iğnenin çapı, keskin veya künt oluşu, testin yapıldığı vücut bölgesi ve test bölgesinin temizliğinde antiseptik kullanılmış olması bunlardan bazılarıdır(62). Uygulamanın multipl yapılması pozitiflik oranlarını artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada tek enjeksiyonla pozitiflik oranı %40.8 iken multipl uygulama ile %69'lara çıktığı gösterilmiştir(152). Özdemir ve arkadaşları yaptıkları çalışmada paterji testinde 1,2,3,4,5 ve 6'lı uygulamayı karşılaştırmışlar ve pozitiflik oranlarını sırasıyla %13, %19, %24, %28, %30 ve %33 bulmuşlardır(153). Paterji testini etkileyen bir diğer faktör ise kullanılan iğnenin çapıdır. En sık kullanılan 20 gauge iğne ile pozitiflik oranı %62.5 iken iğnenin çapı 26 gauge olduğunda pozitiflik %35.8'e gerilemektedir(154). Dilşen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada künt iğne ile yapılan uygulamanın keskin iğne ile yapılan uygulamadan anlamlı olarak daha fazla pozitiflik oranına sahip olduğunu ve standardize edilmiş künt iğne uçları kullanılarak testin sensitivitesinin daha da artırılabilirliğini vurgulamışlardır(155). Özdemir ve arkadaşları farklı vücut bölgelerine yaptıkları paterji testlerini karşılaştırmışlar en fazla pozitiflik oranını ön kolda en az pozitifliği ise abdomende saptamışlardır(156). Uygulama öncesi uygulama alanının povidon iyot veya klorheksidin ile temizlenmesi alkol ile yapılan temizlik ile karşılaştırıldığında paterji pozitiflik oranlarını düşürmektedir. Bu bulgu, uygulama bölgesinde dezenfeksiyon ile temizlenen deriden salınan bazı maddelerin ve bakterilerin paterji pozitifliğine etkisi olabileceğini düşündürmektedir(154,157). Bizim çalışmamızda paterji testi için 20 gauge iğne kullanıldı ve her iki ön kol fleksor

yüzlerine üçer tane olmak üzere altı adet intradermal pikür uygulandı. Uygulama öncesi uygulama alanının temizliği alkol ile yapıldı.

Literatürde, paterji testi ile klinik bulgular arasında ilişki olmadığını gösteren yayınların yanında bazı klinik bulgularla paterji testi arasında ilişki olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Krause ve arkadaşları yaptıkları çalışmada paterji pozitifliğinin herhangi bir mukokutanöz veya sistemik bulgu için bir risk faktörü olmadığını vurgulamışlardır(158). Bununla birlikte Chang ve arkadaşları ile Özdemir ve arkadaşları'da yaptıkları çalışmalarda paterji testi ile klinik bulgular arasında bir ilişki saptamışlardır(79,156). Literatürde klinik bulgularla paterji testi arasında ilişki olduğunu bildiren çalışma sayısı oldukça azdır. Vasküler tutulum, papülopüstüler lezyonlar ve oküler tutulum, paterji testi ile ilişkisi bildirilmiş klinik bulgulardır. Allı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vasküler tutulum görülen hastalarda paterji pozitiflik oranının yüksek olduğunu bildirmişlerdir(142). Koç ve arkadaşları da Behçet hastalarında vasküler tutulumu inceledikleri çalışmalarında vasküler tutulum görülen hastalarda paterji pozitifliğinin ve oküler tutulumun daha yüksek olduğunu vurgulamışlardır(159). Çalışmamızda her iki grupta da vasküler tutulumu olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında paterji pozitiflik oranında fark saptanmamıştır. Papülopüstüler lezyonlar ile paterji arasındaki ilişki iki farklı çalışmada farklı sonuçlar göstermiştir. Alpsoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada papülopüstüler lezyonların görüldüğü hastalarda paterji pozitiflik oranının arttığı vurgulanırken(74), Uslu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paterji pozitifliği saptanan olgularda papülopüstüler lezyon sayısının daha az olduğu bildirilmiştir(141). Çalışmamızda yeni tanı konan grupta papülopüstüler lezyonlar ile paterji arasında ilişki saptanmazken beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta paterji pozitifliği, papülopüstüler lezyonu olanlarda papülopüstüler lezyonu olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu Uslu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzeşmektedir. Literatürde paterji pozitifliği ile ilişkili olduğu bildirilen bir diğer bulgu oküler tutulumdur. Sungur ve arkadaşları yaptıkları çalışmada üveiti olan Behçet hastalarında olmayanlara göre paterji pozitifliği ve eklem tutulumunun daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(160). Çalışmamızda her iki grupta da oküler tutulumu olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında paterji pozitiflik oranında fark yoktur.

