

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEHÇET HASTALARININ KLİNİK DAĞILIMI
VE
SEMPTOMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Gözde GÜLTEKİN SARI

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2017

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALARININ KLİNİK DAĞILIMI
VE
SEMPTOMLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gözde GÜLTEKİN SARI

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Uğur BİLGE**

**ESKİŞEHİR
2017**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Gözde GÜLTEKİN SARI'ya ait “Behçet Hastalarının Klinik Dağılımı ve Semptomlarının Karşılaştırılması” adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:21/02/2017

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Uğur BİLGE

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Timuçin KAŞIFOĞLU

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Alis ÖZÇAKIR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’ nunTarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE

Rektör Yardımcısı

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgileriyle beni yetiőtiren, mesleki ahlakıyla örnek olan, her anlamda desteğini esirgemeyen, Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Sayın İlhami ÜNLÜOđLU'na; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, danışman hocam Doç. Dr. Sayın Uğur BİLGE'ye, tezimin her aşamasında ciddi anlamda destek olan Prof. Dr. Sayın Timuçin KAŞIFOğLU'na, istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Sayın Muzaffer BİLGİN'e teŐekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Sarı Gültekin, G. Behçet hastalarının klinik dağılımı ve semptomlarının karşılaştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Behçet hastalığı (BH) geniş bir klinik spektruma sahip, etyolojisi bilinmeyen multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Prevalansı en yüksek ülke Türkiye'dir. Çalışmamıza Ağustos 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında başvuran, Uluslararası Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre tanı almış 141 hasta(70 E %49,6 ;71 K %50,4) dahil edilmiştir. Ortalama tanı yaşı $33,03 \pm 10,55$ ($32,76 \pm 11,62$ yaş erkek ve $33,30 \pm 9,45$ yaş kadın) idi ve her iki cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların %15.6'sında aile öyküsü vardı. Hastalığın en sık başlangıç semptomu oral aftöz ülser(%70,9), genital ülser(%12,8) ve üveit(%7,1) idi. En sık klinik bulgu oral aftöz ülser(%100), genital ülser(67,4) ve papülopüstüler lezyonlardı(%67,4). Papülopüstüler lezyonlar(%57.7 K, %77.1 E), üveit(%16.9 K, %38.6 E) ve derin ven trombozu (DVT) (%12.7 K, %37.1 E) erkeklerde daha sık görüldü($p < 0,05$). Diğer klinik bulgularda cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu. EN olan hastaların %48'inde herpes labialis görülyordu, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki vardı($p = 0,018$). Göz tutulumu; gençlerde(ortalama yaş $39,64 \pm 9,74$), erkeklerde(%16.9 K-%38.6 E), ve sigara içenlerde(%19.8-%44,4) daha sık izlendi ve genellikle bilateral di(54%). Sigara içenlerde artrit daha sık izlendi(%48,9). Trombofilebiti olanlarda DVT sıklığı anlamlı derecede yüksekti($p = 0,002$). HLA-B51 bakılan 58 hastanın 31 tanesi pozitif ve bu grupta sık görülen bir klinik bulguya rastlanmadı. Paterji testi bakılan 119 hastanın %62,2'si pozitif ve bu grupta da sık görülen bir klinik bulguya rastlanmadı.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, klinik özellikler

ABSTRACT

Sarı Gültekin, G. Comparison of clinical characteristics and symptoms of Behcet's patients. Eskişehir Osmangazi University, Medicine Faculty, Department of Family Medicine, Speciality Thesis, Eskişehir, 2017. Behçet's disease (BD) is a multisystemic inflammatory disorder of unknown origin and with a wide spectrum of clinical presentations. The highest prevalence is seen in Turkey. 141 Behçet patients (70 M %49.6, 71 F %50.4) diagnosed according to the International Study Group criteria who applied to rheumatology department in August 2015-January 2016 were included in the study. The mean age of diagnosis was $33,03 \pm 10,55$ ($32,76 \pm 11,62$ years in male and $33,30 \pm 9,45$ years in females). There was no significant difference between both sexes. 15.6% of the patients had the family history. The most common initial presenting manifestation of the disease was oral aphthous ulcer which was seen in 70.9% of the patients, followed by genital ulcer (12.8%) and uveitis (%7.1). The leading clinical features were oral aphthous ulcers (100%), followed by genital ulcers (67.4%) and papulopustular lesions (%67.4). Papulopustular lesions (%57.7F, %77.1M), uveitis (%16.9F,%38.6M) and deep vein thrombosis (%12.7F, %37.1M) were more common in males ($p < 0,05$). There were no significant differences between both sexes in other clinical findings. HSV infection was found 48% of patients who have erythema nodosum (EN). There was a significant association between only HSV infection and EN ($p = 0.018$). Ocular involvement was more frequent in young (mean age $39,64 \pm 9,74$), male (F%16.9-M%38.6), and smokers(%19.8-%44,4) and it was usually bilateral (54%). Arthritis was more common in smokers (%48,9). The incidence of DVT in patients with thrombophlebitis was significantly higher ($p = 0.002$). HLA-B51 was positive in 31 of 58 patients (%53.4) and there were no frequent clinical signs in this group. 62.2% of the 119 patients who tested pathergy were evaluated as positive and there were no frequent clinical signs in this group.

Key Words: Behçet disease, clinical features.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanım	2
2.2.Epidemiyoloji	2
2.3.Etyoloji ve Patogenez	4
2.3.1.Genetik Faktörler	4
2.3.2.Virüsler	5
2.3.3.Bakteriyel Nedenler	5
2.3.4.Isı Şok Proteinleri (HSP)	6
2.3.5.İmmünolojik Bozukluklar	6
2.3.6.Vasküler Endotel Disfonksiyonu	7
2.4.Klinik	8
2.4.1.Mukakutanöz Belirtiler	9
2.4.2.Göz Tutulumu	11
2.4.3.Nöro-Behçet Sendromu	12
2.4.4.Eklem Tutulumu	13
2.4.5.Kardiyovasküler Tutulum	14
2.4.6.Gastrointestinal Tutulum	16
2.4.7.Genitoüriner Tutulum	17
2.4.8.Pulmoner Sistem Tutulumu	17
2.4.9.Çocukluk Çağında Behçet Hastalığı	17
2.4.10.Gebelikte Behçet Hastalığı	18
2.5.Histopatoloji	18

	Sayfa
2.6.Labaratuvar Bulguları	19
2.7.Seyir Prognoz	19
2.8.Tanı	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC	Aktif Protein C
BCS	Budd-Chiari Sendromu
BH	Behçet Hastalığı
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CRP	C Reaktif Protein
DVT	Derin Ven Trombozu
EN	Eritema Nodosum
GİS	Gastrointestinal Sistem
HLA-B51	Human Lökosit Antijen B51
HSP	Isı Şok Proteini
HSV	Herpes Simplex Virüs
IFN γ	İnterferon Gama
Ig	İmmünglobulin
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIC	MHC Clas I chain-related gen
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
TNF	Tümör Nekroze Edici Faktör
UVB	Ultraviole B
VCIS	Vena Kava İnférieur Sendromu
VCSS	Vena Kava Süperior Sendromu

TABLolar

	Sayfa
4.1. Sigara içenlerde klinik bulgu sıklığı	24
4.2. HLA-B51 cinsiyete göre dağılımı	25
4.3. HLA-B51 gen taşıyanlarda klinik bulgu sıklığı	26
4.4. Hastalığın başlangıç belirtileri cinsiyete göre dağılımı	27
4.5. Cinsiyete göre klinik belirti dağılımı	28
4.6. Mukokutanöz bulgu HSV enfeksiyon(herpes labialis) ilişkisi	29
4.7. Paterji testi sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı	30
4.8. Paterji pozitif hastalarda klinik bulgu sıklığı	32
4.9. Üveit-Sigara içme ilişkisi	32
4.10. Üveit-Nöro-Behçet ilişkisi	33
4.11. Paterji testi + olanlarda ve HLA-B51+ olanlarda üveit sıklığı	33
4.12. Nöro-Behçet cinsiyet dağılımı	33
4.13. DVT cinsiyet dağılımı	34
4.14. Damar tutulumu cinsiyet dağılımı	34
4.15. Yüzeysel tromboflebit cinsiyet dağılımı	35
4.16. Yüzeysel tromboflebit DVT ilişkisi	35
4.17. Artrit cinsiyet dağılımı	36
4.18. Artrit görülen eklemler	36
4.19. Papülopüstüler lezyon artrit ilişkisi	37

1.GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), ilk defa 1937 yılında, Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından bulunmuş; tekrarlayan oral ülserler, genital ülserler ve hipopiyonlu üveit olarak tanımlanmıştır. Etyolojisi kesin olarak bilinmeyen bu hastalık her boy, özellikle küçük boy arter ve venleri tutan, multisistemik bir vaskülitir(1). Günümüzde BH; oral ve/veya genital ülserler, cilt bulguları ve göz tutulumuyla seyreden, aynı zamanda pek çok sistemi tutabilen bir hastalıktır ve kronik, ataklarla seyreden sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır.

BH'nin özel bir laboratuvar bulgusu yoktur ve bu nedenle klinik bulgulara dayanılarak tanı konur. 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri oluşturulmuştur ve tanı da bu kriterlere göre konulur(2). Başka bir nedeni olmayan, herhangi bir klinik durumla açıklanamayan rekürren oral ülserlere ek olarak; genital ülser, göz lezyonları, deri lezyonları ve paterji test pozitifliği bulgularından en az ikisinin bulunması tanı koydurur. Tüm dünyada gözlenebilen bu hastalık özellikle Çin, Kore, İran, Tunus, diğer Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde sık görülmektedir(3). Türkiye, hastalığın en sık rastlandığı ülkedir(4).

Ülkemizde oldukça sık karşılaşılan BH ile ilgili yaptığımız bu çalışmada hastanemiz Romatoloji bölümünde takip edilen hastalardan rastgele seçilen bir örnek incelenmiştir. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları irdelenmiş, klinik özelliklerine göre gruplandırılarak göz tutulumu olan grup diğerleriyle karşılaştırılmıştır. Sigara içen hastalarda hastalık şiddeti, tekrarlayan aftöz ülser arasındaki ilişki sorgulanmıştır. Behçet hastalarındaki Herpes Simplex Virüs (HSV) enfeksiyonu sıklığı sorgulanmış; akneiform lezyon ve oligoartrit ilişkisi araştırılmıştır.

Bu çalışmayla hastalığın ilk bulgularını, klinik özelliklerini incelemek, aile hekimliği pratiğinde dikkat edilmesi gereken özelliklerin neler olduğunu belirlemek, elde edilen verileri literatürle karşılaştırmak amaçlanmıştır. Araştırma sonucunda Behçet hastalarının tüm dünyadaki ve ülkemizdeki epidemiyolojik verilerine katkıda bulunmak hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

BH, 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Uzun yıllar izlediği üç hastasında (21, 7 ve 3 yıl takip ettiği üç hastada); oral ve genital ülserler, ayrıca çeşitli göz bulgularının olduğunu saptamış ve yeni bir hastalıkla karşı karşıya olduğuna inanmıştır. Çalışmaları sonucunda hastalık Morbus Behçet olarak tıp literatürüne geçmiştir.

Etyolojisi kesin olarak bilinmeyen bu hastalığın başlıca bulguları; oral ve/veya genital ülserler, cilt lezyonları ve iltihabi göz bulguları olmakla birlikte, pek çok sistemi tutabilen kronik, ataklarla seyreden sistemik bir hastalık olma özelliği taşır. Altta yatan patoloji arter ve venleri kapsayan iltihabi yanıttır. Hastalığın klinik bulguları, şiddeti ve prognozu değişkenlik gösterir; bazı hastalarda sadece cilt tutulumuyla seyrederken, bazılarında ise hayati tehlike yaratan bir klinikle seyredebilir(5). Hastalık zamanla kendini sınırlasa bile, körlüğe kadar gidebilen posterior üveit, santral sinir sistemi tutulumu, perforasyona yol açabilen gastrointestinal sistem tutulumu önemli morbidite ve mortalite nedenleridir(6).

2.2.Epidemiyoloji

Tüm dünyada düşük prevalansla gözlenebilen bu hastalık, özellikle İran, Çin, Kore, Tunus, diğer Akdeniz ve Ortadoğu ülkelerinde sık görülmektedir(3).

Türkiye, en yüksek prevalansa sahip ülkedir (80-370/100000) (7-9). Japonya, Kore, Çin, İran, Suudi Arabistan gibi ülkelerin hastalık prevalansı 100.000'de 13.5-20 arasında iken, batıda daha düşük prevalans görüldüğü bildirilmiştir. İngiltere'nin hastalık prevalansı 100.000'de 0.64 iken, Amerika'da 100.000'de 0.12-0.33 olarak saptanmıştır. Almanya'daki Türk vatandaşlarda hastalık 100.000'de 21 sıklıkla görülürken, Alman kökenlilerde 100.000'de 0.42-0.55 olduğu bildirilmiştir(10).

Genel olarak değerlendirilecek olursa Türkiye içinde de coğrafi bölgelere göre prevalansın değişkenlik gösterdiği söylenebilir. Silivri'de Fener köyü ve civarında yapılan bir çalışmada hastalık 80/100.000 sıklıkta saptanmıştır. Ordu

Çamaş nahiyesinde 1988'de yapılan bir çalışmada 370/100.000 ve 2002'de Ankara'da yapılan bir çalışmada prevalansın 110/100.000 olduğu bildirilmiştir(11). İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nın İstanbul ve ilçelerinde yaptığı bir çalışmada ise hastalık prevalansının 42/10.000 olduğu bildirilmiştir(12). Son olarak bildirilen 2004'te Trakya Edirne kırsalında yapılan bir çalışmada 20/100.000 gibi bir oran bulunmuştur(8,9,11-13)

Coğrafi değişkenlik; hastalığın semptomlarında da görülmektedir. Örneğin Japonlarda inflamatuvar ülseratif barsak hastalığı sık görülmekte ve ciddi sorunlara yol açmaktayken, ülkemizde bu semptomu %1'den az rastlanır(1,3,14). "Paterji" reaksiyonunun (derinin hiperreaktivite cevabı) pozitifliği, Oratadoğu kökenli hastalarda yaklaşık %60 iken, Batı Avrupa ve ABD kökenli hastalarda bu oran %5 olarak bildirilmiştir(15-17).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 3. dekattır. Türkiye'de ortalama başlangıç yaşı 23,3 olarak bildirilmiş, diğer ülkelerde ise daha ileri yaşlarda başladığı bulunmuştur(18). Çin, Kore gibi Asya ülkelerinde bildirilen serilerde başlangıç yaşı 30'un üzerindeyken Türkiye ve Akdeniz kıyısı ülkelerde daha erken yaşlarda başlar(4). Genç ve ileri dekatlarda tanı nadir konulur. Tanıyı 16 yaşın altında alan olgular Juvenil Behçet olarak tanımlanır. Yaşı 10'un altında olgu oranı Japonya'dan bildirilen bir seride %0,4, Kore'den bildirilen bir seride %1,2 ve içinde Türk hastaların da yer aldığı bir Alman seride %6,9 olarak bulunmuştur(10). İleri yaşlarda da tanı konulabilmektedir. Yaş ilerledikçe hastalıkla ilgili mortalite oranının, mukakutanöz ve eklem bulgularının azaldığı bilinmektedir(1).

