

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Dermatoloji Anabilim Dalı

8059

BEHÇET HASTALIĞINDA  
NEGATİF PATERJİ TESTİNİN HİSTOPATOLOJİSİ

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

(Uzmanlık Tezi)



Dr.Aydın İşçimen

İstanbul - 1989

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	
GİRİŞ.....	1
BEHÇET HASTALIĞI.....	4
Etyopatogenez.....	4
Klinik.....	8
- Rekürren aftöz ülserasyon.....	10
- Rekürren genital ülserasyon.....	15
- Deri lezyonları.....	17
- Paterji.....	20
- Behçet hastalığının diğer belirtileri..	25
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	30
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	50
SONUÇ VE ÖZET.....	57
KAYNAKLAR.....	58

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince büyük katkı ve yardımlarını gördüğüm, değerli fikir ve önerileri ile tez çalışmalarımda bana yol gösteren Sayın Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Yalçın TUZUN'e, Sayın Prof.Dr. Hafit SAVAŞKAN'a, Sayın Prof.Dr.Agop KOTOGYAN'a, Sayın Prof.Dr. Ertuğrul H.AYDEMİR'e, Sayın Doç.Dr. Cem MAT'a ve Sayın Doç.Dr.Server SERDAROGLU'na en içten teşekkürü görev kabul ediyorum.

Yine tez çalışmalarımda büyük yardımlarını gördüğüm Sayın Prof.Dr. Hasan YAZICI'ya, Sayın Prof. Dr. Gültekin KANER'e ve Sayın Dr.Suha ÇETİN'e içtenlikle teşekkür ederim.

## GİRİŞ

Behçet hastalığı ilk olarak 1937 yılında Ord. Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından rekürren oral ve genital ülserler ile göz lezyonlarından ibaret bir tri-semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır.(1,11,18). Ancak hastalığın çok daha önceleri de bilindiği, hatta Hippocrates tarafından da tanındığı literatür bilgilerinden anlaşılmaktadır (4,7). Ayrıca 1937 yılı öncesine ait oftalmoloji literatüründe de ağızda yineleyici aftöz lezyonlarla birlikte uveitis ataklarının görüldüğü yolunda bilgiler bulunmaktadır (3,5,18). Hulusi Behçet, hastalığın oral, genital lezyonlar ve göz lezyonları şeklinde üç sabit bölgede yerleşimi dışında kişiden kişiye değişen başkaca semptomların da seyir sırasında gelişebileceğini vurgulamıştır. Böylelikle hastalığın, tüm vücudu tutabilen multisistemik bir tablo olduğunu savunurken etkenin de olasılıkla bir virüs olduğu üzerinde durmuştur (1,6,9,10,12,14,18,19). Hulusi Behçet'in birlikte çalıştığı oftalmolog Niyazi Gözcü ise (8) ilk dokuz hastasından dördünde optik nöritis saptamış olmasına dayanarak etyolojik ajanın virüs ol

duğu görüŖünü desteklemiŖtir. Sonraki yıllarda, hasta-  
lık gerçek bir antite kabul edilmiŖ ve Eylül 1947'de  
Cenevre'de toplanan Uluslararası Dermatoloji Kongre-  
sinde hastalığın "Morbus Behçet" olarak isimlendiril-  
mesi kararlaŖtırılmıŖtır (11,18,20).

Hulusi Behçet (1) hastaların aft ve genital ül-  
serlerinden yapılan yayma preperatlarda bazı elementer  
cisimlerin görülmesi nedeniyle viral etyoloji düşünmüŖ  
tür. Aynı görüŖten hareketle Necdet Sezer (13) hastala-  
rın, göz, kan, idrar ve serebrospinal sıvılarından vi-  
rüs izole ettiğini bildirmiŖtir. Bugüne değin, bu bul-  
guları doğrulayan yazarlar çıkmakla beraber çoğunluk  
tarafından viral etyoloji görüŖü benimsenmiŖ değildir  
(15,16). Viral etkenin kanıtlanamamıŖ olmasına karŖın  
özellikle immün kompleksler olmak üzere, etyolojide o-  
toimmün olayların rol oynadığı konusunda bazı dolaylı  
laboratuvar bulguları yayınlanmıŖtır (12,17).

Behçet hastalığında derinin nonspesifik hiper-  
reaktivitesi (paterji) halen daha açıklığa kavuŖmamıŖ  
bir fenomendir. Hulusi Behçet, hastalığın kliniğine a-  
it yazılarında bu fenomenden söz etmekle beraber Jen-  
sen'in bu doğrultudaki gözlemlerine yorumuz olarak  
değinmekle yetinmektedir. Bilindiği gibi Behçet hasta-  
larının derilerine steril bir iğne batırılarak araŖtı-  
rılan paterji testi uygulandıktan 48 saat sonra, de-  
genellikle eritemli bir hale ile çevrili papül veya

püstül gelişimi her olguda olmasa da gözlenebilmektedir (16). Bu fenomen, dünyanın bazı yörelerindeki Behçetli hastaların çoğuna özgü olan ve küçük travmalarla provoke edilen bir aşırı duyarlılığı yansıtmaktadır (26,81,97). Mast hücrelerinin yoğun olması nedeniyle reaksiyonun, derinin bazofil aşırı duyarlılığına benzediği düşünülmüştür. (26)

Paterji testinin pozitiflik oranı değişik ülkelerde veya aynı ülkede farklı seriler için değişik olarak verilmektedir (5,25,77,82,83,84). Aynı Behçet'li hastada paterji reaksiyonunun farklı zamanlarda farklı sonuç verebileceği bilinmektedir. Paterji, genellikle hastalığın aktif döneminde pozitif, gerileme döneminde ise negatif veya hafif pozitif olarak belirlenmiştir (16, 40, 84, 87, 88, 90). Serdaroğlu'nun bir çalışmasında (2) aynı hastaya aynı zamanda uygulanan 7 paterjiden bazıları pozitif bulunurken bazılarının negatif kalabildiğine dikkat çekilmiş ve sonuçun folikül içi, ven ya da başkaca bir deri alanına uygulama ile değişmediği bildirilmiştir. Biz bu hipotezden hareketle multipl paterji testinde pozitiflik oranını ve klinik olarak negatif kabul edilen paterji uygulama alanında histopatolojik değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

## BEHÇET HASTALIGI

### Etyopatogenez

Behçet hastalığının nedeni ve oluş mekanizması halen kesin olarak bilinmemektedir. Etyolojiye yönelik birçok teori ileri sürülmüş olmakla birlikte olası etken faktörlerin lehinde ve aleyhinde birçok bulgu mevcuttur. Bugün için hastalığın etyopatogenezinde tek bir faktör yerine, değişik faktörlerin ortak etkisi, üzerinde en çok durulan ve en geçerli olan düşüncedir (7,26,28,101).

İlk olarak Hulusi Behçet tarafından viral etyoloji düşünülmüştür (1, 6, 9, 10, 12, 14, 19). Hulusi Behçet, oral ve genital lezyonlardan gerçekleştirilen yayma preparatlarda Giemsa boyası ile bazı elementer cisimler görmüş olması nedeniyle viral etyoloji üzerinde durmuştur (1). Daha sonra Necdet Sezer Behçet Hastalarının göz, kan, idrar ve beyin-omurilik sıvılarından virüs izole ettiğini bildirmiştir (13). Ancak yakın zamanda Japonya'da gerçekleştirilen araştırmalarda virüs izolasyonu mümkün olmamıştır (28,29). Viral etyoloji teorisinin kanıtlanamamış olmasına karşın Behçet hastalığının etyopatogenezinde otoimmün olayların rol oynadığı konusunda bazı dolaylı laboratuvar bulguları mevcuttur (17,21). Viral infeksiyonlarda infekte hücrelerden salındığı bilinen interferonun, Lupus eritematosus gibi bazı otoimmün hastalıklarda da saptanan geç, ya

ni immün tipine bazı Behçet hastalarında da rastlanmıştır. Behçet hastalığının bulaşıcılığı da tartışmalıdır. Eşler arasında bulaşıcılık bugüne kadar bildirilmiş değildir (63).

Behçet hastalığında immunolojik bulguların zengin olduğu söylenemez. Mukozalara ve çizgisiz kaslara karşı antikorlar ve lenfositotoksik antikorlar bulunmuştur. Ancak otoimmün hastalıklarda görülen otoantikörlere ise rastlanmamıştır. Hastaların yaklaşık yarısında, dolanan kanda bazılarındaki ise dokuda immün komplekslere rastlanmıştır. Fakat bunların miktarı etyopatogenezinde immün komplekslerin rolünün kesin olduğu hastalıklar kadar çok değildir (28, 63). Behçet hastalığında üzerinde durulan bir diğer husus polimorf nüveli lökosit kemotaksisindeki artış olup bunun etyopatogeneze önemli olduğu düşünülmektedir (63).

Hastalığın etyopatogenezine yönelik araştırmalarda saptanan bir diğer ilginç özellik doku gruplarından HLA B5 ile olan ilişkidir (27,30,31,32,63,107). Bu özellik, hastalıkta genetik predispozisyonun rolünü düşündürmektedir. Ancak HLA B5 ile olan ilişki yöresel farklar göstermektedir. Türk ve Japon Behçetlilerde HLA B5 büyük oranda bulunurken İngilizlerde ise HLA B12 anlamlı bir sıklıkta bulunmaktadır (34,63). Hastalık HLA B5 negatif kişilerde de görülebilir ve HLA B5 pozitif kimselerin ailelerinde Behçet hastalığı olan şahıslarda ise görülmeyebilir. Bu bulgular tek başına HLA B5 taşımanın hastalığın gelişimi için yeterli



olmadığını ortaya koymaktadır (34). Yine Japonya'da gerçekleştirilen araştırmalarda aynı toplum içinde de hastalığın sıklığında yöresel farklılıklar olduğu anlaşılmıştır (33). Paterji fenomeninde de yöresel farklılık sözkonusudur. Türkiye, Japonya ve İsrail gibi ülkelerdeki Behçet hastalarında bu fenomene büyük sıklıkla rastlanırken İngilizlerde görülmemektedir (97). Gastrointestinal sistem tutulması ise Japon hastalarda oldukça sık görülürken Türk ve İngiliz Behçetlilerde seyrekdir (63). Bu özgün yöresel farklılıklar hastalığın kökeninde genetik olmaktan çok çevresel faktörlerin yer aldığı şeklinde değerlendirilmiştir (33). Japon araştırmacılar çevre kirliliğinin göstergesi olarak kabul edilen organik klorür, organik fosfat ve inorganik bakır düzeylerinin Behçet'li hastaların periferik kan ve doku hücrelerinde anlamlı oranda yüksek bulunduğunu saptamışlardır (35,37). Ayrıca hastalığın aktivasyon dönemlerinde serumda bakır düzeyinin yükseldiğini de tespit etmişlerdir (63). Bu çalışma daha ileriye götürülmüş ve söz konusu maddelerin domuz yavrularına kronik olarak verilmesiyle Behçet hastalığına benzer bir klinik tablo oluşturulabildiği gösterilmiştir (63). İklim şartlarının da Behçet hastalığında etkisi olduğu ve soğuk rüzgarlarda göz ataklarının sıklaştığı gözlenmiştir (7).

Hastalığın yaş ve cinse göre de belirli klinik değişiklikler gösterebildiği anlaşılmıştır. Behçet hastalığı kadınlarda ve yaşlılarda daha hafif seyretmektedir. Erkek

lerde göz tutulması ve tromboflebite daha sık olarak rastlanmaktadır (63,97). Yazıcı ve arkadaşları (109) Behçet hastalığının puberteden önce veya 50 yaşından sonra başlamasının nadir olduğunu bildirmektedirler. Buradan çıkararak Behçet hastalığında seks hormonlarının rolü üzerinde durulmuş ancak yapılan araştırmada serum testosteron ve östradiol düzeylerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Aynı çalışma da Behçet hastalığında gözlenen papülopüstüler lezyonların androjen hormonlara bağlı bir tablo olan akne vulgaris'den (113) klinik olarak ayrılmasının güç olduğu belirtilmiştir. Yazıcı ve arkadaşları buradan hareketle daha sonra Behçet hastalarında sebum miktarını araştırmışlar ve çocuklar ile sağlam kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (111). Yazıcı ve arkadaşları gerek Behçet hastalığının patogenezinde, gereksede bu tabloda gözlenen papülopüstüler lezyonların oluşumunda sebotropik hormon ve/veya başkaca hormonal etkilerin, özellikle de seks hormonlarının rolü bulunduğunu iddia etmektedirler. Bu görüşü destekleyen başkaca çalışmalarda mevcuttur (18,109,110,111,112).

Behçet hastalığının patogenezinde son yıllarda üzerinde durulmuş olan bir başka husus, mast hücrelerinin rolüdür (38). Lehner (56) 1969 yılında Behçetli hastaların aftlarında ve rekürren aftöz stomatitli kişilerin ağız lezyonlarında normal ağız mukozasına oranla üç kez daha fazla

mast hücreleri bulunduğunu bildirmiştir (56). Bilahare söz konusu muköktanöz lezyonlarda mast hücrelerinin artmış olduğu İsrail'li araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir (23,39).