Sonuç olarak paterji testi pek çok faktörden etkilenmekte ve pozitiflik oranları coğrafi farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda her iki grupta da pozitiflik oranları

Türkiye'den bildirilen oranlara yakın bulunmuştur. Paterji testi ile klinik bulgular arasındaki ilişki hala net değildir. Çalışmamızda yalnızca beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta papülopüstüler lezyonlar ile paterji testi arasında ilişki gösterilebilmiştir. Bunun dışında her iki grupta da herhangi bir klinik bulgu ile paterji arasında ilişki saptanmamıştır. Paterji testinin gerçek değerinin bilinebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.ÖZET

Behçet hastalığı tekrarlayan orogenital ülserasyonlar, göz tutulumu ve deri bulgularının yanı sıra pek çok sistemin tutulduğu kronik bir vaskülit tablosudur.

Behçet hastalığının tanısında klinik bulgular ön plandadır. Paterji testi Behçet hastalığı için tanıya yardımcı tek diagnostik tanı aracıdır. Deriye uygulanan minör travmalara derinin verdiği nonspesifik hiperreaktivite cevabı olarak tanımlanır. Günümüzde paterji testinin standardize edilmiş bir uygulama şekli olmamakla birlikte ön kol volar yüzüne yapılan intradermal uygulama en çok tercih edilen yöntemdir. Paterji pozitifliği cinsiyet, etnisite, uygulama şekli, uygulama sayısı, uygulama alanı, uygulama yapılan iğnenin çapı, künt veya keskin oluşu, test bölgesinin temizliğinde kullanılan ajanın niteliği gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Bununla birlikte paterji testini, hastalığın aktivitesi ve çeşitli klinik bulgularıyla ilişkilendiren yayınlar da bulunmaktadır.

Çalışmamızda Behçet hastalığı tanısı yeni konan hastalar ile en az 5 yıldan uzun süredir Behçet Hastalığı tanısı bulunan hastaların paterji testi pozitiflik oranları, klinik bulguları ve klinik bulgular ile paterji testi arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

Yeni tanı konan grupta 54, beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta 52 hasta bulunmaktaydı. Her iki grupta klinik bulgular karşılaştırıldığında genital skatris dışında anlamlı fark saptanmadı. Genital skatris oranı beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta daha yüksekti. Her iki grubun paterji pozitiflik oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Yeni tanı konan grupta klinik bulgular ile paterji pozitifliği arasında ilişki yoktu. Beş yıldan uzun süredir Behçet hastalığı olan grupta ise paterji pozitifliği, papülopüstüler lezyonu olanlarda papülopüstüler lezyonu olmayanlara göre daha düşüktü.

Sonuç olarak çalışmamızda paterji pozitifliği her iki grupta da birbirine yakın bulunmuştur. Paterji testinin, beş yıldan uzun süredir tanısı olan grupta papülopüstüler lezyonları olanlarda daha düşük olması dışında herhangi bir klinik bulguyla ilişkisi saptanmamıştır. Paterji testinin klinik öneminin ortaya konabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, paterji testi, klinik bulgular.

7.ABSTRACT

COMPARISON OF THE SKIN PATHERGY TESTS OF PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE WHO ARE NEW DIAGNOSED AND DIAGNOSED MORE THAN FIVE YEARS.