BH'nin birçok çalışmada her iki cinsi eşit olarak etkilediği ortaya konmuş olsa da bazı çalışmalarda erkek üstünlüğü saptanmıştır(19-22). Ülkemizde Ankara bölgesinde Türsen ve ark. tarafından 2003'te yapılan 2313 hastalık bir araştırmada erkek kadın oranı 1,03 olarak bulunmuştur(23). Değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda cinsiyet durumunda farklılıklar görülmüştür. Türkiye, İran ve Kuveyt'ten yapılan araştırmalarda erkek hasta üstünlüğü varken; Almanya, Kore ve ABD'de kadın hastalar fazlaca bulunmuştur(24-26). Japonya'da yapılan 3316 hastayı içeren bir çalışmada %45,6'sı kadın, %54,4'ü erkek olarak tespit edilmiştir(27). Azizlerli ve ark.'nın 2003'te yaptıkları bir çalışmada da yine erkekler daha fazla

saptanmıştır (%48,5 kadın, %51,5 erkek) (28).

Cinsiyet hastalığın kliniğini ve seyrini etkileyen bir faktördür. Örneğin Türkiye kaynaklı bir çalışmada eritema nodosum (EN) sıklığı kadınlarda daha fazladır(4). Bununla birlikte hastalığın mortalite ve morbidite oranı genç erkeklerde yüksek saptanmıştır(29). Hastalığın kadınlarda daha fazla olduğu Kore kaynaklı bir çalışmada erkeklerde daha ağır seyrettiği saptanmıştır(30). Buna karşın cinsiyetle hastalık şiddetinin ilişkisiz bulunduğu çalışmalar da mevcuttur(21).

BH'ye özgü klasik Mendelyan geçiş söz konusu olmamakla birlikte, birçoğunda aile öyküsü bulunmaktadır veya ailede tekrarlayan oral aft çıkma durumu saptanabilmektedir(7). Diğer ülkelerde aile öyküsü % 2-5 sıklıktaiken Orta Doğu'da bu oran %10-15 olarak bildirilmiştir(10).

2.3.Etyoloji ve Patogenez

Etyopatolojisi net olarak bilinmeyen BH; genetik faktörler, mikrobiyolojik etkenler, immünite regülasyonundaki bozulmalar, inflamatuvar mediatörler, ısı şok proteinleri, oksidatif stres ve çevresel etkenler sebebiyle oluşan bir hastalık olarak değerlendirilmektedir(31-33). Patogenezde genellikle hastalığın genetik yatkınlığı olan bireylerde bir enfeksiyonun tetiklediği yoğun inflamatuvar cevap sonucu oluştuğudur.

2.3.1.Genetik Faktörler

BH sıklıkla sporadik olarak görülmekle birlikte; bazı coğrafyalarda sık görülmesi, ailevi vakalar, yine Akdeniz ve Asya kökenlilerde sık görülmesi hastalığın patogenezinde genetik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

İlk kez 1982'de Ohno ve ark. tarafından tanımlanmış olan BH ve HLA-B51 (Human lökosit antijen B 51) ilişkisi, bunu izleyen yıllarda başka çalışmalarla da desteklenmiştir(34). Sağlıklı bireylerde yaklaşık olarak %20 oranında HLA-B51 lokusu bulunur. BH olan olgularda ise %50-80 oranında görülmektedir. HLA-B51 taşıyan kişilerde nötrofillerde aşırı fonksiyon izlenmiştir(35). HLA-B51 pozitif bireylerde negatiflere göre BH görülme riski Kore'de %15,4; Japonya'da %2,2-2,6;

Arap ülkeleri, İsrail ve Türkiye’de %2,0-18,2 ve Avrupa’da %0,3-4,5 olarak bildirilmiştir(36,37). HLA-B51’in hastalığın göz tutulumu ile ve şiddetli klinik formları ile sık birliktelik gösterdiği bildirilmiştir(38).

Son zamanlarda BH ile ilgili birçok gen polimorfizmi üzerinde çalışılmıştır. Bu genlerden HLA-B51’e yakın yerleşimli olan tümör nekroz edici faktör (TNF) ve MIC(“MHC (majör histocompatibility complex) class I chain-related gene”) gen polimorfizmleri üzerine daha yoğun çalışılmıştır(39). BH ile TNF promoter bölgesindeki alleller arasındaki ilişki hem Japon hem de Ortadoğu kökenli BH’de gösterilmiştir(40,41).

2.3.2. Virüsler

BH’de etyolojide virüsler ilk kez Hulusi Behçet tarafından öne sürülmüş, ancak sonraki çalışmalarda belli bir virüs tespit edilememiştir. Yapılan çalışmalarda birçok virüs araştırılmıştır ancak sadece HSV ile ilgili bir ilişki olabileceği ortaya çıkmıştır. Çalışmalarda BH olan olgularda serum anti-HSV1 antikoru kontrollerine göre yüksek saptanmış ve HSV-1 ile birlikte bulunan immün kompleksler olduğu tespit edilmiştir(31,42). Bugün için BH etyolojisinde HSV’nin T-hücre immün yanıtını etkileyerek rol oynadığı düşünülmektedir. Vaskülitik hastalıklarda hepatit A, B, ve C virüslerinin etyolojide rolleri olduğu bilinmesine rağmen BH’de gösterilememiştir(43).

2.3.3. Bakteriyel Nedenler

BH olan olgularda en temel klinik bulgunun oral ülserler olması, aftların dış tedavisi sonrası artması ve penisilin bazı klinik bulguları azaltması oral floranın patogenezi de rolü olabileceğini düşündürmüştür(44). BH’nin etyolojisinde streptokokların rolü üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. BH’da tükürükte *Streptococcus mutans*’ın ve bukkal mukozada *Streptococcus sanguis*’un kolonizasyonunun sağlıklı bireylere göre artmış olduğu tespit edilmiştir(45,46). Ayrıca BH olan olgularda diş çürüğü ve periodontal hastalıkların sağlıklı bireylerden fazla görüldüğü bildirilmiştir(47,48). Hasta lenfositlerinin streptokokal antijenlerle inokülasyonu sonucu interferon gamma, IL-1(interlökin 1), IL-6, IL-8 gibi PMNL

(polimorfonükleer lökosit) aktive edici faktörlerin salındığı ortaya konmuştur. Streptococcus faecalis ve Streptococcus salivarius da etyolojide suçlanmıştır (22,49-52). Son yıllarda bir grup hastada streptokokal antijenlerin intradermal enjeksiyonu ile hastalığın aktive olması ve bir deri reaksiyonunun gözlemlendiği ortaya konulmuştur(32). Benzer çalışmalar çok sayıda bakteri üzerinde yapılmış fakat viral ve bakteriyel ajanların direk hastalığa neden olduğu kanıtlanamamıştır.

2.3.4. Isı Şok Proteinleri(HSP)

HSP'ler; ökaryot hücrelerde enfeksiyon, sıcak, soğuk, UVB (ultraviyole B), hipoksi ve travma gibi stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. Bunlar, proteinlerin parçalanmasına neden olan durumlarda ortaya çıkan atıkların temizlenmesinde önemlidirler.

HSP'ler streptokok ve mikobakteriler gibi patogeneze etkisi olduğu düşünülen bazı mikroorganizmalar ile benzer antijenik epitoplara sahiptir. Mikobakterinin 65 KD ağırlıklı HSP'sinin insandaki karşılığı 60 KD ağırlıklı HSP'dir ve bunun Behçet hastalarında, EN ve mukakutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında yoğun şekilde eksprese olduğu ortaya çıkmıştır(53). Ayrıca mikobakterilerde bulunan HSP-65 ile insanlardaki analogu HSP-60'ın Behçet hastalarında lenfoproliferatif cevabı uyarabileceği bildirilmiştir(54). Deneysel olarak da ratlarda HSP'nin uyarılması ile üveit geliştiği gözlemlenmiştir(55,56).

HSP-60 dışında bazı ısı şok proteinlerinin de BH patogenezinde rol oynayabileceği tahmin edilmektedir. Alfa-beta kristalin omurgalılarda çizgili kas, böbrek, beyin, lens gibi bir takım dokularda var olan bir stres proteini olup, parankimal beyin tutulumu olan hastalarda serum ve BOS'ta (beyin omurilik sıvısı) bu maddeye karşı antikorlar saptanmıştır(57). Ayrıca anti-HSP70 antikorları da Behçet hastalarında yüksek saptanmıştır fakat patogenezle ilişkisi açıklanamamıştır(58).

2.3.5. İmmünolojik Bozukluklar

Paterji testi, BH immünoptogenezini özetlemektedir. Erken dönemde (ilk 4 saat) vaskülit olmaksızın iğnenin yol açtığı travmaya bağlı erken nötrofil birikimi

olurken, geç dönemde (48 saat) nötrofil oranı %5'in altına iner ve T lenfositleri ve monosit/makrofajlardan oluşan hücre infiltrasyonu gözlenir(59,60).

BH'nin tüm lezyonlarında fakat özellikle cilt lezyonlarında erken dönemde artmış bir nötrofil infiltrasyonu mevcuttur. Nötrofil çeperlerinde, endotel hücrelerine adezyonda önemi olan CD11a/CD18, endotel hücrelerinde ise ICAM1 fazla miktarda bulunmuştur. Hastaların serumunda aktif nötrofillerce salınan miyeloperoksidaz ve süperoksid gibi faktörler ve TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi nötrofillerin uyarılmasında etkili olan sitokinlerin arttığı tespit edilmiştir. Çalışmalar HLA-B51 varlığında nötrofillerden süperoksid salınımında artış olduğunu ortaya koymuştur. Farklı bir çalışmada Behçet hastalarında aktif lenfositlerin, nötrofilleri daha kuvvetli uyardığı, nötrofil kemotaksisinin daha yoğun olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular BH etyolojisinde nötrofillerin önemli olduğunu göstermiştir(61).

Behçet hastalarında hem kan hem de doku örneklerinde T hücrelerin aktif olduğu, bu hücrelerce salınan T helper 1 sitokinlerin fazla olduğu görülmektedir. Hastalığın aktif olduğu zamanlarda bakılan IL-2 ve İnterferon gama (IFN γ) gibi inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin arttığı gösterilmiştir(62). Ancak T hücre yanıtının özel uyarılar nedeniyle mi yoksa nonspesifik nedenlerle mi oluştuğu bilinmemektedir. Son zamanlarda doğal ve kazanılmış immün yanıtın patogeneizde birlikte rol oynadığı görüşü ön plana çıkmıştır(52).

Behçet hastalarında ayrıca poliklonal Ig(immünglobulin) düzeylerinde artış saptanmıştır(62).

Behçet hastalarının bir kısmında (%44-60) Ig G, Ig A ve IgM tipi immünkompleksler bulunmaktadır. Bu immünkompleksler heterojen yapıdadır ve bir antijene özgü değildir. Poliklonal B hücre aktivasyonu ile oluşan bu immünkomplekslerin nötrofil fonksiyonunda artışla doku hasarına yol açabileceği düşünülmüştür(62).

2.3.6. Vasküler Endotel Disfonksiyonu

Vasküler tutulum BH olgularında %40 oranında görülmektedir. Başlıca venöz sistem tutulur ve tromboza yatkınlık söz konusudur. Trombozun damar çeperine

yapışık oluşu sebebiyle pulmoner tromboemboli riski çok düşüktür. Behçet hastalarında trombozun neden olduğu henüz bilinmemektedir. Vasküler endotelin koruyucu bir özelliği bulunmaktadır. Prokoagülan, antikoagülan ve fibrinolitik özellikler taşıyan endotelin tromboza karşı koruyucu bir işlevi vardır. Endotelin fonksiyonundaki inflamasyon nedeniyle oluşan bozulmalar, tromboz etyolojisini açıklamaktadır(63).

Behçet hastalarında koagülasyon yolağı aktiftir. Bunu gösteren trombin-antitrombin III kompleks ve protrombin fragmanları düzeylerinin de yüksek saptanması, damar içi trombin üretiminin arttığını göstermektedir. Yapılan araştırmalarda protein C, protein S, antrombin-III eksiklikleri, Faktör V ve protrombin II mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi genetik ve edinilmiş koagülasyona yol açan durumların tromboza yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir(64).

Son günlerde yapılan araştırmalarda APC (aktif protein C) rezistansının en sık karşılaşılan tromboz sebebi olduğu saptanmıştır(65). Genetik trombofilinin en sık sebebi olan Faktör V Leiden mutasyonu, APC rezistansı olgularının %90'ından fazlasında saptanmıştır(66,67).

2.4.Klinik

BH; tanımlandıktan sonra çeşitli organ ve sistemlerin tutulduğu bir klinik çeşitlilik olduğu izlenmiştir. Hastalık; mukokutanöz ve göz tutulumuna ilaveten eklemler, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi gibi farklı sistemlerin de tutulabildiği bir sistemik vaskülit tablosu olduğu için çok geniş bir klinik spektrumla karşımıza çıkabilmektedir(68). Hastalığın ilk semptomları sıklıkla oral ülser (%47-86), genital ülserasyonlar (%0-18) ve cilt bulgularından özellikle EN benzeri lezyonlar (%0-19) olarak görülmektedir. Paterji reaksiyonu hastalığa özgü bir bulgudur ve coğrafik olarak toplumlarda değişen oranlarda pozitif saptanmaktadır(25).