### KLİNİK

Behçet hastalığında tanı klinik bulgulara dayanılarak konmaktadır. Ancak kesin tanı koyduracak tek ve spesifik bir bulgu yoktur. Behçet hastalığında görülebilecek bulguların herbiri, tek başına veya başkaca hastalıklarla birlikte görülebilecek bulgulardır. En sık görülen semptomlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (7) :

#### **M a j ö r      B e l i r t i l e r**

- Rekürren aftöz ülserasyon
- Rekürren genital ülserasyon
- Göz lezyonları
- Rekürren uveitis
- Korioretinitis
- Deri lezyonları
- Kutanöz vaskülit
- Tromboflebit
- Deri hiperreaktivitesi

## M i n ö r B e l i r t i l e r

- Artralji, artrit, sinovit
- İntestinal ülserasyon
- Merkezi sinir sistemi bulguları
- Meningoensefalit
- Psikişik değişiklikler
- Beyin sapı tutulması
- Orşit, epididimit

Behçet hastalığının tanısında bu bulgulardan köken alan farklı kriterler kullanılmıştır. 1946 yılında yukarı da verilen belirtilerden iki ya da daha fazla majör belirtinin tanı için yeterli olduğu Curth tarafından savunulmuştur. 1969 yılında Mason ve Barnes, üç majör bulgu veya iki majör bulgu ile iki minör bulgunun tanı için yeterli olacağı görüşünü bildirmişlerdir (4).

O'Duffy, 1974 yılında; aftöz stomatit, genital ülserasyon, dermal vaskülit, uveit ve artrit olmak üzere beş tanı kriteri önermiştir. Tanı için aftöz stomatit ve genital ülserasyondan en az birinin varolması kaydıyla üç kriterin bulunmasının yeterli olacağını belirtmiştir (4,18). Tanı için belirtilerin görülmesi gerekmez, anamnez yeterli kabul edilir. Ancak artrit tanısı için mutlaka eklem şişliğinin saptanması gerekir ve tek başına artralji yeterli değildir. Dermal vaskülit tanımı için ise eritema nodosuma benzer lezyonlar veya pyodermi benzeri lezyonların varlığı gerekmektedir (18).

Yine 1974 yılında Shimizu, 1961 yılında Douling tarafından geliştirilen komple ve inkomple Behçet kavramlarını daha kapsamlı bir hale getirerek yeniden ileri sürmüştür. Shimizu'ya göre komple Behçet tanımı için dört majör bulgu gerekmektedir. İnkomple Behçet hastalığından sözedilebilmesi için ise üç majör bulgu veya bir majör bulgu ile beraber okuler lezyon olması gerektiğini savunmaktadır. İki majör bulgu olduğunda kuşkulu Behçet tanısı ve bir majör bulgu olduğunda ise yalnızca Behçet hastalığı olasılığından sözedilebileceğini belirtmektedir (4).

Bugün genelde kullanılan kriterler O'Duffy kriterleri olup komple ve inkomple Behçet kavramları da yine hastalığın tanı ve takibinde kullanılabilir (4,11,18).

### Rekürren aftöz ülserasyon

Aftöz ülserler Behçet hastalığının kardinal belirtilerinden biri olup olguların yaklaşık olarak tamamında bulunur (7). Spontan olarak ortaya çıkabilecekleri gibi pikür ile deneysel olarak da oluşturulabilirler. Çoğu kez travma yerlerinde gelişirler (26,46,63). Dudakların iç yüzleri, gingiva, bukkal mukozaya, dil bu ülserlerin sık olarak seçtikleri alanlardır. Damak, tonsiller ve farenks mukozasında da seyrek de olsa görülebilirler (57). Bu ülserler

küçük bir papül şeklinde başlarlar ve papülün çıkışından bir veya iki gün sonra zemini kirlı beyaz renklı, etrafı eritemli bir hale ile çevrili, zimba ile delinmiş şekilde düzenli kenarlı bir ülser gelişimi gözlenir (59). Genellikle inatçı bir seyir gösterme eğilimindeki bu aftöz ülserasyonlar, klinik olarak rekürren aftöz stomatitte görülen lezyonlardan ayrılamaz (63). Bu nedenle Behçet hastalığının da görülen aftlar da yine üç grup halinde sınıflanmaktadır: 1)minör 2)majör 3)herpetiform ülserasyonlar(18).

Ülkemizde, Behçet hastalığında aftöz ülserasyonların görülme sıklığı %79-100 arasındadır (48,49,50,51,52). Buna karşın rekürren aftöz stomatit olgularında Behçet gelişme riski beş yıllık takip sonucunda %2 kadar bulunmuştur (83). Behçet hastalığında, olguların %75'inde başlangıç semptomunu bu oral aftlar oluşturmaktadır (7,11). Sikatrik zemininde gelişen aftöz lezyonlarda ağrının az olduğu yada topyekun ağrısız seyrettikleri dikkat çekmiştir (43,46). Lezyonlar genellikle aynı yerlerde yineleme eğilimindedirler ve bu şekilde tekrarlayan ülserler sonucunda mukoza kalınlaşması ve mukoza yüzeyinde kıvrımların oluştuğu gözlenebilir (46).

Minör aftöz ülserler Mikulicz ve Kümmel tarafından tanımlanan klasik rekürren aftlara uymaktadır (44). Bu tür aftöz ülserasyonlar ağız mukozasında hiperemik bir zemin üzerinde papül şeklinde başlarlar ve bunu eritemli bir ha

le ile çevrili, grimsi membran ile örtülü, nekrotik bir ülserin gelişimi izler (46). Hulusi Behçet (10), Kummer'in tanımlamasından farklı olarak ülserin gelişiminin başlangıç aşamasında sözü edilen eritematö-vesikülöz evreyi pek az santayabildiğini belirtmektedir. Bu ülserler genellikle ağız mukozasının keratinize olmayan kısımlarını tutarlar. Yani genellikle, dudak, yanak, dil ve ağız tabanında yerleşirler (44). Dudaklarda lokalize aftöz ülserler, perleş ile karışabilirler (61). Lezyonlar genellikle 4-14 günde iyileşirler (44). Bu minör aftöz ülserasyonların Behçet hastalığında görülme sıklığı %45-62 kadardır (46,48).

Majör aftöz ülserler, periadenitis mucosa necrotica recurrens'de denilen "Sutton ülseri"ne uyarlar (20,44,67). Bunlar, mukozadan kabarık, eritemli bir mukozal nodül şeklinde başlarlar. Giderek şiddetli bir lokal ödem gelişir ve 1-2 gün içinde de derin, krater tarzında bir ülser ortaya çıkar (46,62). Bu geniş ülserler genellikle geç iyileşirler ve bazen damağın yarısını kaplayacak derecede büyük doku kaybına neden olabilirler. İyileşme süreleri genellikle altı haftadan uzundur (44,46,62). Majör ülserlerin sayıları genellikle 1-10 arasındadır ve çapları ise 1-3cm arasında değişir. Bunlar, minör tipteki ülserlerin pek görülmediği yumuşak damak ve farenkste de görülebilirler (44). Majör ülserler, diğerleri gibi periodisite göstermezler (42). Pratik olarak, çapları 1 cm'den küçük aftöz ülserasyonlar minör, büyük olanlar ise majör tip olarak değerlendiril



rilebilirler (44,55). Majör ülserlerin Behçet hastalığında görülme sıklığı ise %22'dir (48).

Herpetiform ülserler ilk olarak Cooke tarafından 1960 yılında tanımlanmışlardır (46). Sayıları 100'e varabilen bu ülserlerin herbiri 1-2mm çapındadır ve zaman için de birleşip genişleyebilirler (44,46). Bu tipteki ülserler keratinize mukoza ve orofarinks de dahil olmak üzere mukozanın herhangi bir yerini tutabilirler. Yine rekürren karakterde ve ağrılı ülserlerdir (61,76). Herpetiform ülserlerin Behçet hastalığındaki sıklığı ise %16 kadardır (46, 48).

Behçet hastalığındaki aftöz ülserlerin klinik olarak rekürren aftöz ülserlerle kıyaslanması halinde bunların kendilerine has birtakım özellikleri olduğu söylenebilir. Behçet hastalığında görülen rekürren aftöz ülserler;

- Damak farenks ve dişetlerini tutabilmektedirler
- Majör tiptekiler periodisite göstermezler
- Aynı yerde nüks etme eğiliminde olup bunun sonucunda mukozanın kalınlaşması ve mukozanın yüzeyinde kıvrımlar oluşmasına yolaçarlar
- Bazı olgularda hafif ağrılı veya tamamen ağrısız olabilirler -ki bunun sikatris dokusu üzerinde gelişen aftlar da söz konusu olduğu belirtilmektedir- (43,46).

Behçet hastalığında görülen aftöz ülserlerin histopatolojilerinde, ilk olarak ülser oluşumunun habercisi ni-



teligindeki lenfosit ve monosit infiltrasyonu görölür (53,54,56). Bu hücre istilasını izleyerek dejeneratif e pitelyal değişiklikler başlar (45). Böylelikle gelişen epitel harabiyetinden sonra üzerinde nekrotik materyel bulunan nonspesifik bir ülserasyon ortaya çıkar (53,54). Yüzeğe yakın bölgelerde nötrofiller, daha derinde ise bu nötrofillere ek olarak monositler dikkat çeker. Erken lezyonlarda vaskülitik değişiklikler gözlenmezken daha geç lezyonlarda vasküler değişiklikler görölmüştür (54). Geerek Behçet hastalığındaki aftöz ülserlerde, gereksede reküran aftöz stomatit olgularında mast hücrelerinin normal ağız mukozasına kıyasla artmış olduğu saptanmıştır (18,23,58). Lehner (58) bu olgularda mast hücre sayısının normal mukozaya oranla üç kez daha fazla olduğunu bildirmektedir. Tüzün, mast hücrelerindeki sözkonusu artışın Behçet hastalarında lezyonsuz mukozal alanlarında da geçerli olduğunu bildirmektedir (18). Mast hücre sayısında bu artış ile birlikte hafif veya orta derecede lökositoklazi saptanmış olması, geç lezyonlardaki vaskülitik değişiklikler, tablonun lökositoklastik bir vaskülit olduğu düşünceğini doğurmaktadır (18). Elektronmikroskopik tetkikler Behçet aftları ile reküran aftöz stomatit arasında bazı farklar bulunduğunu göstermiştir. Behçet aftlarının başlangıç dönemlerinde görölen makrofajlar reküran aftöz stomatit olgularında nadiren bulunmuştur. Buna karşın retikuloid hücreler ise yalnızca reküran aftöz stomatit olgularında gözlenmiştir (59).

### Rekurren Genital Ülserasyon

Oral lezyonlara göre daha uzun aralarla yineleyen genital ülserasyonlar değişik çaplarda olabilmekle beraber (67) genellikle ağızdaki ülserasyonlardan küçük olma eğilimindedirler (3). Bu ülserlerde yine ağız lezyonları gibi spontan olarak gelişirler ancak deneysel olarak da pikür ile oluşturulabilirler(26). Genital ülserasyonlar, kadınlarda, erkeklere oranla daha sık görülmektedir (70). Erkeklerde daha ziyade skrotumda lokalize olan bu ülserler, kadınlarda vulvada ve özellikle labium minörler üzerinde yerleşirler (41,62). Erkeklerde penis yerleşim yönünden ikinci sırayı alırken (41) kadınlarda vagina ve servikste de ülserasyonlar gelişebilmektedir. Ayrıca uyuk içyan yüzlerinde, anal ve perianal bölge ile perine- de ayrıca ureter ağzında da lokalize olabilmektedirler (5,61,62). Genital ülserasyonlar klinik seyir yönünden aftöz ülserasyonlara benzerlik gösterirler. Genellikle papül veya papülopüstül şeklinde başlayan bu lezyonlar, hızla zimba ile delinmiş şekilde düzenli sınırlı ülserasyonlar halini alırlar (3,63). Bu ülserler heriki cinste de ortalama olarak 20 günde iyileşmektedirler (41). Ancak daha geç iyileşen olgularda mevcuttur. Erkeklerde genital ülserasyonlar ağrılı seyrederken kadınlarda subjektif yakınma o denli fazla olmamaktadır (63). Kadınlarda nispeten hafifde olsa ağrının sürekli olduğu, erkeklerde ise daha

ziyade temasla ortaya çıktığı dikkat çekmiştir (41). Kadınlarda özellikle vagina ve serviks lokalizasyonlu ülserler fazlaca bir subjektif yakınmaya neden olmadıklarından ancak rutin jinekolojik muayene sırasında saptanabilmektedirler (62,63,69). Labyum minörlerdeki ülserler bazen çok derinleşip perfore olabilirler (71). Genital ülserler olguların %70'inde (64) sikatris bırakarak iyileşmektedirler. Sikatris gelişiminin erkeklerde daha sık olduğu bildirilmektedir (62,63). Oral lezyonlara oranla daha geniş periyodlarla rekürrens gösteren genital ülserasyonlarda sikatrisin görülmesinin tek başına pozitif bulgu olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (5,25,64). Kadınlardaki ülserlerin daha çok premenstruel dönemde görüldüğü ve gebelikte ise pek oluşmadıklarından sözedilmektedir(61). Behçet hastalığında genital ülserlerin görülme sıklığı %70-100 arasındadır (63,71,72,73,77,82,83).

Genital ülserlerin histopatolojisinde polimorf nüveli lökositler, lenfositler ve plazma hücrelerinden oluşan perivasküler bir hücre infiltrasyonu göze çarpmaktadır (65,66). Ayrıca endotelyal hücrelerde hafif şişme tarzında nonspesifik vaskülit bulguları görülür (69). Bazı olgularda tromboze arteriollere de rastlanabilmektedir (67). Genital ülserlerde de mast hücre sayıları artmış olarak bulunmuştur ayrıca sözkonusu vaskülit tablosu yine hafif bir lökositoklazi ile birlikte (18).