Behcet's disease is a chronic vasculitis with recurring orogenital ulceration, eye involvement and dermatological signs as well as various systems.

Clinical findings are very valuable for the diagnosis of this disease. Pathergy test is the only diagnostic tool to help diagnose the Behcet's disease. It is defined as the non-specific hyperactivity reaction of the skin to minor traumas applied to the skin. Today, intradermal intervention applied to volar side of forearm is the most preferred method although it is not a standardized mode of application of pathergy test. Positive pathergy test can be affected by various factors such as gender, ethnicity, manner of application, field of application, diameter of the needle by which the application is practiced, bluntness and sharpness of the needle, quality of agent used in the hygiene of the test area. However, there are some medical publications associating pathergy test to disease activity and some clinical findings of the disease.

In this study, the correlation between positive pathergy test rates, clinical findings as well as pathergy test of the patients with recently diagnosed Behcet's disease and the patients diagnosed with Behcet's disease at least more than 5 years have been compared.

In the former group there were 54 patients and in the latter group there were 52 patients. No significant difference, except for genital scar, was stated when clinical findings of each group were compared. The rate of genital scar was higher in the latter group. When positive pathergy test rates were compared, no significant difference was stated for both of the groups. In the former group there was no correlation between clinical findings and positive pathergy test. In the latter group positive pathergy test of the patients with papulopustular lesions were lower than the patients without papulopustular lesions.

As a conclusion, in this study positive pathergy test has been found out to be close for both of the groups. No correlation to any other clinical finding of pathergy test has been stated except for the fact that it was lower for the latter group of

patients with papulopustular lesions. Further studies are needed to present the clinical significance of pathergy test.

Keywords: Behçet's disease, pathergy test, clinical findings.

8.KAYNAKLAR

- 1- Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet disease. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. McGraw-Hill, New York, Chicago, 2008:1620–6.
- 2- Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: Etyopatogenezde Yeni Kavramlar. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 8–14
- 3- James DG. Silk route disease. *Postgrad Med J* 1986; 62: 151–3.
- 4- Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet Hastalığı Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 3–9
- 5- Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, Tunç R, Urgancıoğlu M, Dişçi R. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 803–6.
- 6- Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet disease in Germany -- current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 49–64.
- 7- Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 125.
- 8- Önder M. Behçet hastalığı: Epidemiyoloji. *Türkderm* 2009; 43 Özel sayı 2 : 28–31
- 9- Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411–22.
- 10- Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37: 92–9
- 11- Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 291–311
- 12- Kötter I, Vonthein R, Müller CA et al. Behçet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol* 2004; 31: 133–9.
- 13- Hamdan A, Mansour W, Uthman I, Masri AF, Nasr F, Arayssi T. Behçet's disease in Lebanon: clinical profile, severity and two-decade comparison. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 364–7.
- 14- Bang D, Oh S, Lee KH, Lee ES, Lee S: Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea. *J Korean Med Sci.* 2003; 18: 231-5.
- 15- Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346–51.

- 16- Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 297–350.
- 17- Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Güncel Bilgiler. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 32–8
- 18- Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, Yokota K, Oguma K. Behçet's disease (Adamantiades-Behçet's disease). *Clin Dev Immunol* 2011;2011:681956.
- 19- Pay S. Behçet Hastalığı: Etyoloji ve Patogenez. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 10–8
- 20- Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou et al. HLA-B51 in Greek patients with Behçet's disease. *Hum Immunol* 1998; 59: 250–5.
- 21- Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y et al. HLA-B51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B5101 with Japanese patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 200; 58: 181–4
- 22- Al-Mutawa SA, Hegab SM. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 103–31.
- 23- Mizuki N, Inoko H, Sugimura K et al. RFLP analysis in the TNF-beta gene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 3084–90.
- 24- Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1999; 54: 264–72.
- 25- Cohen R, Metzger S, Nahir M, Chajek-Shaul T. Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behçet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. *Ann Rheum Dis.* 2002; 6: 157–60.
- 26- Mizuki N, Ota M, Kimura M et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 18; 94: 1298–303.
- 27- Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin-1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 860–4.
- 28- Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, Accardo P, Iorio A, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, La Corte R, Triolo G, Ciccica F, Ghirarduzzi A, Filippini D, Paolazzi G, Iori I. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behçet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 177–83.

