

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI BEHÇET HASTALIĞI VAKALARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat Soner ÇİRKİNOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞI BEHÇET HASTALIĞI VAKALARININ
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat Soner ÇİRKİNOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Seza Özen

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Çalışmanın başlatılması ve yürütülmesinde büyük desteği olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Seza ÖZEN'e, her zaman eğitimimiz öğrenmemiz için uğraşan, birlikte çalıştığımız süre boyunca çok şey öğreten saygı değer hocalarımız Pediatri Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Hasan ÖZEN'e, Pediatrik Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nesrin BEŞBAŞ başta olmak üzere Prof. Dr. Rezan TOPALOĞLU'na, Prof. Dr. Ali DÜZOVA'ya, Doç. Dr. Fatih ÖZALTIN'a, Doç. Dr. Yelda BİLGİNER'e, sevgili arkadaşım Dr. Ali ÖZTÜRK'e, çalışmanın istatistiksel değerlendirmelerinde yol gösteren sevgili ablam Yrd. Doç. Dr. Ayşe Gül ŞEKERCİOĞLU'na, eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, daima yanımda olan canım annem, babam ve sevgili kardeşim Fatma Sonay DOĞAN'a, en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ülserler, cilt ve mukoza bulguları ile seyreden multisistemik bir vaskülitir. Türkiye hastalığın en sık olduğu bölgelerden biridir. Çocukluk çağında daha nadir görülen bu hastalıkla ilgili yeterli sayıda demografik bilimsel çalışma olmadığından ülkemizdeki çocukluk çağı Behçet hastalığı olgularının değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalları'nda 01.01.1980 ile 01.01.2013 tarihleri arasında Behçet hastalığı tanısıyla takip edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek veri toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 34 hastanın 18'i erkek ve 16'sı kızdı. Tanı koyarken Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanı kriterleri kullanılmıştı. Buna göre tekrarlayan oral ülserlerine ek olarak 2 diğer kriteri (genital ülserler, diğer cilt lezyonları, üveit, paterji) bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. İlk başvuru sırasındaki ortalama yaş $11,18 \pm 3,34$ 'tü. İlk başvuruda en sık şikayet %97 sıklıkla oral afttı. Hastaların %15'inde ailede Behçet hastalığı hikayesi vardı. Vasküler tutulum veya ciddi organ tutulumu olan hastalar yüksek doz intravenöz steroid ve immunsupresif ile birlikte gerektiğinde antikoagülan tedavi ile izlenmişlerdi. Sonuçlarımız Behçet hastalığının çocuklarda daha nadir görülmesine rağmen bulgularının erişkinlerle benzerlik gösterdiğini ancak aile hikayesinin sıklığının genetik faktörlerin varlığına işaret ettiğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, Behçet hastalığı

ABSTRACT

Behçet disease is a multisystemic vasculitis characterized by oral ulcers accompanied with skin and mucosa manifestations. Turkey is one of the regions where disease is more common. There is not enough demographic data in literature about Behçet disease so in our country there is need for pediatric Behçet case reports. In this study data of patients, who were diagnosed as Behçet disease and treated in Hacettepe University Ihsan Dogramaci Pediatric Hospital Pediatric Nephrology and Rheumatology Departments between 01th January 1980 and 01th January 2013, collected by retrospective search. Thirty four patients (18 male, 16 female) were included in the study. We used criteria of the International Study Group for the diagnosis of Behçet disease. Any patient with recurrent oral ulcers and 2 of other criterion (genital ulcers, other skin lesions, uveitis, pathergy) was included the study. Medial age at first admission was $11,18\pm 3,34$ and most frequent first complaint was oral apthae (97%). In 15% of patients there was family history. Those patients with vasculitis or any important organ involvement were treated with pulse steroid and immunosuppressive drugs and sometimes when it is required with anticoagulants. Our results show that although Behçet disease is rare in childhood than adulthood clinical signs are similar and there is correlation between family history and frequency of disease which may sign that there are some genetic factors in disease development.

Key words: Pediatrics, Behçet disease.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hastalığın Tanımı	2
2.2. Klinik Bulgular	3
2.2.1 Mukokütanöz Lezyonlar	3
2.2.2. Oküler Bulgular	4
2.2.3 Santral Sinir Sistemi Bulguları	4
2.2.4 Kas İskelet Sistemi Bulguları	5
2.2.5. Vasküler Bulgular	5
2.2.6 Diğer Bulgular	6
2.3. Hastalığın Patogenezi	6
2.4. Laboratuar Tetkikleri	6
2.5. Görüntüleme Yöntemleri	7
2.6. Tedavi Yöntemleri	7
2.7. Hastalığın Prognozu	9
3. HASTALAR VE YÖNTEM	10
3.1. Hastalar	10
3.2. İstatistiksel Analizler	11
3.3. Etik Kurul Onayı	11
4. BULGULAR	12
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	12
4.2. Hastaların İlk Başvurudaki Şikayet ve Bulguları	14
4.3. Hastalıkta Vasküler Tutulum ve Diğer Organ Tutulumları	15

4.4. Tercih Edilen Tedavi Yaklaşımları	17
5. TARTIŞMA	20
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	27
KAYNAKLAR	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANA	: Anti-nükleer antikor
ANCA	: Nötrofil sitoplazmik antijen antikor
BH	: Behçet hastalığı
EMG	: Elektromyografi
EULAR	: Avrupa Romatizmayla Savaş Derneği
GİS	: Gastrointestinal sistem
HLA	: İnsan lökosit antijeni
ISG	: <i>International Study Group</i>
IV	: İntravenöz
IVC	: <i>Inferior vena cava</i>
KİBAS	: Kafa içi basınç artışı sendromu
MHC-A	: Major histocompatilite kompleksi A
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
RF	: Rrömatoid faktör
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Sciens</i>
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF	: Tümör nekrotize edici faktör alfa
US	: Ultrasonografi

TABLULAR

	Sayfa no
Tablo 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı	12
Tablo 2. Cinsiyetlere Göre Ortalama Yaş Dağılımı	13
Tablo 3. Ailede Behçet Hastalığı Hikayesi	13
Tablo 4. Tanı Anındaki Kriterlerin Dağılımı	14
Tablo 5. Üveit Tiplerinin Dağılımı	14
Tablo 6. İlk Başvuruda Diğer Şikayetlerin Dağılımı	15
Tablo 7. Vaskülit Tiplerinin Dağılımı	16
Tablo 8. Tedavide Tercih Edilen İlaçlar	17

GİRİŞ VE AMAÇ

Türk dermatolojist Hulusi Behçet 1937 yılında, aftöz stomatit, genital ülser ve üveit triadını bir vaskülitik sendrom olarak tanımlamış ve bu sendroma kendi adını vermiştir (1). 1946 yılında bu triada yüzeysel tromboflebit eklenmiştir (2). Behçet hastalığı (BH) eski “İpek Yolu” yani Japonya’dan ülkemize uzanan coğrafyada siktir ve Türkiye en yüksek sıklığın olduğu bölgelerdendir (3). Daha çok genç ergenlerin hastalığı olan BH, erişkin Romatolojinin en sık hastalığı olmasına karşın çocuklarda görülme sıklığı daha azdır. Ancak BH’nın bu denli sık görüldüğü bir ülkede çocuklarda hastalığın özelliği ile ilgili bilgi ve yayınlar şaşkıncı şekilde azdır. Örneğin çocuklarda genetik faktörlerin önemli olduğu düşünülse de bu konuda somut veriye gereksinim vardır. I. Kone-Paut ve arkadaşlarının 1999 yılında Behçet hastalığındaki ailesel yatkınlığı araştırdıkları çalışmada, BH olan çocukların %15’inin ebeveynlerinde ya da kuzenlerinde de Behçet hastalığı olduğu gösterilmiştir (4). Behçet hastalığıyla ilgili olduğu gösterilen en önemli genetik marker insan lökosit antijeni (HLA) B51’dir. K. Sano ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları araştırmaya göre Behçet hastalığının sık görüldüğü toplumlardaki sağlıklı bireylerin %20 sinde, hasta bireylerin ise %50-80’inde HLA B51 pozitifdir (5). Çocuklardaki sıklık ile ilgili veri kısıtlıdır.

Bu çalışmada Behçet hastalığı tanısı almış hastalar retrospektif olarak tekrar değerlendirilerek Türkiye’deki BH olan çocuk hastaların demografik, klinik ve laboratuvar sonuçları ile tedavi sonrasında izlem sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca;

1. Hastalarımızın tanı anında klinik ve laboratuvar özelliklerini belirlemek ve bu sayede hasta profilimizi çıkarmak,
2. Başlanan tedavilerin etkinliği ve etki sürelerinin yanında izlemde karşılaşılan yan etkileri belirlemek,
3. Uzun süreli izlem sonuçlarına dayanarak Behçet hastalarımızın izlemine yönelik yaklaşım protokollerine ışık tutmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Hastalığın Tanımı

Türk dermatolojist Hulusi Behçet 1937 yılında, aftöz stomatit, genital ülser ve üveit triadını bir vaskülitik sendrom olarak tanımlamış ve bu sendroma kendi adını vermiştir (1). 1946 yılında bu triada yüzeysel tromboflebit eklenmiştir (2). Behçet hastalığına Japonya'dan doğu karadenize kadar olan tarihi ipek yolu üzerinde sık rastlanmasına karşın göçlere bağlı olarak hastalığa farklı coğrafyalarda rastlamak mümkündür (3). Behçet hastalığının sıklığı farklı coğrafyalarda ve farklı etnik gruplarda değişkenlik gösterir. Hastalığa sık rastlanan bölgeler Japonya, Türkiye ve diğer Ortadoğu ülkeleridir. Özen ve arkadaşlarının (6) 1998'de yaptıkları bir çalışmaya göre hastalığın prevalansı Türkiye'de 100000'de 10'dan daha azdır. Oysa hastalığın prevalansı Fransa'da 600000'de 1 dir (7). Yapılan çalışmaların çoğunluğunda kız ve erkek çocuklarda eşit sıklıkta görüldüğü raporlanmakla birlikte, Japonya'da kadınlarda Orta doğu'da ise erkeklerde sık olduğu bildirilmektedir (8). Hastalığın bazı coğrafyalarda ve etnik gruplarda sık görülmesi genetik aktarımı akla getirmektedir. Behçet hastası olan Avrupalı çocuklar üzerine yapılan bir çalışma bu çocukların %15'inin ebeveynlerinde ya da kuzenlerinde de Behçet hastalığı olduğunu göstermiştir (4). Behçet hastalığıyla ilgili olduğu gösterilen en önemli genetik marker insan lökosit antijeni (HLA) B51'dir (5). Behçet hastalığının sık görüldüğü toplumlardaki sağlıklı bireylerin %20 sinde, hasta bireylerin ise %50-80'inde HLA B51 pozitifdir (5).

Behçet hastalığının etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte Verity ve arkadaşları (9) hastalığın genetik olarak hassas bireylerde bir mikrobik ajan (Herpes simpleks virüs 1, Parvovirüs B19 ve streptokok) tarafından tetiklenen aşırı immün yanıt sonucunda ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir. Behçet hastalığı olan bireylerin T hücrelerinin 60-kD insan ısı şok proteinlerine aşırı reaksiyon verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (10). Behçet hastalarında ve HLA B51 genini taşıyan farelerde karakteristik hiperreaktif nötrofillere rastlanmaktadır (11).

Hastalıkta temel patolojik lezyon hiperaktif nötrofil infiltrasyona sekonder küçük ve orta boy damar lümenlerinde hücrel infiltrasyon ve fibrinoid nekroz sonrasında damar lümeninde daralma ve tıkanıklık oluşumudur. Aorta ve pulmoner

arter gibi büyük damarların da nekrotizan ve granüloamatöz inflamasyonla etkilenmesi mümkündür.