### Deri Lezyonları

Oral aftöz ülserasyonlar ve genital ülserasyonlar dışında akneiform papülopüstüler lezyonlar ve eritema nodosum'a benzer noduler elemanların Behçet hastalığı ile bağlantılı olduğu ilk olarak Hulusi Behçet tarafından ortaya atılmıştır (1,6,19).

Behçet hastalığında oral ve genital ülserler dışında dermal vaskülit olarak adlandırılabilen (22) deri lezyonları noduler ve papülopüstüler lezyonlar olmak üzere iki grupta değerlendirilebilirler. Bu tür lezyonların görülme sıklığı %55-94 kadardır. Noduler lezyonlar, klinik olarak eritema nodosum veya yüzeysel gezici tromboflebite benzerlik gösterirler. Eritema nodosum'a benzer lezyonlar deneysel olarak oluşturulamazlar. Ancak, intravenöz injeksiyonlardan sonra superfisyel tromboflebitis migrans'a benzer lezyonların gelişebildiği bildirilmiştir (7,20,21).

Behçet hastalığının papülopüstüler lezyonları klinik olarak folikülit veya akneye benzerlik gösterirler. Bunlar spontan olarak gelişebildikleri gibi deneysel olarak da oluşturulabilirler. Bu olaya ise paterji fenomeni adı verilmektedir (19,93).

### N o d u l e r      L e z y o n l a r -

Behçet hastalığında gözlenen noduler elemanlar klinik olarak eritema nodosum veya superfisyel tromboflebitis

migrans'a benzerlik gösterirler (5,40). Genellikle akut gelişen ve yuvarlak ya da oval olabilen bu lezyonlar fındık veya ceviz büyüklüğündedirler. Parlak kırmızı renkli ve ağrılı olan bu lezyonlar bazen bir veni izliyormuş gibi görünen endurasyonlar oluşturabilirler (40,41,63). Bu noduler elemanlar özellikle alt ekstremitelerde lokalizedirler. Ancak yüz, kalça ve ense bölgesinde de seyrek de olsa görülebilirler (5,7,25,63,74). Genellikle 10-15 gün içinde ülserleşmeden kaybolan bu lezyonların yerlerinde bazen hafif bir hiperpigmentasyon kaldığı görülür (5,40,63). Kadınlardaki lezyonların daha çok eritema nodosuma benzedikleri erkeklerdeki lezyonların ise daha ziyade superfisyel tromboflebitis'i andırdıklarından sözedilmektedir (62,74,92).

Noduler lezyonların histopatolojileri vasküler veya dermohipodermal hakimiyete göre değişen özellikler gösteren nonspesifik karakterde değişikliklerdir. Ana tutulma yerinin damarlar olduğu noduler lezyonlarda, damar duvarlarında değişen derecelerde vaskülit bulguları gözlemlenmiştir. Trombüs oluşumu çok az olguda saptanmıştır. Dermal ve hipodermal reaksiyon minimum düzeydedir ve esas olarak perivasküler lokalizasyon gösterirler. Bazı olgularda ise damar lumeninin organize olmuş trombüs ile tıkalı olduğu görülebilir (42). Venüllerin arteriyollere kıyasla daha belirgin bir tutulma gösterdikleri belirtilmektedir. Derma ve/veya hipoderma hakimiyeti bulunan durum -

larda sözkonusu bölgelerde perivasküler hücre infiltrasyonu görülür (5). Başlıca lenfositlerden oluşan ancak polimorf nüveli lökositlere de rastlanılan az da olsa histiyosit, plazmosit infiltrasyonunun da gözleendiği, yine az da olsa nekroz bulgularının da mevcut olduğu tablo Tokoro ve arkadaşları tarafından (42) "Koryum dermatiti ve/veya pannikülit" olarak adlandırılmıştır. Tanman, subkutis'de diğer nodüler hastalıklara kıyasla daha fazla mast hücresi bulunduğuna dikkat çekmiştir. Dermal perivasküler infiltrasyon içinde belirgin olarak saptanan nötrofil varlığı ve eritrosit ekstrasvasyonu ile pannikülit ve tromboflebit bulgularının birlikte bulunmasını diğer nodüler tablolardan ayırdedici bir özellik olarak değerlendirmiştir (76).

#### P a p ü l o p ü s t ü l e r l e z y o n l a r :

Foliküler veya nonfoliküler yerleşim gösterebilen bu papülopüstüler lezyonlar klinik olarak ostiofolikülit veya akne elemanlarından ayırdedilemez (13,41). Yüz ve sırttaki lezyonlar akne vulgarise benzerlerken (78), ense, göğüs (5,25), ekstremiteler, glutealar (40), genitokrural bölge ve genital bölgede yerleşenler ise ostiofolikülit ile benzerlik gösterirler (74). Önceden akne vulgaris'e benzer lezyonların komedon veya kist göstermemeleri ile klasik akne elemanlarından ayrıldığı düşünülürdü. Ancak

bugün, Behçet hastalığında da papülopüstüler lezyonların komedon ile birlikte seyrettikleri gösterilmiştir (41). Behçet hastalığında gözlenen papülopüstüler lezyonlar genellikle 1-2mm çapında bir papül şeklinde başlarlar ve 24-48 saatte püstüle dönüşürler. Özellikle genital bölge gibi kıvrım yerlerinde yerleşmiş olanlar ülserleşebilirler (40,63,79,100). Steril olan bu püstüllerin(63) Behçet hastalığında görülme sıklığı %60-85 kadardır (40,48,77).

Histopatolojik olarak kama şeklinde püstüller görülür. Lezyonlarda, yaygın polimorf nüveli lökosit ve lenfosit infiltrasyonu vardır. Bu papülopüstüler lezyonlara genellikle pannikülit eşlik etmez (42,63,80).

## P a t e r j i

(Derinin nonspesifik hiperreaktivitesi)

Hulusi Behçet, yazılarında bu fenomenden hiç söz etmemiş (1,6,10,14) ancak Jensen'in 1941 yılındaki gözlemlerine yorumsuz olarak yer vermiştir (12). Ancak paterji fenomeninin bilinen ilk tanımlaması 1937 yılında Blobner tarafından yapılmıştır (81). Blobner, "Rezidivan Hipopiyoniritis" başlığı ile yayınladığı yazısında ve daha sonra Behçetli olduğu anlaşılan hastasında steril bir



iğne batırıldıktan 24 saat sonra reaksiyon geliştiğini ve oluşan püstüllerin steril olduğunu ifade etmiştir. Bu fenomen için Blobner, "Allerjik olmayan paterji" terimini kullanmaktadır.

Behçet hastalarının derilerine steril bir iğne batırılmasıyla, genellikle 1-2mm çapında, eritemli bir halle ile çevrili çoğu kez ancak palpasyonla hissedilen bir papül gelişir. Bu papül böylece kalabildiği gibi 1-5mm çapında bir püstüle dönüşebilir. 24 saat içinde belirginleşen bu püstül 48 saatte maksimum düzeyine varır ve 4-5 gün içersinde kaybolur (16). Reaksiyonun meydana gelebilmesi için pikürün dermise ulaşması gerektiği belirtilmektedir. Sadece epidermis zedelenmesi lökosit göçüne neden olmayacağından skarifikasyon herhangi bir reaksiyona yol açmamaktadır (73,82,91). Serum fizyolojik, hastanın salyası (5), Behçetin olarak da isimlendirilen aseptik genital ülser ekstreleri (88) ve çok çeşitli allerjen maddelerin (61,86,91,92) intradermal enjeksiyonları hemen hemen benzer yanıtlar oluşturmaktadır (87). Bu nedenle, reaksiyonun sağlanması için herhangi bir maddenin kullanılması zorunlu değildir (91). Cooper ve ark. (90), heparinize otolog serumun intradermal enjeksiyonu ile üç saat sonra dört hastanın üçünde Arthus fenomenine benzer reaksiyonlar aldıklarını bildirmişlerdir. Ancak Sobel ve ark. (87) aynı yöntemle inceledikleri serilerinde bu bulguya rastlamadıklarını yalnızca, plazma injekte edilen



yerde pikür alaındaki değişikliklere ek olarak akut in flamasyon ve nekrozun da görölmesi gibi histopatolojik bir farklılığa işaret etmişlerdir.

Behçet hastalığında paterji fenomeni henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Travma ile provoke edilen bir aşırı duyarlık reaksiyonu olarak düşünölmektedir (87). Bu reaksiyon yalnızca uygulamanın test olarak rutinde gerçekleştirildiği önkol içyüz derisi için değil ağız ve genital bölge için de sözkonusudur. Bu nedenle, bu fenomenin Behçet hastalığının başlangıç aşamasında ve inkomple olgularda diagnostik önem taşıdığı savunulmaktadır (40,93). Deri ve mukozalarda yapılan paterjilerin gelişme zamanına bakılacak olursa , erken reaksiyon için geç, geç reaksiyon için erken olduğu görölür (23). Paterji, genellikle hastalığın aktif döneminde pozitif olmaktadır, gerileme döneminde ise negatif veya hafif pozitif bulunmaktadır (16,40,84,87,88,90). Bu nedenle paterji testi, diagnostik değerinin yanısıra prognostik bir önem de kazanmaktadır (88). Yazıcı ve ark. (109) Behçet hastalığının da klinik aktivitenin erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğunu ayrıca aynı cins içinde yaşlılarda hastalığın gençlere kıyasla daha hafif seyrettiğini bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada Serdaroğlu (2) klinik aktivite ile uyumlu olarak paterji reaksiyonunun erkek hastalarda daha kuvvetli pozitiflik gösterdiğini belirtmekte ancak hastalığın başlangıç yaşı ile bağlantılı olmadığını vurgulamaktadır.

Paterjinin pozitiflik oranına ilişkin değişik ülke-  
lerden değişik sonuçlar bildirilmektedir. Katzenellenbo-  
gen Behçetli hastalarda paterji pozitifliğini %100 ola-  
rak bulurken aynı serideki rekürren aftöz stomatit ve  
sistemik lupus eritematosus olgularını kapsayan kontrol  
grubunda hiçbir pozitif sonuç alınmadığını bildirmiştir  
(84). Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada Palalı  
(82), 30 Behçetli hastanın 28'inde (%93) pozitif sonuç  
alırken, rekürren aftöz stomatit, eritema nodosum ve çe-  
şitli dermatozları içeren 50 kişilik kontrol grubunda i-  
ki hastada pozitif sonuç alındığını (%4) bildirmiştir.  
Bu iki hastanın ise rekürren aftöz stomatitli hastalar  
oldukları görülmektedir. Tüzün va ark. (83) ise, 58  
Behçet hastasından 49'unda (%84), 90 kontrolden ise ya-  
nızca üçünde (%3) pozitif yanıt aldıklarını bildirmiş -  
lerdir. Kontrol grubundaki bu üç hastanın ikisinin yine  
rekürren aftöz stomatitli, diğerinin ise idiyopatik eri-  
tema nodosumlu oldukları belirtilmektedir. Serdaroğlu i-  
se, 165 hastadan oluşan daha geniş bir seride pozitiflik  
oranını %72 olarak bulmuştur (2). Ancak bu çalışma kont-  
rolsüzdür. Japonya'da Behçet hastaları arasında paterji  
pozitifliği %60-70 (5,25), Fransa'da ise %77 (77) olarak  
bulunmuştur. Ancak bu sonuçlar kontrolsüz çalışmalara a-  
ittir. Paterji reaksiyonunun iridosiklit, herpes genita-  
lis, romatoid artrit (89), eritema elevatum diutinum(5)  
gibi tablolarda da pozitif sonuç verebileceği bildiril-  
miştir.

Paterjinin steroid alan Behçetli hastalarda negatifleştiği veya reaksiyonun hafiflediğinden sözedilmektedir (16,82). Ancak Tüzün ve ark. (89) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada oral kortikosteroid kullanımının veya steroide batırılmış iğne ile gerçekleştirilen paterjinin sonucu değiştirmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca antihistaminik solusyonuna batırılmış iğnelerle gerçekleştirilen dermal pikürler de pozitif sonuç verebilmektedir (94). Serdaroğlu (2) çalışmasında paterji pozitifliğinin aynı hastada klinik aktiviteye bağlı olmaksızın da zamana göre değişebileceğini belirtmekte ayrıca aynı hastaya eş zamanlı olarak her iki kola uyguladığı yedi dermal pikürden bazılarının negatif bazılarının ise pozitif sonuç verdiğini bildirmektedir.