- 29- Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1178–80.
- 30- Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000; 27: 73–6.
- 31- Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1175–83
- 32- Buldanlioglu S, Turkmen S, Ayabakan HB, Yenice N, Vardar M, Dogan S et al. Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2005; 153: 526–30.
- 33- Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996–1002.
- 34- Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, Adim SB, Goral G, Dilek K, Tunali S: Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007; 32: 186–90
- 35- Isogai E, Ohno S, Takehashi K. Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behçet's disease. *Bifidobact Microflora* 1990; 9: 27–41
- 36- Isogai E, Isogai H, Yokota K, Hayashi S, Fujii N, Oguma K et al. Platelet aggregation induced by uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behcet's disease. *Arch Oral Biol* 1991; 36: 425–9.
- 37- Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 317–24.
- 38- Doğanavşargil E, Gümüüşdiş G. *Klinik Romatoloji El Kitabı*. 1.baskı 2003:473–99
- 39- Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904–9.
- 40- Hu W, Hasan A, Wilson A, Stanford MR, Li-Yang Y, Todryk S et al. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock protein-derived peptide 336–351. *Eur J Immunol* 1998; 28: 2444–55
- 41- Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, van Noort JM et al. Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000; 247: 935–9.

- 42- Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 155–68
- 43- Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheumatism* 2004; 50: 2291–5.
- 44- Fortune F, Walker J, Lehner T. The expression of gamma delta T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1990; 82: 326–32.
- 45- Bank I, Duvdevani M, Livneh A. Expansion of gammadelta T-cells in Behçet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med* 2003; 141: 33–40.
- 46- Sayın N, Alpsoy E, Akman A, Büyükkara Yılmaz S, Yegin O. The role of IL-17 in activity of Behcet's disease. *Journal of Investigative Dermatology* 2009;129(Suppl 2):S99-S99.
- 47- Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behcet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997; 38: 350–8.
- 48- Lenk N, Aksaray S, Allı N, Çoban Ö. Behçet hastalığında otoimmünite. *T Klin J Dermatol* 1996; 6: 65–8.
- 49- Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, Nussenblatt RB. Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2005; 140: 368–75.
- 50- Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, Lee S, Bang D. Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2025–35.
- 51- Lu Y, Ye P, Chen SL, Tan EM, Chan EK. Identification of kinectin as a novel Behcet's disease autoantigen. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1133–9
- 52- Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y. Behçet Sendromu. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL editors. *Dermatoloji* 3rd edition. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008: 913–28
- 53- Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clin Rheumatol*. 2010; 29: 1211–6
- 54- Acikgoz N, Ermis N, Yagmur J, Cansel M, Karıncaoglu Y, Atas H, Cuglan B, Barutcu I, Pekdemir H, Ozdemir R. Elevated oxidative stress markers and its

relationship with endothelial dysfunction in behcet disease. *Angiology* 2011; 62: 296–300

55- Navarro S, Ricart JM, Medina P, Vaya A, Villa P, Todoli J, Estelles A, Mico ML, Aznar J, Espana F. Activated protein C levels in Behçet's disease and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2004; 126: 550–6.

56- Lee YJ, Kang SW, Yang JI, Choi YM, Sheen D, Lee EB, Choi SW, Song YW. Coagulation parameters and plasma total homocysteine levels in Behçet's disease. *Thromb Res* 2002; 106: 19–24.

57- Guermazi S, Hamza M, Dellagi K. Protein S deficiency and antibodies to protein S in patients with Behçet's disease. *Thromb Res* 1997; 86: 197–204.

