

T1496

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

+

**AKDENİZ BÖLGESİNDEKİ
BEHÇET HASTALARININ KLİNİK BULGULARI
VE HLA-B51 GÖRÜLME SIKLIĞI**

(Romatoloji Üst İhtisas Tezi)

Dr.Bülent Bütün

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2003

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde göreve başladığım 1985 yılından bu yana ve tüm kariyer hayatım boyunca öğretti ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, romatoloji konusundaki ilk temel bilgilerimi aldığım değerli hocam Prof. Dr. Aker Akyokuş'a teşekkürlerimi sunuyorum. Beraber çalışmaktan her zaman büyük keyif aldığım, tüm kariyerim boyunca her aşamada karşılıksız teşvik ve yardımlarını gördüğüm, bilgi birikimlerini daima benimle paylaşan, bana ve çevresindeki tüm yakın çalışma arkadaşlarına örnek olan Prof. Dr. Tiraje Tuncer'e şükranlarımı sunuyorum. Romatoloji alanındaki bilgi birikim ve deneyimlerimi edinmemde desteğini gördüğüm ve bu alanda ülkemize hizmet etmiş tüm hocalarıma teşekkür ediyorum.

Dr. Bülent Bütün
Mayıs, 2003

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2 - 3
2.1 Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri	3
3. KLİNİK BULGULAR	4 - 18
3.1. Epidemiyoloji	4
3.2. Mukokutanöz Lezyonlar	6
3.3. Göz Tutulumu	7
3.4. Nörolojik Tutulum	8
3.5. Vasküler Tutulum	9
3.6. Eklem Tutulumu	10
3.7. Gastrointestinal Tutulum	11
3.8. Diğer Tutulumlar	11
3.9. Ayırıcı Tanı	12
3.10. Genetik	13
3.11. Patogenez	15
3.12. Tedavi	16
4. HASTALAR ve YÖNTEM	19
5. SONUÇLAR	20 - 21
6. TARTIŞMA	22 - 23
7. SONUÇ	24
8. KAYNAKLAR	24 - 28

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2 - 3
2.1 Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri	3
3. KLİNİK BULGULAR	4 - 18
3.1. Epidemiyoloji	4
3.2. Mukokutanöz Lezyonlar	6
3.3. Göz Tutulumu	7
3.4. Nörolojik Tutulum	8
3.5. Vasküler Tutulum	9
3.6. Eklem Tutulumu	10
3.7. Gastrointestinal Tutulum	11
3.8. Diğer Tutulumlar	11
3.9. Ayırıcı Tanı	12
3.10. Genetik	13
3.11. Patogenez	15
3.12. Tedavi	16
4. HASTALAR ve YÖNTEM	19
5. SONUÇLAR	20 - 21
6. TARTIŞMA	22 - 23
7. SONUÇ	24
8. KAYNAKLAR	24 - 28

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Behçet Hastalığının Uluslararası Tanı Kriterleri	3
Tablo 2. Behçetli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri	5
Tablo 3. Behçet Hastalığının Tedavisi	18
Tablo 4. Behçetli Hastaların Cins ve Yaş Özellikleri	20
Tablo 5. Behçet Hastalarında Birinci ve İkinci Olarak Ortaya Çıkan " Bulgular	20
Tablo 6. Behçet Hastalarımızdaki Klinik Bulgular	21
Tablo 7. Tüm Behçetli Hastalarımızda Lokalizasyona Göre Eklem Tutulmuş Oranları	21
Tablo 8. Paterji Testi ve HLA-B51 Pozitif Olan Hastaların Cinsine Göre Dağılım Yüzdeleri	21

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet hastalığı, ülkemizin de içinde bulunduğu uzak doğuya kadar uzanan coğrafi bölgede (tarihi ipek yolu) nispeten sık görülen bir rahatsızlıktır. Multisistemik tutulum gösteren ve belirgin histopatolojik değişikliklerini oluşturduğu vaskülitte yapan kronik seyirli ancak alevlenme ve iyilik dönemleriyle seyreden bir rahatsızlıktır. Tüm dünyada gayet iyi bilinen bir rahatsızlık olmasına karşın etyopatogenezi hala bilinmemektedir. Genetik yapısı uygun kimselerde henüz aydınlanmamış çevresel bazı faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir.

”

Behçet hastalığının klinik bulguları gayet iyi bilinmekte olup bu semptomların görülme sıklığı konusundaki çalışmalar geçmişte yoğun olarak yapılmıştır. Ülkemizde de bu amaçla yapılmış çok sayıda çalışma olmasına karşın hastalığın başlangıç yaşı, semptomların ilk defa ortaya çıktığı yaşlar, bölgesel ve etnik farklılıklar, ülke genelinde yapılmış epidemiyolojik çalışmalar eksiktir. Üstelik son yıllarda çalışmalar daha ziyade etyopatogenezin aydınlatılmasına yöneliktir. Günümüzde Behçet hastalığının semptomların görülme sıklığında değişiklik olabileceğine dair kişisel tecrübelerimize dayanarak bu çalışma planlandı. Üniversitemiz Tıp Fakültesinde birkaç yıldır hizmet veren Behçet Hastalığı Tanı Takip ve Araştırma Merkezine baş vuran hasta sayı ve verilerinin belli bir düzeye ulaşması da dikkate alınarak bu çalışma başlatılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Tıp tarihi notlarından bu hastalığın ilk defa Hippocrates tarafından gözlemlendiğini tekrarlayıcı oküler inflamasyon, aftöz ülserler ve genital lezyonlardan şikayet eden hastalardan bahsettiği notlarından anlıyoruz (1) Modern tıp çağında bu triadın ayrı bir hastalığa işaret ettiğini ilk defa 1937 yılında İstanbul Üniversitesi Dermatoloji öğretim üyesi Prof Dr Hulusi Behçet ifade etmiştir (2). Ancak daha önce 1908'de Bluthe, 1923'de Planner ve Remenovsky, 1924'de Shigeta, 1931'de Adamantiadis ve 1934 yılında Whitwell Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan en gerçekçi vakaları sunmuşlar ancak bu bulguların aynı hastada tesadüfen bir araya geldiğini düşünmüşlerdir (3). Sonradan artrit, gastrointestinal lezyonlar, tromboflebit, arterit, nörolojik bulgular gibi daha bir çok klinik bulgunun Behçet hastalığında görülebileceği dolayısıyla bir multisistem hastalığı olduğu anlaşılmıştır. Etyolojisi hala bilinmediğinden tanısı günümüzde bazı klinik bulguların birlikteliğine dayanılarak konulmaktadır.

Behçet Hastalığı (BH) literatürde değişik isimlerle anılmaktadır; Behçet'in üçlü semptom kompleksi, Adamantiadis-Behçet Sendromu, Behçet'in multiple semptom kompleksi, Behçet'in tekrarlayıcı hastalığı, Morbus Behçet, Behçet Sendromu gibi. Ancak günümüzde daha yaygın olarak Behçet Hastalığı adıyla anılmaktadır (3)

BH günümüzde; alevlenme ve iyilik dönemleriyle seyreden, kronik gidişli, değişik çap ve lokalizasyonda damar tutulumları gösteren ancak bugüne kadar tipik bir histopatolojik özelliği tanımlanmayan bir vaskülit olarak kabul edilmektedir(3).

2.1 Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri

Behçet hastalığının tanısında 1990 yılına kadar genellikle kullanılan 5 farklı tanı kriter grubu vardı ancak bu durum farklı çalışma grupları arasında çelişkili sonuçlar yaratıyordu. Uluslar arası bir çalışma grubu (ISG) mevcut tanı kriterleri arasında bir konsensus oluşturmak amacıyla 914 Behçet'li hasta ve aftöz lezyonları olan 97 kontrol hastasının (başka bir bağ doku hastalığı olan yada olmayan) bulgularını karşılaştırdı (4). Bu yeni ISG kriter seti öncekilere göre tanısız açıdan daha kabul edilebilir olup uluslararası alanda yaygın bir şekilde destek bulmuştur (Tablo 1). Her ne kadar tekrarlayıcı oral ülserler tanısız açıdan mutlaka olması gereken bir kriter olarak sunulsa da ISG küçük bir hasta grubunda (%3) oral ülser olmadan da Behçet hastalığının olabileceğini belirtmişlerdir oysa bu hastalar çalışma gruplarından ekarte edilmişlerdir fakat uygun klinik şartlar altında Behçet hastası olarak kabul edilebilirler çünkü zaman içinde tanı kriterlerini tamamlayacak klinik bulguların bu hastalarda ortaya çıkması mümkündür (5).