Behçet hastalarında Compound 48/80 enjekte edilen yerde, ikinci injeksiyondan sonra kontrollere oranla daha büyük yanıtlar alınmış ve bu durum mast hücrelerinin kemotaksisini düşündürüyor denmiştir (18). Behçet hastalığında aktif dönemde polimorf nüveli lökosit kemotaksisinin arttığı saptanmıştır (92,95,96). Paterji reaksiyonu histopatolojik olarak incelendiğinde iğnenin batırılışından 6 saat sonra esas olarak polimorf nüveli lökositlerin egemen olduğu enflamatuar bir eksüdanın gelişmeye başladığı görülür. 12.saatte buna fibrinin de eklendiği dikkat çeker (89). 24 saat sonra alınan biopsilerin kesitlerinde ise dermis üst kısmı ve deri adneksleri böl-

gesinde perivaskuler yerleşim gösteren lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu sözkonusudur, yer yer gruplar oluşturmuş polimorf nüveli lökositlere de rastlanır. Mast hücreleri belirgin bir artış gösterirler. Damar duvarlarında ise kayda değer bir değişiklik yoktur. Artmış olan mast hücreleri enflamasyon alanlarında kümeler halinde bulunurlar, ayrıca dermis içinde dağınık halde göze çarparlar (23,26). 48 saatlik histopatoloji 24 saat sonunda elde edilen sonuçlara çok benzer olup (89) ek olarak nekroz gelişimi gözlenir (84). Tüzün, zamanla paterjilerin histopatolojilerini incelediğinde lenfositlerin belirmesinden sonra mast hücrelerinde artış olduğunu ve reaksiyonun 24 saat sonunda maksimum şiddetine ulaştığını gözlemlemiştir. Reaksiyonun haftası dolduğunda ise hücre infiltrasyonunun devam ettiğini saptamıştır. Bu özellikler nedeniyle paterji fenomenini derinin bazofil aşırı duyarlılığına benzetmektedir (18).

### Behçet Hastalığının

#### Diğer Belirtileri

Behçet hastalığında uvea, retina ve optik siniri ilgilendirebilen oküler sistem tutulması, tromboflebit, artrit, gastrointestinal tutulma, nörolojik tutulma ve

büyük damarları ilgilendiren lezyonlar diğer başlıca belirtileri oluştururlar.

Behçet hastalığında majör belirtilerden birini oluşturan okuler sistem tutulması en ciddi denebilecek belirtileri oluşturmakta ve diğer ciddi bozukluklar içerisinde en sık olarak görülmektedir. Anatomik olarak iris, korpus silyare ve koryoidi içeren uvea dokusu, retina ve optik sinir tutulması görülebilmektedir (63). Rekürren ön ve arka uveit atakları genellikle vizyon yitimine neden olmaktadır. Ön kamara ile ilgili olarak iridosiklit ve hipopiyon gelişimi sık karşılaşılan durumlar olmakla beraber sekel bırakmazlar ve genellikle geçici niteliktedirler. Posterior okular bölgede ise korioretinit, retina damarlarında arterit, optik papillit ve vitreus'da hemoraji görülebilir. Posterior bölgedeki yineleyen ataklar genellikle 5-6 yıl içinde amaroza neden olmaktadır. Glokom ve katarakt gelişimi görülebilir. Göz belirtileri içerisinde en sık görülenler, önden arka ya doğru şu şekilde sıralanabilir; kornea arka yüzünde presipiteler (keratik presipite), iritis, irisin lens üzerine yapışması (arka sineşi), iris üzerinde neovaskularizasyon, ön kamarada iltihabi hücreler (Tindall), ön kamarada protein artışı, ön kamarada eksüda (hipopiyon), komplike katarakt, vitreus içinde iltihabi hücreler, iltihabi membran, hemoraji ve dekolman, korioretinit, retinal eksüda, ödem, perivaskülit, arter ve ven trombozu,

pigment değişiklikleri, retinal dekolman, makula ödem, makulada kistik değişiklikler, makulada delik gelişimi, optik sinirde ödem ve optik atrofi. Bunların dışında na dir olarak episklerit, göz kaslarında paralizi, konjunktivit ve keratit de görülebilir(63).

Okuler tutulma Japon Behçetlilerde daha siktir. Bu ülkede hastaların %50-80'inde kısmi vizyon yitimi sözkonusudur. 50 yaşından önce oluşmuş edinsel körlükler içersinde Behçet hastalığı %12 gibi bir bölümü oluşturmaktadır (7). Göz tutulması da erkeklerde daha sık olup (28,101),prognozu da daha kötüdür (101). Genellikle her atakta görme biraz daha azalır. Behçet hastalığının bu bulgusunun HLA-B5 pozitif doku grubuna sahip kişilerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (36). Okuler ataklar sırasında interferon düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir.

Tromboflebit yine Behçet hastalığının ana belirtileri arasında yer alan bir bulgudur ve oldukça sık olarak görülür (7). Komple Behçetlilerde %5, inkomple olgularda ise %11 oranında başlangıç lezyonu olarak saptanmıştır(11). Erkeklerde daha sık olarak görülür. Bazen infeksiyon yerlerinde gelişerek ilgili damarın kordon gibi sert ve palpabl bir şekil almasına neden olur, 10-15 gün içinde iz bırakmadan iyileşir (3,16,57,59,93,103).

Behçet hastalığı bulunan olguların yaklaşık yarısında genellikle artrit, bazı olgularda ise yalnızca artıralji şeklinde eklem tutulması görülmektedir. En çok tu

tulan eklemler el ve ayak bilekleri ile diz eklemidir. Seronegatif spondartritlerde görülen sakroilyak, omurga, kalça ve omuz gibi eklemlerin tutulması nadir olarak görülür. Oligoartikuler tutulmada çoğu kez 2-4 eklemdede artrit sözkonusudur ve diğer artritlerin aksine simetrik tutulma gösterir. Sözkonusu artrit atakları genellikle iki aydan kısa sürelidir. Sinovyal biopsi sonuçları Behçet hastalığı için oldukça spesifik özellikler gösterir. Burada gözlenen iltihabi değişiklikler yüzeysel tabakayı ilgilendirir ve yüzeysel bir ülserasyon görülür (63).

Behçet hastalığında gastrointestinal sistem tutulumları da oldukça ciddi sorunlar oluşturabilir. Öncelikle terminal ileum, kolon ve rektal mukozada ülserasyonların geliştiği gözlenir. Bu ülserasyonlar yüzeysel olma eğilimindedirler. Semptomlar genellikle karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, diare, konstipasyon, disfaji şeklindedir (7,63,107). Gastrointestinal tutulma özellikle Japon Behçetlilerde sık görülmektedir. Türk ve İngiliz Behçet hastalarında oldukça nadir olarak da olsa görülebilmektedir (28,63,108).

Behçet hastalarının dörtte birinde hastalığın ikinci veya beşinci yıllarında nörolojik tutulmaya ait belirtiler gözlenebilmektedir (7). Merkez sinir sistemi tutulması olguların yaklaşık olarak yarısında bir yıl içinde ölümle sonuçlanmaktadır. Bu nedenle nöro-Behçet'li



hastalar oldukça ciddi bir sorun oluşturmaktadırlar (63). Meningoensfalit, serebellar sendrom, piramidal ve ekstra piramidal sistem tutulmasına ait belirtiler gözlenebilmektedir (102,104). En sık tutulma gösteren bölgeler beyin sapı, medulla spinalis ve serebellumdur (104). Nöro-Behçet'li hastaların beyin tomografilerinde orta beyin ve ponda büzüşme ve üçüncü ventrikül genişlemesi görülmür. EEG'de beyin sapı retikuler formasyonunun tutulduğunu düşündüreren difüz alfa dalgalarının saptandığı bildirilmiştir (63).

Behçet hastalığında büyük damarlarda da ciddi ve önemli lezyonlar ile bunlara ait komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu tür olgularda angio-Behçet sendromundan sözedilir. En sık vena kava superior ve vena kava inferiorunda venöz okluzyon gelişimi görülmür. Arteryel okluzyon da gelişebilir ve en sık ekstremitte arterlerinde gözlenir. Bir diğer sorun olan anevrizma gelişimi ise en sık olarak abdominal aorta'da görülmektedir. Behçet hastalığında büyük damar tutulmasına bağlı ölüm nedeni anevrizma rüptürü olarak saptanmıştır (105).

Yukarıda sıralanan belirtiler dışında Behçet hastalığında, pulmoner sistem tutulmasına ait bulgular, çeşitli kardiyak belirtiler, orşit ve epididimit, glomerulonefrit, hepatit ve pankreatit gibi durumlarda seyrek olmakla beraber görülebilir (7,63,107).



## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya dahil edilen Behçet hastaları, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi bünyesinde çalışan multidisipliner Behçet Polikliniği'nde 1977 yılından beri izlenmekte olan olgular arasından alınmıştır. Bu hastaların tanıları, O'Duffy kriterlerine göre konmuştur.

O'Duffy tarafından önerilen kriterler (1) aftöz stomatit (2) genital ülserasyon (3) dermal vaskülit (4) uveit ve (5) artrit olmak üzere beş majör kriterden oluşmaktadır. Aftöz ülserasyon veya genital ülserasyondan en az birisinin bulunması koşuluyla, bu beş bulgudan üçünün varlığı halinde Behçet hastalığı tanısı konur. Bulguların hasta ilk görüldüğü sırada bulunması zorunlu olmayıp tarif edilen lezyonların anamnezde yer alması yeterli kabul edilebilir. Kriterler içerisinde dermal vaskülit olarak eritema nodosum'a ve/veya pyoderma'ya benzer lezyonlar araştırılır. Artrit tanısı için ise kesinlikle eklemde inflamasyonun varlığı gerekir. Artralji tek başına kriter olarak alınmaz.

Behçet Hastalığı Polikliniği'nde, tanıları yukarıda açıklanan kriterler temel alınarak konulan ve değişik sürelerdir izlenmekte olan 52 erkek, 28 kadın toplam 80 hastada

paterji testi araştırılmıştır.

Kontrol grubu olarak, Dermatoloji ve Romatoloji polikliniklerine başvuran veya bu kliniklere bağlı özel araştırma polikliniklerinde izlenmekte olan 14 rekürren aftöz stomatit, 6 eritema nodosum, 5 ürtiker ve 8 romatoid artrit olgusunda yine paterji testi araştırılmıştır. Behçet dışı hastaların oluşturduğu bu 33 kontrol hastası haricinde Behçetli hastaların bazılarında paterji uygulama alanında belirgin pozitiflik saptanan (++) sonuç) olgulardan da punch biopsi örneği alınarak yine kontrol olarak negatif paterji olguları ile histopatolojik olarak kıyaslamaya gidilmesi amaçlanmıştır.

Behçet hastaları ve Behçet dışı hastaların oluşturduğu kontrol grubunda yeralan hastalara paterji reaksiyonunun klinik değerlendirmesi için her iki ön kol iç yüz derisinde üç ayrı yere olmak üzere (toplam 6 uygulama) 1.5 numara steril iğne batırıldı. Tüm uygulamalar için farklı iğne kullanıldı. Daha önceden gerçekleştirilen bir çalışmamızda (114) paterji testinde, kullanılan iğne kalınlığı ve uygulama derinliğinin reaksiyonun sonucunu değiştirebildiğine ilişkin gözlemimizden çıkarak uygulamada derinliğin sabit olmasını sağlamak amacıyla geliştirilen bir araç kullanılmıştır (Resim-1). Böylelikle tüm paterji uygulamaları iğnenin 5mm derinliğe gireceği şekilde gerçekleştirilmiştir. Pikürün uygulanmasından 48 saat sonra hastalar, kör olarak değerlendirilmişlerdir. Herbir paterji alanı semikan-

titatif olarak;

-yalnızca eritem veya hiçbir reaksiyon bulunmayışı (-)

-eritemle birlikte papül gelişmesi (+)

-eritemle birlikte püstül gelişmesi (++) şeklinde değerlendirildi. Eritemle birlikte çapı 3mm'yi aşan püstül gelişimi olarak tanımlanan (+++) sonuç şeklinde bir değerlendirmeye gidilmedi ve püstül büyüklüğü ne olursa olsun sonuç (++) olarak kaydedildi.

Behçet hastalarının paterji uygulaması sırasındaki ve öncel klinik bulguları hazırlanan bir forma kaydedildi. Paterji testinin klinik ve histopatolojik değerlendirme sonuçları da aynı forma işlendi.

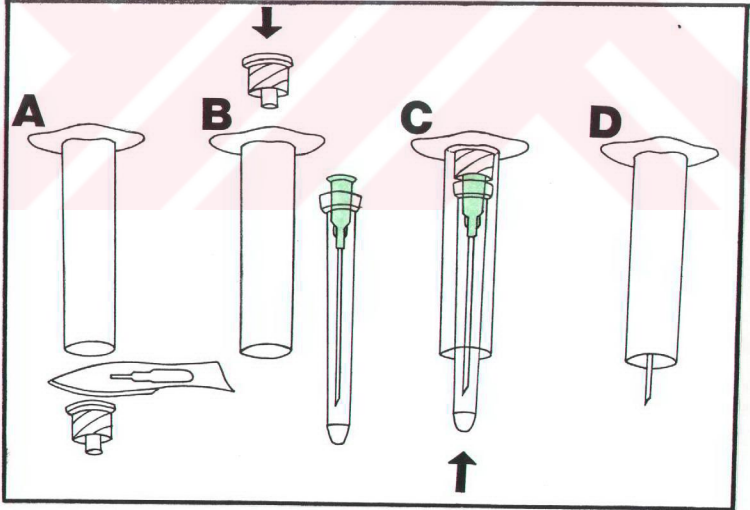
Behçet hastaları ve kontrol grubunda klinik olarak negatif kabul edilen paterji alanından 3mm'lik punch biopsi alındı. Ayrıca tüm paterji değerleri pozitif sonuç veren olgular ile hem negatif hem pozitif değerler gösteren hastalarda belirgin pozitiflik gösteren alanlardan (++) sonuç) yine aynı şekilde örnek alındı. Böylelikle toplam sekiz hastada biri pozitif biri negatif sonuç veren paterji alanlarından olmak üzere iki biopsi örneği alındı.