2.4.1.Mukokutanöz Belirtiler

Rekürren Aftöz Ülserler

Tekrarlayan oral aftlar BH’de hastaların hemen tamamında görülürler ve hastalığın en sık başlangıç bulgusudur. Tüm hastalarda bulunmakla birlikte hiç oral aft olmadan hastalığın diğer semptomlarının saptandığı vakalar da bildirilmiştir(69). Ağız mukozasının nonkeratinize bölgelerinde (dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi) görülürler. Tonsil ve farenks yerleşimi, sert damak diş etlerinde az da olsa görülebilir. En sık semptomu ağrıdır ve beslenme sorunları yaratabilir. Aftlar, yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar şeklinde başlar ve 48 saat içinde ülserleşirler. Böylece oval-yuvarlak, çevresi ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili, zemini gri-sarı renkte aftlar oluşur. Genellikle 1-4 haftada iyileşir. Bölgeye olan travmalar yeni ülserlerin oluşmasına yol açabilir (Mukozal paterji reaksiyonu)(25,49). Minör, major ve herpetiform aftlar şeklinde görülürler. 1 cm’nin altında olan aftlar minör aftlardır ve en sık bunlara rastlanır. Genellikle 2 haftadan kısa sürede iz bırakmadan iyileşir. Major aftlar 1 cm’den büyük olup genellikle ağrılıdır ve geç iyileşip skar bırakabilmektedirler. Herpetiform aftlar ise çok sayıda 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birleşme eğilimi olan ülserlerdir. Genellikle iz bırakmadan geçer ve en nadir bu aftlar görülür(25).

Genel popülasyonun bir kısmında idiopatik rekürren aftöz stomatit görülür. BH ile rekürren aftöz stomatitin bir klinik spektrumun iki ucu olduğunu düşünenler bulunmaktadır.

Travma, aftlar için en önemli tetikleyicidir. Bunun yanında sigara ile rekürren aftöz stomatit arasında ters bir orantı olduğu saptanmıştır(70). Behçet sendromlu hastalarda da sigaranın bırakılması ile nükslerde artış olduğu gösterilmiştir(71).

Genital Ülserler

Behçet hastalarının %74-97’sinde genital ülserler görülmektedir ve morfolojik olarak oral ülserlere benzerler. Fakat oral aftlar kadar sık oluşmazlar, daha derindirler ve daha seyrek nüks ederler. Karakteristik olarak skar bırakarak iyileşirler. Genellikle zımba ile delinmiş gibi görünürler ve tabanı gri-beyaz renkli

fibrinle kaplıdır(72). Kadınlarda vulvada ve labium majuslarda yerleşir; serviks ve vajinaya da lokalize olabilecekleri akılda tutulmalıdır. Genellikle ağrılıdır ancak nadiren kadın hastalarda asemptomatik de olabilir. Erkeklerde sıklıkla skrotum ve nadiren peniste yerleşir; üretrada da görülebilir. Ayrıca erkek ve kadında perinede, perianal ve gluteal bölgede, genitokrural kıvrımlarda da görülebilirler(19). Genellikle asemptomatik papülopüstül şeklinde başlar ve hızla ülsere olurlar(25). Hastalarda sistemik ateşle beraber bölgesel lenfadenopatiye rastlanabilir(73).

Deri Bulguları

Hastalık başlangıcında veya seyrinde oluşabilen bu lezyonlar %80 sıklıkla görülmekte ve birkaç deri bulgusu kombinasyonu şeklinde de oluşabilmektedir. EN benzeri lezyonlar, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya akneiform lezyonlar ve paterji reaksiyonu tanı kriterleri arasındadır(2).

Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar : EN benzeri lezyonlar ortalama % 50 sıklıkla gözlenir ve kadınlarda daha sık olduğu tespit edilmiştir(23). Genellikle alt ekstremitelerde ve dizden aşağıda görülmekte nadiren kalçalar yüz ve boyunda da görülebilmektedir(71). Akut gelişen, ağrılı olan ve lokal ısı artışı görülen bu lezyonlar ülserleşmeden ve yerlerinde pigmentasyon bırakarak 10-14 gün içinde spontan olarak iyileşirler(25,74).

Yüzeyel Tromboflebit: Yüzey venlerinin obliteratif tromboflebitidir. Eritematöz, ağrılı, çizgisel yerleşimli subkutan nodüller olarak görülür ve bazen yer değiştirirler. Enjeksiyon yapılan bölgelerde veya kendi kendine oluşabilmektedir. Tromboze olan damar zamanla skleroze olabilir. Yüzeyel tromboflebitler sıklıkla erkeklerde görülür ve genellikle alt ekstremitelerde yerleşimlidir. Nadiren göğüs, karın ve üst ekstremitelerde de görülebilmektedir. Kliniği EN ile karıştırılabilir(18,25).

Papülopüstüler Lezyonlar: Tabanı eritemli folikülit veya akne benzeri lezyonlardır. Genellikle papül olarak başlayıp 24-48 saat içinde püstüle dönerler. Hastalığın tanı kriterleri içerisinde yer alan bu lezyonların steril olması önemli bir özelliğidir. %60-85 hastada gözlenmekte ve foliküler ya da nonfoliküler özellik göstermektedir. Foliküler tip; yüzde, saçlı deride, göğüs ve sırtta skapulalar arasında

görülür ve kliniği akne vulgarisle karışabilmektedir. Nonfoliküler tip papüler lezyonlar ise genelde alt ekstremitelerde steril papül ve püstül şeklindedir. Klinik olarak folikülit ya da akneden ayırmak güçtür. Histolojisi lökositoklastik vaskülit olarak tanımlanır(75).

Sweet Benzeri Lezyonlar: Özellikle yüz ve ekstremitelerde ağırlı, eritemli plak ve nodüller şeklinde görülmektedir. Bazı lezyonlarda püstül gelişebilir. Patolojik bulgular da Sweet sendromuna benzer. Ateş ve lökositoz eşlik edebilir(76,77).

Ekstragenital Ülserasyonlar: Hastalığın seyrinde nadiren görülebilen bu ülserler Behçet hastalığının spesifik bulgularından biri olarak kabul edilmektedir(78). Klinik olarak oral afta benzerler ve tekrarlayıcıdır. Genital ülsere benzer şekilde sikatris ile iyileşirler. İnguinal ve aksiler bölge, göğüs, boyun ve ayaklarda interdijital alan yerleşimlidirler(79).

Paterji Testi: Minör travma sonrası oluşan derinin nonspesifik hiperreaktivite yanıtıdır. Behçet sendromunun karakteristik bir bulgusudur. Deriye intradermal pikür (20 gauge steril bir iğne ile, ön kolun iki farklı noktasına 45 derecelik açıyla 5 mm derinlikte uygulanması) uygulanmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon alanında gelişen, endürasyon, eritemli papül veya püstülün oluşması şeklinde bir reaksiyondur. Endürasyon olmaksızın görülen eritem negatif olarak yorumlanır. Paterji testi pozitifliği hastalığın aktif dönemlerinde artmaktadır(80). Paterji reaksiyonu erkeklerde kadınlardan kuvvetli oluşur; fakat hastalık şiddeti ile paterji reaksiyon şiddeti korele değildir. Paterji pozitifliği Türk, Japon ve Akdeniz ülkelerinde Amerika ve İngiltere'ye oranla oldukça yüksektir(81).

2.4.2.Göz Tutulumu

BH'de göz tutulumu, sık görülmesi ve morbidite yüksekliği sebebiyle oldukça önemlidir. Körlüğe kadar gidebilen göz tutulumu Behçet hastalarında %40-70 oranında görülmektedir(82). Sıklığı Türkiye kaynaklı çalışmalarda %37-47(83,84) iken, İran ve Japonya'da yapılan çalışmalarda %70'e yakındır(85,86). Genç erişkinlerde ve erkeklerde daha fazla göz tutulumu olur ve prognozu daha

kötüdür(4,23). Bulgular, hastalığın ilk semptomlarından ortalama 2-3 yıl sonra görülmekle birlikte hastaların %20'sinde ilk bulgu olarak da karşımıza çıkabilmektedir(4,87). Paterji pozitifliği ve HLA-B51 birlikteliği göz tutulumu olanlarda daha yüksek saptanmıştır. Genellikle bilateral göz tutulumu olur fakat ilk etapta tek taraflı tutulum görülebilir(88,89). Hastalık aktivasyon ve remisyonlar şeklinde ilerler. Tedavi edilmez ise 2-4 hafta içinde kendi kendini sınırlar. Tekrarlayan ve sıklıkla çift taraflı olan ataklar meydana gelmektedir. Bu ataklar esnasında öncelikle bulanık ve az görme şikayetleri olur. Sonrasında göz ve periorbital bölgede oluşan ağrı, reaktif miyozis, fotofobi ve lakrimasyon bulgulara eşlik eder. Karşılaşılan sekonder komplikasyonlar; maküler ödem, katarakt, persistan posterior sineşi, periferal anterior sineşi, maküler dejenerasyon, sekonder glokom, iris deformitesi, vitreus ve retinal ayrılma, epiretinal membran, retinal yada optik sinir atrofisi, vitreoretinal hemoraji, iris ya da retinal yeni damarlanma, nadiren konjunktival ülser ve ekstra oküler kasta paralizisi olabilmektedir(33,90). BH'de kronik anterior üveitli olgularda, yüzen cisimler görülmesi ve fotofobiyle birlikte minimal ağrının eşlik ettiği kırmızı göz bulguları mevcuttur. Kadınlarda oküler BH seyri daha hafif olmaktadır fakat hipopiyonun (göz ön kamarasında pü olması) görülme sıklığı daha fazladır(91).

BH'nin en çok korkulan komplikasyonu retinada oluşan vaskülitlerdir. Vitritis ve perivaskülit en sık görülen ve süregelen özellik gösrerebilen arka segment bulgularıdır. Arka segment tutulumu olan hastaların görme keskinliğinde azalma ve yüzen cisimler görme şikayetleri vardır; ağrı görülmez(33).

2.4.3.Nöro-Behçet Sendromu

Prevalansı düşük olmasına rağmen hastalığın mortalite ve morbiditesini artırması açısından oldukça önemlidir. Ülkemizde sinir sistemi tutulumu %5,3-7,6 sıklıkla görülmektedir(84,92). Genellikle ilk beş yılda görülür ve mortalite riski %5-10 civarındadır. Erkeklerde daha sık izlenir.

Nöro-Behçet sendromunda, parankimal ve non-parankimal tutulum olabilir. Parankimal tutulum daha sık karşımıza çıkar(%82) ve kötü prognoz göstergesidir. Non-parankimal tutulum ise vakaların %18'inde görülür ve daha iyi bir seyir

gösterir. Büyük arterlerde tromboz, anevrizma, hemoraji gibi durumlarla karakterizedir ve vasküler BH olarak tanımlanabilir(93). Parankimal tutulumunda, başlıca beyin parankiminde inflamasyonun neden olduğu meningoensefalit tablosu görülmektedir. Beyin sapı tutulumu sık görülmektedir. Ayrıca bazal ganglionlar, diensefalik yapılar ve internal kapsülü etkileyebilir. Böylece piramidal veya motor bulgular, kognitif fonksiyonda bozulma, ataksi ve sfinkter kusurları oluşabilmektedir(94). Klinik alevlenmeler ve gerilemeler şeklinde oluşur. Ataklar arttıkça hastalık kötüleşir. Parankimal tutulum, BOS'ta protein ve hücre sayısında artış, spinal alanın etkilenmesi, ataksi ve dizartrin başlangıçta ön planda oluşu, bulguların progresif seyretmesi ve ikiden fazla atak olması kötü prognoz göstergeleridir(95).

Nöro-behçeti bulunan olguların %20'sinde dural sinüs trombozu nedeniyle intrakraniyal basınç artışı olabilir. Subakut başlayan, bulantı ve kusma, yatınca artan şiddetli baş ağrısı görülür(96).

BH'de baş ağrısı sık görülür ve bu nedenle nöroloji polikliniğine çok sık başvurulur. Olguların büyük çoğunluğunda özellikle migren ve gerilim tipi baş ağrısı vardır. Bu ağrılar BH ile ilişkilendirilmese bile Behçet alevlenmeleri primer baş ağrılarını tetikleyebilmektedir(97).

2.4.4.Eklem Tutulumu

Tanı kriterleri içerisinde yer almamasına rağmen, eklem tutulumu, oral ve genital ülserlerden sonra en fazla görülen semptomlardandır. Çeşitli kaynaklarda %40-70 sıklıkla değişen oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. Eklem tutulumu genellikle monoartiküler ya da oligoartiküler tiptedir(98,99). Erkeklerde daha fazla görülür. Türsen ve ark. %11,6 sıklıkla eklem tutulumu olduğunu bulmuş ve cinsiyetler arasında fark saptamamışlardır(23). Genellikle alt ekstremitelerde oligoartiküler tutulum olur ve simetriktir. En sık dizler, ayak bilekleri, el eklemleri ve dirsekler etkilenir. Artrit, tekrarlayıcıdır ve sekel bırakmadan iyileşir(100). Artrit görülen Behçet hastalarında papülopüstüler deri lezyonlarının daha sık olduğu bildirilmiştir(101). BH'nin eklem tutulumu olan olgularında spondiloartropati birlikteliği ve benzer klinik özellikler göstermesi yönünde bildirimler olmakla

birlikte bu grup arasında sınıflandırmak için yeterli kanıt mevcut değildir(98).