Hastalığa belli coğrafi bölgelerde ve etnik gruplarda daha çok rastlanması genetik faktörleri akla getirmektedir. HLA B51 pozitifliği de genetik aktarım olduğu konusundaki fikirleri desteklemektedir. Wallace ve Karasneh'in arkadaşlarıyla 1999 ve 2001 yıllarında yaptıkları genetik araştırmalar major histocompatilite kompleksi A (MHC-A) ve DF6S285 pozitifliğinin HLA B51 negatif bireylerdeki Behçet hastalığının belirteci olabileceğini göstermiştir.

Hastalığın klinik bulguları çeşitlilik gösterir ve farklı zamanlarda ortaya çıkabilir. Kore'de 40 çocuk Behçet hastası üzerinde yapılan bir çalışma ilk klinik bulgu ile ikinci klinik bulgu arasındaki zamanın 7 yıl olduğunu göstermiştir (12). Uluslar arası Behçet Hastalığı tanı koyma çalışma grubuna göre tekrar eden oral ülserlere (1 yılda en az 3 kez) ek olarak genital ülser, göz bulguları, cilt bulguları, paterji testi pozitifliği kriterlerinden herhangi 2'sinin hastada bulunması ile hastalığın tanısı konulabilir.

2.2. Klinik Bulgular

2.2.1 Mukokütanöz Lezyonlar

Behçet hastası çocukların büyük çoğunluğunda (%87) oral ülserler hastalığın başlangıcında vardır ve hastalık sürecinde tekrar eder (13). Ağrılı oral ülserler genelde 3 ila 10 gün sürer, iz bırakmadan iyileşir ve çeşitli zaman aralıklarıyla tekrar eder. Neonatal Behçet'te ise bu ülserler skar bırakabilir (14). En sık küçük boyutlu ülserler (minör ülserler) görülür bunların boyutları 10 mm'yi geçmez. Nadir görülen büyük boyutlu ülserler (majör ülserler) ise 1 ila 3 cm boyutlarında olabilir ve genelde skarlaşarak iyileşir. Herpetiform ülserler ise nadiren görülür ve yaygın, küçük ülserler şeklindedir.

Ergenlikten sonra genital ülserlere daha sık rastlanmakla birlikte genital ülserlerin sıklığı her zaman oral ülserlerden daha düşüktür. Genital ülserlerin oral ülserlerden bir diğer farkı ise genelde skar bırakarak iyileşmeleridir.

Behçet hastası çocukların %90'dan fazlasında cilt bulguları görülür (7,15) ve eritema nodosum, papulopüstüler (akneiform) lezyonlar, folikülit, purpura, ya da ülser şeklinde görülebilir (15,16).

Paterji testi 20 *gauge* iğne ucunun dermise batırılmasından sonraki 24 ila 48 saat arasında ciltte kütanöz püstüler reaksiyon görülmesiyle pozitif kabul edilir. Paterji testi Behçet hastalığı için karakteristik olmasına rağmen patognomonik bir test değildir (17). Paterji testi pozitifliği en sık Orta Doğu ülkelerindedir (%50-70) (6).

2.2.2. Oküler Bulgular

Behçet hastalığı olan çocuklarda göz bulguları %30 ila %61 arasında görülür (7,15,18). En sık görülen oküler komplikasyon üveittir. Üveitlerin çeşitlerine göre dağılım sıklığı şöyledir; panüveit %54, arka üveit %29, izole ön üveit %15 ve ara üveit %2 (7,19,20,21). Üveit olguları erkeklerde kızlara göre 3 kat daha fazladır ve %75 bilateraldir (7,19,20,21). Üveitte gözler genelde ağrılı ve kırmızıdır. Hipopyon gelişimi ve ciddi üveit vakaları körlüğe yol açabilmekle birlikte tedavi yaklaşımlarındaki ilerlemelerle ciddi komplikasyonlar ve komorbidite azalmıştır (20,22).

2.2.3 Santral Sinir Sistemi Bulguları

Çocuklardaki Behçet hastalığının santral sinir sistemi tutulumu %5 ila %15 arasında değişmektedir (7,13,15,23). Santral sinir sistemi tutulumu parankimal ya da nonparankimal (vasküler) olabilir (24). Meningomyelite eşlik eden baş ağrısı, ense sertliği, fokal nörolojik bozukluklar, serebrospinal sıvıda pileositöz sık rastlanan belirtilerdir. Bununla birlikte Behçet hastalığında üç önemli nörolojik sendrom da görülebilmektedir: Ensefalomyelit (piramidal, ekstrapiramidal, serebellar, omurilik anomalileri ve nöbetler gibi), selim intrakranial hipertansiyon (psödötümör serebri, papilödem, dural sinüs trombozu gibi), ve organik psikiyatrik rahatsızlıklar (psikoz, depresyon, demans gibi) (25).

2.2.4 Kas İskelet Sistemi Bulguları

Artrit Behçet hastalığı olan çocuklarda %50 (7) ila %75 (15) sıklıkla görülmektedir. Sıklıkla, dizler, ayak bilekleri, el bilekleri ve dirsekler etkilenmekle birlikte herhangi eklemden de görülebilir (7,15). Genelde oligoartriküler olmakla birlikte hastaların üçte birinde poliartriküler artrit de izlenebilir (7). Artrit genelde eklemden erozyon ya da eklem yıkımına yol açmaz. Çocukluk çağında Behçet hastalığının sakroiliak eklemden artrit yaptığı gösterilmemiştir (7,26).

Akut lokalize miyozit nadir görülür ve çocukluk çağında sadece birkaç vaka bildirilmiştir (15,27). Özellikle gastrocnemius kasının etkilendiği durumlarda vaskülit yada venöz trombozla karıştırılabilmektedir (27,28). Jeneralize myozit olgularına da literatürde rastlanmaktadır, Sarui ve arkadaşları lokalize ve jeneralize myozit olgularını derledikleri çalışmalarını dünya bilimine sunmuşlardır (29).

2.2.5. Vasküler Bulgular

Adamantiades (2) hem arter hem de venleri tutan tek vaskülitin Behçet hastalığında olduğunu bildirmektedir. Vaskülit hem arter hem de venlerde tromboz yada anevrizmalara yol açabilmekte ve her boyuttaki arterde oklüzyona neden olabilmektedir. Erişkinlerde sık görülen yüzeysel ve derin ven trombozlarına çocukluk çağında sadece %5 ila 15 oranında rastlanmaktadır (7). Trombozlar daha çok alt ekstremitelerde damarlarında oluşur. Arterit ve arteriyal anevrizmalara da rastlanabilmektedir (30,31,32) ve literatürde pulmoner arter ve santral retinal arter tutulumunu gösteren vakalar mevcuttur (7,31,32). Nadir görülmesine karşın pulmoner arter trombozu Behçet hastalığında yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (33,34). Yüzeysel tromboflebit gelişen olgularda ilerleyen zamanlarda ciddi damar oklüzyonları gelişebildiğinden hastaların yakın takip edilmesi gerekir. Çocukluk çağında nadir görülmelerine karşın vaskülit olguları yüksek morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (35).

2.2.6 Diğer Bulgular

Gastrointestinal sistemle ilgili ishal, karın ağrısı gibi belirtiler zaman zaman alevlenme ve remisyon şeklinde ortaya çıkabilir. İleum, çekum ve kolonda ülserler izlenir (7,15,23). Gastrointestinal sistemdeki lezyonları crohn hastalığı ve ülseratif kolitteki lezyonlardan ayırmak güçtür. Hepatik ven oklüzyonu Budd-Chiari sendromuna yol açabilir (36,37).

Behçet hastalığında böbrek tutulumu da izlenebilmektedir. En sık amiloidoz izlenmektedir. 253 renal Behçet hastalığı olan erişkinin irdelendiği bir çalışmada; %43 amiloidoz, %35 glomerülonefrit, %13 renal arter anevrizması ya da stenozu, %12 mikrovasküler ya da interstisyel hastalık ve %5 renal ven trombozu bildirilmiştir (38).

Erişkinlerde bazı kardiak sorunlar (endokardit, myokardit, perikardit, disritmi vb.) bildirilmekle birlikte çocukluk çağında kardiak problemler çok nadirdir.

Proksimal aort dilatasyonu, interatrial septal anevrizma, mitral kapak prolapsusu ve mitral kapak yetmezliği sık rastlanan kardiyak sorunlardır (39). Erkan ve arkadaşları en sık karşılaşılan pulmoner sorunun trombüs gelişimi olduğunu bildirmektedirler (40).

2.3. Hastalığın Patogenezi

Hastalığın patolojisini inceleyecek olursak atar ve toplar damarlarda oklüsiv vaskülit dikkati çekmektedir. Ciltte nekrotik lezyonlar izlenebilmekte ancak fibrinoid dejenerasyon izlenmemektedir (41). Sinovyumdaki inflamasyon özellikle nötrofilik infiltrasyon içerir. Kas biyopsi materyallerinin patolojik değerlendirilmesi perivasküler infiltrasyon ve fibrozisten kas nekrozuna kadar değişik kas problemlerini gösterebilir (27).

2.4. Laboratuvar Tetkikleri

Behçet hastalığı tanısını koymak için spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Aktif hastalık döneminde akut faz reaktanlarında yükseklik izlenebilir. Anti-nükleer antikor (ANA), anti-kardiyo lipin antikor, romatoid faktör (RF) ve nötrofil sitoplazmik antijen antikor (ANCA) titrelerinde anlamlı bir yükseklik olmamakla birlikte oküler antijenlere (42) ve *Saccharomyces cerevisiae*'ye (43) karşı oluşmuş antikorlar tespit edilebilmektedir. Behçet hastalığında koagülasyona yatkınlık söz konusudur. Kiraz ve arkadaşları bunun nedeninin koagülasyon faktör düzeylerindeki ve fibrinolizdeki bozukluğa eşlik eden endotel hasarı olduğunu ileri sürmektedirler (44). von Willebrand faktör düzeyinde yükselme ve trombomodulin seviyesindeki düşme vaskülit ve aktif hastalıkla ilişkilidir. Aktif hastalığın bir diğer göstergesi serum tümör nekrotize edici faktör alfa (TNF) (45) ve solübl TNF alfa reseptör (46) düzeylerindeki artıştır. Behçet hastalığında ciltte, sinovyumda ve göz lezyonlarında artmış nötrofil infiltrasyonu söz konusudur. Carletto ve arkadaşları nötrofil fonksiyonlarını inceledikleri bir çalışmada aktif dönemdeki Behçet hastalığında nötrofillerin süperoksit oluşturma ve adezyon fonksiyonlarının normal olduğunu ancak migrasyonlarının aşırı derecede arttığını göstermişlerdir (47). Bu durum Behçet hastalığında görülen lökositoklastik vaskülit yada nötrofilik vaskülitte ve paterji testi pozitifliğinden sorumludur. Takeno ve arkadaşları reaktif oksijen radikali seviyelerinin de yüksek olduğunu göstermişlerdir (48).

2.5. Görüntüleme Yöntemleri

SSS lezyonlarını tespit etmekte anjiyografi ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilir. Ancak küçük arteriyal lezyonları göstermede MRI anjiyografi kadar iyi değildir (49). MRI ayrıca myozit olgularının gösterilmesinde de kullanılabilir (28,29).

Behçet hastalığı sıklıkla aftöz stomatit ile kendini belli eder, diğer belirtilerin ve bulguların ortaya çıkması yıllar alabilir. Tanı genel olarak klinik bulgularla konular ve laboratuvar testleriyle desteklenir. Ayırıcı tanıda akla gelmesi gereken hastalıklar; inflamatuvar bağırsak hastalıkları, aftöz stomatit ve eritema nodosumdur. Arka üveit Behçet hastalığında inflamatuvar bağırsak hastalıklarındakine nazaran daha sık görülür.