Tablo 1. Behçet Hastalığının Uluslararası Tanı Kriterleri

<i>Tekrarlayan oral ülserasyon</i> (Hasta veya hekim tarafından gözlenen ve 12 aylık süreçte en az üç kez tekrarlayan minör veya major veya herpetiform ülserasyon)
+ Aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin varlığı:
1. <i>Tekrarlayan genital ülserasyon</i> (Hasta veya hekim tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya izi)
2. <i>Göz lezyonları</i> (Anterior üveit, posterior üveit, yarı lamba incelemesinde vitreusta hücreler veya göz hekimince gözlenen retinal vaskülit)
3. <i>Deri lezyonları</i> (Eritema nodosum, pseudo-folikülit veya adölesan sonrasında ve kortikosteroid almayan olguda akneiform nodüller)
4. <i>Pozitif Paterji testi</i> (24-48 saat sonra bir hekim tarafından değerlendirilmek kaydıyla)
* Her semptom ve bulgu için olası diğer nedenler dışlanmalıdır

3. KLİNİK BULGULAR

3.1. Epidemiyoloji

Behçet hastalığının daha çok Akdeniz havzasında, orta doğuda ve Japonya'da görüldüğü genellikle kabul edilir. Epidemiyolojik veriler genellikle hastane kayıtlarına veya spot taramalara dayandırılmaktadır. Bu amaçla ülke çapında yapılmış sağlıklı bir epidemiyolojik çalışma yoktur. Şimdiye kadar sunulan çalışmalar içinde en yüksek prevalans 80-370/100.000 arasında değişen oranlarla Türkiye'den gelmiştir (6). Tüm Japonya için prevalans 13.5/100 000 olarak hesaplanmış ve kuzey bölümünde güney bölümüne göre daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Almanya'da yaşayan Türkler arasında görülme sıklığı aynı bölgede yaşayan etnik diğer alman popülasyonuna göre oldukça farklı bulunmuştur (sırasıyla 21/100.000 ve 0.42-0.55/100 000) oysa Amerika'da yaşayan Japonlar arasında nadirdir. İngiltere'de görülme sıklığı 0.64/100.000 olarak hesaplanmıştır. USA'da farklı bölgelerden farklı sonuçlar gelmiştir hatta aynı bölgede farklı zamanlarda alınan sonuçlar bile farklıdır (0.3-6.6/100 000). Muhtemelen bu farklar kullanılan kriterlere ve çalışılan etnik gruplara göre değişmektedir (5). Behçet hastalığının daha sık görüldüğü bölgeler tarihi ipek yolunun geçtiği ülkelerle çakışmaktadır.

BH'nın başlangıç yaşı konusunda bilgiler kesin değildir. Olgulara tanı konulduğu yaşlar genellikle 15-45 arasında değişmektedir. Adölesanlarda göz tutulum sıklığı ve total klinik aktivite skoru daha yüksek bulunmuştur (7)ve son zamanlarda çocukluk çağı Behçet hastalarında yapılan çalışmalar da benzer sonuçları vermektedir ancak yetişkinlere göre daha yüksek oranda inkomplet ISG kriterlerini karşılamayan formlar tarzında görülmektedir (8). Kadın /erkek oranı konusundaki bilgiler de çelişkili olup ülke ve bölgelere göre farklılıklar göstermektedir; Ortadoğu'da erkeklerde daha fazla görülürken Japonya'da fark yoktur (9). Genelde erkeklerde hastalık daha ciddi seyretmektedir. Erkeklerde oküler hastalık, anevrizma folikülit, tromboflebit ve muhtemelen nörolojik hastalık görülme riski daha fazla iken kadınlarda da eritema nodosum daha fazla görülmektedir(10,11).

Ohno ve arkadaşları tarafından BH'nın HLA B51 ile ilişkisinin 1975 yılında vurgulanmasıyla dikkatler bu hastalığın genetik predispozisyonuna yönelmiştir (12). HLA B51'in görülme sıklığı da BH ile aynı coğrafi dağılımı göstermektedir; Akdeniz havzasındaki ülkelerde ve Japonya'da bu birliktelik dikkat çekici iken USA ve İngiltere'de -göz tutulumu gösterenler dışında- yoktur. HLA B51'in varlığı, Akdeniz popülasyonunda bile, daha ciddi seyirli bir hastalığa işaret eder (6,12,13).

HLA B51 ile gösterilen yakın ilişkiye rağmen aynı ailenin içinde birden fazla BH olgusuna rastlanması nadirdir. Ailesel yatkınlık açısından, sporadik vakalar dışında, kabul edilebilir bir gözlem yoktur (14). Behçetli hastaların birinci derece akrabalarında oral aftöz ülser insidansının fazla olduğu tesbit edilmiştir. İki monozigot kardeş de aynı özelliklere sahip BH görülmesi ailesel yatkınlığın bir göstergesi olarak alınabilirse de bu açıdan karar verebilmek için çok daha yoğun çalışmalara ve Behçetli ikizlere ihtiyaç vardır (15).

Behçetli hastaların epidemiyolojik özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir (17).

Tablo 2. Behçetli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri

<i>Başlangıç yaşı</i>	<i>20-35 (çocuklarda çok nadir)</i>
<i>Cins dağılımı</i>	<i>1/1 (Erkeklerde daha ağır seyrediyor)</i>
<i>Prevalans (/ 100 000)</i>	<i>10-15 (Japonya'da, başvuran vakalara dayanarak) 80-300 (iki spot çalışmaya dayanarak)</i>
<i>Yıllık insidans</i>	<i>Bilinmiyor</i>
<i>Coğrafi dağılım</i>	<i>Daha çok Akdeniz havzasında ve Uzak doğu ülkelerinde. Kuzey Avrupa ve Amerika'da seyrek</i>
<i>Genetik yatkınlık</i>	<i>HLA-B51</i>
<i>Rölatif risk (RR)</i>	<i>RR 5-10 hastanede görülen hastalar içerisinde</i>

3.2. Mukokutanöz Lezyonlar

Behçet'in aftöz oral lezyonları genellikle hastalığın ilk bulgusudur. Tanı konduğunda %97 üzerinde hastada oral aft vardır. Oral aftlar üç şekilde görülebilir: Minör (<1 cm), major (>1 cm) ve herpetiform ülserler (oral kavite boyunca çok sayıda 2-3 mm'lik lezyonlar). Reiter'de görülenlerin aksine Behçet hastalığında oral ülserler genellikle ağrılıdır. Oral kavitenin herhangi bir bölgesinde görülebilir. Behçet'in oral ülserleri yüzeysel, çevresinde keskin eritematöz sınırları olan ve tabanı gri-beyaz membranla kaplı lezyonlardır. Bir ile üç hafta sürer. Minör lezyonlar skar bırakmadan iyileşir ancak major lezyonlar iz bırakabilir hatta farengeal yerleşimli çok büyük ülserler sonradan stenoza dahi yol açabilirler (5,16,17)

Erkeklerde genital lezyonlar büyük oranda skrotum ve daha az oranda penis shaftında ve glans penisde yerleşir. Daha derin olmakla birlikte morfolojik olarak oral lezyonlara benzer. Genellikle ağrılıdır ve iyileşirken iz bırakır. Kadınlarda genital ülserler büyük oranda vulvada ve sıklıkla premenstrüel dönemde çıkarlar. Daha az oranda vaginada hatta servikste yerleşebilir. Erkeklerdeki genital lezyonlara göre daha az ağrılıdır hatta bazen dikkatli bir muayeneden sonra görülebilirler (5,17).

Daha önce belirtilenlerin dışında birkaç deri lezyonu daha Behçet hastalığında görülebilir. Eritema nodosum kadınlarda en sık görülen deri lezyonudur; genellikle bacağın ön kısımlarında ve ayak bilekleri çevresinde ortaya çıkmakla birlikte yüzde boyunda ve üst ekstremitelerde de görülebilir (18). Diğer eritema nodosum formları ile kıyaslandığında Behçet hastalığında görülen bu lezyonlar ülser olabirler, yerlerinde hiperpigmentasyon bırakarak iyileşirler. Bazıları bu lezyonları eritema nodosum-benzeri lezyonlar olarak isimlendirmektedir (5,17). Papülopüstüler deri lezyonları küçük hafifçe hassas papüller tarzında başlayıp zaman içinde püstülleşerek ülserleşebilir. Akneiform lezyonlar daha sıklıkla erkek hastalarda görülür. Öncelikle yüzde, boyunda, göğüste ve sırtta ortaya çıkarlar; kaşıntılı olmaları ve komedon gelişimi nadirdir (5). Behçetteki deri lezyonlarının histolojik çalışmaları vaskülitli veya vaskülitli hem nötrofilik hem de mononükleer hücre hakimiyetli perivasküler inflamasyon gösterir (19, 20)

BH'nın diğer bir cilt bulgusu Paterji fenomenidir. Bu test Behçetli hastaların basit travmalara karşı oluşabilen hipersensivitesini temsil eder. Her ne kadar pyoderma gangrenosumda da gelişebilirse de Behçet hastalığı için oldukça spesifiktir. Steril intradermal bir iğnenin batırılmasından 24-48 saat sonra bir papül veya püstül oluşmasına yol açar. Bu test sadece cildin aşırı duyarlılığını göstermez, bu hastalarda göz ameliyatlarından sonra üveitis ataklarının görülmesi veya artrosentezden sonra sinovit ataklarının görülmesi şaşırtıcı olmaz. Paterji testinin pozitif olma şansı Türk ve Japon hastalarda İngiliz ve Amerikalı hastalara göre daha fazladır. Türk hastalarda pozitif olma şansı %60-70'dir. Histopatolojik olarak paterji reaksiyonu öncelikle polimorfonükleer lökositler, ikinci olarak mononükleer hücreler ve daha az oranda da mast hücrelerinden ibaret bir infiltrattır. Sensivitenin sahanın povidone iodine veya %100'lük chlorhexidine ile cerrahi temizliğinden sonra azalması paterji testinin oluşmasında sadece cildin zarar görmesinden başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Paterji fenomeninin aynı zamanda Sweet's sendromunda ve kronik myeloid lösemide IFN- α tedavisinden sonra da pozitif bulunabilmesi nötrofil disfonksiyonunun bu fenomenin gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir (5,17).