2.4.5.Kardiyovasküler Sistem Tutulumu

BEHÇET HASTALIĞININ VASKÜLER TUTULUMU

1. Alt ekstremitte ven trombozu
 - a.Derin ven(common/deep/superficial femoral veins, iliac veins, popliteal, and crural veins)
 - b.Süperfisyal ven(vena saphena magna, vena saphena parva)
2. Vena Kava inferior sendromu(VCIS)
 - a.İntrahepatik ven
 - b.Hepatik ve suprahepatik ven(hepatik venler ile)(Budd Chiari Sendromu)
3. Serebral ven sinüs trombozu
4. Pulmoner arter anevrizması/trombozu
5. İntrakardiyak tromboz(genellikle sağ)
6. Vena Kava süperior sendromu(VCSS)
7. Diğer arter tutulumları
 - a. Abdominal aort anevrizması
 - b. Karotid arter anevrizması
 - c. Alt ekstremitte arterleri anevrizma/trombozu
8. Diğer arter ve ven tutulumları
 - a. Üst ekstremitte
 - Brakiyal ven trombozu
 - Radyal arter anevrizma/oklüzyonu
 - b. Viseral
 - Mezenter, renal, splenik arter anevrizma/trombozu
 - İzole portal ven trombozu

BH, arter ve venleri tutan sistemik damar hastalığıdır. Damar tutulumu sık karşılaşılan ve hastalık seyrini etkileyen önemli bir bulgudur. Yüzeysel tromboflebit,

derin ven trombozu ve arter anevrizmaları duyarlılıklarının düşüklüğü nedeniyle Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerinde yer almamaktadır fakat özgülüğü oldukça yüksektir. Patolojik olarak; arteriyel tromboz ve anevrizma ile venöz tromboz ve anevrizma olmak üzere 4 tip tanımlanmıştır. Patogenez; endotel harabiyetine dayanır. Tutulum olan hastalarda Von Willebrand faktörü yüksek saptanmıştır; bu durum endotel harabiyeti bulunduğunu göstermektedir. Özellikle damarın media ve adventisya tabakasında nötrofil ve lenfositlerden zengin yoğun hücre infiltrasyonu, ilerleyen dönemlerde ise elastik liflerde azalma, intima ve adventisyada fibröz kalınlaşma ve vasa vazorumların tıkanma izlenir(102,103).

BH'de venöz tutulum daha sıktır ve her boy ven tutulabilmektedir. Hastalarda %20-40 sıklıkla genellikle de alt ekstremitelerde yüzeysel tromboflebit ve/veya derin ven trombozu görülmektedir. Tromboflebit genellikle tekrar eden ve gezici özelliktedir. Yüzeysel tromboflebit en sık görülen ven tutulum şeklidir. Yüzeysel tromboflebiti olan hastalar, büyük damarlarda tıkanma ve pulmoner arterde anevrizma bakımından tehlike altındadır(104). Venöz oklüzyon sıklıkla alt ekstremitte venlerinde ve daha sonra vena cava inferior ve superiorda görülmektedir. Klinik görünümü; tıkanan ven, subkutan sert nodüller veya kordonlar olarak ele gelebilir.

Arter tutulumu ise koroner arterlerden aortaya kadar her boy arterde görülebilmektedir. Arter tutulumu daha seyrek fakat daha ciddi sonuçları vardır. Genellikle tutulan damarlar, pulmoner arterler, aorta, femoral arterler, popliteal, subklavya ve karotis arterlerdir. Anevrizma ya da tromboz şeklinde tutulum olur. Anevrizma oluşumu daha sık karşımıza çıkmaktadır. Rüptür riski ve operasyon sonrası nüksetmesi sebebiyle daha tehlikelidir(102).

BH'deki kalp tutulumu miyokard infarktüs, perikardit, endokardit, aort ve mitral yetmezlikle sonuçlanabilen kapak anomalileri şeklinde olabilmektedir. BH vaskülitisi sonucu ventriküllerin endomiyokardiyal fibrozisi oluşur ve ventrikül içi tromboz da eşlik edebilir(49,102,105).

Pulmoner vasküler tutulum BH'nin tipik özelliklerindedir. BH'nin hayatı tehdit edici majör komplikasyonlarından. Erkeklerde daha fazla görülür(106).

BH'de pulmoner tutulum olması; pulmoner arter anevrizması, pulmoner arter ve ven trombozu ve pulmoner infarkt gibi sonuçlar doğurabilmektedir. Anevrizmalar trombozlardan daha sık görülmektedirler(107). BH'de pulmoner arter anevrizmalarına sıklıkla DVT(derin ven trombozu) eşlik etmektedir fakat pulmoner emboli, tromboz damar duvarına oldukça sıkı tutunmuş olduğu için nadir izlenmektedir(108). Pulmoner arter anevrizmasına eşlik edebilen atelettazi, volüm kaybı, kama şeklinde veya lineer gölgeler, iyi tanımlanamayan nodüler veya retiküler opasiteler olabilir. Ayrıca eozinofilik pnömoni, tekrarlayan pnömoniler, bronşit, amfizem de bildirilmiştir(107).

2.4.6.Gastrointestinal Sistem Tutulumu

BH'de gastrointestinal tutulum sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. İngiltere ve Uzak Doğu'da %32–60 arasında değişirken, Türkiye ve Orta Doğu ülkelerinde %3–5 civarında saptanmıştır(109). Oral mukozadan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemde ülserler görülebilmektedir. Oral lezyonlar hariç en sık gastroistestinal sistem (GİS) tutulum yeri ileoçekal bölgedir(110,111). Klinik olarak, karın ağrısı, şişkinlik, yutma güçlüğü-ağrılı yutma, diyare, bulantı, kusma, kabızlık, melena görülebilir(109).

BH'de özefagus lezyonları nadir görülmektedir. Özefagusun orta kısmı en sık tutulan kısmıdır. Ülserler küçük veya büyük, derin veya yüzeysel, tek veya multipl olabilir ve striktür, perforasyon, kanama, fistülizasyon gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir(112). Gastrointestinal mukozada en az tutulan bölge ise midedir(109,110). Küçük damarların tutulumuna bağlı mukozal ülserasyon ve büyük damar tutulumuna bağlı iskemi/infarkt şeklinde görülebilmektedir. Asya ülkelerinde ileoçekal bölge tutulumu, Batı ülkelerinde ise kolon tutulumu daha sık görülmektedir(111). Yüzeysel ülserler genellikle kendiliğinden iyileşirken; derin ülserler bağırsak duvarına penetre olarak perforasyon gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilirler. Karaciğer tutulumu ise en sık Budd-Chiari sendromu (BCS) şeklindedir ve %3,2 sıklıkla görülmektedir(110,113).

2.4.7. Genitoüriner Sistem Tutulumu

Renal Tutulum: BH'de böbreğin hedef organlardan biri olduğu gösterilmiştir. Değişen sıklıkta (%0-55) görüldüğüne dair veriler mevcuttur(114). Böbrek glomerulonefrit, amiloidoz, renovasküler tutulum, interstisyel nefrit ve ilaç yan etkileri olmak üzere 5 değişik şekilde BH'den etkilenebilmektedir. Renal yetmezliği Behçet hastalarında çok nadir görülür. Akpolat ve ark., 2002 yılında renal Behçet hastaları toplu analizi yazısında amiloidozun prognozu etkileyen önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. Erkek cinsiyetin daha riskli olduğunu ve renal tutulumun tahminlerden fazla bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir(114). BH'de normal böbrek fonksiyonları görülmesine rağmen beraberinde proteinüri ve mikroskopik hematüri görüldüğü de tespit edilmiştir(19). Altıparmak ve ark. 674 Behçet hastasını incelemiş; %10,8 hastada hematüri veya proteinüri olduğunu bulmuşlardır(115.).

Epididimit: Ender görülen bulgulardan birisi de epididimittir. %4-8 sıklıkla görülebilmektedir. Ağrı, ödem gibi klinik bulguları vardır ve bu bulgular 1-2 hafta sürebilir. BH'nin alt genital sistemi etkileyen diğer bulguları; orşit, penil ven trombozu, idrar retansiyonu, tekrarlayan ya da geçici olan üretrittir. Mesane tutulumları ülser veya nekroz şeklinde ya da hematüri şeklinde görülebilmektedir. Hidrosel, varikosel, prostat büyümesi, sistit, mesane rüptürü, rektovezikal ve rektovajinal fistül gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir(116,117).

2.4.8. Pulmoner Sistem Tutulumu

Pulmoner sistem tutulumunun büyük ve küçük damarları etkileyen vaskülitte olduğu düşünülmektedir. Trakea ve bronşlarda ülserler, pulmoner arter anevrizması, plörezi, emboli, parankim değişiklikleri ve fibrozis BH'de nadiren de olsa görülebilen durumlardır(50,52,105).

2.4.9. Çocukluk Çağında Behçet Hastalığı

BH çocuklarda %1-2 oranında görülmektedir. Bu oran hastalığın sık görüldüğü ülkelerde %5,4-7,6 gibi değişen oranlarda olabilmektedir(118,119). Cinsiyetler arasında görülme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık

saptanmamıştır(120,121). Jüvenil Behçet Hastası; 16 yaş öncesi tanı alan, kriterleri tamamlayan hastalar olarak tanımlanır. Çocukluk çağı BH başlangıç yaşı ortalama 7 yaştır fakat tanı kriterlerinin tamamlanması daha uzun yıllar alabilir(118,120,121). Juvenil Behçet hastalığında aile öyküsünün yüksek olduğu bildirilmiştir(122).

Çoğu hastada ilk bulgu genellikle oral ülserasyonlardır. Daha sonra sıklıkla genital ülserasyonlar ortaya çıkar(119). Hastalığın göz tutulumu çocuklarda %30-61 arasında bildirilmiştir ve erkek çocuklarda daha sıktır(90,123).

2.4.10.Gebelikte Behçet Hastalığı

Gebelik döneminin BH'nin aktivitesi üzerine etkisi yoktur. Düşük veya diğer gebelik komplikasyonlarının sıklığı artmamıştır(124). Yakın takip ve monitörizasyon önerilmekle birlikte, çalışmalarda Behçetli annelerin bebeklerinde kontrollere göre doğum koplikasyonu gelişmemiş ve konjenital anomali açısından risk görülmemiştir(118,125,126). Gebeliğinde sık ve şiddetli atak geçiren bir annenin bebeğinde intrauterin gelişme geriliği saptanmıştır(127).

2.5.Histopatoloji

BH'nin karakteristik histopatolojik özelliği vaskülit ve trombozdur(128). Her çapta arter ve venin tutulabildiği bir vaskülit olan bu hastalığın histolojisinde, damarda fibrinoid nekroz ve nekrotizan bir vaskülit görülebildiği gibi, belirgin bir interstisyel infiltratın eşlik ettiği perivasküler inflamasyon da görülebilir. Erken dönemde alınan biopsilerde lökositoklastik vaskülit (nötrofillerde karyoreksis, eritrosit ekstravazasyonu, postkapiller venüllerde fibrinoid nekroz) ya da nötrofilik vasküler reaksiyon(fibrinoid nekrozun eşlik etmediği bir nötrofilik infiltrasyon, nükleer “dust” ve eritrosit ekstravazasyonu) bulunur. İlerleyen dönemde alınan biopsilerde ise belirgin lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon saptanır(25,129-131).

Vasküler endotel, asıl tutulan bölgedir ve lezyonların oluşmasında önemlidir. Cilt bulgularının histopatolojisinde nötrofilik vasküler reaksiyonun daha baskın olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle folliküler lezyonların tanı kriterleri arasında olmaması gerektiği savunulmaktadır(33,75,132).

Paterji reaksiyonunun erken döneminde polimorflar, geç döneminde lenfositler hakimdir. Mast hücre sayısında da artış saptanmıştır. Erken lezyonlarda kompleks-Arthus benzeri reaksiyon, geç lezyonlarda ise geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu söz konusudur. BH'de histolojik bulguların klinik bulgu yoksa tanısal değeri yoktur(27,75,132,133).

2.6.Laboratuvar Bulguları

Spesifik bir laboratuvar tetkiki mevcut değildir. Bu nedenle tanısı klinik bulgulara dayanarak konmaktadır. Hafif derece kronik hastalık anemisi, aktif dönemlerde sedimantasyon ve CRP(C-reaktif protein) yüksekliği görülebilir. Bu bulgular hastalık aktivitesiyle doğrudan korele değildir. BH'ye özgü bir otoantikor yoktur. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir(75).

Karaciğer fonksiyon testleri normaldir. Karaciğer enzimlerinde yükseklik varsa ilaç toksisitesi düşünülmelidir. Ayrıca BCS gibi vasküler trombozlar da akılda tutulmalıdır(111).

HLA-B51 in Akdeniz bölgesi ve Uzakdoğu gibi hastalık popülasyonunun yüksek olduğu bölgelerde BH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Türk Behçet olgularında HLA-B51 sıklığı %62.8-77 iken sağlıklı kişilerde bu oran %24.6-30 olarak bildirilmiştir(134). Tanıda kullanılsa da, tanı konulamamış olgularda(örneğin seronegatif artrit, oral ülser, ön üveiti olan genç erkek gibi) ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak amacıyla kullanılabilir.

2.7.Seyir ve Prognoz

BH, aktivasyonlar ve remisyonlarla seyrederek ataklar ya da remisyonları önceden tahmin etmek mümkün değildir. Sıklıkla mukokutanöz lezyonlar hastalığın ilk semptomlarıdır. Sinir sistemi ve göz tutulumu genelde hastalığın başlangıcından çok sonra oluşmaktadır. BH her türlü organ tutulumu ve mortalite açısından erkek cinsiyette daha ağır seyretmektedir. Göz tutulumu en önemli morbidite sebebidir ve hasarı hastalığın ilk yıllarında verir. Ciddi ve rekürren oral ve genital ülserler yaşam kalitesini oldukça etkilemektedir. Damar tutulumu ciddi mortalite sebebidir. Hastalığın mortalitesi düşüktür ve genelde sebep pulmoner tutulum, intrakraniyal

hemorajiler, bağırsak perforasyonu veya amiloidozdur(19,75).

2.8.Tanı

BH tanısı spesifik bir laboratuvar bulgusunun ve histolojik bulgusunun olmaması sebebiyle kliniğe dayanarak konur. Değişik zamanlarda çeşitli tanı kriterleri kullanılmıştır. Günümüzde 1990 yılında hazırlanan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanı kriterleri kullanılır(2).

Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990):

Tekrarlayan oral ülser:

Hasta veya doktorun belirlediği yılda en az üç defa tekrarlayan minör, majör veya herpetiform ülserler.

Tekrarlayan genital ülser:

Doktor tarafından belirlenen veya hastanın güvenilir bir şekilde bildirdiği genital aftöz ülserler veya skarlar.