2.6. Tedavi Yöntemleri

Behçet hastalığı tedavisi zordur, tutulan yere ve tutulumun ciddiyetine göre tedavi protokolü belirlenir. Çocuk Behçet hastalarında tedavi yaklaşımlarının karşılaştırılmasıyla ilgili literatürde yapılmış bir çalışma olmadığından genelde erişkin Behçet tedavisindeki geribildirimlerden ve tecrübelerden esinlenilerek tedavi planlanır. Yazıcı ve arkadaşlarına göre hastalığın prognozunun en kötü olduğu hastalar genç erkeklerdir ve bu hastaların daha agresif bir tedavi protokolüyle tedavisi fayda vardır (24). Artrit olguları genelde kolşisin ya da düşük doz prednizon ile tedavi edilir. Avrupa Romatizmayla Savaş Derneği'nin (EULAR) talimatnamesi önceki tecrübeler ve geribildirimlere dayanmakta ve tedavi yaklaşımları konusunda doktorlara yol göstermektedir (50). Ancak bilinmelidir ki bu talimatname çocuk Behçet hastalarını kapsamamaktadır.

Oral ve genital ülserlerin tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken topikal sükralfat yada kortikosteroidler olmalıdır (51). Ülserasyonun akut döneminde kısa süreli oral prednizon tedavi süresini kısaltmaktadır (50). Çift kör bir çalışma göstermiştir ki; kolşisin kullanımı kadın hastalarda genital ülser, eritema nodosum ve artrit gelişimi, erkek hastalarda ise artrit gelişimi sıklığını önemli derecede azaltmıştır (52). Bağırsak ülserleri gibi ciddi olguların tedavisinde talidomid kullanımı çok etkilidir (53,54). Adolesan hastalarda başlangıçta 50 mg/gün dozunda başlanan talidomid tedavisi tedaviye yanıt alınırsa haftada iki gün günde 50 mg olacak şekilde azaltılır. Buna alternatif olarak 1 mg/kg/gün olacak şekilde başlanan

tedaviye yanıt alınması halinde talidomid dozu haftada iki ya da üç gün 1 mg/kg/gün olacak şekilde azaltılır. Periferik nöropati ve talidomid kullanan kadınların bebeklerinde görülen fokomeli ilacın en önemli yan etkileridir. Özellikle üreme çağındaki kadınların doğum kontrol yöntemlerini kullanmadan ilacı almaları halinde teratojen etkiler ortaya çıkmaktadır. Mukokütanöz lezyonların tedavisinde kullanılan bir başka farmakolojik ajan ise dapsondur (100 mg/gün) (55).

Bütün Behçet hastalarının tecrübeli bir göz doktoru tarafından takip edilmeleri gerekir. EULAR topikal kortikosteroidlerin göz lezyonlarında sıklıkla kullanılmasına rağmen etkinliklerinin tartışmalı olduğunu bildirmektedir (50). Cochrane veri tabanındaki derlemeler Behçet hastalığında ilk tercih ilacın azatiopürin (2 mg/kg/gün) olmasını önermektedir (56). EULAR arka segmenti etkileyen inflamatuvar göz lezyonlarında azatiopürinin sistemik kortikosteroidlerle kombine edilmesini önermektedir (50). Ciddi görme kaybı, retinal vaskülit ya da maküler tutulumlarda tedaviye siklosporin ya da infliximab eklenmesi önerilmektedir (50). Tek başına siklosporinle tedavi edilen (3-5 mg/kg/gün iki yıl) 16 hastanın 14'ünde altı ayda yüz güldürücü tam remisyon sonucuna ulaşılmıştır (57). Infliximab ile tedavi edilen (3 mg/kg) üveiti olan yedi erişkin Behçet hastasına yapılan 3 infüzyon sonrasında tüm hastalarda 7. gün ile 3. hafta arasında tam remisyon elde edilmiştir (58). Ciddi üveit olgularında azatiopürin ile interferon alfa ya da metotreksat kombinasyonu ile kür sağlanmaktadır (50,59).

Santral sinir sistemi (SSS) parankimal tutulumu olan olgular intravenöz metilprednizolon tedavisini takip eden oral prednizon tedavisiyle (sistemik kortikosteroidlerle) tedavi edilir (60). Tedaviye yanıtı olmayan ya da relaps olan SSS parankimal tutulumu olgularında farklı immünesupresif ilaçlar ve infliximab tedavide tercih edilebilir (50). Venöz sinüs ve vasküler trombüslerde antikoagülan kullanımına yönelik bir konsensus olmamakla birlikte düşük doz metotreksat faydalı olabilir (50,61).

2.7. Hastalığın Prognozu

Behçet hastalığı uzun süren ve tekrarlayan ataklarla seyreden bir hastalıktır. Hastalığın erken ortaya çıkması ve erkek cinsiyet uzun hastalık sürecine işaret eder. Oküler ve SSS tutulumu hastaları bakıma muhtaç hale getirebilir (15). Çocuklukta oral ülserle başlayan hastalık adolesan dönemde genital ülserler ve gastrointestinal

sistem belirtileriyle seyredebilir. SSS ve kalbi besleyen damarlarda oklüzyon ya da anevrizma gelişimi, pulmoner kanama ve bağırsak perforasyonu fatal seyreden ciddi durumlardır (62). Çocuk ve adolesan Behçet hastasının olduğu bir çalışmaya göre hastalığın mortalitesi %3'tür (7).

Behçet hastalığı tedavi edilebilen, aksi takdirde mukokütanöz, nörolojik, renal ya da hematolojik komplikasyonlarla fatal seyreden genetik bir hastalıktır (62). Hastalığın morbiditesi ve mortalitesi yüksektir. Tedaviye bağlı olarak üveit, görme kaybı, artrit, ensefalit, amiloidoz dahil olmak üzere lezyonlarda hızlı ve tam düzelme, erken tedavi ile birlikte nörolojik semptomlarda düzelme olacaktır. Tanı konduktan sonra hastaların yakın izlemi, gelişebilecek komplikasyonlar ve hatta ölümün engellenmesi açısından önemlidir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalları'nda 1980-2013 yılları arasında Behçet hastalığı (BH) tanısıyla izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanısında Uluslar arası Behçet Hastalığı Tanı Koyma Çalışma Grubu kriterleri olan tekrarlayan oral ülserlere eşlik eden tekrarlayan genital ülserler, diğer cilt lezyonları, üveit ve paterji dörtlüsünden ikisinin hastada bulunması şartı arandı. Dosyada kayıtlı bilgiler veritabanına kaydedildi. Takipten çıkarılan veya takibe gelmeyen hastaların son klinik durumları, antropometrik ölçümleri, laboratuvar değerleri hastalara telefon numaralarından ulaşılarak elde edildi. Çalışmada en az 50 hasta olması hedeflendi ancak bu sayıya ulaşılamadı. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, ilk tanı anındaki yaşları, ilk tanı anındaki şikayetleri, fizik muayene bulguları (oral aft, genital ülser, cilt döküntüsü, artrit, üveit gibi) paterji testi ve İnsan lökosit antijeni (HLA) B5 ve B51 pozitifliği, ebeveynlerdeki akrabalık durumu, ailede Behçet hastalığı varlığı, tercih edilen tedavi yöntemi, ilaçlara bağlı yan etkiler, ilaç dışı komplikasyonlar, gibi parametreler değerlendirildi. Hastalarda üveit varlığı göz doktoru tarafından tespit edilmiş ve üveitlerin tip (ön üveit, arka üveit, panüveit gibi) ayrımları yapılmıştır. Ayrıca vaskülit, trombüs, oklüzyon varlığı doppler ultrasonografi (US), MR, MR venografi, anjiyografi gibi tetkiklerle tespit edilmiş olup vaskülitler venöz ve arteriyal oluşlarına göre ayrılmıştır. Kliniğimizde BH tanısıyla takip edilen hastaların retrospektif değerlendirmesi hasta dosyalarından, hastane bilgi sisteminde kayıtlı verilerden tespit edilmiş olup dosyasına ulaşılamayan ya da mevcut verileri bilinmeyen hastalara telefonla ulaşılarak eksik veriler tamamlanmıştır. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, ebeveynler arasında akrabalık, tanı anındaki yaş, ilk başvuruda oral aft varlığı, ilk başvuruda genital ülser varlığı, ilk başvuruda diğer cilt lezyonları (eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar, folikülit, purpura, ülser) varlığı, ilk başvuruda göz bulgularının (üveit) varlığı, ilk başvuruda eklem şikayet ve bulgularının varlığı, ilk başvuruda gastrointestinal sisteme (GİS) ait şikayet ve bulguların varlığı, ilk başvuruda santral sinir sistemine ait şikayet ve bulguların (ensefalomyelit, nöbet, papilödem, psödötümör serebri, dural sinüs

trombozu, psikoz, demans, depresyon vb.) varlığı, varsa üveitin tipi (ön üveit, arka üveit, panüveit), varsa vaskülitin tipi (venöz yada arterial), paterji testi pozitifliği, HLA B5 ve B51 pozitifliği, ailede Behçet hastalığı hikayesi, tanı aldıktan sonra ilk tercih edilen tedavi, hangi durumda hangi tedavinin tercih edildiği, vaskülit olgularında tercih edilen tanı koyma yöntemleri ve antikoagülan kullanılıp kullanılmadığı, kullanıldıysa hangi antikoagülanın kullanıldığı, ilaçlara bağlı komplikasyonlar, ilaç dışı komplikasyonlar, hastalık sonrası mortalite oranları değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analizler

Verilerin analiz edilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciens) 18.0 versiyonu kullanıldı. Hastaların demografik özellikleri için Ki-kare uygulandı. Araştırılan parametreler arasındaki farklılıklara göre hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının ortalama değerleri ve standart sapmaları hesaplanıp, değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Değişkenler incelenirken gruplar arasındaki farkların analizlerinde Ki-kare, Fisher'in kesin testi ve gereken durumlarda Yate Correction uygulandı. Sürekli değişkenlerin gruplar arası analizinde Kruskal Wallis, Post Hoc analizlerinde ise Mann-Whitney U, bağımlı değişkenlerin analizinde Wilcoxon Signed Rank testleri kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

3.3. Etik Kurul Onayı

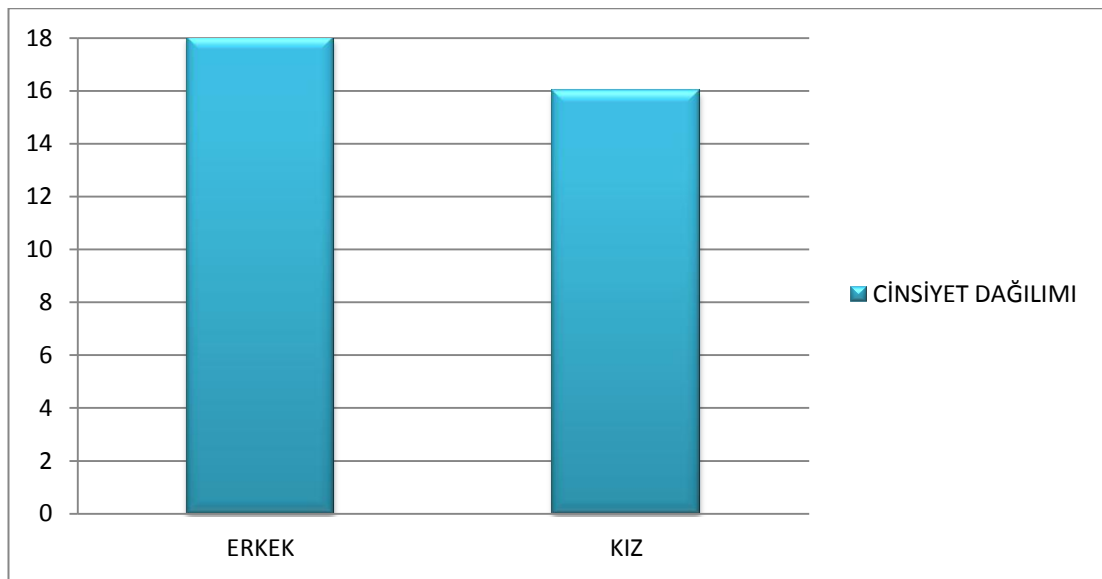
Çalışma için etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.01.2014 tarihli toplantısında LUT GO 14/12 proje numarası ile alınmıştır.