Travmalara karşı aşırı cilt reaksiyonu gösterebildiği bilinen Behçet hastalığında bu durum son zamanlarda yapılmış güzel bir çalışma ile araştırılmıştır. Behçet hastalarında yapılan cilt biopsilerinden sonra oluşan yaranın iyileşmesi takip edilmiş ve lezyon sahasının çevresinde oluşan eritematöz sahanın artışından başka problemle karşılaşılmamıştır; yara yeri normal olarak iyileşmiş ve skar formasyonu gelişmemiştir (21).

3.3. Göz Tutulumu

Behçet hastalarının yarısından fazlasında göz lezyonları gelişir, en sık görülenler ve en ciddi olgular Japon ve İranlı hastalardır. Göz tutulumu genellikle başlangıç bulgusu değildir. Hastalar genellikle rekürren ve sıklıkla iki taraflı görme bulanıklığından, periorbital ağrıdan, fotofobiden, lakrimasyon ve gözlerinde kızarıklıktan şikayet ederler (16). Anterior üveitis oluşan hypopyonla (irisin ön kısmında puslu görülebilen bir tabaka), iridosiklit veya yarı-k-lamba ile tesbit edilen aköz mayide hücre birikimi ile belirgin hale gelebilir. Hypopyon, katarakt operasyonu gibi lokal travmatik girimlerden sonra provoke

edilebilir. Katarakt gelişimi aslında anterior üveitin sık görülen bir komplikasyonudur, anterior ve posterior sinerjiler ve glokom da gelişebilir (5).

Posterior üveitis vitreusda hücre birikimi ile manifest hale gelir ve retinal vaskülitte işaret eder. Aktif dönemde yapılan fundoskopik girişim retinal hemorajiyi, eksuda veya enfartları gösterebilir; fluorescein anjiyografi perivenöz ve kapiller sızıntıyı demostre edebilir. Bu safhada yapılan histopatolojik incelemeler panvaskülit gösterir. İleri safhalarda optik atrofi, damarlarda tam oklüzyon ve maküler dejenerasyon oluşabilir. Tedavi edilmeyen bazı hastalarda phthisis bulbae gelişerek enüklasyona gerek duyulabilir (5).

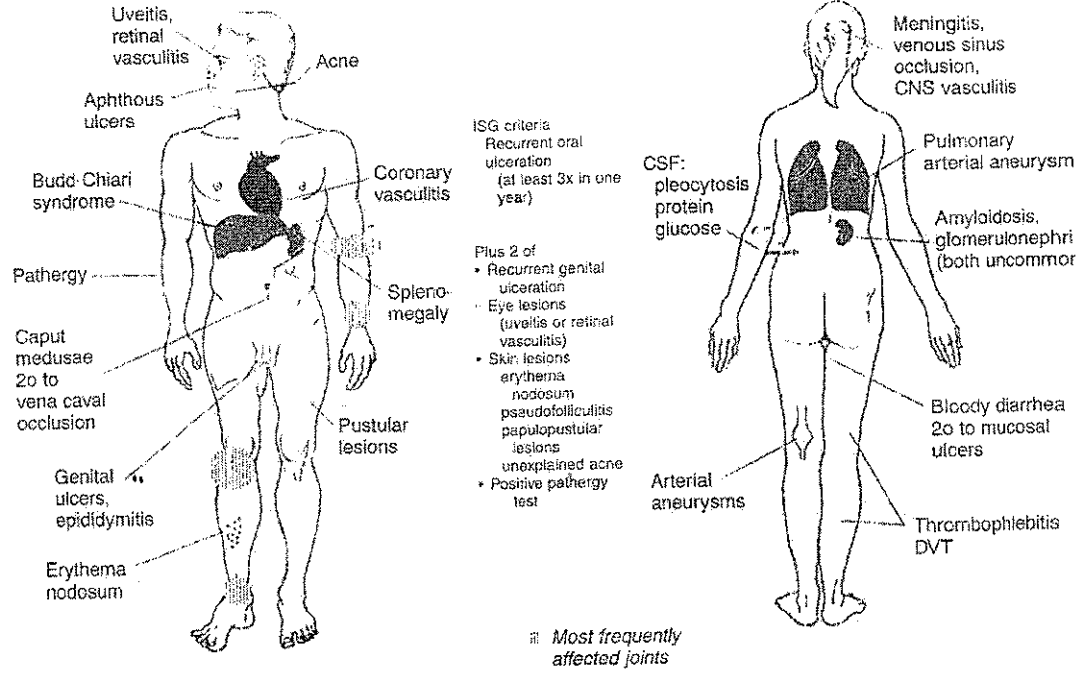
3.4. Nörolojik Tutulum

İstanbul'dan gelen prospektif bir çalışmada santral sinir sistemi tutulumu Behçet'li hastaların sadece %5'inde tesbit edilmiştir (22); Avrupa ve Amerikalı hastalarda nörolojik tutulum daha fazla olabilir (5). Nörolojik hastalık genellikle Behçet'in başlangıç bulgusu değildir ve hastalığın diğer semptomlarında olduğu gibi-akut alevlenmeler olsa da olmasa da kronik ve progressif bir gidiş göstermesine rağmen-epizotik ataklar halinde bir klinik seyir gösterir (23-25).

Hastalar piramidal bulgular, baş ağrısı, serebellar bulgular, duysal bozukluklar, bulber tutulum, papil ödemi, kraniyal sinir felçleri, meningeal irritasyon, kişilik değişiklikleri ve/veya demans gösterebilir (22). Odyovestibular hastalığa sekonder işitme kaybı ve vertigo gelişebilir (5). Periferik sinir tutulumu sık görülmez (22). Behçetli hastalar dikkatli ve düzenli nörolojik muayeneden geçirilmelidir çünkü akut nörolojik bir atak geçirmeseler bile bazen muayene sırasında anormallikler tespit edilebilir (23-25)

Nörolojik bulgular altta yatan tutulumun çeşitliliğine bağlıdır. Meninxlerin lenfositik infiltrasyonu, beyaz cevherin perivasküler inflamasyonu, demyelinizasyon ve serebral venöz tromboz gibi patolojik tutulumlar olabilir. Beyin hücrelerinin ve pramidal sistemin lezyonları özellikle sıktır. BOS muayenesi ile basınç artışı (400 mm H₂O üzerindeki basınçlar dural sinus oklüzyonuna işaret eder), pleositoz, protein artışı ve glikoz düzeyinde

düşme gösterilebilir. MRI, CT'ye göre Behçet'in santral sinir sistemi tutulumunu göstermesi açısından daha değerlidir (5).



Şekil 1. Behçet Hastalığında Klinik Bulgular

3.5. Vasküler Tutulum

Behçet Hastalığında görülen patolojilerin çoğundan sorumlu olan küçük damar vaskülitinin yanında venöz yada arteriyel büyük damar tutulumları da görülebilir. Damar tutulumu yaklaşık hastaların %25'inde tesbit edilir (26) Üç tip tutulum görülür: yüzeysel tromboflebitler, büyük venlerin oklüzyonu, büyük arterlerin anevrizması veya oklüzyonu. Damar tutulumu olanlarda genellikle bu tutulumların birden fazlası görülür; büyük damar tutulumu nadiren Behçet hastalığının ilk belirtisi olur (26).

Venöz tutulum en sık görülenidir. Büyük bir seride damar tutulumu olan hastaların neredeyse yarısında yüzeysel tromboflebit gözlemlendi ve bunlar büyük venöz tromboz gelişimi açısından bir risk faktörüydü (26) Vasküler tutulum gösteren hastaların

%32'sinde süperior ve inferior vena cava oklüzyonu gözlemlendi. Tromboz, yakın oranlarda, hepatic ven (Budd-Chiari syndrome), cerebral venöz sinuslar, subklaviyan, femoral ve popliteal venler gibi bir diğer büyük venede de görüldü. Torasik ve abdominal duvarlarda gelişen kollateral dolaşım caput Medusa görünümüne yol açabilir. Venöz oklüzyona sekonder olarak özofagus varisleri oluşabilir. Türkiye'den 493 Behçetli hastadan yapılan çalışmada 14 Budd-Chiari sendromlu tesbit edildi ve bunların onunda total inferior vena cava trombozu da birlikte bulundu. Venöz tromboz sıklığına karşın Behçet hastalığında pulmoner emboli nadirdir (26).