58- Çekmen M, Evereklioğlu C, Er H et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 2003; 42: 870–5

59- Öztaş P, Polat M, Gür G, Allı N. Behçet Hastalığı Etyopatogenezi Türkiye Klinikleri J. *Dermatol* 2006; 16: 181–85

60- Chae EJ, Do KH, Seo JB, Park SH, Kang JW, Jang YM, Lee JS, Song JW, Song KS, Lee JH, Kim AY, Lim TH. Radiologic and clinical findings of Behçet disease: comprehensive review of multisystemic involvement. *Radiographics* 2008; 28:e31

61- Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behçet's disease: a review. *J Dent Res* 2005; 84: 209–22.

62- Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 42–7

63- Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423–7.

64- Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 370–9.

65- Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007; 48: 573–85.

66- Aktan Ş, İlknur T. Behçet Hastalığı Mukokutan Bulguları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 15–20

67- Kalaycıyan A, Arzuhal N. Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 19–23.

68- Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 208–12.

- 69- Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, Kandi B, Buyukkara S, Keseroglu O, Uzun S, Tursen U, Seyhan M, Akman A. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 901–6.
- 70- Rosen T, Brown TJ. Genital ulcers. Evaluation and treatment. *Dermatol Clin* 1998; 16: 673–85.
- 71- Mat C, Göksügür N, Ergin B, Yurdakul S, Yazıcı H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol* 2006; 45: 554–6.
- 72- Kim B, Leboit PE. Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol*. 2000; 22: 379–90.
- 73- Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, Yazıcı H. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2001; 116: 341–6.
- 74- Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998; 37: 839–42.
- 75- Ergun T, Gürbüz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol*. 1998; 37: 194–6.
- 76- Mizoguchi M, Chikakane K, Goh K, Asahina Y, Masuda K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1987; 116: 727–34.
- 77- Hassikou H, Tabache F, Baaj M, Safi S, Hadri L. Sweet's syndrome in Behçet's disease. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 495–6.
- 78- Karadoğan SK, Bafıkan EB, Alkan G, Sarıcaoğlu H, Tunali S. Generalized Sweet syndrome lesions associated with Behçet disease: a true association or simply co-morbidity? *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 331–5.
- 79- Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 371–4.
- 80- Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999; 17: 209–23.

- 81- Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1998; 37: 929–33.
- 82- International Study Group for Behçet's disease. Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease--towards internationally agreed criteria. *Br J Rheumatol*. 1992; 31: 299–308.
- 83- Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 380–9.
- 84- Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 373–80.
- 85- Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, Faridar A, Ashofteh F, Sadeghi Abdollahi B. Behcet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 823–33
- 86- Evreklioğlu C, İlhan Ö. Okular Behçet Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 21–5
- 87- Shenoy R. Conjunctival ulcer-mucocutaneous or ocular manifestation of Behçet's disease? A case report. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 435–6.
- 88- Can M, Direskeneli H. Behçet Hastalığında Kas, İskelet Sistemi ve Damar Tutulumu. *Turkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 54–60.
- 89- Lee SK, Lee J. Behçet's disease a rheumatologic perspective. *Yonsei Med J* 1997; 38: 395–400
- 90- Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yalçın B, Altaç M, Ozyazgan Y, Tüzüner N, Müftüoğlu A. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1983; 42: 505–15.
- 91- Akar S. Behçet Hastalığında Eklem Tutulumu. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 26–8.
- 92- Karaoğlan B. Behçet Hastalığında Klinik Bulgular ve Lokomotor Sistem Tutulumu. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; 54 Özel Sayı 1: 34–7
- 93- Ertenli I, Kiraz S, Calgüneri M, Celik I, Erman M, Haznedaroglu IC, Kirazli S. Synovial fluid cytokine levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19(5 Suppl 24): S37–41.
- 94- Korkmaz C. Behçet Hastalığında Damar ve Diğer Organ Tutulumları. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 42–7