4. BULGULAR

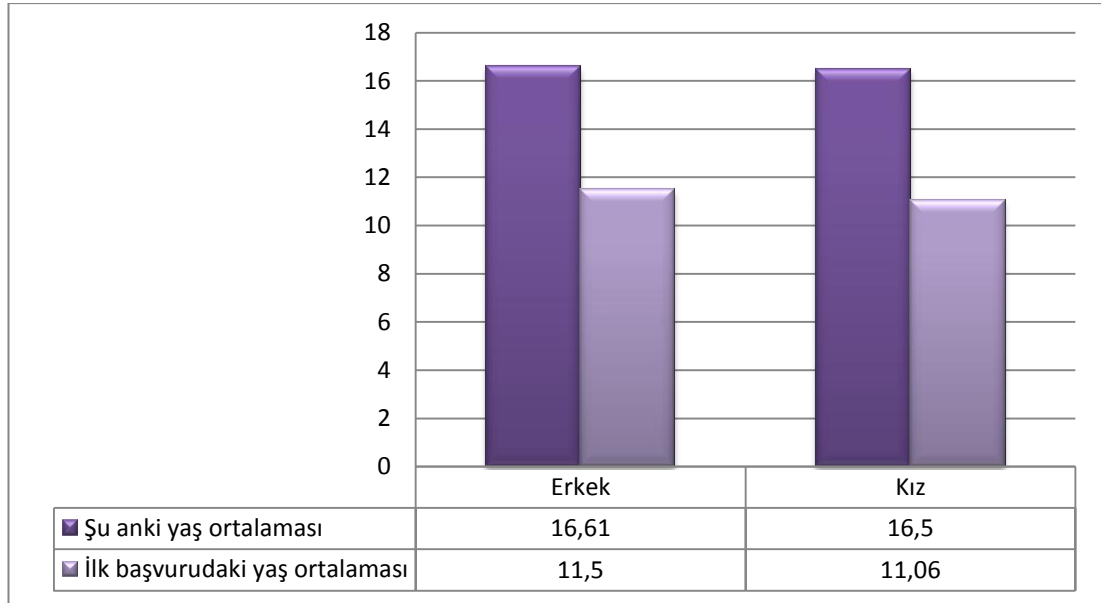
4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalları'nda 1980-2013 yılları arasında BH tanısıyla izlenen 34 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 18'i erkek ve 16'sı kızdı. E/K oranı 1,12/1'idi. (Tablo 1)

Tablo 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı



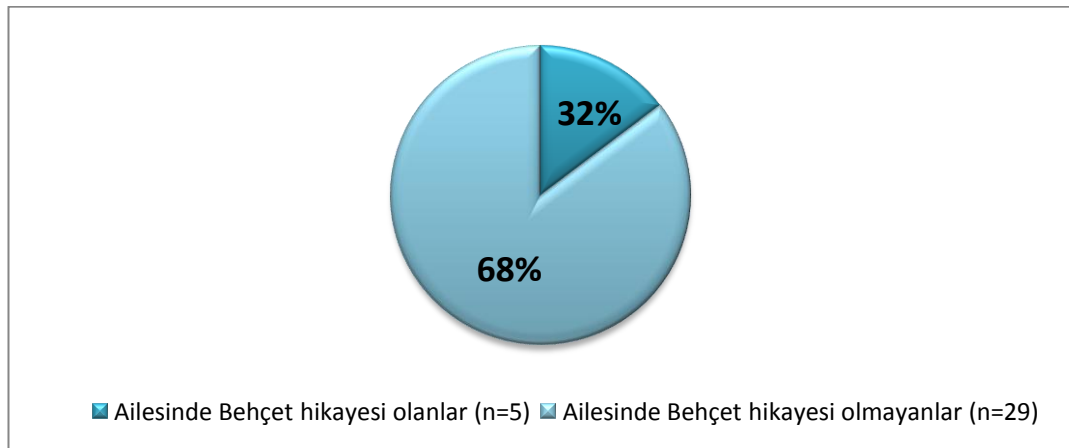
Behçet hastalarının yaş ortalaması $16,55 \pm 4,11$ 'di, kız ve erkek hastaların yaş dağılımında anlamlı fark yoktu. Kız ve erkek hastaların kliniğimize başvuru yaşları arasında fark saptanmadı. Hastaların %71,4'ü 11 yaş civarında hastaneye başvurmuştu. Behçet hastalarının ilk hastaneye başvuruda yaş ortalaması $11,18 \pm 3,34$ 'tü, en küçük hasta 2 en büyük hasta 20 yaşında idi. Kızların ilk başvuruda yaş ortalaması $11,06 \pm 3,88$ erkeklerin $11,50 \pm 2,43$ 'tü. Kız ve erkek hastaların yaş dağılımında anlamlı fark yoktu. Halen takip edilen hastaların şuan en küçüğü 9 ve en büyüğü 30 yaşındadır. Kız ve erkek hastaların yaş ortalaması sırasıyla $16,50 \pm 3,60$ ve $16,61 \pm 4,52$ yıl olarak saptandı. (Tablo 2)

Tablo 2. Cinsiyetlere Göre Ortalama Yaş Dağılımı

Hastalardan sadece %3'ünün (n=1) anne babası arasında birinci derece akrabalık vardı, diğer hastaların ebeveynleri arasında akrabalık yoktu. Hastaların %15'inin (n=5) ailesinde BH hikayesi vardı. (Tablo 3)

Hastaların %18'inin (n=6) akrabalarında BH dışında romatizmal hastalık mevcuttu.

Hastaların büyük çoğunluğu İç Anadolu Bölgesi ve Ankara'ya yakın illerdendi.

Tablo 3. Ailede Behçet Hastalığı Hikayesi

4.2. Hastaların İlk Başvurudaki Şikayet ve Bulguları

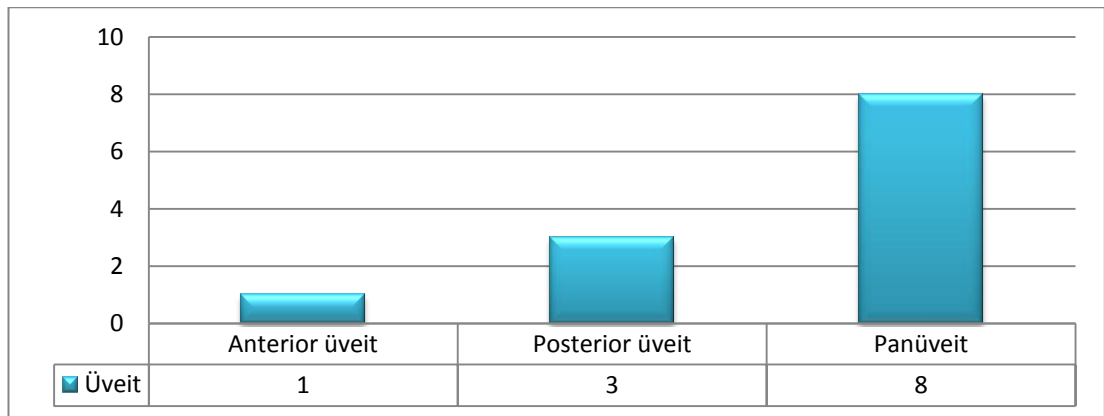
Hastaların %97'sinde (n=33) ilk başvuruda tekrarlayan oral aftlar mevcuttu. Oral aftlar genelde ayda 3 ila 5 kez arasında tekrar eden ağrılı ve hastaya rahatsızlık veren ve hayat kalitesinin düşmesine sebep olan lezyonlardı ve hastaların hastaneye başvurmasına neden olan en sık sebepti. Hastaların %62'sinde (n=21) ilk başvuruda veya öncesinde en az bir kez genital ülser şikayeti olmuştu. Genital bölgedeki ülser ayda bir tekrar eden ağrılı ülser şeklinde olmaktadır ve genelde iz bırakarak iyileşmekteydi. Hastaların %82'sinde (n=28) oral ve genital aft dışında özellikle ekstremitelerde, sırtta ve göğsün ön kısmında folikülit ve papülopüstüler lezyonları oluyordu ve bu şikayetler özellikle stresle ortaya çıkmaktaydı. (Tablo 4)

Tablo 4. Tanı Anındaki Kriterlerin Dağılımı

Tanı anındaki bulgular	n	%	Kız	Erkek
Oral aft	33	97	16	17
Genital ülser	21	62	10	11
Diğer cilt bulguları	28	82	15	13
Üveit	5	15	2	3
Paterji	17	50	8	9

Hastaların ilk başvuruda yalnızca %15'inde (n=5) üveit vardı ancak takipte %35'inde (n=12) üveit gelişmişti. Üveit olgularının %8'i (n=1) ön üveit, %25'i posterior üveit (n=3) ve %67'si (n=8) panüveitti. (Tablo 5)

Tablo 5. Üveit Tiplerinin Dağılımı



Hastaların %34'ünde (n=17) paterji testi pozitif.

HLA B51 düzeyi bakılan 10 hastadan beş tanesinde HLA B51 pozitif bulundu (%50). Diğer 24 hastada ise HLA B51 düzeyine bakılmadı.

Hastaların tanı anındaki diğer şikayetleri şöyleydi: Hastaların %20'sinde (n=7), tekrarlayan sefalji, %38'inde (n=13) tekrarlayan myalji ve artralji, %11'inde (n=4) tekrarlayan karın ağrısı şikayetleri mevcuttu. (Tablo 6)

Tablo 6. İlk Başvuruda Diğer Şikayetlerin Dağılımı

İlk başvuruda diğer şikayetler	n	%	Kız	Erkek
Tekrarlayan sefalji	7	20	4	3
Tekrarlayan myalji ve artralji	13	38	7	6
Tekrarlayan karın ağrısı	4	11	2	2

Hastaların %38'inde (n=13) kas ve iskelet sistemiyle ilgili şikayetler olup en sık şikayet eklem yerlerinde ağrı, şişlik, kızarıklık ve yürüyememeydi. Ayrıca 2 hastada derin ven trombozu mevcuttu. Hastaların hiçbirisine kas biyopsisi ve EMG yapılmamış olup tanı amaçlı ekstremite MR'ı ve doppler US kullanıldı.

4.3. Hastalıkta Vasküler Tutulum ve Diğer Organ Tutulumları

Hastaların %32'sinde (n=11) vasküler tutulum tespit edilmişti. Bu hastaların tanısı arterial ve venöz doppler US, kranial MR, MR venografi ve anjiyografi ile konmuş ve hastanede yatarak verilen heparin infüzyonu ya da subkütan enoxaparin sodyum tedavisini müteakip warfarin tedavisi verilmişti.