Göz lezyonları

- Anterior üveit
- Posterior üveit
- Slit lamp muayenesinde vitreusta hücreler
- Oftalmolog tarafından belirlenen retinal vaskülit

Deri lezyonları

- Doktor tarafından belirlenen veya hasta tarafından güvenilir bir şekilde ifade edilen eritema nodozum benzeri lezyonlar,
- Psödofolikülit

- Papülopüstüler lezyonlar
- Postadölesan çağda kortikosteroid kullanmayan hastalarda doktor tarafından belirlenen akneiform lezyonlar

Paterji testi pozitifliği

Tekrar eden oral ülserin yanında bu kriterlerden en az ikisinin daha bulunması durumunda Behçet tanısı konulur(2).

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız kesitsel tipte bir çalışma olup, ESOGÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Kliniğine Ağustos 2015-Ocak 2016 tarihlerinde başvuru yapan takipli ya da yeni tanı almış Behçet hastaları dahil edilmiştir.

Çalışmaya başlamadan evvel Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik kurul onayı alındı. Alınan onay tarihi ve sayısı: 18/08/2015-01.

Hastaların tümüne Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet tanısı konmuştu.

Hastalara, cinsiyet, yaş, tanı yaşı , ilk şikayetlerinin ne olduğu , ne zaman başladığı, oral aft varlığı , genital ülserinin olup olmadığı, cilt bulguları, varsa sıklığı, herhangi bir eklemde artrit öyküsü, göz bulguları, ailede BH olup olmadığı, ailede oral aft sıklığı, sigara içip içmediği, oral herpes virüs enfeksiyon(herpes labialis) sıklığı sorgulanmıştır. Dosyalarından paterji testleri, HLA-B51, VCSS, VCIS, BCS, serebral parankim hasarı, pulmoner anevrizma öyküsü, serebral sinüs trombozu öyküleri incelenmiştir. Veriler cinsiyete göre sınıflandırılmıştır.

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi, grup sayısı üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare, Yate's Ki-Kare ve Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 141 hastanın 70'i erkek (%49,6) 71'i kadındı (%50,4). Hastaların yaş dağılımı 17 ile 97 arasında olup ortalama yaş $43,48 \pm 11,07$ olarak saptandı. Erkeklerin yaş ortalaması $42,56 \pm 11,75$; kadınların yaş ortalaması $44,38 \pm 10,37$ idi. Her iki cinsin yaş dağılımları arasında anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,116$). Hastaların medeni durumları ve eğitim durumları sorgulandı. 125 hasta evli (%88,7), 16 hasta bekarı (%11,3). Hastaların %50,4'ü ilkokul, %14,2'si ortaokul, %22,7'si lise, %12,1'i üniversite mezunu iken, % 0,7'si okur yazar olmadığını belirtti.

Hastaların %36,2'sinin ek hastalığı mevcuttu. Hastaların sigara içme durumları sorgulandığında; %31,9'u sigara içtiğini; %68,1'si içmediğini belirtti. Sigara içen grupta sık görülen klinik bulgu olup olmadığı araştırıldı (Tablo 4.1). Sigara kullananların %73,3'ünde genital ülser görülürken, içmeyenlerin %64,6'sında görüldü ($p=0,401$). Sigara içenlerin %55,6'sında EN görülürken, içmeyenlerin %43,8'inde görülüyordu ($p=0,259$). Sigara içenlerin %68,9'unda papülopüstüler lezyon görülürken, içmeyenlerin %66,7'sinde görülüyordu ($p=0,944$). Sigara içenlerin %42,2'sinde yüzeysel trombofilebit görülürken, içmeyenlerin %50'sinde görülüyordu ($p=0,496$). Sigara içenlerin %44,4'ünde üveit görülürken, içmeyenlerin %19,8'inde görülüyordu (**$p=0,004$**). Sigara içenlerin %48,9'unda artrit görülürken, içmeyenlerin %29,2'sinde görülüyordu (**$p=0,036$**). Sigara içenlerin %31,1'inde DVT görülürken, içmeyenlerin %21,9'unda görülüyordu ($p=0,330$). Sigara içenlerin %15,6'sında nörolojik tutulum mevcutken, içmeyenlerin %13,5'inde görülüyordu ($p=0,952$). Diğer nadir görülen klinik bulgulara bakıldığında GİS tutulumu olan 5 hastanın 1 tanesi, VCIS olan 4 hastanın 2 tanesi, VCSS olan 2 hastanın 1 tanesi sigara kullanıyordu. **Sigara içen grupta içmeyenlere göre artrit ve üveit sıklığında anlamlı derecede artış saptandı.** Sigara içen ve içmeyen grupta diğer klinik bulguların sıklığı açısından önemli bir fark saptanmadı.

Hastaların aile öyküsü sorgulandı; %15,6'sının ailesinde BH mevcuttu ve öyküsü pozitif olanların %54,5'i 1. derece akrabasında; %45,5'i de 2. derece akrabasında BH olduğunu belirtti. 1. derece akrabalarında tekrarlayan oral aft çıkıp çıkmadığı sorgulandı. %41,1'i yakınlarında tekrarlayan oral aft çıktığını belirtti.

Tablo4.1.Sigara içenlerde klinik bulgu sıklığı.

		Sigara		
		kullanmıyor	kullanıyor	
Genital Ülser	Yok	34 (%35,4)	12 (%26,7)	p=0,401
	Var	62 (%64,6)	33 (%73,3)	
EN	Yok	54 (%56,3)	20 (%44,4)	p=0,259
	Var	42 (%43,8)	25 (%55,6)	
Papülopüstüler Lezyon	Yok	32 (%33,3)	14 (%31,1)	p=0,944
	Var	64 (%66,7)	31 (%68,9)	
Yüzeysel Tromboflebit	Yok	48 (%50)	26 (%57,8)	p=0,496
	Var	48 (%50)	19 (%42,2)	
Üveit	Yok	77 (%80,2)	25 (%55,6)	p=0,004
	Var	19 (%19,8)	20 (%44,4)	
Artrit	Yok	68 (%70,8)	23 (%51,1)	p=0,036
	Var	28 (%29,2)	22 (%48,9)	
DVT	Yok	75 (%78,1)	31 (%68,9)	p=0,330
	Var	21 (%21,9)	14 (%31,1)	
Nörolojik Tutulum	Yok	83 (%86,5)	38 (%84,4)	p=0,952
	Var	13 (%13,5)	7 (%15,6)	

Hastaların HLA-B51 pozitifliği sorgulandı. 58 hastanın sonucuna ulaşıldı. Sonucu bulunan hastaların %53'ünde HLA-B51 pozitifliği. HLA-B51 pozitif olan hastaların %48'i kadın %52'si erkekti. Cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu($p=0,778$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2.HLA-B51 cinsiyete göre dağılımı.

HLA B51	CİNSİYET		TOTAL
	KADIN	ERKEK	
POZİTİF	15 (%48)	16 (%52)	31 (%53)
NEGATİF	15 (%56)	12 (%44)	27 (%47)
TOTAL	30 (%52)	28 (%48)	58 (%100)

$p= 0,778$

HLA-B51 pozitif olan hasta grubunda yoğun olan klinik bulgu olup olmadığı araştırıldı (Tablo 4.3). HLA-B51 pozitif olan grubun %67,7'sinde genital ülser görülürken, negatif grubun %70,4'ünde görülmekteydi ($p=1,00$). HLA-B51 pozitif grubun %45,2'sinde EN görülürken, negatif grubun %55,6'sında EN görülüyordu ($p=0,599$). HLA-B51 pozitif grubun %71'inde papülopüstüler lezyonlar görülürken, negatif grubun %74,1'inde görülüyordu ($p=1,00$). HLA-B51 pozitif grubun %48,4'ünde yüzeysel tromboflebit görülürken, negatif grubun %55,6'sında görülüyordu ($p=0,778$). HLA-B51 pozitif grubun %29'unda üveit görülürken, negatif grubun %18,5'inde görülüyordu ($p=0,531$). HLA-B51 pozitif grubun %32,3'ünde artrit görülürken, negatif grubun %40,7'sinde görülüyordu ($p=0,692$). HLA-B51 pozitif grubun %32,3'ünde DVT öyküsü mevcutken, negatif grubun %25,9'unda görülüyordu ($p=0,811$). HLA-B51 pozitif grubun %6,5'inde nörolojik tutulum olurken, negatif grubun %22,2'sinde görülüyordu ($p=0,128$). Diğer nadir görülen bulgulara bakarsak VCIS, VCSS olan birer hastada HLA-B51 negatif; GIS tutulumu olan 3 hastanın 1 tanesinde HLA-B51 pozitif saptanmıştır. HLA-B51 gen taşıyıcılarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olan bir klinik bulguya rastlanmadı.

Tablo 4.3.HLA-B51 gen taşıyanlarda klinik bulgu sıklığı.

		HLA-B51		
		Negatif	Pozitif	
Genital Ülser	Yok	8 (%29,6)	10 (%32,3)	P=1,00
	Var	19 (%70,4)	21 (%67,7)	
EN	Yok	12 (%44,4)	17 (%54,8)	P=0,599
	Var	15 (%55,6)	14 (%45,2)	
Papülopüstüler Lezyon	Yok	7 (%25,9)	9 (%29)	P=1,00
	Var	20 (%74,1)	22 (%71)	
Yüzeysel Trombofilebit	Yok	12 (%44,4)	16 (%51,6)	P=0,778
	Var	15 (%55,6)	15 (%48,4)	
Üveit	Yok	22 (%81,5)	22 (%71)	P=0,531
	Var	5 (%18,5)	9 (%29)	
Artrit	Yok	16 (%59,3)	21 (%67,7)	P=0,692
	Var	11(%40,7)	10 (%32,3)	
DVT	Yok	20 (%74,1)	21 (%67,7)	P=0,811
	Var	7 (%25,9)	10 (%32,3)	
Nörolojik Tutulum	Yok	21 (%77,8)	29 (%93,5)	P=0,128
	Var	6 (%22,2)	2 (%6,5)	

Hastaların tanı yaşı ortalama $33,03 \pm 10,55$ idi. Kadınlarda ortalama tanı yaşı $33,30 \pm 9,45$; erkeklerin ortalama tanı aldığı yaş $32,76 \pm 11,62$ idi. Cinsiyetler arasında tanı aldığı yaş bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,188$). İlk semptomun başlangıç yılı sorgulandı. Hastaların 30 tanesi ilk bulgunun kaç yıl önce başladığını hatırlayamadı. Cevap veren 111 hastaya bakıldığında ilk bulgunun tanıdan ortalama 2 (0-7) yıl önce başladığı saptandı. Tanısı en fazla geciken hasta 39 yıl geciktiğini belirtti. Kadınlarda yaklaşık 3 (0-8) yıl, erkeklerde yaklaşık 0 (0-5) yıl gecikmişti ve cinsiyetler arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,043$).

İlk bulgu; hastaların %70,9'unda oral aft, %12,8'inde genital ülser idi. Diğer semptomlar daha nadir izlendi. 141 hastanın 4'ünde ilk semptom eritema nodozum, 4'ünde papülopüstüler lezyonlar, 3'ünde artrit, 10'unda üveit iken 1'inde ilk semptom pulmoner vaskülit ve 1'inde de VCSS idi. Kadınların %69'unda ilk bulgu oral aft iken, erkeklerin %72,9'unda ilk semptomdu. Kadınlarda ilk bulgunun genital ülser olma oranı %19,7 iken, erkeklerde ilk bulgunun genital ülser olma oranı %5,7 idi. Cinsiyetler arasında ilk bulgunun görülme sıklığı arasında anlamlı düzeyde fark vardı ($p=0,045$). Genital ülserin ilk bulgu olma oranı kadınlarda daha fazla iken, oral aftın ilk bulgu olma oranı erkeklerde daha fazlaydı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastalığın başlangıç belirtileri cinsiyete göre dağılımı.

İLK BULGU	CİNSİYET		TOPLAM
	KADIN	ERKEK	
Oral aft	49 (%69)	51 (%72,9)	100 (%70,9)
Genital ülser	14 (%19,7)	4 (%5,7)	18 (%12,8)
E. nodozum	1 (%1,4)	3 (%4,3)	4 (%2,8)
Papülopüstüler lezyon	2 (%2,8)	2 (%2,9)	4 (%2,8)
Artrit	1 (%1,4)	2 (%2,9)	3 (%2,1)
Üveit	2(%2,8)	8 (%11,4)	10 (%7,1)
Pulmoner vaskülit	1 (%1,4)	0	1 (%0,7)
VCSS	1 (%1,4)	0	1 (%0,7)
TOTAL	71 (%100)	70 (%100)	141 (%100)

$p= 0,045$

Behçet hastalarının klinik bulgularına bakıldığında (Tablo 4.5) oral aft görülme oranı %100 olarak saptandı (Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet tanısı alan hastalar üzerinde çalışıldı). Tekrarlayan oral aft çıktığını söyleyen hastalara ne kadar sıklıkla çıktığı soruldu. Ayda ortalama $3,90 \pm 3,52$ kez aft çıktığı tespit edildi.

Genital ülser görülme oranı %67,4 idi. Erkeklerde genital ülser sıklığı %70 kadınlarda bu oran %64,8'di. Cinsiyetler arasında genital ülser sıklığı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,631$).

Tablo 4.5. Cinsiyete göre klinik belirti dağılımı.

KLİNİK	CİNSİYET		TOPLAM	P
	KADIN	ERKEK		
Oral aft	71 (%100)	70 (%100)	141 (%100)	
Genital ülser	46 (%64,8)	49 (%70)	95 (%67,4)	$p=0,631$
EN	34 (%47,9)	33 (%47,1)	67 (%47,5)	$p=0,929$
Papülopüstüler	41 (%57,7)	54 (%77,1)	95 (%67,4)	$p=0,023$
Trombofilebit	38 (%53,5)	29 (%41,4)	67 (%47,5)	$p=0,151$
DVT	9 (%12,7)	26 (%37,1)	35 (%24,8)	$p=0,002$
Pulmoner	0	1 (%1,4)	1 (%0,7)	$p=0,760$
Budd Chiari	0	1 (%1,4)	1 (%0,7)	$p=0,496$
VCSS	2 (%2,8)	0	2 (%1,4)	$p=0,496$
VCİS	2 (%2,8)	2 (%2,9)	4 (%2,8)	$p=1,000$
Artrit	23 (%32,4)	27 (%38,6)	50 (%35,5)	$p=0,555$
Üveit	12 (%16,9)	27 (%38,6)	39 (%27,7)	$p=0,007$
Nörolojik tutulum	11 (%15,5)	9 (%12,9)	20 (%14,2)	$p=0,836$
GİS tutulumu	1 (%1,4)	4 (%5,7)	5 (%3,5)	$p=0,209$

EN görülme sıklığı sorgulandı. Hastaların %47,5'u kendilerinde lezyonların

var olduğunu belirtti. Kadınların %47,9’unda EN görülürken erkeklerin %47,1’inde bu lezyonlar vardı. Cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,929$).