- 95- Heper G, Polat M, Yetkin E, Senen K. Cardiac findings in Behçet's patients. *Int J Dermatol*. 2010; 49: 574–8.
- 96- Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985 Aug; 16: 790–5.
- 97- Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23: 24–31.
- 98- Tsui KL, Lee KW, Chan WK. Behçet's aortitis and aortic regurgitation: a report of 2 cases. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 83–6.
- 99- Erkan F. Pulmonary involvement in Behçet disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5: 314–8.
- 100- Kırımlı Ö, Pabuccu T. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Kardiyovasküler Behçet. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 36–9
- 101- Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8: 192–204.
- 102- Siva A, Kantarci O, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, Kocer N, Yazici H. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001; 248: 95–103.
- 103- Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behçet's Syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989; 46: 265–9.
- 104- Yeşilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. *Eur J Neurol* 2007; 14: 729–37.
- 105- Örmeci N. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 61–4
- 106- Yeşilot N, Shehu M, Oktem-Tanör O, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Silent neurological involvement in Behçet's Disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 65–70.
- 107- Saip S, Siva A. Nöro-Behçet Sendromu. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 32–41
- 108- Akdal G. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Nöro-Behçet. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 33–5
- 109- Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR. Neuro-Behçet disease. A review. *Neurologist* 2005; 11: 80–9.

- 110- Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 201–7.
- 111- Akbaylar H. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 29–32
- 112- Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 144–54.
- 113- Yi SW, Cheon JH, Kim JH, Lee SK, Kim TI, Lee YC, Kim WH. The prevalence and clinical characteristics of esophageal involvement in patients with Behçet's disease: a single center experience in Korea. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 52–6.
- 114- Ben Ghorbel I, Ennaifer R, Lamloum M, Khanfir M, Miled M, Houman MH. Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 316–20
- 115- Ardalan MR, Sadreddini S, Noshad H, Ebrahimi A, Molaeefard M, Somi MH, Shoja MM. Renal involvement in Behcet's disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20: 618–22.
- 116- Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak O, Cirit M, Oğuz Y, Taşkapan H, Adibelli Z, Akar H, Tokgöz B, Arici M, Celiker H, Diri B, Akpolat I. Renal Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 241–8.
- 117- Sağlam F, Çamsarı T. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Böbrek Tutulumuyla Behçet Hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 44–6
- 118- Arca E, Gür AR. Behçet Hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003, 23: 261–68
- 119- İtil BO. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Pulmoner Behçet. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 40–3
- 120- Hiller N, Lieberman S, Chajek-Shaul T, Bar-Ziv J, Shaham D. Thoracic manifestations of Behçet disease at CT. *Radiographics*. 2004; 24: 801–8.
- 121- Ceylan N, Bayraktaroglu S, Erturk SM, Savas R, Alper H. Pulmonary and vascular manifestations of Behcet disease: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194: W158–64.
- 122- Karıncaoğlu Y. Çocukluk Çağı Behçet Hastalığı. *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 69–70.
- 123- Erdi H, Gürler A. Jüvenil Behçet hastalarının klinik özellikleri. *T Klin Dermatoloji* 1994; 4: 75–80
- 124- Shang Y, Han S, Li J, Ren Q, Song F, Chen H. The clinical feature of Behçet's disease in Northeastern China. *Yonsei Med J*. 2009; 50: 630–6.

- 125- Öztürk MA. Behçet Hastalığında Laboratuvar Bulguları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 55–8
- 126- Türsen Ü. Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri. Türkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 74–86.
- 127- Türsen Ü, Gürler A. Behçet Hastalığı ve Genetik. T Klin Dermatoloji 2000, 10: 37–43
- 128- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335: 1078–80.
- 129- Köse O. Behçet Hastalığında Tanı ve Ayırıcı Tanı. Türkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 87–91.
- 130- Kim ES, Chung WC, Lee KM, Lee BI, Choi H, Han SW, Choi KY, Chung IS. A case of intestinal Behçet's disease similar to Crohn's colitis. J Korean Med Sci. 2007; 22: 918–22.
- 131- Turker H, Terzi M, Bayrak O, Cengiz N, Onar M, Us O. Visual evoked potentials in differential diagnosis of multiple sclerosis and neurobehçet's disease. Tohoku J Exp Med. 2008; 216: 109–16.
- 132- Yates PA, Michelson JB. Behçet's disease. Int Ophthalmol Clin. 2006; 46: 209–33.
- 133- 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.
- 134- Uzun S. Gebelikte Behçet Hastalığının Klinik Seyri. Türkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 71–3.
- 135- Alpsoy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. Arch Dermatol Res 2009; 301: 693–702
- 136- Goker B, Goker H. Current therapy for Behçet's disease. Am J Ther. 2002; 9: 465–70.
- 137- Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007; 3: 148–55.
- 138- Hatemi G, Melikoğlu M. Tedavi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 64–9
- 139- Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease--a contemporary review. J Autoimmun. 2009; 32: 178–88.