Bu hastaların;

- 2 tanesinde sinüs ven trombozu,
- 1 tanesinde pulmoner arter anevrizması,
- 1 tanesinde pulmoner arter anevrizmasıyla birlikte inferior vena cava da trombüs,
- 1 tanesinde sol sefalik ven trombozu ve yüzeysel tromboflebit,

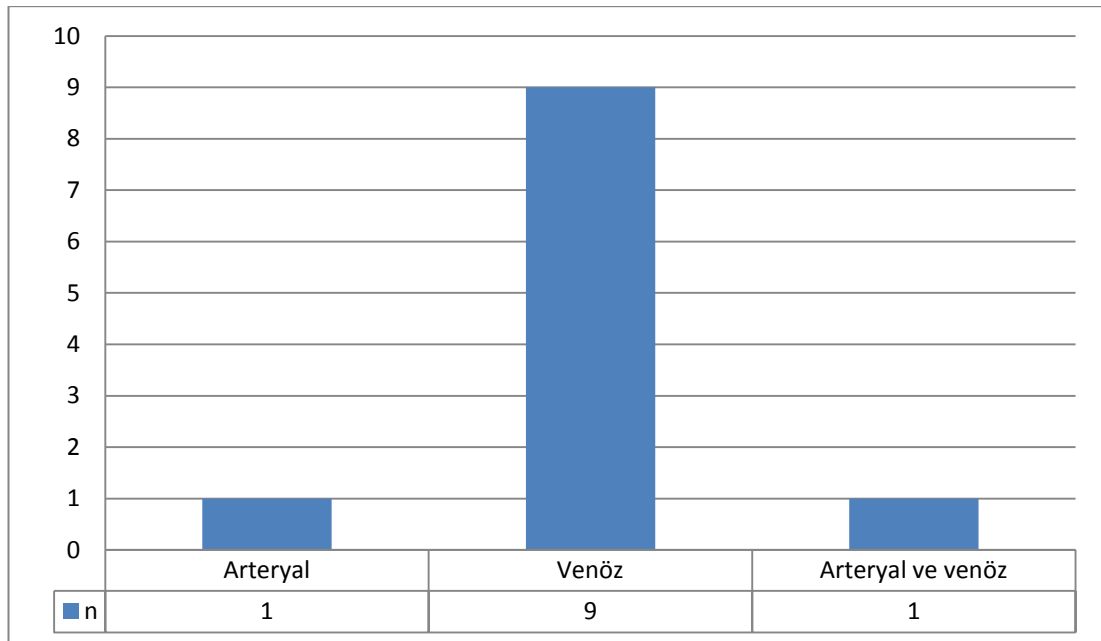
- 1 tanesinde bilateral juguler ven oklüzyonu ile bilateral popliteal ven trombozu,
- 1 tanesinde intrakardiak trombüs,
- 1 tanesinde alt ekstremite tromboflebiti,
- 1 tanesinde pulmoner tromboemboli ve derin ven trombozu,
- 1 tanesinde derin ven trombozu,
- 1 tanesinde dural sinüs trombozu tespit edilmişti.

Vasküler tutulumu olan 11 hastanın 1 tanesinde arteryal, 9 tanesinde venöz ve bir tanesinde hem arteryal hem venöz tutulum mevcuttu (Tablo 7).

Hastalarımızın altı tanesinde SSS tutulumu tespit edilmişti ve bunlardan ikisi parankimal tutulum ikisi vasküler tutulumdu.

Ayrıca iki hastamızda pulmoner arter anevrizması tespit edilmişti. Pulmoner arter anevrizması olan hastalarımızdan birinde eş zamanlı IVC'da trombüs de tespit edilmişti.

Tablo 7. Vaskülit Tiplerinin Dağılımı



Hematemez ve hemoptizi şikayeti olan 2 hastada etyolojiye yönelik yapılan kolonoskopide hastalardan birinde terminal ileumda Behçet hastalığının GIS tutulumunu gösteren ülser lezyonlar tespit edilmişti.

4.4. Tercih Edilen Tedavi Yaklaşımları

Hastaların %88'ine (n=30) kolşisin tedavisi verilmişti.

Hastalara verilen diğer tedaviler şunlardı; yüksek doz intravenöz (IV) steroid, oral steroid, azatiopurin, metotreksat, siklosporin, siklofosfamid, infliksimab, interferon alfa 2a, talidomid, anti TNF, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antikoagülanlar. (Tablo 8)

Tablo 8. Tedavide Tercih Edilen İlaçlar

İlaç	n	%
Kolşisin	30	88
Yüksek doz IV steroid	8	24
Oral steroid	24	71
Azatiopurin	11	32
Metotreksat	4	12
Siklosporin	4	12
Siklofosfamid	6	18
Infliksimab	1	3
Interferon alfa 2a	5	15
Talidomid	1	3
Anti TNF	2	6
NSAİİ	7	21
Antikoagülan	10	29

Tekrarlayan oral aft ile birlikte genital ülser ve cilt lezyonu olan olgularda en çok tercih edilen tedavi kombinasyonu kolşisin ve steroid kombinasyonuydu. Kolşisine bağlı en sık izlenen yan etki ishaldi. Hastaların %71'i (n=24) oral steroid kullanmış olup ortalama kullanım süresi 3 aydır. Steroide bağlı en sık ilaç reaksiyonu

GIS şikayeti ve kilo alımı olmakla birlikte bazı hastalarda akne ve ajitasyon gibi şikayetler de ortaya çıkmıştı. Üveiti olan 12 hastanın 10 tanesinin tedavisinde bu kombinasyona ek olarak azatiopurin verilmişti. Azatiopurin verilmeyen 2 hastadan birisine talidomid verilmişti, diğer hastaya kolşisin ve steroid tedavisi dışında ek tedavi verilmesine gerek görülmemişti. Hastaların tamamının üveitleri başarılı şekilde tedavi edilmişti ve halen göz bölümünce rutin takiplerine devam edilmektedir.

11 vasküler tutulumu olan hastadan 10'una immunsupresif tedavilere ek olarak antikoagülan tedavi verilmişti.

Sinüs ven trombozu tanısı alan 2 hastadan bir tanesi kız ve bir tanesi erkekti. Kız hasta 12 yaşında, erkek hasta ise 10 yaşında tanı almıştı. Bu iki hastanın ortak özellikleri mevcuttu. Her ikisinin de ilk başvuru şikayeti baş ağrısı ve bulantıydı. Her ikisinde de kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) tespit edilmişti. Kız hastada psödötümör serebri ve erkek hastada papilödem tespit edilmişti. Kız hastaya lumboperitoneal shunt operasyonu yapılmıştı. Her iki hastada da posterior üveit tespit edilmişti. Bu hastaların ikisi de takipte nöbet geçirmişlerdi. Kız hastanın tedaviye direnci söz konusu olduğundan sırasıyla kolşisin, yüksek doz IV steroid, oral steroid ve azatiopurine ek olarak siklofosfamid, siklosporin ve interferon alfa 2a tedavileri verilmişti. Diğer hastada ise kolşisin, yüksek doz IV steroid, oral steroid ve azatiopurin tedavisi yeterli olmuştu.

Pulmoner arter anevrizması tespit edilen 2 hastamızda yüksek doz IV steroid ve oral steroide ek olarak siklofosfamid tercih edilmişti. Bu iki hastadan birinde inferior vena cavada (IVC) trombüs ve Budd chiari tespit edilmişti ve tedavisine anti TNF eklenmişti.

Dural sinüs trombozu olan bir hastamızın tedavisinde yüksek doz IV steroid, oral steroid ve antikoagülan yeterli olmuştu.

SSS parankimal tutulumu, üveiti ve artralji yakınması olan 1 hastamıza, kolşisin, yüksek doz IV steroid, oral steroid, azatiopurin kombinasyonuna ek olarak, metotreksat ve siklosporin tedavileri denenmiş şikayetleri devam eden hastanın tedavisi daha sonra infliksimab ile değiştirilmişti, şikayetleri düzelmeyince interferon alfa 2a'ya geçilmişti.

Üveit olgularında azatiopurin tercih edildiği gibi myalji ve artralji şikayetleri olan hastalarda daha çok metotreksat tercih edilmekteydi.

SSS tutulumu olgularında yüksek doz IV steroidle birlikte en çok tercih edilen tedavi siklofosfamidti. Ancak dirençli olgularda diğer immunsupresiflerle tedavi güncellenmişti. Vaskülit olgularının hemem hemen tamamında enoksaparin sodyum, heparin, warfarin gibi antikoagülan tedavileri verilmişti. Ayrıca 2 oklüzyon olgusunda tPA uygulanmıştı. Oklüzyon olgularından sadece 1 tanesindeki oklüzyon halen devam etmektedir.

Hematemez ve hemoptizi şikayeti olan 2 hastada etyolojiye yönelik yapılan kolonoskopide hastalardan birinde terminal ileumda Behçet hastalığının GIS tutulumunu gösteren ülser lezyonlar tespit edilerek sülfasalazin ile tedavi edilmişti.

Hastalarda özellikle steroid ve kolşisine bağlı karın ağrısı ve ishal, metotreksata bağlı bulantı, interferona bağlı depresyon ve ajitasyon şikayetleri ortaya çıkmıştı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların takip ve tedavileri halen devam etmekte olup mortalite söz konusu değildir. Hastalarımızın tamamının atak sıklığı ve şikayetlerinde gerileme olmakla birlikte bir hastamızın vasküler oklüzyonu devam etmektedir ve antikoagülan tedavisine devam edilmektedir.

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığının en sık görüldüğü ülkelerden birisi Türkiye'dir. Erişkin romatoloji kliniklerindeki en sık hastalıktır. Hastalıkla ilgili literatürde birçok yayın bulunmasına rağmen hastalığın pediatrik yaş grubunda erişkinlere göre nadir görülmesi nedeniyle pediatrik Behçet hastalarının derlendiği sınırlı sayıda bilimsel yayın bulunmaktadır. Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış olması ve hastalığa bir Türk hekiminin isminin verilmiş olması bizler için gurur kaynağıdır.

Behçet hastalığının kesin tanısını koyduracak patognomonik bir test olmamakla birlikte tanı daha çok klinik bulgularla konulmaktadır. Hastalığın tanısının konmasında Behçet Hastalığı ISG (*International Study Group*) tanı kriterleri ya da Mason ve Barnes tanı kriterleri kullanılabilir. Behçet hastalığı multisistemik bir vaskülit olduğu için erken tanı ve tedavi hastalığın uzun dönem komplikasyonlarından hastayı korumak babında çok önemlidir. Hastalarımızın 32 tanesi Behçet Hastalığı ISG (*International Study Group*) tanı kriterlerini, 2 tanesi Mason and Barnes kriterlerini karşılamaktaydı.

Hastaların ilk başvuru anındaki ortalama yaşları literatürde 7 ile 15 arasında farklı değerlerde bildirilmektedir. Karıncaoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli demografik araştırmada 83 pediatrik Behçet hastasının ilk başvuru yaşı ortalaması 12,3 olarak bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda Behçet hastalarının ilk hastaneye başvuruda yaş ortalaması $11,18 \pm 3,34$ 'tü, en küçük hasta 4, en büyük hasta 20 yaşında idi. Kızların ilk başvuruda yaş ortalaması $11,06 \pm 3,88$, erkeklerin $11,50 \pm 2,43$ 'tü. Kız ve erkek hastaların yaş dağılımında anlamlı fark yoktu. Hastaların cinsiyet dağılımı Kone-Paut ve arkadaşlarının yaptığı 86 hastanın değerlendirildiği uluslararası çok merkezli demografik araştırmada E/K:33/32 olarak bildirilmektedir (7). Literatürdeki diğer çalışmalarda da erkek kız oranı arasında belirgin fark izlenmemektedir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 34 hastanın 16'sı kız ve 18'i erkek olup yine anlamlı bir fark bulunmamaktadır (1,12/1). Sonuç olarak bizim çalışmamızdaki yaş ve cinsiyet dağılımı literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

BH ile ilgili yapılan son çalışmalar bu hastalığın poligenik bir hastalık olduğunu, HLA B5 ve IL17 yolağı ile ilgili olduğunu net olarak ortaya koymaktadır (63). Gerçekten gerek Türk gerekse Japon hastalar üzerinde yapılan geniş "genom-

boyunca ilişki çalışmaları” hastalığın patogenezinine ve belki tedavisine ışık tutacak moleküler bilgileri içermektedir. Bizim çalışmamızda da genetik yük hastaların aile öyküleri ve HLA B5 varlığı ile klinik olarak analiz edilmiştir. BH’da özellikle çocuklarda genetik yük belirgin olarak kendini göstermektedir. Hastaların %15’inin (n=5) ailesinde BH hikayesi vardı. Hastaların %18’inin (n=6) akrabalarında BH dışında romatizmal hastalık mevcuttu. Hastaların büyük çoğunluğu İç Anadolu Bölgesi ve Ankara’ya yakın illerden idi. Ancak merkezimize yakın bölgelerden ulaşım daha kolay olduğu için hastalığın bölgelere göre dağılımını belirlemek açısından çalışmamız yeterli değildir. Hastaların sadece %3’ünün (n=1) anne ve babası arasında akrabalık vardı (hala dayı çocukları) ki bu hastalığın otozomal resesif geçişi olmadığını desteklemektedir.