Arteriyel tutulum tromboz veya anevrizmaya yol açabilir. Parsiyel yada total arteriyel oklüzyona bağlı olarak bazı hastalarda intermittent kladikasyon veya alt ekstremitelerde nabızsızlık gelişir. Ayrıca arteriyel stenoza bağlı olarak myokard infarktüsü, senkop, hipertansiyon ve femur başında avasküler nekroz gelişebilir. Büyük damar anevrizması rüptürü önemli bir ölüm sebebidir. Pulmoner arter anevrizması Behçet hastalarında aortadan sonra anevrizmanın gelişebileceği ikinci damardır. Behçet hastalığı edinsel pulmoner anevrizma nedenleri içinde en sık görülenidir (27). Bu lezyonlar masif hemoptizilere yol açabilir (28). Periferik venöz trombus varlığında anevrizma rüptürünü pulmoner emboliden ayırt etmek zor olabilir. Klasik anjiyografi ve venografinin yol açabileceği vasküler komplikasyonlar nedeni ile Behçet hastalarındaki hemoptiziyi değerlendirmede helikal CT ve MRI artık tercih edilmektedir (5).

3.6. Eklem Tutulumu

Behçet hastalarında hastalığın diğer bulguları ile birlikte artralji sıkça görülür; hastaların yarısında dikkat çekici bir artrit ortaya çıkar. Genellikle epizotik, noneroziv ve mono yada oligoartiküler tarzda bir tutulum gözlenir; oligoartiküler tutulum simetrik veya asimetrik olabilir. Dizler, ayak bilekleri, dirsek ve el bilekleri en sık tutulan eklemlerdir (5). Son yıllarda Morocco'dan gelen büyük bir seride hastaların büyük bir kesiminde ekstremitelerde büyük eklemleri, el ve ayaktaki küçük eklemleri tutan poliartiküler tarzda bir tutulum bildirilmiştir (29). Behçet hastalığında sakroiliak eklem tutulumu konusunda çelişkili yayınlar vardır. Vakaların %20'sinde eklem tutulum epizodları daha uzun sürse de genellikle ataklar iki ay veya daha az sürme meylindeydir. Genellikle ataklar sırasında

lökositöz görülür, sedimentasyon ve CRP artar ancak bu son ikisindeki artış FMF ataklarındaki kadar dikkat çekici değildir. Romatoid faktör ve ANA genellikle negatiftir. Sinovyal sıvı inflamatuvar özellik gösterir ve polimorfonükleer hücre hakimiyeti vardır. Sinovyal biyopsi hiperemi, ödem ve sellüler infiltrasyon gösterir. Radyolojik değişiklikler hastaların ancak çok küçük bir bölümünde gözlenebilir (5)

3.7. Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal sistem (GİS)tutulumu Japon Behçet hastaları arasında sıklıkla ve yaklaşık yarısında bazı GİS semptomları vardır. Semptomlar genellikle ataklar sırasında alevlenir ve Gİ traktın herhangi bir bölümünde ülserler gelişebilir. Oral kavite dışında en sık tutulum bölgeleri terminal ileum ve cecum dur. Gastrointestinal şikayetler disfaji, kusma, abdominal ağrı, şişkinlik ve diyaredir (bazen kanlı). Bir çok sahada perforasyon gelişebilir ve malabsorbsiyon sıklıkla (5)

Behçet hastalığında intestinal tutulumu bazen Crohn hastalığından ayırmak güçtür çünkü her ikisinde de a) transmural ülserasyon görülebilir, b) sıklıkla terminal ileumu tutarlar, c) inflamasyonun atladığı sahalarda ülserasyonlara yol açabilirler, d) rectal bölge korunarak proksimal kolon tutulabilir, e) oral ülserler, eritema nodosum ve intermitten artrit görülebilir. Crohn hastalığında iritis görülebilse de posterior üveit sık değildir, aynı şekilde paterji testi, santral sinir sistemi tutulumu ve büyük damar vaskülit de pek görülmez. Buna karşın, granülamatöz oluşum Crohn hastalığında oluşurken Behçette görülmez (5).

3.8. Diğer Tutulumlar

Kardiyak tutulum Behçet hastalığında nadir görülür ama rapor edilmiştir. Koroner vaskülitte bağlı olarak myokard enfarktüsü, ventriküler trombus, sinus valsalva anevrizması, perikardit, myokardit, kapak tutulumları ve sol ventrikül diastolik dolma defektleri bildirilmiştir. Fransada geniş bir hasta grubunda endomyokardiyal fibrozisi olan 4 vaka bildirilmiştir (30). Sık görülen ekokardiyografik bulgular konusunda sonuçlar çelişkilidir (5).

Amiloidoz, 1130 Behçet olgusunun 5'inde bulunmuştur (31). Amiloidoz vakalarının çoğu Akdeniz bölgesinden gelmektedir; erkek olmak, multiple organ tutulumu ve uzun süren hastalık seyri amiloidoz açısından risk faktörlerini oluşturur. FMF de olduğu gibi nefrotik sendrom bu hastalarda major problemdir. Diğer renal lezyonlar, özellikle glomerulonefrit (yarım ay formasyonu ile) Behçet hastalarında nadirdir (5).

Behçetli erkek hastaların %5'inde epididimit gelişebilir. Tekrarlayıcı şişlik epizodları ağrılıdır ve 1-2 hafta sürer (5).

Behçet hastalığı bazen diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir. Örneğin, Behçet hastalığı ile birlikte tanımlanan myosit vakaları vardır. Nadiren bazı hastalarda Behçet hastalığı ile tekrarlayıcı polikondritis çakışması söz konusudur ki bu durum MAGIC sendromu olarak bilinir (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage) (32)

Behçet hastalığının klinik özellikleri Şekil 1'de gösterilmiştir (5).

3.9. Ayırıcı Tanı

Sadece birkaç bulgu gösteren Behçet hastalarında tanısal problemlerle sıkça karşılaşılır. Reiter sendromunda oral ülserler, oküler inflamasyon ve genital lezyonlar gelişir fakat oral ve genital lezyonlar BH'na göre daha az ağrılıdır, BH'da skrotum daha çok tutulurken Reiter'de penis shaftı ve glans penis etkilenir; konjonktivit ve üretrit Reiter sendromunda sıktır. Büyük damar arteriti Takayasu arteritinde ve relapsing polikondritte görülebilir ancak Behçet hastalığında venöz tutulum daha sıkken Takayasu arteritinde görülmez; takayasu arteritinde olguların çoğunun kadın olması dikkat çekicidir. Kondritis varlığı relapsing polikondrit lehine iken genital ülserlerin varlığı Behçeti düşündürür. Crohn hastalığı ile benzerlikleri ve farkları yukarıda bahsedilmiştir; ülseratif kolit, Behçet hastalığına nazaran transvers ve inen kolunu daha sık tutar. Mukokutanöz lezyonlar bazen Stevens-Johnson sendromu (eritema multiforma eksudativum) ve Sweet sendromu ile çakışabilir; birincisinde oküler tutulum konjonktival ve kornealdır ve tekrarlayıcı üveit görülmez, ikincisi, inflamatuvar papüller, ateş, artralji ve lökositoz ile seyrederek ve Akut Febril Nötrofilik Dermatoz olarak bilinir. Oküler ve nörolojik tutulumu olan hastalar Vogt-

Koyanagi-Harada sendromundan ayırt edilmelidir (bu üveit tipi Japon hastalarda çok görülür, vitiligo, alopesi ve poliosis ayırt edici özellikleridir) Eritema nodosum ve üveit nedenlerinden biri olan sarkoidoz BH'dan kolayca ayırt edilebilir. Pulmoner arter anevrizmaları ve vena cava inferior trombozu ile seyreden Hughes-Stevein sendromu da oral-genital aftların olmayışı ile Behçet hastalığından ayrılır (3,5).

3.10. Genetik

Sık karşılaşılmasa da birden fazla Behçet hastasının bulunduğu aileler vardır. Japonya'dan bildirilen büyük bir seride vakaların yaklaşık %5'inin akraba oldukları bildirilmiştir İsrail'de yapılan bir çalışmada HLA B51 + hastaların %12'sinin birinci derece akrabalarında Behçet hastalığı bulunmuştur (5) Almanya'da yapılmış bir çalışmada Türk hastaların ailelerinde diğer bir Behçetliye rastlama oranı %16 bulunurken rastlama oranı diğer etnik alman gruplarında sadece %2 bulunmuştur (33). Ailesel yatkınlık, yetişkin serileriyle kıyaslandığında pediatrik serilerde daha belirgindir (34-36). Şimdiye kadar Behçetli 3 tek yumurta ikizi tanımlanmıştır; bunlardan bir çiftte hastalık aynı anda başlamışken diğer ikisinde farklı zamanlarda ortaya çıkmıştır. Ailesel birikimin beklenenden az olması Behçet hastalığında çevresel veya multigenic faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Behçet hastalığı bulunan 24 ailede yapılan genetik analizde dominant veya resessif tek bir gen uygunluğu göstermemiştir Son zamanlarda yapılmış bir çalışmada 18 Türk ailenin iki kuşak incelemesinde Behçetli evlatlarda kendi ebeveynlerine göre ilk bulguların 10 yıl daha erken başladığının görülmesi genetik olarak hastalığın önceden belirlenebilme şansı olduğunu düşündürmektedir (37). Eğer konfirme edilirse bu sonuç trinükleotid bölünmesindeki insitabilitenin Behçet hastalığının genetik nedenini oluşturduğu söylenebilecektir ve tabii bu hastalığa karşı yatkınlığın sebebini de açıklayabilecektir (5).