Papülopüstüler lezyon varlığı sorgulandı. Hastaların %67,4’ü papülopüstüler lezyon çıktığını belirtti. Kadınlarda lezyon çıkma oranı %57,7; erkeklerde bu oran %77,1 idi. Cinsiyetler arasında papülopüstül görülme sıklığı erkeklerde anlamlı derecede fazlaydı($p=0,023$).

Hastaların %47,5’inde yüzeysel trombofilebit mevcuttu. Kadınlarda %53,5 erkeklerde %41,4 oranında var olduğu saptandı ve cinsiyetler arasında yüzeysel trombofilebit sıklığı açısından anlamlı düzeyde fark yoktu($p=0,151$).

Tablo 4.6.Mukokutanöz bulgu HSV enfeksiyon (herpes labialis) ilişkisi.

		Herpes Labialis		p
		Var	Yok	
ORAL AFT	Var	53 (%38)	88 (%62)	
	Yok	-	-	
GENİTAL ÜLSER	Var	41 (%43)	54 (%57)	p=0,076
	Yok	12 (%26)	34 (%74)	
ERİTEMA NODOZUM	Var	32 (%48)	35 (%52)	p=0,018
	Yok	21 (%28)	53 (%72)	
YÜZEYEL TROMBOFİLEBİT	Var	30 (%45)	37 (%55)	p=0,094
	Yok	23 (%31)	51 (%69)	
PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYON	Var	37 (%39)	58 (%61)	p=0,769
	Yok	16 (%35)	30 (%65)	

Paterji testi bakılan 119 hastanın %62,2’si paterji pozitif olarak değerlendirilmişti. Kadınlarda paterji pozitiflik oranı %61,9 erkeklerde bu oran

%62,5 bulundu. Cinsiyetler arasında paterji testi pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu($p=1,00$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7.Paterji testi sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı.

PATERJİ TESTİ	CİNSİYET		
	KADIN	ERKEK	TOPLAM
POZİTİF	39(%61,9)	35(%62,5)	74(%62,2)
NEGATİF	24(%38,1)	21(%37,5)	45(%37,8)
TOPLAM	63(%100)	56(%100)	119(%100)

$p= 1,000$

Paterji pozitif hasta grubunda sık görülen klinik bulgu olup olmadığı araştırıldı (Tablo 4.8). Paterji pozitif grubun %70,3'ünde genital ülser görülürken negatif grubun %64,4'ünde görülüyordu ($p=0,647$). Paterji pozitif grubun %52,7'sinde EN görülüyorken, negatif grubun %40'ında görülüyordu ($p=0,248$). Paterji pozitif grubun %66,2'sinde papülopüstüler lezyon görülürken negatif grubun%68,9'unda görülüyordu ($p=0,920$). Paterji pozitif grubun %41,9'unda yüzeysel tromboflebit görülürken, negatif grubun %51,1'inde görülüyordu ($p=0,430$). Paterji pozitif grubun %20,3'ünde üveit görülürken, negatif grubun %33,3'ünde görülüyordu($p=0,170$). Paterji pozitif grubun %41,9'unda artrit görülürken, negatif grubun %24,4'ünde görülüyordu($p=0,083$). Paterji pozitif grubun %28,4'ünde DVT öyküsü mevcutken, negatif grubun %22,2'sinde görülüyordu($p=0,598$). Paterji pozitif grubun %16,2'sinde nörolojik tutulum mevcutken, negatif grubun %8,9'unda görülüyordu($p=0,390$). Paterji pozitif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede sık görülen bir bulguya rastlanmadı. Diğer nadir görülen klinik bulgulara bakıldığında VCIS görülen 2 hastanın 2'sinde(toplamda 4 hasta 2 tanesine paterji bakılmış), VCSS görülen bir hastada(toplamda 2 hasta bir tanesine paterji bakılmış), BCS olan bir hastada, GIS tutulumu olan 5 hastanın tamamında, pulmoner arter anevrizması olan 1 hastada paterji testi pozitif saptandı

Tablo 4.8.Paterji pozitif hastalarda klinik bulgu sıklığı.

		Paterji Testi		
		Negatif	Pozitif	
Genital Ülser	Yok	16 (%35,6)	22 (%29,7)	p=0,647
	Var	29 (%64,4)	52 (%70,3)	
EN	Yok	27 (%60)	35 (%47,3)	p=0,248
	Var	18 (%40)	39 (%52,7)	
Papülopüstüler Lezyon	Yok	14 (%31,1)	25 (%33,8)	p=0,920
	Var	31 (%68,9)	49 (%66,2)	
Yüzeysel Tromboflebit	Yok	22 (%48,9)	43 (%58,1)	p=0,430
	Var	23 (%51,1)	31 (%41,9)	
Üveit	Yok	30 (%66,7)	59 (%79,7)	p=0,170
	Var	15 (%33,3)	15 (%20,3)	
Artrit	Yok	34 (%75,6)	43 (%58,1)	p=0,083
	Var	11 (%24,4)	31 (%41,9)	
DVT	Yok	35 (%77,8)	53 (%71,6)	p=0,598
	Var	10 (%22,2)	21 (%28,4)	
Nörolojik Tutulmuş	Yok	41 (%91,1)	62 (%83,8)	p=0,390
	Var	4 (%8,9)	12 (%16,2)	

Hastaların göz tutulumu olup olmadığı sorgulandı. %27,7'sinde göz tutulumu mevcuttu. Göz tutulumu(üveit) olanların %28'i sağ göz; %18'i sol göz ve %54'ü her iki gözün de tutulduğunu belirtti. Bilateral göz tutulumu daha fazlaydı. Kadınların %16,9'unda üveit görülürken erkeklerde bu oran %38,6 idi. Erkeklerde üveit görülme sıklığı anlamlı derecede fazlaydı (**p=0,007**). Göz tutulumu olanların ortalama yaşı 39,64±9,74 idi. En küçük hasta 17; en yaşlı hasta 60 yaşındaydı. Göz tutulumu olmayanların ortalama yaşı 44,94±11,25'ti. Üveiti olan ve olmayan grubun

yaş dağılımları birbirinden anlamlı derecede farklıydı ($p=0,013$). Gençlerde göz tutulumu daha fazla izlendi. Sigara içtiğini belirten hastaların (45 hasta) %44,4'ünde üveit vardı. Sigara içenlerde üveit görülme oranı içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,004$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9.Üveit-Sigara içme ilişkisi.

ÜVEİT	SİGARA İÇEN	SİGARA İÇMEYEN
VAR	20 (%44,4)	19 (%19,8)
YOK	25 (%55,6)	77 (%81,2)
TOPLAM	45 (%100)	96 (%100)

$p= 0,004$

Üveit görülen 39 hastanın %17,9 unda nörolojik tutulum da mevcuttu. Üveiti olanlarda nörolojik tutulum görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,601$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10.Üveit-Nöro-Behçet ilişkisi.

NÖROLOJİK	ÜVEİT	
	VAR	YOK
VAR	7 (%17,9)	13 (%12,7)
YOK	32 (%82,1)	89 (%87,3)
TOPLAM	39 (%100)	102 (%100)

$p= 0,601$

Göz tutulumu olan hasta grubu diğer klinik kümelerle karşılaştırıldı. Genital ülser görülen hastaların %29,5'inde üveit vardı. Anlamlı birliktelik görülmedi ($p=0,623$). Artriti olan hastaların %32'sinde üveit vardı. Anlamlı birliktelik görülmedi ($p=0,511$). EN olan hastaların %27'sinde üveit vardı. Anlamlı birliktelik görülmedi ($p=0,444$). Papülopüstüler lezyonu olan hastalarda üveit sıklığı %26 idi.

Anlamli birliktelik görülmeydi ($p=0,755$). Paterji pozitif olguların %20'sinde üveit görülmeyken ($p=0,170$); HLA-B51 gen taşıyanların %19'unda üveit görüldü ($p=0,531$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11.Paterji testi + olanlarda ve HLA-B51+ olanlarda üveit sıklığı.

		ÜVEİT			P
		VAR	YOK	TOPLAM	
HLA-B51	Pozitif	9(%29)	22 (%71)	31	p=0,531
	Negatif	5(%19)	22 (%81)	27	
PATERJİ	Pozitif	15(%20)	59 (%80)	74	p=0,170
	Negatif	15(%33)	30 (%67)	45	

Hastaların sinir sistemi tutulumu olup olmadığı incelendi. 141 hastanın 20'sinde (%14,2) nörolojik tutulum mevcuttu. Bunların 5 tanesinde parankimal tutulum; 15 tanesinde ise venöz tromboz mevcuttu. Tutulum olanların %45'i erkek %55'i kadındı. Kadın hastaların tamamına bakıldığında, %15,5'inde nörolojik tutulum olmuştu. Erkeklerde ise bu oran %12,9'du. Her iki cinsiyette istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı($p=0,836$) (Tablo 4.12). Nörolojik tutulum olanlarda üveit %35 oranla görülmüştü. İstatistiksel açıdan anlamlı birliktelik saptanmadı ($p=0,601$).

Tablo 4.12.Nöro-Behçet cinsiyet dağılımı.

NÖROLOJİK TUTULUM	CİNSİYET	
	KADIN	ERKEK
VAR	11 (%15,5)	9 (%12,9)
YOK	60 (%84,5)	61 (%87,1)
TOPLAM	71 (%100)	70 (%100)

p=0,836

Hastaların damar tutulumu olup olmadığı sorgulandı. Hastaların %24,8’inde DVT öyküsü mevcuttu. DVT’si olan 35 hastanın 9’u kadın (%12,7), 26’sı erkekti (%37,1). Erkeklerde DVT görülme oranı anlamlı derecede fazlaydı (p=0,002) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13.DVT cinsiyet dağılımı.

DVT	CİNSİYET	
	KADIN	ERKEK
VAR	9 (%12,7)	26(%37,1)
YOK	62 (%87,3)	44 (%62,9)
TOPLAM	71 (%100)	70 (%100)

p=0,002

VCIS olan 4 hasta (%2,8) (ikisi kadın (%2,8), ikisi erkek (%2,9)); VCSS olan 2 hasta (%1,4), (ikisi de kadın (%2,8)); BCS olan 1 hasta (%0,7) (erkek) ve pulmoner arter anevrizması olan 1 hasta (%0,7) (erkek) vardı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14.Damar tutulumu cinsiyet dağılımı.

DAMAR	KADIN	ERKEK	TOPLAM
Yüzeyel	38(%53,5)	29(%41,4)	67 (%47,5)
DVT	9 (%12,7)	26 (%37,1)	35 (%24,8)
VCSS	2 (%2,8)	0	2 (%1,4)
VCIS	2 (%2,8)	2 (%2,9)	4 (%2,8)
Budd Chiari	0	1 (%1,4)	1 (%0,7)
Pulmoner Arter	0	1 (%1,4)	1 (%0,7)

Tüm hastaların %47,5'inde yüzeysel tromboflebit mevcuttu. Bu durum kadınlarda %53,5, erkeklerde %41,4 oranında bulundu ve cinsiyetler arasında yüzeysel tromboflebit sıklığı açısından anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0,151$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15.Yüzeysel tromboflebit cinsiyet dağılımı.

TROMBOFİLEBİT	CİNSİYET	
	KADIN	ERKEK
VAR	38 (%53,5)	29 (%41,4)
YOK	33 (%46,5)	41 (%58,6)
TOPLAM	71 (%100)	70 (%100)

$p=0,151$

Yüzeysel tromboflebiti olan hastalarda DVT sıklığına bakıldı. %37,3'ünde DVT öyküsü mevcuttu. Yüzeysel tromboflebiti olanlarda DVT görülme sıklığı anlamlı derecede yüksekti ($p=0,002$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16.Yüzeysel tromboflebit DVT ilişkisi.

DVT	TROMBOFİLEBİT	
	VAR	YOK
VAR	25 (%37,3)	10 (%13,5)
YOK	42 (%62,7)	64 (%86,5)
TOPLAM	67 (%100)	74 (%100)

$p=0,002$

Ayrıca 141 hasta içerisinde 3 hastada pulmoner emboli (ikisi kadın biri erkek), 2 hastada pulmoner vaskülit (biri kadın, biri erkek), 1 erkek hastada femoral arter trombozu mevcuttu.

Eklem tutulumu artrit öyküsü sorgulandı. Hastaların %35,5'inde artrit mevcuttu. Tüm kadınların %32,4'ünde; tüm erkeklerin %38,6'sında artrit

görülmüştü. Cinsiyetler arasında artrit görülme sıklığında anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,555$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17.Artrit cinsiyet dağılımı.

ARTRİT	CİNSİYET		TOPLAM
	KADIN	ERKEK	
VAR	23 (%32,4)	27 (%38,6)	50(%35,5)
YOK	48 (%67,6)	43 (%61,4)	91 (%64,5)
TOPLAM	71 (%100)	70 (%100)	141(%100)

$p= 0,555$

Hangi eklemlerin tutulduğu sorgulandığında, artrit görülenlerin %63,3'ü diz ekleminin tutulduğunu belirtti. İkinci sıklıkla dirsek (%10,2), ayak bileği (%10,2) ve el bileği (10,2) tutulmuştu (Tablo 4.18). Tüm eklem tutulumları monoartiküler şekildeydi.

Tablo 4.18.Artrit görülen eklemler.

EKLEMLER	
DİZ	31 (%63,3)
DİRSEK	5 (%10,2)
AYAK EKLEMLERİ	1 (%2)
EL EKLEMLERİ	1 (%2)
EL BİLEĞİ	5 (%10,2)
AYAK BİLEĞİ	5 (%10,2)
OMUZ	1 (%2)
TOPLAM	49

Artriti olanların %70'inde papülopüstüler lezyon da görülmüştü. İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,760$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19.Papülopüstüler lezyon artrit ilişkisi.