Tüm bu punch biopsi örnekleri formol içinde korunarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji ve Patolojik Anatomi Anabilim Dalı'nda bir patolog tarafından önceden saptanan olası vaskülitik değişikliklerin göstergesi olabilecek histopatolojik veriler esas alınarak kör olarak değerlendiril

di. Buna göre;

- ekstravaze eritrosit
- perivasküler iltihap
- damar lumeninde daralma/genişleme
- damar duvarı iltihabı
- damar trombüsleri
- kapiler proliferasyonu
- endotel proliferasyonu
- endotel şişmesi
- damar duvarı nekrozu
- lökositoklazi gibi olası değişiklikler ayrı ayrı ve tüm olgularda seri kesitlerde araştırılarak bulunan değerler var/yok şeklinde kaydedildi.

Bulguların değerlendirilmesinde istatistiksel yöntem olarak ki kare testinden yararlanıldı.



Resim 1: Paterji uygulamasında kullanılan 5 mm derinliğe ayarlı iğnesi değiştirilebilir aplikatör.

### BULGULAR

Tablo I'de Behçetli hastaların yaş, cins ve klinik bulguları ile yapılan altı paterji uygulamasının skorları ayrı ayrı görülmektedir.

Tablo I: Behçetli hastaların yaş, cins ve klinik bulguları ile multipl paterji skorları.

No	Adı	Yaşı	Klinik belirtiler					Paterji sonuçları						Pat. skoru
			Aft	Gen. üls.	Der. vask.	Göz	Art-rit	1	2	3	4	5	6	
1	MK	40	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0
2	RY	34	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	+	2
3	FD	30	+	+	-	+	+	+	+	++	+	++	+	6
4	MK	37	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	2
6	EK	41	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	2
7	HS	31	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	4
8	RA	50	+	+	+	+	-	+	-	++	+	+	-	4
10	ZU	34	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	3

ERKEK HASTALAR

Tablo I: devam

No	Adı	Yaşı	Klinik belirtiler					Paterji skorları						Pat sko ru
			Aft	Gen üls	Der vas	Göz	Art rit	1	2	3	4	5	6	
11	AB	28	+	+	+	+	+	+	++	+	++	+	-	5
13	TG	29	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	3
15	SK	40	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	4
19	NA	28	+	+	+	+	-	++	++	++	+	++	++	6
20	ZÖ	30	+	+	+	+	-	++	++	+	+	++	++	6
22	MY	29	+	+	+	+	-	++	++	+	++	++	++	6
23	İM	33	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	0
26	MT	24	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	1
28	VÖ	26	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	0
29	SG	32	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	0
32	İD	31	+	+	+	+	-	++	+	++	++	++	+	6
34	SG	29	+	+	+	-	+	++	+	+	++	++	++	6
36	HK	27	+	+	+	-	-	++	+	-	-	+	-	3
37	SB	24	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	0
44	ÜY	28	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	2
46	MK	31	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0
48	UP	27	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	1
53	HC	27	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	0

H A S T A L I A R  
E R K E K

Tablo I: devam

No	Adı	Yaş	Klinik belirtiler					Paterji sonuçları						Pat. skoru
			Aft	Gen. üls.	Der. vask.	Göz	Aft rit	1	2	3	4	5	6	
55	CO	28	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	2
56	BÖ	33	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	0
58	AÇ	37	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	3
60	MÇ	34	+	+	+	-	-	-	++	++	-	-	+	3
63	SD	32	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	5
66	ES	39	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	1
69	HS	28	+	+	+	+	-	++	++	-	++	++	-	4
70	İK	32	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	0
71	İİ	28	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	1
73	Sİ	19	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0
74	FA	29	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	3
78	OK	22	+	-	+	+	+	+	+	-	++	++	++	5
79	BB	37	+	+	+	+	-	+	+	+	++	++	++	6
80	KK	38	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	3
82	HA	24	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	4
83	MA	28	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	6
84	HK	33	+	+	+	+	-	+	+	+	++	++	++	6
85	BK	33	+	-	+	+	-	++	++	++	++	++	++	6

R  
A  
L  
A  
F  
S  
A  
H  
K  
E  
K  
E  
R



Tablo I: devam

No	Adı	Yaş	Klinik belirtiler					Paterji sonuçları						Pat skoru
			Aft	Gen. üls.	Der. vask	Göz	Art-rit	1	2	3	4	5	6	
87	OU	41	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	6
90	CA	25	+	+	+	+	-	++	++	++	++	++	++	6
91	MA	28	+	+	+	+	-	++	++	++	++	++	++	6
95	NB	49	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	4
98	SA	30	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	1
104	HD	34	+	+	+	+	+	++	++	+	++	+	+	6
105	CG	29	+	-	+	-	+	+	+	+	++	++	+	6
114	RG	28	+	+	+	+	-	++	++	++	-	++	+	5
5	MM	20	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	5
9	DŞ	42	+	+	+	-	+	+	-	++	-	+	+	4
12	FE	32	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	3
14	MÖ	55	+	+	+	+	-	+	++	-	+	-	+	4
16	GŞ	25	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	3
17	MB	37	+	+	+	+	-	+	++	+	-	-	+	4
18	ŞS	27	+	+	+	-	+	++	++	++	++	++	++	6
21	HT	29	+	+	+	-	-	++	++	++	++	++	+	6
24	FŞ	26	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	5
25	AK	38	+	+	+	-	+	++	+	++	++	+	++	6

ERKEK HASTALAR  
KADIN HASTALAR



Tablo-I:devam

No	Adı	Yaşı	Klinik belirtiler					Paterji sonuçları						Pat. skoru
			Aft	Gen üls	Der vas	Göz	Art rit	1	2	3	4	5	6	
27	EA	23	+	+	+	-	-	++	++	++	+	++	++	6
30	BÇ	36	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	5
31	ST	26	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0
43	AR	29	+	+	+	-	-	+	++	+	+	+	++	6
45	HB	19	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	3
47	HM	29	+	+	+	-	-	++	+	+	+	++	+	6
49	NY	37	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	1
50	AB	32	+	+	+	+	+	++	++	++	++	++	++	6
51	RY	28	+	+	+	-	+	++	++	++	++	++	++	5
52	HY	39	+	+	+	+	-	+	++	-	++	-	++	4
54	HÇ	20	+	+	+	+	-	++	++	++	++	++	++	6
59	KY	25	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	6
61	FŞ	29	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	5
64	GA	52	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6
65	AK	25	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	1
99	NU	28	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	0
100	NK	25	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	0
101	NŞ	24	+	+	+	-	-	++	++	++	++	++	++	6

R  
A  
L  
A  
F  
S  
A  
H  
N  
I  
D  
A  
K

Olgularımızdan 52'si erkek, 28'i ise kadındır. Hastaların yaş ortalamaları erkek hastalarda 31.67, kadın hastalarda ise 30.6 olarak bulunmuştur. Tüm hastalarda yaş ortalaması 31.42'dir.

Tablo I'de de görüldüğü gibi olguların 67'sinde (%83.75) paterji pozitif bulunmuştur. Uygulanan multipl pikürlerden yalnızca birinin pozitif bulunması halinde sonuç pozitif kabul edilmiştir. Erkek hastalarda pozitiflik oranı %80.77 bulunurken, kadınlarda %89.29'dur. Tüm olgular içinde multipl paterji skorlarına bakıldığı zaman; 7 (5erkek, 2kadın) olguda (%8.8) 1/6, 5 (5 erkek, 0 kadın) olguda (%6.3), 2/6, 10 (7 erkek, 3 kadın) olguda (%12.5) 3/6, 10 (6 erkek, 4 kadın) olguda (%12.5) 4/6, 9 (4 erkek, 5 kadın) olguda (%11.3) 5/6 ve 26 olguda ise (15 erkek, 11 kadın) (%32.5) 6/6 pozitif sonuç elde edildiği görülmektedir. Pozitiflik oranı erkek ile kadın arasında genelde anlamlı bir fark göstermemekle beraber yalnızca 4/6 ve üzerindeki skorlar ele alındığında erkek hastalarda %48, kadın hastalarda ise %71.4 olguda bu düzeyde pozitiflik bulunduğu dikkati çekmektedir ( $p < 0.05$ ).

Tablo II'de, 52 Behçet hastasında klinik olarak negatif değerlendirilen paterji test alanlarından alınan punch biopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirme sonuçları verilmiştir.

Tablo II: Behçet hastalarında negatif paterji alanının histopatolojik değerlendirilmesi.

Sıra no	İsim	Ekstravaze eritrosit	Perivasküler iltihap	Lumende darelma	Lumende genişleme	Damar duvarı iltihabı	Damar trombüsleri	Kapiler proliferasyonu	Endotel proliferasyonu	Endotel şişmesi	Damar duvarı nekrozu	Lökositoklazı
1	MK	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
2	RY	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
4	MK	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	EK	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
7	HS	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	+
8	RA	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+
10	ZU	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+
11	AB	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-
13	TG	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-
15	SK	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	MY	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-
23	İM	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-
26	MT	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	VÖ	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
29	SG	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	HK	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	SB	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	ÜY	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-
46	MK	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	UP	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
53	HC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
55	CO	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
56	BÖ	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
58	AÇ	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	MÇ	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

E R K E K H A S T A L A R

Tablo II: devam

Sıra no	İsim	Ekstre vazee eritrosit	Perivaskuler iltihap	Lumende daralma	Lumende genişleme	Damar duvarı iltihabı	Damar trombusları	Kapiler proliferasyonu	Endotel proliferasyonu	Endotel şişmesi	Damar duvarı nekrozu	Lökositoklazı
66	ES	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69	HS	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
70	İK	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71	İİ	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73	Sİ	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	FA	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
78	OK	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+
82	HA	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
95	NB	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
98	SA	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+
5	MM	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+
9	DŞ	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
12	FE	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	MÖ	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	GŞ	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-
17	MB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	FŞ	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-
30	BÇ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	ST	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
43	AR	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
51	RY	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	HY	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-
61	FŞ	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	AK	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
99	NU	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
100	NK	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ERKEK HASTALAR												
K A D I N H A S T A L A R												

Tabloda da görüldüğü gibi negatif paterji alanında histopatolojik olarak en belirgin değişiklik perivasküler iltihap olup bunu sıklık sırasına göre eritrosit ekstrasvazasyonu, damar lumeni daralması ve damar duvarı iltihabı izlemektedir. Damar trombüsleri veya kapiler proliferasyonu hiçbir olguda gözlenmemiştir. Perivasküler iltihap 46 olguda (%88.5), ekstrasvaze eritrositler 28 olguda (%53.8), lumen daralması 19 (%37) damar duvarı iltihabı 18 (%34.6), endotel şişmesi 12 (%23), endotel proliferasyonu 10 (%19.2), lökositoklazi 7 (%13.5), lumen genişlemesi 6 (%11.5), damar duvarı nekrozu ise 4 (%7.7) olguda saptanmıştır.

Negatif paterji reaksiyonuna ait bu histopatolojik sonuçlar pozitif reaksiyon gösteren Behçet hastalarından ve kontrol grubundan alınan örneklerden elde edilen sonuçlarla ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Tablo III'de Behçet hastalarında belirgin pozitiflik gösteren paterji alanlarından alınan 22 punch biopsi örneğindeki histopatolojik bulgular verilmiştir.

Tabloda da görüldüğü gibi pozitif paterji reaksiyonunun histopatolojisinde esas olarak perivasküler iltihap ve damar duvarı iltihabı ile lumen daralması, lökositoklazi ve eritrosit ekstrasvazasyonu gözlenmiştir.

Tablo III: Behçet hastalarında pozitif reaksiyon veren paterji alanlarında histopatolojik bulgular

Sıra no	İsim	Ekstravaze eritrosit	Perivasküler iltihap	Lumende deralma	Lumende genişleme	Damar duvarı iltihabı	Damar trombüsleri	Kapiler proliferasyonu	Endotel proliferasyonu	Endotel şişmesi	Damar duvarı nekrozu	Lökositokla-zi
60	MÇ	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+
63	SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69	HS	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
74	FA	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
78	OK	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+
79	BB	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
80	KK	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
82	HA	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
83	MA	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+
84	HK	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+
85	BK	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
87	OU	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+
90	CA	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
91	MA	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+
95	NB	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
104	HD	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+
105	CG	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-
59	KY	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+
61	FŞ	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+
64	GA	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+
65	AK	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
101	NŞ	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+

E R K E K H A S T A L A R  
KADIN HASTA.

Perivaskuler iltihap ve damar duvarı iltihabı 21 olguda (%95.5), lökositoklazi 19 (%86.4), lumen daralması 20 (%91), eritrosit ekstrasvazasyonu 17 (%77.3) olguda saptanmıştır. Lumen genişlemesi 9 (%41), endotel proliferasyonu 7 (%32), damar trombüsleri ve damar duvarı nekrozu 2'ser (%9), kapiller proliferasyonu ve endotel şişmesi ise 1'er olguda (%4.5) saptanmıştır.

Tablo IV'de ise Behçet dışı 33 hastadan oluşan kontrol grubunda negatif paterji alanındaki histopatolojik değişiklikler verilmiştir.