Diğer birkaç romatizmal hastalıkta olduğu gibi HLA antijenleri ile yapılan popülasyon çalışmaları major histocompatibility complex içindeki bir gen veya genlerin Behçet hastalığının oluşmasında rol oynadığını düşündürmektedir HLA B51 + bireylerde Behçet hastalığı gelişimi için rölatif riskin Japonya'da 6.0, Türkiye'de 13.3 ve İsrail'de 18.2 olduğu hesaplanmıştır (5). HLA B51 + hastalar daha ciddi bir hastalık seyri

göstermektedirler. Daha detaylı çalışmalar göstermiştir ki HLA B*5101 subtipi riski arttırmaktadır. Son zamanlara kadar Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonunda HLA B51'in rölatif bir risk oluşturmadığı söyleniyordu ancak İrlanda gibi etnik olarak homojen bir popülasyonda yapılan bir çalışmada rölatif risk 6.3 olarak hesaplandı. Nispeten nadir görülen HLA Cw*1602 allelide son zamanlarda İspanyanın kuzeyinde bu hastalık açısından bir risk faktörü olarak dikkate değer bulunmuştur (5)

HLA B*5101 molekülünün kendisinin bu hastalığa yatkınlığa yol açıp açmadığı net değildir, belki de belirli mikrobiyal ajanların sunumunda rol almaktadır (belki de rolü yoktur), veya belki de gerçek sorumlu olan gen HLA B5101'in de içinde bulunduğu veya yakından ilişkili lokustadır. Bu son söylenen fikri destekleyen çalışmalar vardır, bazı HLA haplotiplerinin de Behçet hastalığı ile ilişkisi (ama nisbeten daha az kuvvetli) gösterilmiştir. Dahası, HLA B51 transgenic farelerde, her ne kadar bu farelerin nötrofilleri stimüle edildiğinde kontrol gurubuna göre daha fazla süperoksit oluşturmuşsa da, Behçet hastalığına benzer bir tablo oluşmamıştır. Major histocompatibility complex class I zinciri ile ilişkili gen MICA Behçet hastalığının kalıtsal geçişinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak Ortadoğu ve Japon popülasyonunda yapılan çalışmalar HLA B51'in MICA'ya göre bu açıdan daha önemli rol oynadığını göstermektedir (5).

Şüphesiz diğer başka genler ve çevresel faktörler Behçet hastalığının gelişmesinde rol oynamaktadır. Normal popülasyonun %10-20'sinde HLA B51 + olmasına rağmen sadece 1/10 000 hastalığın ortaya çıkması bu görüşü desteklemektedir. Benzer şekilde aynı aile içersinde HLA B51+ Behçetli olgular varken bu antijeni taşıyan diğer fertlerinde hastalık gelişmemektedir ama belki dikkat çekici olan bu fertlerde hastalık gelişmese bile oral aftlara yatkınlıklarının dikkat çekici olmasıdır (5)

Behçet hastalığında tromboembolik olayların görülme sıklığının fazla olması koagülasyon zincirinde rol oynayan proteinleri kodlayan genlere dikkati çekmektedir. Ortadoğu'dan gelen üç bağımsız çalışmada factor V Leiden mutasyonu ile Behçet hastalığında görülebilen trombozis arasındaki ilişki gösterilmiştir ancak Fransa'dan bunu doğrulamayan bir çalışma da gelmiştir (5)

3.11. Patogenez

Behçet hastalığı ile ilişkili en belirgin histopatolojik lezyon vaskülit ve perivasküler inflamatuvar infiltratlardır. Vaskülit hem arter hem venede her çapta damarı tutabilir. İnflamatuvar infiltratlar granülositik, mononükleer veya mikst formda olabilir (5).

Behçetli kadınların çocuklarındaki neonatal Behçet hastalığı ile ilgili raporlar dikkatleri humoral faktörlere çekmektedir (38). Serum immünglobülin düzeyleri, özellikle IgA, sıklıkla artmış bulunur. Serum IgD düzeyleri de, sık olmamakla birlikte, artar. Aktif santral sinir sistemi tutulumu olanlarda intratekal oligoklonal IgM ve IgA düzeyleri artmış bulunur. Aktif hastalığı olanların hemen hemen yarısında serumda immün kompleksler bulunur. ANA lar genellikle negatiftir. Küçük bir hasta grubunda endotelial hücrelere, kardiyolipin ve nötrofilik sitoplazmik antijenlere karşı antikolar bulunur ama bunların önemi aydınlatılamamıştır (5).

Ataklar sırasında nötrofil migrasyonu artar ancak ataklar arasında normal düzeyine düşer. Alevlenmeler sırasında spontan nötrofil süperoksit üretimi artar. FMLP-stimuluslu süperoksit üretimi HLA B51+ hastalarda Behçet hastalığı olmasa bile artar (5).

CD4+/CD8+ T lenfosit oranı Behçet hastalığında tersine dönebilir ve sıklıkla CD45RA+ supressör inducer serisi eksikliği gözlenir. $\gamma\delta$ + T lenfositler de artar ve bu hücreler inflamasyon sahasında toplanmaya meyillidir. Behçet hastalarından alınan lenfositler in vitro ortamda kendiliğinden TNF- α , IL-6 ve IL-8 sekrete ederler; periferik kan mononükleer hücreleri stimüle edildiğinde IFN- γ düzeylerinde artış olur (5).

Behçet hastalarında invitro proinflamatuvar sitokin üretimi immün cevabın Th1 yönünde olduğunu düşündürür. Bu hipotez hastalık aktivitesinin Th1-stimülatuvar sitokin IL-12 düzeyleri ile korele olmasıyla desteklenmiştir (39). Th1 sitokinler ile intrasellüler boyanan lenfositlerin sayısında artışla ve serum IL-12 düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon vardır (40). IL-1 β ve soluble IL-2 reseptör serum düzeyleri de Behçet hastalığında artar ancak hastalık aktivitesi ile korele değildir (5).

Dışsal antijenik stimuluslara karşı Behçet hastalığında görülen intermittent aşırı reaksiyon bu hastalığın periyodik natürü için immünolojik bir açıklama gereği yaratmaktadır. Dental

girişimler bazen Behçet ataklarının ortaya çıkmasına yol açabilir ve aynı şekilde belirli streptokokal antijenlerle yapılan cilt testi de aynı sonucu doğurabilmektedir. Antibiyotik tedavisinin Behçet hastalığının semptomlarını azalttığı iddia edilmiştir (41) Ancak bu hipotezi destekleyen çok fazla çalışma yoktur. Bakteriyal ısı şoku proteinleri özellikle $\gamma\delta$ + T alt grubundan lenfositleri stimüle eder. Dolayısıyla Behçet hastalığında bu tür ısı şoku proteinlerini tanıyan T hücrelerinde bir fazlalık var gibi görünmektedir. Bu peptidler Lewis ratlara uygulandığında üveit oluşabilmektedir (42). Tüm bu bulgular, genetik olarak uygun şahıslarda bakteriyal antijenlere karşı Behçetli hastaların aşırı cevap gösterdiğini düşündürmektedir

Daha öncede belirtildiği gibi koagülasyon peryodundaki anormallikler Behçet hastalığında ciddi sonuçlar yaratabilir Faktör V Leiden mutasyonun muhtemel etkisinden bahsedilmiştir. (43). Protein S ve protein C eksikliklerinin de Behçet hastalığında tromboza meyil oluşturduğundan bahsedilmiş ancak daha sonraki çalışmalarla desteklenmemiştir (44,45). "

Plazma lipoprotein Lp(a) ve plasminogen activator inhibitor-1 yükselmiş değerleri de tromboz için risk faktörleri olabilir(46).

3.12. Tedavi

Behçet hastalığının tedavisinde genelde uygulanan tedavi rejimleri Tablo 3'de özetlenmiştir Oral, genital ülserlerin ve anterior üveitin tedavisinde topikal ajanlar kullanılabilir Oral ülserlerin topikal tedavisinde kullanılan siklosporin plasebodan üstün bulunmamıştır. Nötrofil kemotaksisini önleyici etkisiyle kolşisin Behçet tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan biridir ve bir dizi mukokutanöz bulgu üzerine etkili bulunmuştur Her ne kadar olumlu etkisine yönelik kabul edilebilir veriler olmasa da amiloidozlu Behçet hastalarında kullanılmaktadır Dapsone ve levamisole de mukokutanöz lezyonlar üzerine etkili olabilir (5).