PAPÜLOPÜSTÜLER LEZYON	ARTRİT	
	VAR	YOK
VAR	35 (%70)	60 (%65,9)
YOK	15 (%30)	31 (%34,1)
TOPLAM	50 (%100)	91 (%100)

$p=0,760$

GİS tutulumu sorgulandı. 5 hastada (%3,5) bağırsak tutulumu mevcuttu. 4'ü erkek (%5,7) 1'i kadın (%1,4) olan hasta dağılımına bakılarak erkeklerde daha fazla görüldüğünü söyleyebiliriz.

5.TARTIŞMA

BH; alevlenme ve remisyonlarla seyreden, mukokutanöz, oküler, artiküler, pulmoner, vasküler ve nörolojik semptom ve bulgular gibi birçok organ ve sistemi tutabilen bir vaskülitir. Tanımlandığı tarihten bu yana etyopatogenezi kesin olarak açıklanamamaktadır. BH'ye özgü klasik Mendelyan geçiş söz konusu olmamakla birlikte birçok olguda aile öyküsü vardır veya ailede tekrar eden oral aft öyküsü saptanabilir(7). Diğer ülkelerde aile öyküsü % 2-5 sıklıkta iken Orta Doğuda bu oran %10-15 olarak bildirilmiştir(10). Gül ve ark. BH'nin ailesel geçişi ile ilgili yapmış oldukları bir çalışmada Behçet hastalarının kardeşleriyle çalışmışlar ve kardeş rekürrens oranını (Behçet hastalarının kardeşlerindeki hastalık riski ile genel popülasyondaki hastalık riskinin birbirine oranı) %4,2 olarak bulmuşlardır. Bu yüksek oran ile hastalığın genetik yönünün kuvvetli olduğunu ve araştırılması gerekliliğini bildirmişlerdir(158). Bizim çalışmamızda da hastaların %15,6'sında aile öyküsü mevcuttu; %54,5'i 1. derece, %45,5'i 2. derece akrabasında BH olduğunu belirtti.

Ailede tekrarlayan aft olup olmadığı sorgulandı ve hastaların %41,1'i ailesinde 1. derece yakınlarında tekrarlayan oral aft çıktığını belirtti. Bu durum etyolojide genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Yine bir diğer destekleyici durum HLA-B51 gen taşıyıcılığıdır. İlk kez 1982'de Ohno ve ark. tarafından tanımlanmış olan BH ve HLA-B51 ilişkisi, bunu izleyen yıllarda başka çalışmalarla da desteklenmiştir(34). HLA-B51 lokusu sağlıklı olanlarda %20 oranında bulunurken, Behçet hastalarında %50-80 sıklıkla bulunmaktadır. Soylu ve ark.'ın çalışmasında HLA-B51 oranı %45,7 olarak bulunmuştur(145). Bizim çalışmamızda da HLA-B51 bakılan 58 hastanın %53'ünde HLA-B51 pozitif bulundu. Bu geni taşıyanların %48'i kadın, %52'si erkekti ve cinsiyetler arasında HLA-B51 pozitifliği açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,778$). HLA-B51 geni taşıyan grupta sık görülen klinik bulgu olup olmadığı incelendiğinde; HLA-B51 geni taşıyan grupta anlamlı derecede yüksek bir klinik bulguya rastlanmadı ($p>0,05$).

BH'nin etyolojisinde virüsler de araştırılmış, sadece HSV ile ilgili veriler elde edilebilmiştir. BH olan olgularda serum anti-HSV-1 antikorları fazla tespit edilmiş ve

HSV-1 ile birlikte immün kompleksler tespit edilmiştir(31,42). Bizim çalışmamızda da HSV enfeksiyonu varlığı (herpes labialis öyküsü) sorgulandı; mukakutanöz bulgular ile ilişkisi incelendi. Oral aftı olan hastaların (tüm çalışmaya alınan grubun) %53'ünde herpes labialis görülmekteydi. Genital ülseri olan grubun %43'ünde herpes labialis görülüyordu. Aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı($p=0,076$). Herpes labialis geçiren grupta EN %60,4 oranındayken, geçirmeyenlerde %39,8 oranında idi. Herpes labialis olanlarda olmayanlara göre 2,30 kat fazla EN görülüyordu ($p=0,018$). Papülopüstüler lezyon görülen grubun %39'unda, yüzeysel trombofilebiti olan grubun %45'inde herpes labialis görülmekteydi ve aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

BH tüm dünyada görülmekle birlikte en sık Türkiye, İran, Japonya, Kore, Çin gibi ülkelerde rastlanmaktadır(25,32,128). Türkiye'de erişkinlerde yapılan iki bölge araştırmasında 8/10.000 ve 37/10.000 sıklıkta bulunduğu bildirilmiştir(75).

Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 3. dekattır. Çocuklarda ve ileri yaşta nadir görülmekle birlikte herhangi bir yaşta da başlayabilir(7,19,141). Ortalama başlangıç yaşı Japonya'da 35,7, İran'da 26,2, Çin'de 33,8 Almanya'da 26 olarak bildirilmiştir(143). Türkiye'de ortalama 23,3 yaşında başladığı, diğer ülkelerde ise daha ileri yaşlarda başladığı saptanmıştır(18). Soylu ve ark.'nın çalışmasında erkeklerde ortalama $27,6\pm 7,2$; kadınlarda ortalama $29,0\pm 9,3$ yaşında başladığı bulunmuş ve cinsiyetler arasında fark saptanmamıştır(145).

Çalışmamızda hastalarımızın ortalama tanı yaşı $33,03\pm 10,55$, erkeklerin ortalama tanı yaşı ortalama $32,76\pm 11,62$; kadınların ortalama tanı yaşı $33,30\pm 9,45$ olarak bulundu. Her iki cinsiyetin tanı aldığı yaşlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,188$). Hastaların tanı aldıkları yaşın 4. dekat oluşu, tanının geç konmasıyla ilişkilendirilebilir. Hastalık Türkiye'de sık görülmesine karşın diğer hastalıklara göre düşük prevalansa sahip olması nedeniyle hastalar geç tanı almaktadır. Alpsöy ve ark.'ın 661 kişilik çok merkezli bir çalışmasında ilk bulgunun görülmesiyle tanı kriterlerinin tamamlanması arasında geçen süre ortalama $4,3\pm 5,7$ yıl olarak hesaplanmış(142). Bizim çalışmamızda, ilk bulgusunun kaç yıl önce başladığını hatırlayabilen 111 hastanın belirtileri, tanıdan ortalama 2 (0-7) yıl önce başlamıştı.

Birçok araştırma hastalığın cinsiyetleri eşit oranda etkilediğini ortaya koyarken, bazı çalışmalarda erkeklerde nispeten daha fazla görüldüğü saptanmıştır(19-22). İran'da 2010 yılında yapılan bir çalışmada, büyük vaka serileri incelenmiş, en fazla vakaya sahip olan çalışmalar karşılaştırılmıştır (İran 5059 hasta, Japonya 3316, Çin 1996, Kore 1527 ve Almanya 590). Japonya'da erkek/kadın oranı 0,976 iken; İran'da 1,19, Çin'de 1,34, Kore'de 0,63, Almanya'da 1,40 olarak verilmiştir(143). Ülkemizde Ankara bölgesinde Türsen ve ark. tarafından 2003'te yapılan 2313 hastalık bir çalışmada erkek kadın oranı 1,03 olarak bulunmuştur(23). Azizlerli ve ark.'nın 2003'te yaptıkları bir çalışmada ise yine erkekler fazla saptanmıştır (%48,5 kadın, %51,5 erkek) (28). Alpsoy ve ark.'nın çalışmasında ise erkek kadın oranı 1,1 olarak bulunmuştur(142). Soylu ve ark.'nın 2012 de yapmış olduğu bir çalışmada ise erkek kadın oranı 3,1 olarak bulunmuş(145). Bizim çalışmamızda da 141 hastanın 70'i erkek (%49,6) 71'i kadındı(%50,4). Minimal kadın fazlalığı olsa da K/E oranı yakındı. Literatürde erkek üstünlüğü olmasına rağmen bizim çalışmamızda kadınların fazla oluşu çalışmaya belli sürede polikliniğe başvuran hastaların dahil edilmesiyle ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda tanı kriterleri içerisinde yer alan genital ülserin kadınlar tarafından başvuru sebebi olmaktan kaçınılması nedeniyle de kadınlar eksik ya da geç tanı alıyor olabilir.

Hastalığın ilk bulgusu genellikle oral ülser (%47-86), genital ülser(%0-18) ve cilt bulgularından özellikle EN benzeri lezyonlar(%0-19) olarak bildirilmiştir(25). Alpsoy ve ark.'nın çalışmasında (142) %88,7 oral ülser, %14,2 genital ülser, %5,7 eritema nodozum benzeri lezyonlar ve %4,2 oranında göz belirtileri ilk bulgu olmuştur. Soylu ve ark.'nın çalışmasında ise en sık başlangıç bulgusu oral ülser(%71,9) olmuştur. Daha sonra göz bulguları(%23,4); %1,7 genital ülser ve %1,2 artrit ilk bulgu olmuştur(145). Çalışmamızda ilk bulgu sorgulandığında literatürle uyumlu olarak %70,9 hasta ilk bulgusunun oral aft; %12,8 hasta ise genital ülser, %7,1 hasta üveit olduğunu belirtti. Diğer bulgular daha nadirdi. 141 hastanın 4 tanesinde(%3) ilk bulgu EN benzeri lezyonlardı. Cinsiyet dağılımına bakıldığında kadınların %69'unda ilk bulgu oral aft, %19,7'sinde ilk bulgu genital ülserdi. Erkeklerin ise %72,9'unda ilk bulgu oral aft; %5,7'sinde ilk bulgu genital ülserdi. Genital ülser genellikle kadınlarda ilk bulgu olurken, oral aft her iki cinste de en sık olmasına karşın erkeklerde daha yoğun olarak ilk bulguydu (p=0,045). İlk bulgu

olarak oral aftların daha sık görülmesinin sebeplerinden birisi de, beslenme güçlüğüne sebep olması olabilir.

Tekrarlayan oral aftlar BH'de hastaların hemen tamamında görülürler ve hastalığın en sık başlangıç bulgusudur. Her hastada bulunmasına rağmen, hiç oral aftı olmadan hastalığın diğer semptomlarının görüldüğü olgular da mevcuttur(69). Hastalığın en erken bulgusu olan oral ülserleri tanımak ve BH'yi akla getirmek aile hekimliği pratiğinde oldukça önemlidir. Bang ve ark. rekürren aftöz stomatitli 67 hastayı izlemiş ve bu hastalardan %52.2'sinde (n=35) yaklaşık 7.7 yıl sonra BH bulgularının izlendiğini belirtmişlerdir(156). Lezyonlar genellikle tanıdan yıllar önce ortaya çıkar. Genellikle dil, dudak, diş etleri, yanak mukozasında görülür. Nadiren sert damak, tonsiller ve farenkste de karşılaşılabılır. Ülserler başta yüzeyden hafif kabarık eritematöz lezyonlar şeklindedir ve 48 saat sonra oval veya yuvarlak aftlar oluşur. Majör, minör ve herpetiform ülserler olmak üzere üç şekilde sınıflandırılır. Genelde minör aftöz ülserler (<10mm) görülür ve iz bırakmadan iyileşirler. Büyüklüğü 1-3 cm olan ülserler majör ülserlerdir ve bunlar beslenme güçlüklerine yol açabilirler. Farenkste yerleşimli majör ülserlerin skarlaşmaları sonucunda striktür oluşabilir. Birbiriyle birleşme eğiliminde olan multipl küçük lezyonlar herpetiform ülserlerdir ve nadir izlenir. Bizim çalışmamızda 141 hastanın tamamı Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet tanısı aldığından oral aft bulunma oranı %100 olarak bulundu.

Travma; aftlar için en önemli tetikleyicidir. Bunun yanında sigara ile rekürren aftöz stomatit arasında ters orantı tespit edilmiştir(70). Marakoğlu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, sigara bıraktırma polikliniğine başvuran 90 hastada rekürren aftöz stomatit prevalansı, ilk güne göre ilerleyen haftalarda belirgin olarak yüksek bulunmuştur(144). Behçet sendromlu hastalarda da sigaranın bırakılması ile nükslerde artış olduğu gösterilmiştir(71). Bizim çalışmamızda oral aftları hala çıkıyor olan hastalar (98 hasta) üzerinde (tedaviyle gerileyenler dahil edilmedi) sigara içme durumu karşılaştırıldı. Sigara içiyor olan 29 kişinin ayda 3(2-4) kez aftı çıkıyordu ve sigara içmediğini belirten 69 kişinin de ayda 3(2-5) kez aftı çıkıyordu. Sigara içme durumuyla aft sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,877).

Ayrıca sigara içen ya da içmeyen grupta diğer klinik bulguların görülme

sıklığı incelendiğinde sigara içenlerin %49,9'unda artrit görülürken, içmeyenlerin %29,2'sinde artrit görülmüştü. Sigara içicilerin artrit görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu(**p=0,036**). Sigara içenlerde üveit %44,4 oranında görülürken içmeyenlerde %19,8 oranında üveite rastlandı. Sigara içenlerde üveit anlamlı derecede yüksek bulundu (**p=0,010**). Diğer klinik bulgularla sigaranın istatistiksel olarak anlamlı bir birlikteliği bulunamadı ($p>0,05$). Sigara ile üveit ve artrit arasındaki ilişki, daha derin araştırılmalı; Behçet hastalarına sigaranın olası etkilerinden söz edilerek uzak durmaları gerektiği hatırlatılmalıdır.