Hastalarda Behçet Hastalığı ISG (*International Study Group*) tanı kriterlerinin varlığına baktığımızda hastaların büyük kısmında bu kriterler karşılanmaktaydı. Ancak bazı hastalarımız kriterleri tam olarak karşılamasa da kesin Behçet hastası olarak kabul edilmişlerdi ve bir kısmının kriterleri tamamlaması takiplerinde gerçekleşmişti. Bu hastalara bir örnek olarak sadece genital aftı olan bir erkek adölesan , karakteristik pulmoner arter anevrizma ve trombüsleriyle gelmiş ve diğer hastalıkların dışlanmasıyla BH düşünülerek başarıyla tedavi edilmiştir.

Behçet Hastalığı ISG (*International Study Group*) tanı kriterlerini tek tek analiz edersek bizim hastalarımızın %97’sinde (n=33) ilk başvuruda tekrarlayan oral aftlar mevcuttu. Oral aftlar genelde ayda 3 ila 5 kez arasında tekrar eden ağrılı ve hastaya rahatsızlık veren ve hastaların hastaneye başvurmasına neden olan en sık sebepti. Hastalardaki tanı anındaki bulguların değerlendirildiği Lang ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları çalışmada oral aft olguların %75’inde ve genital ülser %84’ünde bildirilmiştir (27). Bizim hastalarımızın %62’sinde (n=21) ilk başvuruda veya öncesinde en az bir kez genital ülser şikayeti olmuştu. Genital bölgedeki ülser ayda bir tekrar eden ağrılı ülser şeklinde olmaktaydı ve genelde iz bırakarak iyileşmekteydi. Oral ve genital ülserler hastalarımızın yaşam kalitesini olumsuz etkilediklerinden tedavileri ihmal edilmemelidir.

Hastalığa eşlik eden diğer cilt bulgularının (eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar, folikülit, purpura, ülser) değerlendirildiği Kim ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptıkları çalışmaya göre oral aft ve genital ülser dışındaki cilt lezyonlarının

görülme sıklığı %27'dir (12). Bizim çalışmamızda diğer cilt lezyonlarına hastaların %82'sinde (n=28) rastlanmıştır. Bu cilt bulguları özellikle ekstremitelerde, sırtta ve göğsün ön kısmında folikülit, papülopüstüler lezyonlar şeklindeydi özellikle stresle ortaya çıkmaktaydı.

Hastalarımızın %34'ünde (n=17) paterji testi pozitif. Paterji testi hastalığın tanısının konması için çok önemlidir. Yapılmış çalışmalarda paterji testi pozitifliği %40-70 arasında değişmektedir (8), çalışmamıza göre ise %34'tür (n=17). Hastalığın genetik aktarımıyla ilgili yapılan çalışmalar en kuvvetli belirtecin HLA B51 olduğunu gösterdiğinden çalışmamızda hastalardaki HLA B51 pozitifliğini de değerlendirdik. Sano ve arkadaşları 2001 yılında yayınladıkları makalelerinde sağlıklı bireylerde HLA B51 pozitifliğinin %20 olduğunu ancak Behçet hastalarında bu oranın %50-80'e kadar çıkabildiğini bildirmişlerdir (7). Bizim çalışmamız da onların bildirdiğine benzer bir sonuç vermiştir. Çalışmamızda HLA B51 düzeyi bakılan 10 hastadan beş tanesinde HLA B51 pozitif bulunmuştur (%50). Diğer 24 hastada ise HLA B51 düzeyine bakılmamıştır.

Uziel ve arkadaşlarının İsrail'de 1998 yılında yaptıkları çalışmaya göre hastaların %40'ında takipte üveit izlenmiştir. Behçet hastalığına eşlik eden en sık göz komplikasyonu üveit olup %75 bilateraldir (7). Hastalarımızın ilk başvuruda yalnızca %15'inde (n=5) göz ve görme ile ilgili problemler vardı ancak takipte %35'inde (n=12) üveit gelişmişti. Üveit sıklığı Türkiye ile İsrail arasında benzerlik göstermektedir. Literatürde üveit olguları kategorize edildiğinde %54 panüveit, %29 arka üveit ve %15 ön üveit bildirilmiştir (19,20,22). Bizim hastalarımızın %8'inde (n=1) ön üveit, %25'inde (n=3) arka üveit ve %67'sinde (n=8) panüveit vardı. Üveit olgularında en çok tercih edilen tedavi steroid ve azatiopurindi. Çalışmamıza göre ilk başvuru anında hastalarda en sık bulgu oral afttır. Ülser dışı cilt bulguları ise sık rastlanan ikinci bulgudur.

İlk başvuruda hastaların 7'sinde zaman zaman sefalji yakınması olmakla birlikte ilerleyen dönemde hastalarımızın %18'inde (n=6) SSS tutulumu tespit edilmişti. Bu hastaların ikisinde parankimal dördünde ise vasküler tutulum izlendi. Ciddi baş ağrısı olan hastalarda, özellikle herhangi bir nörolojik bulgu var ise, arterial ve venöz doppler US, kranial MR, MR venografi ve anjiyografi ile tetkikler yapılmalıdır. Bu hastalara antikoagülan ve immunsupresif tedavi verilmelidir. Bizim

hastalarımızda da SSS tromboz bulguları saptanan hastalar bu şekilde değerlendirilmiş ve izlemlerinde başarılı olunmuştur.

Hastaların %38'inde (n=13) kas ve iskelet sistemiyle ilgili şikayetler olup en sık şikayet eklem yerlerinde ağrı, şişlik, kızarıklık şikayeti, yürüyememeydi bu hastalardan 2 tanesinde derin ven trombozu gelişmişti. Hastaların hiçbirisine kas biyopsisi ve EMG yapılmamış olup tanı amaçlı ekstremiteler MR'ı ve doppler US kullanılmıştır.

İlk başvuruda hastalarımızın %12'sinde (n=4) GIS bulguları mevcuttu. Bu hastalar daha önce tekrarlayan karın ağrıları olması nedeniyle birçok kez hastaneye başvurmuşlardı ancak karın ağrılarını açıklayacak herhangi neden bulunamamıştı. Hastalardan 2 tanesine hemoptizi ve hematemez yakınmaları olması nedeniyle kolonoskopi yapılmıştı ve bir tanesinin biyopsi sonucu terminal ileumda ülser ile uyumlu bulunmuştu. Bu da BH'ta GIS yakınmaları olduğunda endoskopik tetkiklerin tanısal olduğunu desteklemektedir.

Yazıcı ve arkadaşları 2001 yılında Behçet hastalığının genç erkeklerde daha agresif seyrettiğini dolayısıyla bu hastaların ivedi şekilde tedavilerinin düzenlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir (24). Çocuklarda bu denli bir ayırım bildirilmemiş olmakla birlikte, BH'da en ağır tulum olarak kabul edilen ve morbidite-mortalitesi en yüksek olan pulmoner anevrizma tablosunun 2 erkek çocukta saptanması anlamlıdır.

BH tedavisinde çocuk hastalar için kesin öneriler yoktur ve temel olarak erişkin hastalarının "guideline" yani yol haritası uygulanmaktadır. Topikal sukralfat ya da kortikosteroidin oral ya da genital ülserlerin tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilaçlar olması gerektiği bildirilmektedir (51). Kolşisinin ülserlerin sıklığını azalttığı rapor edilmiştir (50).

Bizim hastalarımızdan oral ve genital ülserle başvuran hastalarda da en çok tercih edilen ilaçlar kolşisin ve topikal steroidler ve bazen kısa süreli oral steroid olmuştur ve tedaviye çok iyi yanıt alınmıştır. Tedaviye cevap süresi her hastada değişiklik göstermekle birlikte genelde kolşisin kullanmaya başladıktan sonra oral ve genital aft sıklığı ortalama üç ay sonunda azalmakta, dirençli vakalarda ya da ciddi atak durumlarında verilen steroid tedavisine ortalama bir hafta sonra dramatik yanıt alınmaktadır. Hastalar tanı aldıktan sonra en çok tercih edilen medikal tedavi kolşisin olup hastaların %94'üne (n=32) kolşisin tedavisi önerilmiş ancak hastaların %82'si

(n=30) kolşisin tedavisi kullanmıştır. Kolşisin kullanmayan iki hastaya neden kullanmadıkları sorulduğunda yan etkileri olduğundan kullanmadıklarını belirtmişlerdir. İlaça bağlı olabilecek yan etkiler anlatılırken ailenin kaygıları da göz önüne alınmalı ve ilaç kullanımının bir takım yan etkilere neden olabileceği ancak kar zarar dengesinin iyi ayarlanması gerektiği mutlaka vurgulanmalıdır. Kolşisin kullanan hastalarda ilaca bağlı en sık şikayet karın ağrısı ve ishal olup kolşisin kullanan hastaların %17'si (n=5) kolşisin kullandıkları süreçte en az bir kez ilaca bağlı ishal olduklarını belirtmiştir. Steroid sonrası ülserlerde bir hafta içerisinde dramatik düzelme görülmektedir. Hastaların %71'i (n=24) oral steroid kullanmış olup ortalama kullanım süresi 3 aydır. Steroide bağlı en sık ilaç reaksiyonu GIS şikayeti ve kilo alımı olmakla birlikte bazı hastalarda akne ve ajitasyon gibi şikayetler de ortaya çıkmıştır. Özellikle steroide bağlı yan etkilerden korunmak için steroidle birlikte mide koruyucu antiasit ve antireflü tedavilerini önermekteyiz.

Üveit olgularında en sık tercih edilen tedaviler steroid ve azatiopurindir. Üveiti olan 12 hastanın 10 tanesinin tedavisinde bu kombinasyon tercih edilmiştir. Azatioprin yanında özellikle erken dönemde steroidler verilmiştir. Bunun yanında bazı hastalar önerildiği üzere diğer immüsupresiflerle desteklenmiştir; 4 hastanın tedavisi siklosporin A, 2 hastanınki anti-TNF ve 5 hastanınki interferon ile desteklenmiştir. Hastaların tamamının üveitleri başarılı şekilde tedavi edilmiştir ve halen göz bölümünce rutin takiplerine devam edilmektedir.

Kas ve iskelet sistemi şikayetleri olan hastalarda sıklıkla metotreksat tedavisi tercih edilmiş olmakla birlikte hastaların sadece %12'si (n=4) metotreksat kullanmıştır.

Literatürde Behçet hastalığında SSS tutulumu %5 ila 15 arasında bildirilmektedir. İlk başvuruda hastalarımızın 7'sinde zaman zaman olan sefalji yakınması olmakla birlikte takipte dört hastamızda vasküler ve 2 hastamızda parankimal serebral tutulum izlenmiştir. İlk başvuruda sefaljisi olan yedi hastamızdan dördünde takipte SSS tutulumu gelişmiş olup 2 hastamızda ise ilk başvuruda sefalji şikayeti olmayıp takipte SSS tutulumu gelişmiştir. Hastalarımızın %18'inde (n=6) SSS tutulumu olup bunların birinde parankimal tutulum, dördünde vasküler tutulum ve birinde hem parankimal hem de vasküler tutulum söz konusuydu.

SSS tutulumu olan olgularda yüksek doz IV steroidle birlikte en çok tercih edilen tedavi siklofosfamiddir. Ancak dirençli olgularda diğer immunsupresiflerle tedavi güncellenmiştir. Ayrıca üveit olgularında steroide ek olarak siklosporin veya azatiopurin tercih edilmiştir. Ciddi vasküler tutulumu olan hastalarda infliksimab, anti TNF, interferon alfa 2a gibi daha yeni tedavi yöntemleri denenmiştir. Artrit olgularında metotreksat tercih edilmiştir. Trombozla seyreden vaskülit olgularının neredeyse tamamında enoksaparin sodyum ve warfarin tedavileri tercih edilmiştir.

Vasküler tutulumun literatürden daha yüksek olması dikkat çekicidir. Vakaların %32'sinde (n=11) vasküler tutulum gelişmiştir. Bu hastaların tanısı arteriyel ve venöz doppler US, kranial MR, MR venografi ve anjiyografi ile konmuştur.