Klasik tedavilere cevap vermeyen ciddi oral veya genital ülserlerde thalidomide etkili olabilir ancak teratojenik ve nöropatik yan etki potansiyeli unutulmamalı ve dikkatlice moniterize edilmelidir. Son zamanlarda yapılan çift kör bir çalışmada 100 mg/gün

dozlarında kullanılan thalidomide oral, genital ve foliküler lezyonlar üzerine 300 mg/gün verilen doz kadar etkili bulunmuştur (47); tedaviden sonra ortaya çıkan lezyonlar devam etmemiştir, tedavinin ilk 8 haftasında beklenmedik şekilde eritema nodosum lezyonları ortaya çıkmıştır (5).

Daha öncede belirtildiği gibi, bazı çalışma sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi hastalığın mukokutanöz ve eklem belirtileri üzerine etkili bulunmuştur; aslında bu Behçet patogenezinde de önemli düşüncelere yol açabilecek bir iddiadır fakat hala araştırılması gereken bir konudur.

Topikal ajanlar ve/veya sistemik steroidler genellikle posterior üveitin yol açtığı körlükte etkisizdir. Azotiopirin, klorambusil, siklofosfamid gibi sitostatik ajanların ilavesiyle veya siklosporin gibi sitokin sentez inhibitörü eklenmesiyle prognoz değiştirilebilir ancak gene de ciddi üveitlerde tedavi başarısız kalmaktadır. Siklosporin dozu genellikle 5 mg/kg/gün üzerine çıkarılmamalıdır çünkü nefrotoksik bir ilaçtır. Eğer serum kreatin değerlerinde %30 üzerinde bir artışa yol açarsa doz azaltılmalıdır. Siklosporin Behçet hastalığında nörotoksik olabilir dolayısıyla nörolojik semptom veren hastalarda veya MRI ile tespit edilen subklinik nörolojik lezyonlu olanlarda kontrendikedir. Siklosporin dozunu düşürmek için kortikosteroid eklenebilir. Bazı hastalarda azotiopirin, siklosporin ve prednizon kombinasyonu bazı hastalarda oldukça etkili olabilir. Siklosporini kesince bazı hastalarda alevlenme görülebilir. Tacrolimus (FK506) bazı hastalarda etkili olabilir ancak renal hasara yol açabilir (5).

Son çalışmalar IFN- α tedavisinin Behçet hastalığının oküler ve kutanöz manifestasyonlarında etkili olabileceğini göstermektedir ancak potansiyel yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır (5).

Santral sinir sistemi tutulumu, arterit veya büyük venöz damar trombozlarında tedavi daha agresiftir, prednizon ile oral klorambusil veya siklofosfamid (oral veya IV bolus tarzında) genellikle kullanılır. Tek başına antikoagülan verilmesi rekürrent trombozların gelişiminde çoğu zaman etkisizdir çünkü alta yatan vaskülitin tedavi edilmesi gerekir. Pulmoner arteriyel anevrizmalarda antikoagülan tedaviden kaçınılmalıdır çünkü fatal hemoptizilere yol açabilir.

Tablo 3. Behçet Hastalığının Tedavisi

<i>Hastalık Bulguları</i>	<i>Tedavi</i>
Aftöz ülser	Topikal tetrasiklin solüsyonu (250 mg tetrasiklin/250 000 U nystatin 5 ml distile su içinde) Topikal steroidler (%0.1 triamcinolone acetonide) Kolşisin (1-2 mg/gün) Levamisole (150 mg haftada iki gün) Thalidomide (100-300 mg/gün)
Anterior üveitis, iritis	Topikal kortikosteroidli damlalar Topikal midriyatikler
Posterior üveitis, retinal vaskülit	Siklosporin A (5 mg/kg/gün) Azotiopirin (2.5 mg/kg/gün) Siklofosfamid (2.5 mg/kg/gün oral veya 1 gr/ay İV) Klorambusil (0.1/kg/gün) Tacrolimus (FK506) (0.15 mg/kg/gün) Prednizon (1 mg/kg/gün dozuna kadar, yukarıdaki ajanlardan biriyle) İnterferon-α (9 milyon U haftada 3 kez 3 ay boyunca, sonra 3 MU haftada 3 kez, IM veya SC; veya 5 MU/gün, IM veya SC)
Genital ülserler	Topikal steroidler Kolşisin (1-2 gr/gün) Azatiopirin (2.5 mg/kg/gün) Levamisol (Haftada 2 gün 150 mg) Dapsone (100 mg/gün) Thalidomide (100-300 mg/gün) İnterferon-α (9 milyon U haftada 3 kez 3 ay boyunca, sonra 3 MU Haftada 3 kez, IM veya SC; veya 5 MU/gün, IM veya SC)
Eritema nodozum(EN)	Kolşisin (1-2 gr/gün) Dapsone (100 mg/gün)
Artrit	NSAİ ilaçlar İntraartiküler steroidler Kolşisin (1-2 gr/gün) Sulfasalazin (3-4 gr/gün) İnterferon-α (9 milyon U haftada 3 kez 3 ay boyunca, sonra 3 MU Haftada 3 kez, IM veya SC; veya 5 MU/gün, IM veya SC)
Gastrointestinal ülserler	Sulfasalazin (3-4 gr/gün) Prednizon
Meningoensefalit	Klorambusil (0.1/kg/gün) Siklofosfamid (2.5 mg/kg/gün oral veya 1 gr/ay İV) Prednizon (1 mg/kg/gün dozuna kadar, yukarıdaki ajanlardan biriyle)
Büyük damar arteriti	Klorambusil (0.1/kg/gün) Siklofosfamid (2.5 mg/kg/gün oral veya 1 gr/ay İV) Azatiopirin (2.5 mg/kg/gün) Prednizon (1 mg/kg/gün dozuna kadar, yukarıdaki ajanlardan biriyle) Antikoagülanlar (heparin/kumadin)(eğer tromboz varsa), fakat pulmoner arterit varlığında antikoagülan tedaviden kaçın (fatal hemoptizi riski) Düşük doz aspirin veya dipridamol (300 mg/gün) trombozu önlemek amacıyla verilebilir)
Major ven trombozu	Prednizon (1 mg/kg/gün giderek azaltmak suretiyle) Antikoagülan (heparin/warfarin) Klorambusil/siklofosfamid, yukarıda belirtilen dozlarda

Aktif arteriti olan Behçet hastalarında vasküler cerrahi girişimlerden kaçınılmalıdır zira anevrizma ve tromboz gibi komplikasyonlar gelişebilir (5)

4. HASTALAR ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Behçet Hastalığı Tanı ve Tedavi Ünitesine başvurmuş ve Behçet Hastalığı tanısı konmuş toplam 90 hasta dosyası incelendi. Eksik verileri olan veya tanı konusunda problem olduğu düşünülen hastalara gerek telefon ile gerekse hastaneye çağrılarak bilgileri güncellendi. Kesin tanı konulabilen 83 hasta çalışma kapsamına alınarak ulaşılabilen tüm hastaların muayene ve tetkikleri tekrarlandı ve veriler ikinci kez konfirme edildi. Bu hastalarda görülen tüm semptomlar ayrı ayrı sorgulanarak Behçet hastalığı dışında bu semptomları oluşturabilecek diğer nedenler ekarte edildi. Uluslar arası Behçet hastalığı tanı kriterlerini karşılayan 83 hasta Dermatoloji, Göz ve gerektiğinde Nöroloji, Kalp Damar Cerrahisi ve İç Hastalıkları klinikleriyle konsülte edilerek semptomların Behçet hastalığına uygunluğu araştırıldı

“

Çalışma kapsamında oluşturulan formlara hastaların demografik özellikleri, mukokutanöz lezyonları, varsa kas-iskelet sistemi tutulumları, damar tutulumları, nörolojik bulguları, iç organ tutulumları, HLA-B51 ile ilişkisi, paterji reaksiyonu sonuçları kaydedildi. Artrit tutulumlarının detayları kapsamlı şekilde forma geçildi. Bu amaçla, eklem tutulumunun özelliği (artralji veya artrit, mono-oligo-poliartiküler) ve hastalık başlangıcından bu yana tutulan eklemler tek tek kaydedildi.

Ayrıca görülen ilk ve ikinci semptomlar ve ilk semptomun başlama yaşı, ilk defa kesin tanı konduğu yaş kaydedilerek inkomplet formlar hakkında bilgi edinilmeye çalışıldı. Nörolojik tutulumdan şüphelenilen hastalarda nöroloji uzmanının muayenesini takiben serebral MRI istendi. Rutin olarak tüm hastaların pelvis grafileri ve gerekirse diğer ağırlı eklemlerinin ve şikayeti olan hastalarda omurganın detaylı grafileri alındı. Böylece Behçet hastalığında şüpheli görülen sakroilet tutulumu gözden geçirildi.