Tablo IV: Behçet dışı kontrol grubunda negatif paterji reaksiyonunun histopatolojisi

Sıra no.	İsim	Cins E/K	Ekstrasvaze eritrosit	Perivaskuler iltihap	Lumende daralma	Lumende genişleme	Damar duvarı iltihabı	Damar trombüsleri	Kapiller proliferasyonu	Endotel proliferas.	Endotel şişmesi	Damar duvarı nekrozu	Lökositoklazi
35	VD	E	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	NA	E	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	İG	E	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+
40	MU	E	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	NK	E	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
72	YC	E	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
97	EÇ	E	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	LB	K	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
41	EK	K	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
42	GA	K	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	FG	K	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Rekürren aftöz stomatit- RAS

Tablo IV: devam

Sıra no	İsim	Cins E/K	Ekstravaze eritrosit	Perivasküler iltihap	Lumende duralma	Lumende genişleme	Damar duvarı iltihabı	Damar trombüsleri	Kapiler proliferasyonu	Endotel proliferasyonu	Endotel şişmesi	Damar duvarı nekrozu	Lökositoklazî	
62	NB	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	R A S
68	SA	K	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
86	ŞA	K	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
nRAS: 14			5	13	2	1	3	0	0	1	0	0	1	
109	HÖ	E	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Romatoid Artrit
106	NK	K	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
107	RV	K	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
108	FB	K	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
110	ŞY	K	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	
111	ZE	K	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
112	NÖ	K	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
113	CA	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
nRA : 8			2	7	1	4	1	0	0	0	0	0	0	
81	HU	E	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	Eritema nodosum
102	GY	E	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
89	SÇ	K	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
92	FÇ	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
94	SH	K	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
96	SA	K	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	
nEN : 6			3	5	1	1	2	0	0	1	0	0	2	
75	MY	E	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	Ürtiker
93	VG	E	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	
103	AE	E	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	
76	YB	K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
77	AA	K	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	
nURT: 5			4	4	4	1	4	0	0	0	0	0	3	



Kontrol grubunu oluşturan 14 rekürren aftöz stomatit, 8 romatoid artrit, 6 eritema nodosum, 5 ürtiker olgusundan hiçbirinde multipl paterji uygulamasıyla pozitif sonuç elde edilmemiştir. Klinik olarak negatif değerlendirilen test alanından alınan örneklerin histopatolojisinde perivasküler iltihabın tüm kontrollerde yüksek oranda (RAS:%93; RA:%86; EN:%83; Ürtiker:%80) görüldüğü dikkat çekmektedir. Tüm Behçet dışı kontrol grubuna ait sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde eritrosit ekstravazasyonu 14 (%42.4), perivasküler iltihap 29 (%88), lumende daralma 8 (%24), lumende genişleme 7 (%21), damar duvarı iltihabı 10 (%30), endotel proliferasyonu 2 (%6), lökositoklazi ise 6 (%18) olguda gözlenmiştir. Damar trombüsleri, damar duvarı nekrozu, kapiler proliferasyonu veya endotel şişmesine hiçbir olguda rastlanmamıştır.

Behçetli hastalarda negatif ve pozitif sonuç alınan paterji alanları ile Behçet dışı kontrol grubundan alınan negatif örneklerin histopatolojik değerlendirme sonuçları Tablo V'de toplu olarak verilmiştir.

Her üç gruptan elde edilen sonuçlar birbirleri ile ayrı ayrı karşılaştırılmış ve  $\chi^2$  testinden yararlanılarak farkların anlamlılığı değerlendirilmiştir. Tablo VI'da ise belirli histopatolojik bulguların farklı gruplarda görülme oranları ile karşılaştırmalı p değerleri verilmiştir.

Tablo V: Karşılaştırılan gruplarda histopatolojik bulguların genel sıklığı

Bulgular	Behçet (-) n:52	Behçet (+) n:22	RAS n:14	RA n:8	EN n:6	Ürti-keri n:5	Total kontrol n:33
Ekstravaze eritrosit	28 (%54)	16 (%76)	5 (%36)	2 (%25)	3 (%50)	4 (%80)	14 (%42)
Perivasküler iltihap	46 (%89)	21 (%95)	13 (%93)	7 (%88)	5 (%83)	4 (%80)	29 (%88)
Lumende daralma	19 (%37)	20 (%95)	2 (%14)	1 (%13)	1 (%17)	4 (%80)	8 (%24)
Lumende genişleme	6 (%12)	8 (%38)	1 (%7)	4 (%50)	1 (%17)	1 (%20)	7 (%21)
Damar duvarı iltihabı	18 (%35)	21 (%95)	3 (%21)	1 (%13)	2 (%33)	4 (%80)	10 (%30)
Damar trombüsü	Ø	2 (%10)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Kapiler pro- liferasyon	Ø	1 (%5)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Endotel pro- liferasyonu	10 (%19)	6 (%29)	1 (%7)	Ø	1 (%17)	Ø	2 (%6)
Endotel şişmesi	12 (%23)	1 (%5)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Damar duvarı nekrozu	4 (%8)	1 (%5)	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Lökositokla- zi	7 (%14)	18 (%86)	1 (%7)	Ø	2 (%33)	3 (%60)	6 (%18)

Tablo VI: Bazı histopatolojik bulguların karşılaştırılan gruplarda görülme sıklıkları ve anlamlılık dereceleri

Bulgular	Gruplar	Behçet (-) paterji	Behçet dışı kontrol	Behçet dışı kontrol
		Behçet (+) paterji	Behçet (+) paterji	Behçet (-) paterji
Ekstravaze eritrosit		B(-): %54 B(+): %77 p < 0.1	K : %42 B(+): %77 p < 0.01	K : %42 B(-): %54 p < 0.5
Perivasküler iltihap		B(-): %89 B(+): %96 p < 0.5	K : %89 B(+): %96 p < 0.5	K : %88 B(-): %89 p < 0.9
Lumende daralma		B(-): %37 B(+): %91 p < 0.001	K : %24 B(+): %91 p < 0.001	K : %24 B(-): %37 p < 0.3
Lumende genişleme		B(-): %12 B(+): %41 p < 0.02	K : %21 B(+): %41 p < 0.2	K : %21 B(-): %12 p < 0.3
Damar duvarı iltihabı		B(-): %35 B(+): %96 p < 0.001	K : %30 B(+): %96 p < 0.001	K : %30 B(-): %35 p < 0.8
Endotel proliferas- yonu		B(-): %19 B(+): %32 p < 0.3	K : %6 B(+): %32 p < 0.05	K : %6 B(-): %19 p < 0.05
Endotel şişmesi		B(-): %23 B(+): %5 p < 0.1	K : %0 B(+): %5	K : %0 B(-): %23
Lökosito- klazi		B(-): %14 B(+): %86 p < 0.001	K : %18 B(+): %86 p < 0.001	K : %18 B(-): %14 p < 0.7



Resim 2: Bir Behçet hastasında heriki önkolda, farklı semikantitatif değerler gösteren 6 paterji reaksiyonu görülmüyor.

### TARTIŞMA

Paterji testi Behçet hastalığında büyük öneme sahip olmasına karşın tam olarak açıklanamamış bir fenomendir. Testin gerek uygulama, gerekse de skorlandırılmasında belirli bir standard oluşturulamamış olup, belki de bu nedenle, sonuçlar da çeşitli araştırmalara göre büyük ölçüde dalgalanma göstermektedir. Biz, çalışmamızda klinik olarak negatif değerlendirilen paterji reaksiyonunda olası histopatolojik değişiklikleri araştırmayı amaçlamıştık. Elimizde mevcut literatür verilerinde paterji test alanının histopatolojisine ait kapsamlı bir çalışmaya rastlayamadık.

Yapılan histopatolojik değerlendirmeye ait bulgularımız, Behçet hastaları ile Behçet dışı kontrol grubunda saptanan histopatolojik kriterler yönünden negatif paterji alanının farklılık göstermediğini ortaya koymıştır. Yalnızca endotel şişmesi

ve endotel proliferasyonu olarak tanımlanan histopatolojik değişiklikler yönünden anlamlı denebilecek bir fark mevcuttur (Tablo VI). Buna karşın özellikle heriki grupta yüksek oranda gözlenmiş olan perivasküler iltihap ve yine yüksek oranlarda saptanan eritrosit ekstrevasyonu ile damar duvarı iltihabı yönünden anlamlı bir fark mevcut değildir.

Behçetli hastalarda pozitif paterji reaksiyonunun histopatolojisi diğer çalışmalarla benzer sonuçlar göstermektedir (18,23,85,116). Negatif ve pozitif paterji alanlarının histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında ise damar lumeni daralması, damar duvarı iltihabı ve lökositoklazi için aradaki farklar ileri derecede anlamlıdır ( $p < 0.001$ ). Ayrıca, lumen genişlemesi de anlamlı bir fark göstermektedir ( $p < 0.02$ ). Ancak endotel şişmesi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif paterji alanı için daha yüksek bir oran göstermektedir (%23-%5). Bunun şu an için bir değerlendirmesini yapamıyoruz.

Behçet hastalarında pozitif paterji alanına ait bulgular ile Behçet dışı kontrol grubu karşılaştırıldığında ise yine negatif paterjilerle olduğu gibi lumen daralması, damar duvarı iltihabı ve lökositoklazi, pozitif paterji lehinde ileri derecede

anlamalı bir fark göstermektedir ( $p \leq 0.001$ ). Ayrıca bu iki grup arasında eritrosit ekstrasvazasyonu ve endotel proliferasyonu için de anlamalı bir fark mevcuttur.

Bu sonuçlara göre biz histopatolojik değerlendirmede, klinik olarak negatif kabul edilen paterjinin kaydadeğer bir özellik göstermediği kanısına vardık. Buna dayanarak paterji testinde klinik değerlendirmenin yeterli olduğu söylenebilir. Ancak şu an için açıklamasını yapamadığımız ve Behçet hastalarının negatif olarak değerlendirilen paterji alanlarında belirgin bir oransal üstünlük gösteren endotel şişmesi gibi bulguların araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Serdaroğlu (2), bir çalışmasında paterji testinde tek bir yere iğne batırılmasının yeterli olmayacağını vurgulamakta ve multipl uygulamada bazı sonuçların negatif, bazılarının ise pozitif bulunmasını buna gerekçe göstermektedir. Özellikle dikkat çekici olarak değerlendirdiğimiz bu bulgu nedeni ile biz, çalışmamız kapsamındaki her olguda altı pikür uyguladık. Paterji pozitifliğini %84 olarak bulduk. Ülkemizde paterji pozitifliği genelde %76-98 arasında bildirilmiştir (47,95,96,97). Serdaroğlu ise yine multipl uygulamada %72 pozitiflik saptamıştır. Ancak son zamanlarda gerçekleştirilen çalışmalarda bu oranların giderek düştüğünden sözedilmekte (115) ve



bu durum, tedaviye ve erken tanı nedeniyle klinik şiddetin sözkonusu olgularda düşük oluşuna bağlanmaktadır. Behçetli hastalarda paterji reaksiyonunun uzun süre pozitif seyredip daha sonra negatifleşmesi, hatta aynı hastada eşzamanlı uygulanan pikürlerin farklı sonuçlar göstermesi seyrek değildir. Bizim çalışmamızda da bir grup hastada (%9) uygulanan altı pikür testinden yalnızca biri pozitif bulunmuştur. Ayrıca uygulamalardan üçü negatif kalırken diğer üçü farklı semikantitatif değerler gösterebilmektedir. Bu bulgulara dayanarak paterji testinin standardizasyonunda multipl uygulamanın önemli bir aşama olacağını söylemek mümkün görünmektedir. Nitekim bizim serimizde genel pozitiflik oranı (%84), tek tek uygulamalardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında, tek uygulamada en düşük (%54) ve en yüksek (%65) pozitiflik oranının saptanmış olduğu görülmektedir. Aradaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$  ;  $p < 0.01$ ). Aynı karşılaştırmayı Serdaroğlu'nun verileri ile yaptığımızda yine ileri derecede anlamlı bir fark ( $p < 0.001$ ) görülmektedir. Genel pozitiflik oranı %72 iken tek uygulamada en düşük %36 en yüksek %45 pozitiflik görülmüştür. Ancak Serdaroğlu'nun çalışmasında pikür derinliği sabit değildir. Bizim gerçekleştirmiş

olduğumuz bir başka çalışmada (114) gerek iğne kalınlığı, gerekse de pikür derinliğinin sonucu büyük ölçüde etkileyebildiğini gözlemiştik. Bu nedenle çalışmamızda, pikür derinliğini 5 mm'de sabit tutmak üzere özel bir aplikatör kullandık. Serdaroğlu'nun çalışmasında paterji pozitifliğinin nispeten düşük oranda bulunmasını ve genel pozitiflik oranı ile tek uygulamalar arasında bu denli büyük bir oransal fark gözlenmesini belki de bu şekilde açıklamak mümkündür.