Takipte iki hastamızda bacak ağrısı ve şişliği olması üzerine yapılan dopplerde alt ekstremitelerde derin ven trombozu tespit edilmiştir, bu da hastalarda derin ven trombozunun sıklıkla düşünülüp tetkik edilmesi gerektiğini desteklemektedir. Vasküler tutulumu olan 11 hastanın 1 tanesinde arteriyel, 9 tanesinde venöz ve bir tanesinde hem arteriyel hem venöz tutulum saptanmış ve hastalar steroid ve sıklıkla da eklenen immunsupresiflerle tedavi edilmişlerdir. Hatemi ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınlanan Behçet tedavisinde EULAR önerileri adlı makalelerinde antikoagülan kullanımıyla ilgili kesin bir konsensus olmadığı bildirilmesine rağmen bizim hastalarımıza pulmoner tutulum yok ise, heparin infüzyonu ya da subkütan enoksaparin sodyum tedavisini müteakip warfarin tedavisi verilmiştir.

Pulmoner arter anevrizması tespit edilen 2 hastamızda yüksek doz IV steroid ve oral steroide ek olarak siklofosfamid tercih edilmiştir. Bu iki hastadan birinde IVC'da trombüs ve Budd chiari tespit edilmiştir ve tedavisine anti TNF eklenmiştir. SSS tutulumu olgularında yüksek doz IV steroidle birlikte en çok tercih edilen tedavi siklofosfamiddir. Ancak dirençli olgularda diğer immunsupresiflerle tedavi güncellenmekteydi. Vaskülit olgularının hemen hemen tamamında enoksaparin sodyum, heparin, warfarin gibi antikoagülan tedavileri verilmiştir. Ayrıca 2 oklüzyon olgusunda tPA uygulanmıştır. Oklüzyon olgularından sadece 1 tanesindeki oklüzyon halen devam etmektedir.

4 hastada steroid ve kolşisine bağlı karın ağrısı ve ishal, bir hastada metotreksata bağlı bulantı, bir hastada interferona bağlı depresyon ve ajitasyon Şikayetleri ortaya çıkmıştır. Kolşisine bağlı en sık izlenen yan etki ishal olmuştur.

Bu alıŐma ile Türkiye'deki çocukluk ağı Behçet hastalarının genel özellikleri gözden geçirilmiŐtir. Sunulan seride mortalite olmamıştır ve morbidite kabul edilebilir düzeydedir. Bu sonucun hastaların bulgularına erken yaklaşım ve dikkatli tedavi planlamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çocuklarda gerek tanı kriterleri gerek izlem ve tedavide yol haritaları için çok merkezli ortak çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Behçet hastalığı multisistemik bir vaskülit olduğu için erken tanı ve tedavi hastalığın uzun dönem komplikasyonlarından hastayı korumak babında çok önemlidir. Bu çalışma ile Türkiye'deki çocukluk çağı Behçet hastalarının genel özellikleri gözden geçirildi.
2. 34 pediatrik Behçet hastasının 16'sı kız ve 18'i erkekti. E/K oranı 1,12/1 idi. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Kız erkek oranlarında anlamlı bir fark yoktur.
3. Behçet hastalarının ilk hastaneye başvuruda yaş ortalaması 11,18±3,34'tü, en küçük hasta 2, en büyük hasta 20 yaşında idi. Kızların ilk başvuruda yaş ortalaması 11,06±3,88 erkeklerin 11,50±2,43'tü. Kız ve erkek hastaların yaş dağılımında anlamlı fark yoktu.
4. Hastaların %15'sinin (n=5) ailesinde BH hikayesi vardı. BH ile yapılan son çalışmalar bu hastalığın poligenik bir hastalık olduğunu, HLA B5 ile, IL17 yolağı ile ilgisini net olarak ortaya koymaktadır. Gerçekten gerek Türk gerekse Japon hastalar üzerinde yapılan geniş "genom-boyunca ilişki çalışmaları" hastalığın patogenezinin ve belki tedavisine ışık tutacak moleküler bilgileri içermektedir. BH'da özellikle çocuklarda genetik yük belirgin olarak kendini göstermektedir. Bizim çalışmamızda da genetik yük hastaların aile öyküleri ve HLA B5 varlığı ile klinik olarak analiz edilmiştir. BH'da herediter faktörlerin rolü çok iyi bilinmemekle birlikte ailevi vakalarda altta yatan genetik anormalliklerin araştırılması BH'nın genetik aktarımını daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir.
5. Hastaların %97'sinde (n=33) ilk başvuruda tekrarlayan oral aftlar mevcuttu. Oral aftlar genelde ayda 3 ila 5 kez arasında tekrar eden ağrılı ve hastaya rahatsızlık veren ve hayat kalitesinin düşmesine sebep olan lezyonlardı ve hastaların hastaneye başvurmasına neden olan en sık sebepti.
6. Hastaların %62'sinde (n=21) ilk başvuruda veya öncesinde en az bir kez genital ülser şikayeti olmuştu. Genital bölgedeki ülser ayda bir tekrar eden ağrılı ülser şeklinde olmaktadır ve genelde iz bırakarak iyileşmekteydi. Genital ülser sıklığı diğer toplumlara göre ülkemizde daha az görülmektedir.

7. Hastaların %82'sinde (n=28) oral ve genital aft dışında özellikle ekstremitelerde, sırtta ve göğsün ön kısmında folikülit, papülopüstüler lezyonlar özellikle stresle ortaya çıkmaktaydı.
8. Türk hastalarda cilt tutulumu diğer toplumlara göre daha sık bulundu.
9. Hastaların ilk başvuruda yalnızca %15'inde (n=5) göz ve görme ile ilgili problemler vardı ancak takipte %35'inde (n=12) üveit gelişmişti. Üveit olgularının %8'i (n=1) ön üveit, %25'i (n=3) arka üveit ve %67'si (n=8) panüveitti. Üveit olgularında en çok tercih edilen tedavi steroid ve azatiopurindi.
10. Hastaların %34'ünde (n=17) paterji testi pozitif.
11. Hastalara Behçet Hastalığı ISG (*International Study Group*) tanı kriterlerine göre bakıldığında iki hasta kriterleri karşılamamasına rağmen karakteristik bulgularla tanı aldı (Mason and Barnes'a göre). Çocuklarda tanı kriterlerinin revizyonu gereğini düşünmekteyiz.
12. HLA B51 düzeyi bakılan 10 hastadan beş tanesinde HLA B51 pozitif bulundu (%50). Diğer 24 hastada ise HLA B51 düzeyine bakılmadı.
13. Hastaların büyük çoğunluğu İç Anadolu Bölgesi ve Ankara'ya yakın illerdendi. Ancak merkezimize yakın bölgelerden ulaşım daha kolay olduğu için hastalığın bölgelere göre dağılımını belirlemek açısından çalışmamız yeterli değildir.
14. Takipte 34 hastanın 11'inde (%32) vasküler tutulum gelişmişti. Bu hastaların tanısı arterial ve venöz doppler US, kranial MR, MR venografi ve anjiyografi ile konmuştu ve hastanede yatarak verilen heparin infüzyonu ya da subkütan enoxaparin sodyum tedavisini müteakip warfarin tedavisi verilmişti. Vasküler tutulumu olan 11 hastanın 1 tanesinde arteryal, 9 tanesinde venöz ve bir tanesinde hem arteryal hem venöz tutulum mevcuttu. Vasküler tutulumun diğer çalışmalara oranla daha yüksek çıkması dikkat çekicidir. En ağır vasküler tutulum olan pulmoner arter tutulumu yüksek doz IV steroid, oral steroid, siklosporin, sklofosamid, anti TNF, interferon alfa 2a gibi immüsupresiflerle kombine edilerek başarılı şekilde tedavi edilmişti.
15. İlk başvuruda 7 hastada tekrarlayan sefalji şikayeti vardı. SSS tutulumu temel olarak sinus trombüsü şeklindeydi. Literatürde bu konuda tartışmalar sürmekle birlikte bu hastalara antikoagülan tedavi uygulanmıştı, juguler vende trombüsü olan bir hasta dışında iyi sonuçlar alınmıştı. Vasküler oklüzyon olgularından bir

tanisinin oklüzyonu tüm antikoagülan ve fibrinolitik tedavilere rağmen halen devam etmektedir.

16. Hastaların %38'inde (n=13) kas ve iskelet sistemiyle ilgili şikayetler olup en sık şikayet eklem yerlerinde ağrı, şişlik, kızarıklık şikayeti, yürüyememeydi ve 2 hastada derin ven trombozu mevcuttu. Hastaların hiçbirisine kas biyopsisi ve elektromiyografi (EMG) yapılmamış olup tanı amaçlı ekstremitte MR'ı ve doppler US kullanılmıştı.
17. İlk başvuruda hastaların %12'sinde (n=4) GIS bulguları mevcuttu. Bu hastalar daha önce tekrarlayan karın ağrıları olması nedeniyle birçok kez hastaneye başvurmuşlardı ancak karın ağrılarını açıklayacak herhangi neden bulunamamıştı. Hastalardan 2 tanesine hemoptizi ve hematemez yakınmaları olması nedeniyle kolonoskopi yapılmış ve bir tanesinin biyopsi sonucu terminal ileumda ülser ile uyumlu bulunmuştu. Bu hasta sülfasalazinle tedavi edilmişti.
18. GIS tutulumu diğer toplumlara göre Türk toplumunda daha nadir görülmektedir.
19. Hastalar tanı aldıktan sonra en çok tercih edilen medikal tedavi kolşisin olup hastaların %94'üne (n=32) kolşisin tedavisi önerilmiş ancak hastaların %82'si (n=30) kolşisin tedavisi kullanmıştı. Kolşisin kullanan hastalarda ilaca bağlı en sık şikayet karın ağrısı ve ishal olup kolşisin kullanan hastaların %17'si (n=5) kolşisin kullandıkları süreçte en az bir kez ilaca bağlı ishal olduklarını belirtmiştir.
20. Üveit olgularında en sık tercih edilen tedaviler steroid ve azatiopurindir. Üveiti olan 12 hastanın 10 tanesinin tedavisinde bu kombinasyon kullanılmıştı. Azatiopurin verilmeyen 2 hastadan birisine talidomid verilmişti, diğer hastaya kolşisin ve steroid tedavisi dışında ek tedavi verilmesine gerek görülmemişti. Hastaların tamamının üveitleri başarılı şekilde tedavi edilmişti ve halen göz bölümünce rutin takiplerine devam edilmektedir.
21. Kas ve iskelet sistemi şikayetleri olan hastalarda sıklıkla metotreksat tedavisi tercih edilmiş olmakla birlikte hastaların sadece %12'si (n=4) metotreksat kullanmıştı.
22. Hastalarda ayrıca özellikle steroid ve kolşisine bağlı karın ağrısı ve ishal, metotreksata bağlı bulantı, interferona bağlı depresyon ve ajitasyon şikayetleri ortaya çıkmıştı. Kolşisine bağlı en sık izlenen yan etki ishaldi.