Behçet hastalarımızdaki ailesel birikim dikkatlice sorgulanıp kaydedildi.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için SPSS 10.0 yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin cinsiyete göre anlamlılığı Chi-Square testi ile değerlendirildi.

5. SONUÇLAR

Olguların 46'sı kadın (%55.4), 37'si erkek (%44.6) di. Tüm hastaların yaş ortalaması 36.64 olup yaş ortalaması açısından kadın ve erkek grubunda istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 4)

Kronolojik olarak hastalarda görülen ilk bulgu %83.1 oranıyla oral aft, ikinci bulgu ise %51.8 genital ülserdi Papülopüstüler lezyonlar (PPL) ve eklem tutulumu sırasıyla %14.5 ve %12 hastada ilk semptom olarak kaydedildi (Tablo 5). Hastaların %16.8'inde eklem tutulumu ilk veya ikinci bulgudur.

Tablo 4. Behçetli Hastaların Cins ve Yaş Özellikleri

<i>Cinsiyet</i>	<i>Sayı (n) ve Yüzdesi</i>	<i>Yaş Ortalaması ± SD</i>
Kadın	46 (55.4)	34.45 ±10.32
Erkek	37(44.6)	38.83 ±9.36
TOPLAM	83(100)	36.64 ±9.84

Tablo 5. Behçet Hastalarında Birinci ve İkinci Olarak Ortaya Çıkan Bulgular

<i>Bulgu</i>	<i>Hasta Sayısı</i>		<i>Yüzde</i>	
	<i>İlk Bulgu</i>	<i>İkinci Bulgu</i>	<i>İlk Bulgu</i>	<i>İkinci Bulgu</i>
Oral aft	69	8	83.1	9.6
Genital ülserasyon	4	43	4.8	51.8
PPL	4	12	4.8	14.5
Eritema nodozum	2	8	2.4	9.6
Eklem tutulumu	4	10	4.8	12
Göz tutulumu	-	2	-	2.4
TOPLAM	83	83	100	100

Hastalık seyri boyunca hastaların karşılaştıkları semptomlar total olarak değerlendirildiğinde görülme yüzdeleri Tablo 6'da özetlenmiştir Buna göre hastaların tümünde oral aft görülmektedir ve yukarıda da belirtildiği gibi belirgin bir şekilde ilk semptomdur. Genital ülser (GU)%88, PPL %85.5, artralji %78.3 oranında oral afttan sonra en sık görülen semptomlardır

Tablo 6. Behçet Hastalarımızdaki Klinik Bulgular

<i>Klinik Bulgu</i>	Oral aft	GU	Artralji	Artrit	PPL	EN	Damar Tutulumu	Venöz Tutulum	Arteriyal Tutulum	Göz	Nörolojik
<i>Görülme Yüzdesi</i>	100	88	78.3	30.1	85.5	38.6	10.8	9.6	1.2	24.1	3.6

Eklem tutulumunun özelliklerine baktığımızda Behçet hastalarımız genellikle monoartrit tarzında bir tutulum sergilemektedirler (%38.5). Oligo- ve poliartiküler tarzda tutulum sergileyenler yüzdesi aynı oranda hesaplanmıştır (%30.8). Aynı hastada aynı anda birkaç eklem de tutulabileceği dikkate alındığında tutulan eklem sayısı üzerinden kümülatif olarak yapılan hesaplamada eklem yakını olan hastalarda en çok tutulan eklem diz eklemi (%95.2), ikinci sırada ayak bileğidir (%68.4). Toplam 83 hasta üzerinden tutulan eklemlere göre tutulum yüzdeleri Tablo 7’de özetlenmiştir (aynı hastada birden fazla eklem tutulabileceği dikkate alınmalıdır). Hastaların %18.1’inde simetrik eklem tutulum söz konusudur.

Tablo 7. Tüm Behçetli Hastalarımızda Lokalizasyona Göre Eklem Tutulum Oranları

<i>Tutulan Eklem</i>	Diz	Ayak bileği	Dirsek	El bileği	Kalça	Omuz	El parmak	Ayak parmak	Sakroiliak
<i>Yüzde(n:83)</i>	24.1	15.7	4.8	7.2	1.2	3.6	3.6	1.2	2.4

Tüm Behçetli hastalarımızın %80.7’sinde paterji testi pozitifdir. Hastaların %62.7’sinde HLA-B51 müspet bulunmuştur. Bu testleri pozitif bulunan hastalar arasında cinse göre dağılım yüzdeleri hesaplanmış ancak arada istatistiksel bir fark bulunamamıştır (Tablo 8)

Tablo 8. Paterji Testi ve HLA-B51 Pozitif Olan Hastaların Cinsine Göre Dağılım Yüzdeleri

<i>Cins</i>	<i>Paterji +</i>	<i>HLA-B51 +</i>
Kadın	%43.4 (n:36)	%31.4 (n:26)
Erkek	%37.3 (n:31)	%31.4 (n:26)
TOPLAM	%80.7 (n:67)	%62.8 (n:52)

6. TARTIŞMA

Behçet hastalığı multi sistemik tutulum gösteren vaskülitik bir hastalıktır. HLA B51 ile yakın ilişkisi olmasına rağmen ailesel birikim göstermemesi, Behçetli bir hastanın yakın akrabalarında da aynı hastalığa rastlanma olasılığının çok nadir olması genetik yatkınlık konusunda henüz bilinmeyen pek çok faktörün olduğunu düşündürmektedir. Etnik gruplar farklı olduğu halde tüm dünyada belli bölgelerde birikim göstermesi çevresel faktörlerin de bu hastalığın oluşumunda önemli rol oynadığını göstermektedir. Behçet hastalığı tipik alevlenme ve iyilik dönemleriyle kronik bir klinik gidiş sergilemektedir. Alevlenmeler yol açan faktörleri de çok iyi bilmemekteyiz. Bu konuda hemfikir olunan husus ekzojen stimuluslara karşı Behçet hastalarının aşırı bir patolojik reaksiyon göstermeleridir. Paterji testi bunun çok tipik bir örneğidir.

Hastalığın başlangıç ve seyirinde klinik ve laboratuvar olarak gözlenen olayların çokluğuna rağmen patogeneizde otoimmünitenin rolü konusunda kesin bir sonuç elde edilememiştir. Genetik yatkınlığı olan kimselerde çevresel bazı faktörlerin tetikleyici rolüyle Behçet hastalığı ortaya çıkabildiği düşünülmektedir. Çevresel faktörlerden bir bölümünün viral yada bakteriyal orjinli olabileceğine dair deliller olmakla birlikte kesin değildir. Son yıllarda streptokokların rolü üzerinde birkaç dikkat çekici çalışma sunulmuş olmakla birlikte büyük serilerle bunu doğrulayan çok merkezli çalışmalar yoktur. Ancak bu varsayım üzerinden gidilirse, belirtilen enfeksiyöz ajanların hepsinde ortak olan ve insanda da homolojik karşıtı olan ısı şok proteinleri (HSP) ile özellikle $\gamma\delta$ T lenfosit grubu stimüle olmakta ve sonuçta Th1 tipi inflamatuvar sitokinler salgınlmaktadır. Bunlardan özellikle IL-6 ve IL-8 endotel hücresi, nötrofil ve monositlerin aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar süreci başlatmaktadır. Diğer taraftan Th1 hücrelerince üretilen TNF- β ve makrofajlarca salınan TNF- α ve IL-1 postkapiller venül endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin upregülasyonuna yol açarak lezyon bölgesine PMNL ve MNHücrelerin girişini kolaylaştırıp olayı hızlandırmaktadır. HLA-B51 genetik yatkınlığı ile şekillenen nötrofil hiper aktivitesinin de oluşan inflamatuvar süreçte önemli rol oynadığı inkar edilemez.

Behçet hastalığı klinik bulguları gayet iyi bilinmekle birlikte seyri konusunda belirgin farklılıklar olması hatta aynı ülke içinde bile klinik ve immünogenetik farklılıklar göstermesi bilinen bir durumdur. Ülkemizde sıklığı konusunda elde edilen veriler spot iki çalışmaya dayandırılmaktadır. Antalya bölgesi Türkiye'nin hemen her tarafından göç alan ve farklı orijinde insanları barındıran bir bölgedir. Üniversitemiz Tıp Fakültesi bünyesinde birkaç yıldır hizmet vermekte olan Behçet Hastalığı Tanı ve Tedavi Ünitesinde bugüne kadar toplanan hastaların verilerini inceleyerek klinik

bulguların özelliği, demografik özelliklerle korelasyonunu, özellikle eklem tutulumunun niteliğini araştırmak amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

Çalışmamızda en dikkat çekici husus ilk semptomun ortaya çıkışı ile kesin tanı konulduğu yaş arasında geçen sürenin ortalama 5.5 yıl olmasıdır. Bu süre içersinde hastaların tanı kriterlerini tamamlayacak bulgularının henüz ortaya çıkmadığı düşünülürse hastalığın inkomplet fazı dikkat çekecek kadar uzundur. Hastaların %16.8'inde eklem tutulumunun ilk semptom olarak karşımıza çıktığı düşünülürse geç-orta yaşlarda gruplandırılmamış eklem tutulumu olanlarda Behçet hastalığı da daima dikkate alınmalıdır. Kesin tanı konmuş hastaların yarısından çoğunda eklem tutulumu vardır.