Ayrıca Yazıcı ve Tüzün'ün gerçekleştirdikleri bir çift-kör çalışmada paterji pozitifliği bir gözlemciye göre %76, diğerine göreyse %80 olarak bulunmuştur (100). Tüm bu sonuçları birlikte ele aldığımızda paterji testinin eşzamanlı multipl pikür şeklinde uygulanmasının sonuç için çok daha sağlıklı olacağını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda dikkati çeken bir diğer nokta paterji pozitifliğinin Behçetli kadın hastalarda (%90) erkek hastalara oranla (%81) daha yüksek olmasıdır. Hatta 3/6 üzerindeki skorlarda kadın hastalar lehinde anlamlı bir fark söz konusudur ( $p < 0.05$ ). Serdaroğlu (2) yukarıda adı geçen çalışmasında 165 Behçet hastasında, reaksiyonun erkek hastalarda daha kuvvetli pozitif olduğunu bildirmektedir. Ayrıca

Yazıcı ve arkadaşları da klinik aktivitenin erkek hastalarda kadınlardan daha yüksek olduğunu belirtmektedirler (109,112). Bu çalışmada Behçet hastalığına ait papülopüstüler lezyonların androjen hormonlarına bağımlı bir tablo olarak değerlendirilen (113) akne vulgaris olgularından ayrılmasının mümkün olmadığı vurgulanmaktadır. Yazarlar buna dayanarak Behçet hastalığında da androjen hormonların etkisi üzerinde durmuşlardır (110). Ancak bizim çalışmamızda, erkek hastalar doğrultusundaki klinik aktivite değerlendirmesi ile en azından paterji pozitifliği konusunda çelişik bir sonuç ortaya çıkmıştır. Bu sonucu bizim bulgularımız ve mevcut literatür bilgileriyle tam olarak yorumlayamıyoruz. Ancak yine de erkek hastalarda paterji pozitifliğinin daha yüksek olduğu yolundaki görüşün yeniden değerlendirilmesinde yarar görüyoruz.

Dikkat çekici bir diğer husus ise kontrol grubumuzda hiçbir pozitif reaksiyon saptanmayışıdır. Yazıcı ve arkadaşları çeşitli araştırmalarında non-Behçet kontrol grubunda belirli bir oranda (%3-%7) pozitiflik saptadıklarını bildirmektedirler (83,89,100,115). Ancak bu çalışmalarda dikkat çeken kontrol grubunda pozitiflik saptanan olguların rekürren aftöz stomatit, eritema nodosum ve

iridosiklitli hastalar oluşlarıdır. Dilşen ve arkadaşları ise 48 saat sonunda yaptıkları değerlendirme kontrol grubunda hiçbir olguda pozitiflik gözlemediklerini bildirmektedirler (99). Yazarlar bu radan çıkarak paterji testini spesifik bir kriter olarak ele almaktadırlar. Ancak bizim çalışmamızdan çıkan sonuçlar ve diğer çalışmalara ait veriler (2, 114) paterjinin bu denli spesifik bir kriter olabilmesi için standard bir teknikle uygulanıp, skorlandırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Bulgularımıza göre paterjinin çıplak gözle gerçekleştirilen klinik değerlendirmesi yeterli görünmektedir. Ancak endotel şişmesi gibi bazı yorum suz kalan verilerin araştırılmasının uygun olacağı kanısındayız. Bunun ötesinde gerek uygulama sayısı gerekse de pikür derinliği konusunda belirli bir standard olmadıkça, paterji testinin yeterli objektiviteye sahip olacağı kuşku görünmektedir.

## SONUÇ VE ÖZET

Behçet hastalığında önemli tanısal değere sahip olan paterji testinde, klinik olarak negatif değerlendirilen reaksiyonun histopatolojik özellikleri araştırıldı. Bu amaçla 52 erkek, 28 kadın toplam 80 Behçet hastası ile 33 kişilik hasta kontrol grubuna multipl pikür şeklinde paterji testi uygulandı. Behçet hastalarında negatif (n:52) ve pozitif (n:22) değerlendirilen, kontrol grubunda ise tamamı negatif bulunan (n:33) paterji alanlarından biopsi örnekleri alınarak bulgular karşılaştırıldı. Önceden belirlenerek araştırılan histopatolojik bulgular çerçevesinde Behçet hastalarında negatif paterji alanının kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermediği görüldü. Buna karşın her iki grup, pozitif reaksiyon alanının histopatolojik bulgularının birçoğu ile ileri derecede anlamlı fark göstermekteydi. Klinik olarak negatif değerlendirilen paterji testinin histopatolojik olarak da ayırdedilemeyeceği sonucuna varıldı.

Paterji pozitifliği 80 Behçet hastasında %82 olarak bulunurken erkek hastalarda pozitiflik oranının daha düşük olduğu dikkat çekti. Multipl paterji uygulamasında kombine paterji skorunun tek uygulamaya göre daha yüksek duyarlığa sahip olduğu görüldü.

### KAYNAKLAR

1. Behçet H: Ağız ve tenasül uzuvlarında husule gelen aftöz tegayyürlerle aynı zamanda görülen virütik olması muhtemel teşevvüş üzerine mülahazalar ve mihraki intan hakkında şüpheler. Deri Hast Frengi Arş 1937; 4:1369-1378.
2. Serdaroğlu S: Behçet hastalığında paterjik testinin klinik aktivite, yaş ve cinsiyetle ilişkileri (Uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul 1986.
3. Caron GA: Behçet's syndrome. Clinical Dermatology'de. Ed. Demis DJ ve ark. Cilt II, Maryland, Harper and Row, 1976; Unit 7-19.
4. Lehner T, Barnes CG: Criteria for diagnosis and classification of Behçet's syndrome. Behçet's Syndrome'da. Ed. Lehner T, Barnes CG. London, Academic Press, 1979; 1-9.
5. Shimizu T: Clinicopathological studies on Behçet's disease. Behçet's Disease'de. Ed. Dilşen N ve ark. Amsterdam, Excerpta medica, 1979; 9-43.
6. Behçet H, Gözcü N: Üç nahiyede nüksü tevazzular yapan ve husası bir virüs tesiri ile umumî intan hasıl ettiğine kanaatimiz artan (entite morbide) hakkında. Deri Hast Frengi Arş 1938; 5:1863-1873.

7. Wong RC, Ellis CN, Diaz LA: Behçet's disease. Int J Dermatol 1984; 23:25-32.
8. Gözcü N: Ağız ve tenasül nahiyesi aftları ve aynı zamanda göz tagayyürleri gösteren sendrom hakkında yeni bir vak'a ve mülâhaza. Deri Hast Frengi Arş 1938; 5:1857-1862.
9. Behçet H: Prof.Dr. Niyazi Gözcü'nün tebliği münasebetiyle. Deri Hast Frengi Arş 1938; 5:1740-44.
10. Behçet H: Prof.Dr. Kumer'in ağız muhat gışası büllöz, vezikülöz aftöz hastalıkları hakkındaki neşriyatı münasebetiyle. Deri Hast Frengi Arş 1938; 5:1590-1593.
11. Savaşkan H, Kotoğyan A, Tüzün Y, Altaç M: Behçet hastalığı nasıl başlar? Deri Hast Frengi Arş 1981; 15:49-52.
12. Behçet H: Trisemptom kompleks veya sendrom veya Morbus Behçet nasıl tesbit edilmiştir? Deri Hast Frengi Arş 1942; 9:2663-2673.
13. Sezer N: Further investigations on the virus of Behçet's disease. Am J Ophthalmol 1946; 41:41-55.
14. Behçet H: Trisyntomas müşahadelerim hakkında. Deri Hast Frengi Arş 1941; 8:2477-2488.
15. Müftüoğlu AÜ, Ülku BY, Ezer G, Gürsoy A, Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, Altaç M, Pazarlı H, Özyazgan Y: Behçet hastalığı. Cerrahpaşa Tıp Fak Derg 1980; 11:347-353.
16. Shishido A, Yamanouchi K: Japonya'da Behçet hastalığı etyolojisinde virolojik çalışmalar. Uluslararası Behçet Hastalığı Simpozyumu, İstanbul 1977. Bildiri Özetleri, No.7.



17. Abdulla YH, Lehner T: The effect of immune complexes on chemotaxis in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. Behçet's Syndrome'da, Ed. Lehner T, Barnes CG. London, Academic Press, 1979; 55-56.
18. Tüzün Y: Behçet Hastalığında Oral ve Genital Lezyonlar ile Nonspesifik Deri Aşırıduyarlılığının Histopatolojisi (Doçentlik Tezi). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri Hastalıkları ve Frengi Kürsüsü, İstanbul 1981.
19. Behçet H: Some observations on the clinical picture of the so-called triple symptom complex. *Dermatologica* 1940; 81:73-83.
20. İncedayı CK: Behçet Hastalığı. *Deri Hast Frengi Arş* 1968; 5:783-805.
21. Williams BD, Lehner T: Immune complexes in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcerations. *Brit Med J* 1977; 1387.
22. O'Duffy JD: Suggested criteria for diagnosis of Behçet's disease. VI. Pan Am Cong on Rheumatic Dis, Toronto, Abstract Book 1947; 18.
23. Haim S, Sobel JD, Friedman-Birnbaum R, Lichtig C: Histological and direct immunofluorescence study of cutaneous hyperreactivity in Behçet's disease. *Brit J Dermatol* 1976; 95: 631-636.
24. Sobel JD, Haim S, Shafir A, Gellei B: Cutaneous hyperreactivity in Behçet's disease. *Dermatologica* 1973; 146:350-356.
25. Shimizu T, Ehrlich GE, Hayashi K: Behçet's Disease (Behçet's Syndrome). *Sem Art Rheumatol* 1979; 8:223-260.
26. Haim S: Aetiopathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Dermatologica* 1980;144:14.

27. Yazıcı H, Akogan G, Yalçın B, Müftüoğlu A: The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's disease. Clin Exp Immunol 1977; 30: 259-261.
28. Yazıcı H: Behçet hastalığı (Etiyopatogenez). Deri Hast Frengi Arş 1982; 4: 145-152.
29. Yamaounichi K, Shishido A, Kobune F, Sakata H, Inaba G: Virological approaches to Behçet's disease in Japan. Behçet's Disease'de, Ed. Inaba G. 1. Baskı, Tokyo, University of Tokyo Press, 1982: 57.
30. Hamza M, Sohler R, Betuel H et al: HLA-B5 and Behçet's disease, Amsterdam, Excerpta Medica, 1979.
31. Ersoy F, Berkel İ, Fırat T, Kazakoğlu H: HLA antigens associated with Behçet's disease. Arch Dermatol 1977; 113: 1720-1721.
32. Müftüoğlu AÜ, Yazıcı H, Yurdakul S, Pazarlı H, Özyazgan Y, Tüzün Y, Altaç M, Yalçın B: Behçet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. Tissue Antigens 1981;17: 226-230.
33. Jimi S, Tanaka K, Nishigori S, Kameda S, Kajiyama K, Yanasa T: Epidemiologic studies on Behçet's disease. Behçet's Disease'de. Ed. Inaba G, 1. Baskı, Tokyo, University of Tokyo Press, 1982; 51.
34. Yazıcı H, Tüzün Y: Behçet hastalığındaki doku antijenleriyle aile çalışmaları. VII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, Bursa, Bursa Üniversitesi Basımevi, 1980: 253.
35. Ishikawa S, Miyata M, Fujiwara N, Nakano T, Morohoshi Y: Behçet hastalığında çevresel kirlerin

kimyasal analizleri. Uluslararası Behçet Hastalığı Simpozyumu, İstanbul, Bildiri Özetleri, 1977: No.3.

36. O'Connor GR: Epidemiology and pathogenesis of the ocular and cerebral forms of Behçet's disease. Behçet's Disease'de, Ed. Inaba G, 1. Baskı, Tokyo, University of Tokyo Press, 1982: 115.
37. Shimizu K, Ishikawa S, Miyata M, Yoshita H, Kubo H: Behçet hastalığında serum bakır değerlerindeki değişmelerle göz hecmeleri arasındaki ilişki. Ibid, No5.
38. Ehrlich P: Beitrage zur Kenntnıs der anilinfarbungen und ihrer verwendung in der mikroskopischen teschnik. Arch Mikr Anat 1977; 13: 263-277. (Keller R: Tissue mast cells in immune reactions, Basel, S Karger, 1966: 14'den alınmıştır)
39. Lichtig C, Haim S, Hammel L, Friedman-Birnbaum R: The quantification and significance of mast cells in lesions of Behçet's disease. Brit J Dermatol, 1980; 102: 255-259.
40. Monacelli P, Nazzaro P: Cutaneous manifestation's of Behçet's disease. VII. International Congress of Dermatology, München, 1967. Berlin, Springer Verlag, 1968: 331.
41. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Kotoğyan A, Işçimen A, Yurdakul S, Altaç M, Tanman B, Yazıcı H: Behçet hastalığında deri belirtileri. Deri Hast Frengi Arş 1988; 22: 29-35.
42. Tokoro Y, Seto T, Abe Y, Takahashi H, Takahashi Y: Skin lesions in Behçet's disease. Int J Dermatol, 1977; 16: 227-241.

43. Tat AL: Ağız Mukozası ve Çevre Derisi Hastalıkları, Ankara, Ankara Üniversitesi Yayınları, 1974: 85.
44. Cohen L: Ulcerative lesions of the oral cavity. Int J Dermatol, 1980; 19: 362-374.
45. Walker DM, Dolby AE: Recurrent aphthous ulcerations. Int J Dermatol 1976; 15: 589-591.
46. Cooke BED: Oral ulcerations in Behçet's Syndrome. Behçet's Syndrome'da. Ed. Lehner T, Barnes CG, London, Academic Press, 1979; 143.
47. Gürler A, Gül Ü, Kundakçı N, Çolakoğlu Ü, Yalçın E, Anadol R: Rekürrent aftöz ülserli olgularda Behçet hastalığı insidansı. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, İstanbul 1988. Serbest Bildiriler, Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, İstanbul, Teknografik Matbaacılık, 1989: 51-58.
48. Aksungur L, Çayhan A, Şentut Z: 35 Behçet sendromlu vakada klinikopatolojik tetkikler. VI. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Mersin 1976. Ed. Aksungur L, Adana, Çukurova Üniversitesi Yayınları, 1976: 105-112.
49. Aksu G, Dönmez Ş, Ural A: Doğu Anadolu bölgesinde görülen Behçet hastalığı. Ibid: 95-97.
50. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Yalçın B, Müftüoğlu A: Behçet's disease as seen in Turkey. Haematologica 1980; 65:381-383.
51. Gürler A: 250 Behçet olgusunda klinik bulgular. Lepra Mecm 1980; 11: 156-170.