- 140- Karıncaoğlu Y, Cořkun BK, Seyhan M, Akı T. Malatya ve Elazığ Bđlgelerindeki Behçet hastalarının demografik ve klinik özellikleri. *Turkiye Klinikleri J Dermatol.* 2005; 15: 65-70.
- 141- Uslu M, Karaman G, řavk E, şendur N, Yılmaz E. Aydın'da Behçet hastalığı deneyimi: 67 hastanın retrospektif değerlendirilmesi. *ADÜ Tıp Fakóltesi Dergisi.* 2008; 9: 21-6.
- 142- Alli N, Gur G, Yalcın B, Hayran M. Patient characteristics in Behçet disease: A retrospective analysis of 213 Turkish patients during 2001-4. *Am J Clin Dermatol.* 2009; 10: 411-8.
- 143- Wang LY, Zhao DB, Gu J, Dai SM. Clinical characteristics of Behçet's disease of China. *Rheumatol Int.* 2010; 30: 1191-6.
- 144- Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore).* 2011; 90: 125-32.
- 145- Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, Larimi R, Ashofteh F, Abdollahi BS. Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis.* 2010; 13: 367-73.
- 146- El Menyawi MM, Raslan HM, Edrees A. Clinical features of Behcet's disease in Egypt. *Rheumatol Int.* 2009; 29: 641-6.
- 147- Vaiopoulos G, Konstantopoulou P, Evangelatos N, Kaklamanis PH. The spectrum of mucocutaneous manifestations in Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24: 434-8.
- 148- Askari A, Al-Aboosi M, Sawalha A. Evaluation of pathergy test in North Jordan. *Clin Rheumatol.* 2000; 19: 249-51.
- 149- Yazici H, Chamberlain MA, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1984; 43: 74-5.
- 150- Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behçet's disease in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17: 228-9.
- 151- Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, Shahram F, Nadji A, Shams H, Akhlaghi M, Larimi R, Sadeghi-Abdolahi B. Diagnostic value of pathergy test in Behcet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol.* 2011; 30: 1151-5.
- 152- Mat MC, Tüzün Y. Paterji fenomeni. *Dermatolojide Geliřmeler 2 Ed.* Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir EH. İstanbul 1993: 97-109.

- 153- Ozdemir M, Bodur S, Engin B, Baysal I. Evaluation of application of multiple needle pricks on the pathergy reaction. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 335-8.
- 154- Sequeira FF, Daryani D. The oral and skin pathergy test. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011; 77: 526-30.
- 155- Dilşen N, Koniçe M, Aral O, Ocal L, Inanç M, Gül A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52: 823-5.
- 156- Ozdemir M, Balevi S, Deniz F, Mevlitoğlu I. Pathergy reaction in different body areas in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32: 85-7.
- 157- Fresko I, Yazici H, Bayramiçli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1993; 52: 619-20.
- 158- Krause I, Molad Y, Mitrani M, Weinberger A. Pathergy reaction in Behçet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 71-4.
- 159- Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19: 402-10.
- 160- Sungur G, Hazirolan D, Hekimoglu E, Kasim R, Duman S. Late-onset Behçet's disease: demographic, clinical and ocular features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010; 248: 1325-30.

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemdeki katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU ve tüm hocalarıma,

Eğitim sürecim ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Şükrü BALEVİ' ne

İstatistik konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Prof. Dr. Tahir Kemal ŞAHİN'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım meslektaşlarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında gösterdikleri sabır, anlayış ve fedakârlıklarından dolayı eşim ve aileme,

Sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. Caner AYKOL