- 23.** Tedaviye cevap süresi her hastada değişiklik göstermekle birlikte genelde kolşisin kullanmaya başladıktan sonra oral ve genital aft sıklığı ortalama üç ay sonunda azalmakta, dirençli vakalarda ya da ciddi atak durumlarında verilen steroid tedavisine ortalama bir hafta sonra dramatik yanıt alınmaktadır.
- 24.** Behçet hastalığının kesin tanısını koyduracak patognomonik bir test olmamakla birlikte tanı daha çok klinik bulgularla konulmaktadır. Hastalığın tanısını koymaya yönelik ileri tetkiklerin geliştirilmesi gerekmektedir. BH tanımlandığı günden beri hastalığın tedavisine yönelik birçok tedavi protokolü benimsenmiş olmakla birlikte immüsupresif ilaçlarda geline nokta hastalığın tedavisinde büyük katkı sağlamıştır. Ancak halen hastalığın tedavisine ve vaskülit ve üveit gibi komplikasyonlardan korunmaya yönelik yeni tedavilerin ve tedavi protokollerinin geliştirilmesi gerekmektedir.
- 25.** Sunulan seride mortalite olmamıştır ve morbidite kabul edilebilir düzeydedir. Bu sonucun hastaların bulgularına erken yaklaşım ve dikkatli tedavi planlamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.
- 26.** Çocuklarda gerek tanı kriterleri gerek izlem ve tedavide yol haritası için çok merkezli ortak çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- H.Behçet, Über rezidiverende Aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien, *Dermatol. Wochenschr.* 105 (1937) 1151-1157.
- 2- B.Adamantiades, Le thrombophlebite comme quatrieme symptom de l'iritis recidivante a hypopyon, *Ann. Ocul. (Paris)* 179 (1946) 143-148.
- 3- E.L. Matteson, Notes on the history of eponymic idiopathic vasculitis: the diseases of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behçet, and Kawasaki, *Arthritis Clin. Res.* 13 (2000) 237-245
- 4- I. Kone-Paut, I. Geisler, B. Wechsler, et al., Familial aggregation in Behçet's disease, *J. Pediatr.* 135 (1999) 89-93.
- 5- K. Sano, K. Yakubi, Y. Imagawa, et al., The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA B51 gene that is the susceptible locus for Behçet's disease, *Tissue antigens* 58 (2001) 77-82.
- 6- S. Ozen, Y. Karaaslan, O. Ozdemir, et al., Prevalance of juvenile chronic arthritis and Familial Mediterranean Fever in Turkey. A field study, *J. Rheumatol.* 25 (1998) 2445-2449.
- 7- I. Kone-Paut, S. Yurdakul, S.A. Bahabri, et al., Epidemiological features of Behçet's syndrome in children: an international collaborative survey of 86 cases, *J. Pediatr.* 132 (1998) 721-725.
- 8- V.G. Kaklamani, G.Vaiopoulos, P.G. Kaklamanis, Behçet's disease, *Semin. Arthritis Rheum.* 27 (1998) 197-217.
- 9- D.H. Verity, G.R. Wallace, R.W.Vaughan, et al., Behçet's disease: from hippocrates to the third millenium, *Br. J. Ophthalmol.* 87 (2003) 1175-1183.
- 10- A. Hasan, F. Fortune, A. Wilson, et al. Role of gamma delta T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 347 (1996) 1631-1632.
- 11- M. Takeno, A. Kariyone, N. Yamashita, et al., Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA B51 transgenic mice, *Arthritis Rheum.* 38 (1995) 426-433

- 12- D.K. Kim, S.N. Chang, D. Bang, et al., Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset Behçet's disease, *Pediatr. Dermatol.* 11 (1994) 95-101.
- 13- Y. Karıncaoğlu, M. Borlu, S. Toker, et al., Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: a controlled multicenter study, *J. Am. Acad. Dermatol.* 58 (2008) 584-597.
- 14- A.G. Fam, K.A. Siminovitch, S. Carette, et al., Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with the disease, *Ann. Rheum. Dis.* 40 (1981) 509-512.
- 15- Y. Uziel, R. Brik, S. Padeh, et al, Juvenile Behçet's disease in Israel, *Clin. Exp. Rheumatol.* 16 (1998) 502-505.
- 16- R. Sarica, G. Azizlerli, A. Kose, et al., Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients, *Int. J. Dermatol.* 35 (1996) 109-111.
- 17- H. Yazici, Y. Tuzun, H. Pazarli, et al., The combined use of HLA-B5 and the pathergy test as diagnostic markers of Behçet's disease in Turkey, *J. Rheumatol.* 7 (1980) 206-210.
- 18- S.A. Bahabri, A. Al-Mazyed, S. Al-Balaa, et al., Juvenile Behçet's disease in Arab children, *Clin. Exp. Rheumatol.* 14 (1996) 331-335.
- 19- B. Eldem, C. Onur, S. Ozen, Clinical features of pediatric Behçet's disease, *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 35 (1998) 159-161.
- 20- M. Kramer, R. Amer, M. Mukamel, et al., Uveitis in juvenile Behçet's disease: clinical course and visual outcome compared with adult patients, *Eye* (2009) 1-8 (e-publication).
- 21- M.R. Kesen, D.A. Goldstein, H.H. Tessler, Uveitisi associated with pediatric Behçet's disease in the American Midwest, *Am, J. Ophthalmol.* 146 (2008) 819-827.
- 22- R. Friling, M. Kramer, M. Snir, et al., Clinical course and outcome of uveitis in children, *J. AAPOS* 9 (2005) 379-382.
- 23- S. Fujikawa, T. Suemitsu, Behçet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan, *Acta Paediatr. Jpn.* 29 (1997) 285-289.
- 24- H. Yazıcı, S. Yurdakul, V. Hamuryudan, Behçet's syndrome, *Curr. Opin. Rheumatol.* 13 (2001) 18-22.

- 25- I. Kone Paut, B. Chabrol, J.M. Riss, et al., Neurologic onset of Behçet's disease: a diagnostic enigma in childhood, *J.Child. Neurol.* 12 (1997) 237-241.
- 26- M.A. Chamberlain, R.J. Robertson, A controlled study of sacroilitis in Behçet's disease, *Br. J. Rheumatol.* 32 (1993) 693-698.
- 27- B.A. Lang, R.M. Laxer, P.Thorner, et al., Pediatric onset of Behçet's syndrome with myositis: case report and literature review illustrating unusual features, *Arthritis Rheum.* 33 (1990) 418-425.
- 28- G. Akansel, Y. Akgoz, E. Ciftci, et al., MRI findings of myositis in Behçet's disease, *Skeletal. Radiol.* 33 (2004) 426-428.
- 29- H. Sarui, T. Maruyama, I. Ito, et al., Necrotising myositis in Behçet's disease: characteristic features on magnetic resonance imaging and a review of the literature, *Ann. Rheum. Dis.* 61 (2002) 751-752.
- 30- S.D. Cohl, T. Colby, Fatal hemoptysis from Behçet disease in a child, *Cardiovasc. Pathol.* 11 (2002) 296-299.
- 31- V. Kutay, C. Yakut, H. Ekam, Rupture of the abdominal aorta in a 13-year-old girl secondary to Behçet disease. A case report, *J. Vasc. Surg.* 39 (2004) 901-902.
- 32- N. Besbas, E. Ozyurek, F. Balkanci, et al., Behçet disease with severe arterial involvement in a child, *Clin. Rheumatol.* 21 (2002) 176-179.
- 33- F. Erkan, Pulmonary involvement in Behçet disease, *Curr. Opin. Pulm. Med.* 5 (1999) 314-318.
- 34- R. Sarica, et al., Pulmonary artery involvement in Behçet's disease, *Adv. Exp. Med. Biol.* 528 (2003) 419-422.
- 35- H. Yazici, F. Esen, Mortality in Behçet's syndrome, *Clin. Exp. Rheumatol.* 26 (2008) 138-140.
- 36- Y. Bayraktar, E. Ozaslan, D.H. van Thiel, Gastrointestinal manifestation of Behçet's disease, *J. Clin. Gastroenterol.* 30 (2000) 144-154.
- 37- I. Ben Ghorbel, R. Ennaifer, M. Lamloum, et al., Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease, *Gastroenterol. Clin. Biol.* 32 (2008) 316-320.

- 38- T. Akpolat, M. Dilek, K. Aksu, et al., Renal Behçet's disease: An update, *Semin. Arthritis Rheum.* 38 (2008) 241-248.
- 39- C. Gürgün, E. Ercan, C. Ceyhun, et al., Cardiovascular involvement in Behçet's disease, *Jpn. Heart J.* 43 (2002) 389-399.
- 40- F. Erkan, A. Gül, E. Tasali, Pulmonary manifestations of Behçet disease, *Thorax* 56 (2001) 572-578.
- 41- International Study Group of Behçet's disease, Criteria for diagnosis of Behçet's disease, *Lancet* 335 (1990) 1070-1080.
- 42- Y. Okunuki, Y. Usui, M. Takeuchi, et al., Proteomic surveillance of autoimmunity in Behçet's disease with uveitis: selenium binding protein is a novel autoantigen in Behçet's disease, *Exp. Eye Res.* 84 (2007) 823-831.
- 43- I. Fresko, S. Ugurlu, F. Ozbakir, et al., Saccharomyces cerevisiae antibodies ASCA in Behçet's syndrome, *Clin. Exp. Rheumatol.* 23 (2005) 67-70.
- 44- S. Kiraz, I. Ertenli, M. A. Ozturk, et al., Pathological haemostasis and "pro-thrombotic" state in Behçet's disease, *Thrombosis Res.* 105 (2002) 125-133.
- 45- N. Sayinalp, O.I. Ozcebe, O. Ozdemir, et al., Cytokines in Behçet's disease, *J. Rheumatol.* 23 (1996) 321-322.
- 46- B. Turan, H. Gallati, H. Erdi, et al., Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity, *J. Rheumatol.* 24 (1997) 128-132.
- 47- A. Carletto, M.L. Pacor, D. Biasi, et al., Changes of neutrophil migration without modification of in vitro metabolism and adhesion in Behçet's disease, *J. Rheumatol.* 24 (1997) 1332-1336.
- 48- M. Takeno, A. Kariyone, N. Yamashita, et al., Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice, *Arthritis Rheum.* 38 (1995) 426-433.
- 49- T. Akpolat, M. Danaci, U. Belet, et al., MR imaging and MR angiography in vascular Behçet's, *Magn. Reson. Imaging* 18 (2000) 1089-1096.

- 50- G. Hatemi, A. Silman, D. Bang, EULAR recommendations for the management of Behçet disease, *Ann. Rheum. Dis.* 67 (2008) 1656-1662.
- 51- S. Ozen, The spectrum of vasculitis in children, *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 16 (2002) 411-425.
- 52- S. Yurdakul, C. Mat, Y. Tüzün, et al., A double-blind trial of colchicines in Behçet's syndrome, *Arthritis Rheum.* 44 (2001) 2686-2692.
- 53- J.A. Kari, V. Shah, M.J. Dillon, Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide, *Rheumatology* 40 (2001) 933-938.
- 54- K. Yasui, N. Uchida, Y. Akazawa, et al., Thalidomide for treatment of intestinal involvement of juvenile onset Behçet disease, *Inflamm. Bowel Dis.* 14 (2008) 396-400.
- 55- K.E. Sharquie, R.A. Najim, A.R. Abu-Raghif, Dapsone in Behçet's disease: a double-blind placebo controlled cross over study, *J. Dermatol.* 29 (2002) 267-279.
- 56- A. Saenz, M. Ausejo, B. Shea, et al., Pharmacotherapy for Behçet's syndrome, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2 (2004) CD001084.
- 57- M.L. Pacor, D. Biasi, C. Lunardi, et al., Cyclosporin in Behçet's disease: results in 16 patients after 24 months of therapy, *Clin. Rheumatol.* 13 (1994) 224-227.
- 58- E.W. Lindstedt, G.S. Baarsma, R.W.A.M. Kuijpers, et al., Anti TNF alfa therapy for sight threatening uveitis, *Br. J. Ophthalmol.* 89 (2005) 533-536.
- 59- M. Schirmer, K.T. Calamia, H. Direskeneli, International conference on Behçet's disease. Seoul, Korea, 2000, *J. Rheumatol.* 28 (2000) 636-639.
- 60- A. Al-Araji, D.P. Kidd, Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics and management, *Lancet Neurol.* 8 (2009) 192-203.
- 61- N. Piptone, I. Olivieri, A. Padula, et al., Infliximab for the treatment of neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature, *Arthritis Rheum.* 59 (2008) 285-290.
- 62- H. Yazici, F. Essen, Mortality in Behçet's disease, *Clin. Exp. Rheumatol.* 26 (2008) 138-140.

63- E.F. Remmers et al., Genome wide association studies identifies variants in Behçet disease, *Nat. Genetics*. 42 (2010) 698-702.