Hastalarımızda oral aftların genellikle ilk bulgu ve genital ülserasyonların da ikinci sık görülen başlangıç bulgusu olması klasik bilgilerle örtüşmektedir. Ancak Dilşen ve arkadaşlarının sundukları 496 hastalık serilerinde (48) belirtilen tutulum oranlarıyla büyük farklılıklar gösteren bulgular elde edilmiştir. Bu seride eklem tutulumu %46.9, göz tutulumu 47.4, SSS tutulumu 7.7, damar tutulumu flebit şeklinde 38 olarak hesaplanmıştır oysa bizim serimizde bu oranlar sırasıyla %78.3, 24.1, 3.6 ve 10.8 olarak bulunmuştur. Hastalığın başlangıç yaşı ortalaması bu iki seride de birbirine yakındır (23.3 ve 26.57).

Hastalarımızdaki damar tutulumu yüzdesi gerek Türkiye'den gerekse diğer ülkelerden gelen literatüre oranla belirgin şekilde azdır. Bunun sebebi Behçet hastalarının son 20-25 yıldır çok iyi tanınarak tedavisinin yapıldığı merkezlerin bulunması olabilir dolayısıyla bu hastaların henüz ciddi bulguları ortaya çıkmadan kontrol altına alındıkları söylenebilir. Bu açıdan sunulmuş olan veriler artık önceki dekatlara dayanmaktadır ve son yıllarda çalışmalar daha ziyade laboratuvar düzeyinde hastalığın etyopatogenezine yönelik olup klinik çalışmalar oldukça azdır. Belki de geniş hasta serilerinde semptomların görülme sıklığına yönelik çalışmalar günümüzde yapılırsa bu oranlar oldukça farklı çıkabilir. Aynı yorumları göz ve nörolojik tutulumlar için de yapmak mümkündür.

SSS veya Behete bağlanabilen belirgin nörolojik tutulum 3 hastamızda tespit edilmiştir. Bunlardan erkek olan birinde dural sinus oklüzyonu, biri erkek diğer kadını olan diğer iki hastamızda da belirgin karakter değişikliği tesbit edilmiştir. Epididimit hiçbir hastamızda tesbit edilemedi. Sadece bir hastamızda Budd-Chiari sendromu gelişmiş ve veriler içinde damarsal tutulum kapsamında değerlendirilmiştir.

7. SONUÇ

Behçet hastalığı nadir görülmekle birlikte ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafi bölgede nispeten sık görülmesi, inkomplet fazının bazen uzun sürmesi nedeniyle bir çok hastalıkla karışabilmesi nedeniyle önemini korumaktadır. Oluşturduğu hastalık modeli üzerinde moleküler düzeyde yapılan yoğun çalışmalar etyopatogenez açısından sonuç verdiği takdirde diğer bazı romatizmal hastalıkların aydınlatılmasında da örnek olabilir. Ancak bu öneminin ülkemizde gayet iyi bilinmesine karşın ülke çapında yapılmış epidemiyolojik çalışmalar yoktur. Dolayısıyla hastalık açısından sunulan veriler spot çalışmalara ve kişisel kayıtlara dayandırılmaktadır. Son yıllarda ihmal edilen klinik çalışmalar çok merkezli olarak yapılmalıdır.

“

8. KAYNAKLAR

1. Feigenbaum A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1956; 40:335-357.
2. Behçet H. Über rezidivierende aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien, *Dermatol Wochenschr* 1937; 105:1152-1157.
3. Doğanavşargil E, Keser G: Behçet Hastalığı. Klinik Romatoloji Ed. Gümüşdiş G ve Doğanavşargil E, Deniz Matbaası, İstanbul 1999
4. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-1080.
5. Kastner DL. Intermittent and periodic arthritic syndromes. In *Arthritis and Allied Conditions. A text book of rheumatology*, 14 th edition, volume 1, ed. Koopman WJ; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA 2001.

6. Yurdakul S, Günaüdin I, Tüzün Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15:820-822.
7. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:783-789
8. Krause I, Uziel Y, Guedj D, et al. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxf)* 1999; 38:457-462.
9. Kaklamani VG, VaiopoulosG, Kaklamanis PG, et al. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27:197-217.
10. O'Neill TW, Rigby AS, McHugh S, et al. Regional differences in clinical manifestations of Behçet's disease. In Godeau P, Wechsler B, eds *Behçet's disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's disease* Amsterdam: Elsevier, 1993: 145-151.
11. Serdaroğlu P, Yazıcı H, Özdemir C, et al. Neurologic involvement in Behçet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989; 46:265-269.
12. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa H. Close association of HLA Bw51 in Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455-8
13. Yazıcı H, Chamberlain A, Schreuder I, D'Amano J, Müftüoğlu A. HLA antigens in Behçet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis*. 1980;39:344-8
14. Bird Stewart JA. Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis* 1986;45:265-8.
15. Hamuryudan V, Yurdakal S, Hekim N, Özbakir F, Yazıcı H. Monozygotic twins concordant for Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1991; 34:1071-2.
16. Plotkin GR. Triple symptom complex (classic triad). In: Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy ID, eds. *Behçet's disease: a contemporary synopsis* Mount Kisco: Futura, 1988:143-178

17. Yazıcı H: Behçet Syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA (Eds). A textbook of Rheumatology, second edition. Mosby-Year Book Limited. 1998
18. Stratigos AJ, Lasgaris G, Stratigos JD. Behçet's disease. *Semin Neurol* 1992; 12:346-357.
19. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:968-976.
20. Chun SI, Su WPD, Lee S. Histopathologic study of cutaneous lesions in Behçet's syndrome. *J Dermatol* 1990; 17:333-341
21. Mat MC, Nazarbaghi M, Tüzün Y, et al. Wound healing in Behçet's Syndrome. *Int J Dermatol* 1998; 37: 120-123.
22. Serdaroğlu P, Yazıcı H, Özdemir C, et al. Neurologic involvement in Behçet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989; 46:265-269.
23. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroğlu P, et al. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet Syndrome. *Arch Neurol* 1996; 53:691-694
24. Serdaroğlu P. Behçet's disease and nervous system. *J Neurol* 1998; 245:197-205.
25. Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Taşcı B. Clinical patterns of neurologic involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999; 122:2171-2182.
26. Koç Y, Güllü I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19:402-410
27. Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all size. *J Rheumatol* 1992; 19:342-343.
28. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994; 33:48-51.
29. Benamour s, Zeroual B, Alaouri FZ. Joint manifestations in Behçet's disease. A review of 340 cases. *Rev Rheum Engl Ed* 1998; 65:299-307.
30. Huong DL, Wechsler B, Papo D, et al. Endomyocardial fibrosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:205-208.

31. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, et al. Amyloidosis in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1586-1589.
32. Imai H, Motegi M, Mizuki N, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome): a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1997; 314:330-332.
33. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and Europa. *Yonsei Med* 1997; 38:411-422.
34. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132:721-725.
35. Uziel Y, Brik R, Padeh S, et al. Juvenile Behçet's disease in Israel. The Pediatric Rheumatology Study Group of Israel. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:502-505.
36. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, et al. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999; 135:89-93.
37. Fresko I, Soy M, Hamuryudan V, et al. Genetic anticipation in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:45-48.
38. Fain o, Mathieu E, Lachassinne e, et al. Neonatal Behçet's disease. *Am J Med* 1995; 98:310-311.
39. Turan B, Gallati H, Erdi H, 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* 1997; 24:128-132.
40. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, et al. Th1 polarization of the immun response in Behçet's disease. A putative pathogenetic role of IL-12. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1967-1974.
41. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997; 38:444-454.

42. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, et al. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. Clin Exp Immunol 1994; 97:226-231.
43. Oner AF, Gurgey A, Gurler A, et al. Factor V Leiden mutation in patients with Behçet's disease. J Rheumatol 1998; 25:496-498.
44. Guerzmazi S, Hamza M, Dellagi K. Protein S deficiency and antibodies to protein S in patients with Behçet's disease. Thromb Res 1997; 86:197-204.
45. Lenk N, Ozet G, Alli N, et al. Protein C ve protein S in Behçet's disease as risk factor for thrombosis. Int J Dermatol 1998; 37:124-125.
46. Orem A, Deger O, Memis O, et al. Lp(a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombogenic events in patients with Behçet's disease. Ann Rheum Dis 1995; 54:726-729.
47. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. Ann Intern Med 1998; 128:443-450.
48. Dişlen N. Behçet hastalığında tanı, gidiş ve prognoz. Aktüel Tıp Dergisi. Behçet Hastalığı Sayısı 1997; 2(2):108-111.