52. Palalı Z, Tunalı Ş, Tunalı A, Tekin A, Yöney E, Özçetin N: Behçetli hastalarda bazı laboratuvar bulguları ve tedavisi ile ilişkileri, Mersin,1976. Ed. Aksungur L, Adana, Çukurova Üniversitesi Yayınları, 1976; 83-84.
53. Burkhardt A: Pathologische anatomie und mikromorphologie der orale aphtosen. Zentralblatt Haut und Geschlechtskrankheiten, 1980; 144:13.
54. Lever WF, Schaumburg-Lever G: Histopathology of the skin. 6.Baskı, Philadelphia, JB Lippincot Co, 1983: 273-274.
55. Lehner T: Immunological aspects of recurrant oral ulcers. Oral Surg, 1972; 33: 80-85.
56. Lehner T: Pathology of recurrant oral ulcerations and oral ulcerations in Behçet's syndrome. J Pathol 1969; 97: 481-494.
57. Shimizu T: Clinical pathological study on Behçet's disease. International Congress Series, No 467. Ed. Dilşen N ve ark, Excerpta Medica, Amsterdam, 1979: 9-43.
58. Verhaegen H, Decree J, Brugmans J: Treatment of apthous stomatitis. Lancet 1973; 11: 842.
59. Lehner T: Immunological aspects of oral disease. Clinical aspects of Immunology'de, Ed. Gell PGH ve ark., 3.Baskı, Oxford, Blackwell Pub., 1975: 1409.
60. Archard HO: Stomatologic disorders of an internal and integumental nature. Dermatology in General Medicine'de. Ed.Fitzpatrick TB ve ark, 2.Baskı, New York, McGraw-Hill, 1979: 849-852.

61. Marchionini A, Müller E: The dermatological view of Mörbus Hulusi Behçet. International Symposium on Behçet's Disease, Rome 1966. Basel-Karger,1966: 6-14.
62. Dunlop EMC: Genital and other manifestations of Behçet's disease seen in venerological practice. Behçet's Syndrome'da, Ed. Lehner T, Barnes CG, London, Academic Press, 1979: 159-175.
63. Tüzün Y: Behçet sendromu. Dermatoloji'de, Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Saylan T, İstanbul, Anka Ofset 1985: 220.
64. İşçimen A, İmren S, Serdaroğlu S, Kutlar M, Tüzün Y, Yurdakul S, Özyazgan Y, Barnes CG and Yazıcı H: The significance of genital scars in the diagnosis of Behçet's syndrome.
65. İşçimen A, Kaner G, Erözenci A, Serdaroğlu S, Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün Y: Behçet hastalığının da sağlam skrotum derisinin histopatolojisi.XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, İstanbul, 1988. Serbest Bildiriler, Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S. İstanbul, Teknografik Matbaacılık,1988: 363.
66. Curth HO: Behçet's syndrome, abortive form (recurrent oral aphthous lesions and recurrent genital ulcerations). Arch Dermatol, 1946; 54:481-484.
67. Ridley CM: The vulva. Major Problems of Dermatology, No.5, London, WB Saunders Co., 1975: 169-171.
68. Farah FS: Behçet's syndrome. Dermatology in General Medicine'de, Ed.Fitzpatrick TB, 2.Baskı, New York, McGraw-Hill Co., 1979: 907.

69. O'Duffy JD, Carnes JA, Deodhar S: Behçet's disease: Report of 10 cases, 5 with new manifestations. *Ann Int Med*, 1971; 75: 561-570.
70. Masuda K, Inaba G, Mizushima H, Yaoita H: A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. *J Ophthalmol*, 1975; 19:278-285.
71. Dowling GB: Behçet's disease. *Proc Roy Soc Med* 1961; 54:101-104.
72. Haim S, Sherf K: Behçet's disease: Presentation of 11 cases and evaluation of treatment. *Israel J Med Sci*, 1966; 2:69-74.
73. Shimizu T: Clinical and immunological studies on Behçet's syndrome. *Folia Ophthalmol Jap*, 1971; 22:801-810.
74. Gürhan N, Aras N, Ertürk U: Behçet hastalığının kliniğinde üç kardinal semptomdan başka sonradan tesbit edilen klinik belirtilerle, bu hastalığın tedavisi. V. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Ankara Yenigün Matbaası, 1974: 51.
75. Editorial: Behçet's Disease. *Jap J Ophthalmol*, 1976; 18:291-294.
76. Tanman AB: Behçet Hastalığının Noduler Lezyonlarında Klinik ve Histopatolojik Ayırıcı Tanı Çalışmaları (Uzmanlık Tezi). İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, 1984.
77. Godeau P, Wechsler B, Maouini A, Fagard M, Herremann G: Manifestations cardiovasculaires de la maladie Behçet. *Ann Dermatol Venerol*, 1980; 107: 741-747.



78. Cunliffe WJ, Cotteril JA; The acnes. Major Problems in Dermatology, No.6, London, WB Saunders, 1975:44.
79. Aksungur L, Çayhan A, Şentut Z: 35 Behçet sendromlu vak'ada klinikopatolojik tetkikler. VI. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Mersin 1976. Ed. Aksungur L, Adana, Çukurova Üniversitesi Yayınları 1976: 105.
80. Memişoğlu H, Adar MA, Ozpoyraz M: Behçetli olgularda deri lezyonlarının histopatolojik ve immünolojik yönden incelenmesi. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, İstanbul 1988. Serbest Bildiriler Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S 1988: 229.
81. Blobner F: Zur rezidivierenden Hypopyoniritis. Z Augenheilkunde, 1937; 91:129-139.
82. Palalı Z: Behçet hastalığında pathergie testi. III. Ulusal Dermatoloji Kongresi, İstanbul 1970. İzmir Karınca Matbaası, 1970: 286-290.
83. Tüzün Y, Yazıcı H, Pazarlı H, Yalçın B, Yurdakul S, Müftüoğlu A: The usefulness of the skin hyperreactivity (the pathergy test) in Behçet's disease in Turkey. Acta Dermatovener (Stockholm) 1979; 59: 77-79.
84. Katzenellenbogen I: Survey of 22 cases of Behçet's disease: The significance of specific skin hyperreactivity. XIII. International Congress of Dermatology, München, 1967. Berlin, Springer Verlag, 1967: 321-324.
85. Nazzaro P: Cutaneous manifestations of Behçet's disease: Clinical and histological findings. International Symposium on Behçet's Disease, Rome, 1966. Basel, Karger, 1966: 15-41.

86. Murat A, Tunalı Ş, Öke N, Bilgin T: Behçet hastalığı ve basit aftlarda intrakutan deri testlerinin ayırıcı teşhis değeri. V. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Ankara, Yenigün Matbaası, 1974 : 63-70.
87. Sobel JD, Haim S, Shafrir A, Gellei B: Cutaneous hyperreactivity in Behçet's disease. Brit J Dermatol, 1980; 102: 361-363.
88. Katzenellenbogen I, Feuerman EJ: Beitrag zum Morbus Behçet (Die bedeutung der spezifischen haut-hyperreaktivität und der Behçetin reaktion). Hautarzt, 1965; 16: 13-18.
89. Tüzün Y, Altaç M, Yazıcı H, Başöz A, Yurdakul S, Pazarlı H, Yalçın B, Müftüoğlu A: Nonspecific skin hyperreactivity in Behçet's disease. Haematologica, 1980; 65: 395-398.
90. Cooper D, Penny R, Fiddes P: Autologous-plasma sensitization in Behçet's disease. Lancet, 1971; 1: 910.
91. Altaç M: Behçet Hastalığının Tanısında Bazı Allerjen Maddeler Kullanılarak Yapılan P<sub>ik</sub>ür Testlerinin önemi ve Aft Vulger Olguları ile Karşılaştırmalı Olarak Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri Hastalıkları Frengi Kürsüsü, İstanbul, 1981.
92. Djawari D, Hornstein OP: Untersuchungen über den zellularen Immanstatus und die Mikrophagen-Funktion bei Morbus Behçet. Z Hautkr, 1980;55:271-292.

92. Djawari D, Hornstein OP: Untersuchungen über den zellularen Immunstatus und die Mikrophagen-Funktion bei Morbus Behçet. Z Hautkr, 1980; 55:271-292.
93. Haim S, Gilhar A: Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of Behçet's disease. Brit J Dermatol, 1980; 102:361-363.
94. Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, Horio T: Colchicine in the treatment of Behçet's disease. Brit J Dermatol, 1981; 104:67-69.
95. Abdallah M, Azmy NM, Sallam TH, Forid TR, Shoeb MA: Polymorphonuclear leucocyte function in Behçet's disease. V. Iranian Cong Dermatol, Tehran, 1978, Abstract Book: 62.
96. Tüzün Y: Behçet hastalığının tedavisinde yenilikler. Lepra Mecm, 1980; 11:171-179.
97. Yazıcı H, Chamberlein 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.
98. Suzuki K, Mizuno N: Intracutaneous test with physiological saline in Behçet's disease. Behçet's disease-pathogenetic Mechanisms and Clinical Features. Ed. Inaba G, Tokyo, Medical Research Foundation Publication, 1982; 333-342.
99. Dilşen N, Koniçe M, Aral O and Aykut S: Standardization and evaluation of the skin pathergy test in Behçet's disease and controls. Recent Advances in Behçet's Disease'de, Ed. Lehner T, Barnes CG. Roy Soc Med Ser, London, 1986: 169-172.

100. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Yurdakul S, Müftüoğlu A: The combined use of HLA-B5 and pathergy test as diagnostic markers of Behçet's disease in Turkey. *J Rheumatol*, 1980; 7: 206.
101. Onno S: Clinical and immunological studies on ocular lesions in Behçet's disease. *Behçet's Disease'de*, Ed. Inaba G, 1. Baskı, Tokyo, University of Tokyo Press, 1982: 127.
102. Fukuda Y, Hayashi H, Kuwabara N: Pathological studies on neuroBehçet's disease. *Behçet's Disease'de*, Ed. Inaba G, 1. Baskı, Tokyo, University of Tokyo Press, 1982: 137.
103. Ryan TJ: Microvascular injury. *Major Problems in Dermatology*, London, WB Saunders Co., 1976: 318.
104. Totsuka T, Hattori T, Yazaki M, Nagao K: Clinicopathology of neuro-Behçet's disease. *Behçet's Disease'de*. Ed. Inaba G, 1. Baskı, Tokyo, University of Tokyo Press, 1982: 183.
105. Urayama A, Sakuragi S, Sakai F, Tanaka Y, Koseki T: Angio-Behçet's syndrome. *Behçet's Disease*. Ed. Inaba G, 1. Baskı, Tokyo, University of Tokyo Press, 1982: 171.
106. Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Altaç M, Özyazgan Y, Tüzüner N, Müftüoğlu A: The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983; 43:505.
107. Falco OB, Flewig, Wolff HH: *Dermatologie und Venereologie*, 3. Baskı, Berlin, Springer Verlag, 1982: 715.

- 108.Övül C, Azizlerli G, Özarmağan G, Tayan R, Baykal C: Behçet hastalığında gastrointestinal bulgular. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi, İstanbul 1988. Serbest Bildiriler, Ed.Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Teknografik Matbaacılık, İstanbul 1988: 237.
- 109.Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, Serdaroğlu S, Ersahlı M, Ülkü BY, Müftüoğlu AÜ: Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis, 1984; 43:783-789.
- 110.Yazıcı H, Hekim N, Tüzün Y, Serdaroğlu S, Kotoğyan A, Öz F, Yurdakul S, Pazarlı H, Müftüoğlu A: Sex hormones and Behçet's syndrome. The Royal Society of Medicine International Conference on Behçet's Disease, 1985; Abstracts;48.
- 111.Yazıcı H, Mat C, Deniz Ş, İşçimen A, Yurdakul S, Tüzün Y, Hekim N, Yazıcı Y: Sebun production is increased in Behçet's syndrome and even more so in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol, 1987; 5:571-574.
- 112.Yazıcı H, Tüzün Y, Tanman B, Yurdakul S, Serdaroğlu S, Pazarlı H, Müftüoğlu A: Male patients with Behçet's syndrome have stronger pathergy reactions. Clin Exp Rheumatol, 1985; 3:137.
- 113.Kotoğyan A: Akne Vulgaris Olgularında immunolojik Araştırmalar (Profesörlük Takdim Tezi). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri Hastalıkları ve Frengi Kürsüsü, İstanbul 1978.

- 114.İşçimen A, Tozakı S, Serdaroğlu S, Tüzün Y, Yurdakul S, Hamıryudan V, Yazıcı H: Paterji testinde pı kür derinliği ve dermal travma derecesinin sonuç ü zerindeki etkisi (İntra-epidermal ve dermal paterji uygulaması). Deri Hast Frengi Arş 1989; 23:175.
- 115.Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y. and Yazıcı H: The prevalance of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. J Rheumatol 1988; 15:820-822.
- 116.Gilhar A, Winterstein G, Turani H, Landau J, Etziö ni A: Skin hyperreactivity response (pathergy) in Behçet's disease. J Am Acad Dermatol 1989; 21:547.