Behçet hastalarında %74-97 sıklıkla genital ülser görülür(72). Oral ülserlere göre daha az tekrar ederler fakat daha derin, ağrılıdır ve iz bırakarak iyileşirler. Tanı kriteri olan genital ülserler, aktif olarak görülme de muayene oldukça önemlidir, çünkü ülser skarları gözlenebilir. Erkeklerde skrotumda (alt ve yan yüz), nadiren glans penistedir. Kadınlarda ise genelde vulvada, labium majör ve minörde yerleşir. Oldukça ağrılı olan bu ülserlerde enfeksiyon da görülebilir. Vajina ve servikste nadiren ülser görülebilir ve eğer bu bölgelerde varsa ağrısızdır; gözden kaçabilir. Genellikle 2-4 hafta içinde, skar bırakarak iyileşir. Küçük olanlar iz bırakmadan da iyileşebilir. Türsen ve ark.'ın yaptığı çalışmada genital ülser görülme oranı %88,1; kadınlarda %91 erkeklerde %85,6 olarak bulunmuştur(23). Yine Alpsoy ve ark.'nın çalışmasında erkeklerde %74,4, kadınlarda %66,7 sıklıkla gözlenmiş(142). Soylu ve ark.'nın çalışmasında ise genital ülser görülme oranı erkeklerde %83, kadınlarda %82 olarak bulunmuştur(145). Bizim çalışmamızda da genital ülser görülme oranı %67,4 idi. Erkeklerde genital ülser sıklığı %70 kadınlarda bu oran %64,8'di. Erkeklerde genital ülser daha fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p=0,631$).

EN benzeri lezyonlar kadınlarda daha sık görülür ve hastaların yaklaşık üçte birinde bu lezyonlara rastlanır. Tipik olarak bilateral, ağrılı ve sıcak, pretibial yerleşimli eritematöz nodüllerdir. Ayrıca yüz, boyun, önkol ve kalçalara da lokalize olabilir. 2-3 hafta içinde ülserleşmeden geriler ve pigmentasyon bırakarak iyileşir. Eritemli ve nodüler olan bu lezyonların EN'den ayırt edilmesi güçtür fakat vaskülit temel histopatolojik görünümdür(146). Yüzeysel trombofilebitle karıştırılabilir. Türsen ve ark.'nın çalışmasında kadınlarda %49,8; erkeklerde %45,5 oranında EN

bildirilmiştir(23). Alpsy ve ark.'nın çalışmasında EN oranı %44,2 olarak verilmiştir(142). Soylu ve ark.'nın çalışmasında deri lezyonları erkeklerde %28,1 kadınlarda %27 oranında verilmiş(145). Bizim çalışmamızda da hastaların %47,5'i kendilerinde lezyonların var olduğunu belirtti. Kadınların %47,9'unda EN görülürken erkeklerin %47,1'inde bu lezyonlar vardı. Literatür bilgisinden farklı olarak cinsiyetler arasında önemli bir fark gözlenmedi ($p=0,929$).

Papülopüstüler lezyonlar en sık rastlanan cilt bulgusudur. Hastaların %60-85'inde papülopüstüler lezyonlar görülür ve foliküler ya da nonfoliküler özellik göstermektedir(75). Zemini eritemli, follikülit veya akneye benzeyen steril püstüllerdir. Papül olarak başlar, 24-48 saat içinde püstül oluşur. Genelde gövde, alt ekstremitte ve yüze yerleşirler. Alpsy ve ark.'nın yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada; foliküler lezyonlar da dahil %96 hastada bu tip lezyonların olduğu, fakat kontrol grubunda da yüksek bulunduğu için (%89) spesifik bir bulgu olmadığı bildirilmiştir(147). İki tip papülopüstüler lezyon görülmektedir. İlki yüzde, saçlı deride, göğüste ve skapulalar arasında görülen, akneye benzer 0.5-1 cm çaplı üzerinde püstül olmayan papüller olarak izlenir. İkinci tip genelde ekstremitelerde görülen papüllerdir ve 2-4 gün içinde üzerinde küçük steril püstüller oluşur. Papüller iyileşirken hafif bir pigmentasyon bırakırlar(148). Özellikle papülopüstüler lezyonların akneden ayırımında Behçet tanısı için aday olan hastalarda anlam kazanmaktadır. BH'nin püstüler lezyonlarının patogenezi akne vulgarisinkinden farklıdır. Papülopüstüler lezyonlar vaskülitken; akne, hormonal faktörlere bağlı gelişen sebase bez patolojisidir. Behçet hastalığının püstüler lezyonları vücudun alt kısmında daha sık bulunurken, akne vulgaris püstülleri vücudun üst kısmında daha sık görülürler(149). Gövde ve ekstremitte yerleşimli lezyonların papülopüstül için daha anlamlı olduğu unutulmamalıdır. Türsen ve ark. yaptıkları araştırmada papülopüstüler lezyonları erkek cinsiyette daha fazla (%59,5 erkek, %48,3 kadın) olduğunu bulmuşlardır(23). Alpsy ve ark.'nın çalışmasında erkeklerde %62; kadınlarda %44,3 oranında olduğu bildirilmiştir(142). Bizim çalışmamızda da hastaların %67,4'ü papülopüstüler lezyon çıktığını belirtti. Kadınlarda lezyon çıkma oranı %57,7; erkeklerde bu oran %77,1 idi. Cinsiyetler arasında papülopüstül görülme sıklığı literatürle uyumlu olarak erkeklerde anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,023$). Androjen hipersensivitesine bağlı olarak erkeklerde fazla görüldüğü

düşünülmektedir fakat bunu destekleyici bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır.

BH, sistemik bir damar hastalığıdır. Arter ve venler tutulabilir ve damar tutulumu sık karşılaşılan ve hastalık seyrini etkileyen bir bulgudur. Yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu ve arter anevrizmaları duyarlılıklarının düşüklüğü nedeniyle Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerinde yer almamaktadır fakat özgülüğü oldukça yüksektir. Patolojik olarak arteriyel tromboz ve anevrizma ile venöz tromboz ve anevrizma olmak üzere 4 tip tanımlanmıştır. Hastaların %75'i ilk vasküler olayını hastalığın ilk 5 yılında yaşamaktadır. Genellikle ilk tutulum alt ekstremiten ven trombozu ya da sinüs ven trombozu olmaktadır ve gelecekteki vasküler olayların öngörülmesinde faydası olabilir(139). Yüzeysel tromboflebit ise venöz sistemin en sık tutulum şeklidir(146). Sıklıkla erkeklerde görülür ve genellikle alt ekstremiten yerleşimlidir. Nadir olarak göğüse, karın duvarı ve üst ekstremitelere de yerleşebilir. Klinik olarak EN ile karıştırılabilirler(18). Hastalar polikliniğe genellikle alt ekstremitelerde yerleşen lineer dizilim gösteren eritematöz subkutan nodüllerle başvurur. Yüzeysel vendeki tromboz nedeniyle skleroze olan damar, ip benzeri sertlik olarak palpe edilebilir. Damarın değişik segmentlerindeki tutulum nedeniyle günden güne palpe edilen nodüller yer değiştirebilir(146). Türsen ve ark.'nın çalışmasında ise erkeklerde %17,5 kadınlarda %3,5 oranında yüzeysel tromboflebit bulunmuştur(23). Sarica-Kucukoglu ve ark. 2319 hastalık bir seride vasküler tutulum prevalansını %14,3 olarak bulmuşlardır. Damar tutulumunun bariz olarak erkeklerde daha fazla olduğunu (5,26 kat) saptamışlardır. Vasküler tutulum olanların %53,3'ü yüzeysel tromboflebittir ve en sık damar tutulum şekli olarak bildirmişlerdir(150). Alpsoy ve ark. çalışmalarında yüzeysel tromboflebit oranını, erkeklerde %11,7, kadınlarda %4,9 olarak bulmuşlardır(142). Soylu ve ark. ise yapmış oldukları çalışmada erkeklerde %9,8, kadınlarda %5 sıklıkla yüzeysel tromboflebit saptamışlardır(145). Bizim çalışmamızda da hastaların %47,5'inde yüzeysel tromboflebit mevcuttu. Kadınlarda %53,5, erkeklerde %41,4 oranında var olduğu saptandı ve cinsiyetler arasında yüzeysel tromboflebit sıklığı açısından anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0,151$). Literatürle karşılaştırıldığında kadınlarda daha sık bulunması; çalışmamızdaki hasta sayısının kısıtlı olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Paterji, travmaya karşı dokuda oluşan hiperreaktivite olup BH'ye spesifik bir reaksiyondur. Bundan dolayı tanı kriterleri arasında sayılmaktadır. Ancak pozitif paterji testi, normal bireylerde de nadiren görülebilir.

Paterji reaksiyonu; Türkiye, Japonya ve diğer Akdeniz ülkelerinde %50-80'lere varan pozitiflik oranı gösterirken, İngiltere ve Amerika'da paterji testi pozitifliği oldukça nadirdir(75). Erkeklerde paterji reaksiyonu daha kuvvetle pozitif yanıt verir fakat bu durum hastalık şiddetiyle ilişkili değildir(75). Test yapılmadan önce yapılan cilt temizliği testin yanıtını etkilemekte; pozitifliği düşürmektedir. Temizlik sırasında bazı maddelerin, bakteri ya da deri ürünlerinin uzaklaştırılmasının paterji deri reaksiyonu pozitifliğini etkilediği ileri sürülmüştür(151).

Azizlerli ve ark. %69,3 paterji pozitifliği ve kadın-erkek oranını eşit olarak (erkeklerde çok hafif daha fazla) bildirmişlerdir(12). Türsen ve ark. %56,1 sıklıkta paterji pozitif saptamışlardır ve cinsiyetler arasında fark olmadığını bildirmişlerdir(23). Alpsöy ve ark. çalışmalarında paterji pozitifliğini %37,8 oranında bulmuşlar; erkeklerde %38, kadınlarda %29 oranında saptamışlardır(142). Bizim çalışmamızda da paterji testi bakılan 119 hastanın %62,2'si paterji pozitif olarak değerlendirilmiştir. Kadınlarda paterji pozitiflik oranı %61,9, erkeklerde bu oran %62,5 bulundu. Cinsiyetler arasında paterji testi pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu($p=1,00$). Test pozitifliğinin değişik çalışmalarda farklı sonuçlarda çıkıyor oluşu testin uygulamasında standartın yakalanmıyor oluşundan kaynaklanabilir. Uygulama öncesi yapılan deri temizliğinin testin sonucunu etkiliyor oluşu da değişik çalışmalarda farklı oranların elde edilmesine yol açabilir. Ayrıca paterji pozitif olgularda yoğun görülen klinik bulgu olup olmadığı araştırıldığında paterji pozitif grupta anlamlı derecede yüksek bir klinik bulguya rastlanmadı ($p>0,05$).

BH'de göz tutulumu, sıklığı ve yüksek morbiditesi sebebiyle oldukça önemlidir. Körlüğe kadar gidebilen göz tutulumu Behçet hastalarında %40-70 oranında görülmektedir(82). Aktivasyon, remisyonlar şeklinde seyrederek ve tedavi edilmezse 2-4 hafta içinde geriler. Genç erkeklerde %70 oranında görülürken daha yaşlı kadınlarda %30 oranında göz tutulumu görülmektedir. Çalışmalarda tutulumun ilk 5 yılda görüldüğü bildirilmiştir. Tek taraflı başlasa da genellikle bilateraldir. Anterior üvea etkilendiğinde ana semptom fotofobidir. Retinal vaskülitin derecesine

göre optik sinir zedelenebilir ve geri dönüşümsüz görme kaybına bile yol açabilir(152). Aile hekimliği pratiğinde fotofobi, ağrılı kırmızı göz, yüzen cisimler görme ya da görme keskinliğinde azalma gibi bulgular olduğunda üveit atağı akla gelmeli ve hasta uygun merkeze refere edilmelidir.

Türkiye kaynaklı çalışmalarda %27-80 sıklıkla göz tutulumu olduğu bildirilmişken, İran ve Japonya kaynaklı çalışmalarda %70'e yakın olduğu bildirilmiştir(85,86). Genç erişkinlerde ve erkeklerde göz tutulumu daha sık ve prognozu daha ağırdır(4,23). Türsen ve ark.'nın 2313 hastayı incelediği bir çalışmada göz tutulumu %29,1 sıklıkta iken (erkeklerin %38,1 kadınların %19,8'i)(23), Azizlerli ve ark.'nın 101 hastayı inceledikleri bir çalışmada bu oran %27,7 (erkeklerde daha fazla) olarak bildirilmiştir(12). Alpsy ve ark.'nın çalışmasında oküler tutulum oranı %29,2 oranında (erkeklerde %31,8; kadınlarda %20,1) bildirilmiştir(142). Soylu ve ark.'nın çalışmasında göz tutulumu %80,3 oranında bulundu. Kadınların %53'ü erkeklerin ise %56,2 sinde tutulum bilateraldi($p=0.677$). Anterior segment tutulumu, hipopiyon, vitrit ya da optik sinir tutulumunda cinsiyet açısından fark saptanmadığı; vaskülit ve retinitin ise erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir(145). Bizim çalışmamızda da hastaların %27,7'sinde göz tutulumu mevcuttu. Göz tutulumu(üveit) olanların %28'i sağ göz; %18'i sol göz ve %54'ü bilateral tutulduğunu belirtti. Kadınların %16,9'unda üveit görülürken erkeklerde bu oran %38,6 idi. Erkeklerde üveit görülme sıklığı literatürle uyumlu olarak 3,09 kat daha fazla bulundu ($p=0,007$). Göz tutulumu olanların ortalama yaşı $39,64\pm 9,74$ idi. En küçük hasta 17; en yaşlı hasta 60 yaşındaydı. Göz tutulumu olmayanların ortalama yaşı $44,94\pm 11,25$ 'ti. Üveiti olan ve olmayan grubun yaş dağılımları birbirinden anlamlı derecede farklıydı ($p=0,013$). Gençlerde göz tutulumu daha fazla izlendi. Genç erkek Behçet hastaları ve daha önce tek taraflı üveit geçirmiş hastalarda atak olabileceği ve diğer gözde de riskin yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.

Sigara içtiğini belirten hastaların (45 hasta) %44,4'ünde üveit vardı. Sigara içenlerde üveit görülme oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,010$).

Demiroğlu ve ark. hastalığın ilk 2 senesinin göz tutulumu açısından en riskli yıllar olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca yaşın 30'dan küçük olması, vasküler tromboz ve santral sinir sistemi tutulumu olmasının; göz tutulumu gelişmesi ve seyri

açısından risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir(153). Çalışmamızda üveit görülen 39 hastanın %17,9 unda nörolojik tutulum da mevcuttu. Üveiti olanlarda nörolojik tutulum görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı ($p=0,601$).

Göz tutulumu olan hasta grubu diğer klinik kümelerle karşılaştırıldı. Genital ülser, artrit, EN, papülopüstüler lezyonu olan gruplarda üveit sıklığında artış izlenmedi.

Paterji pozitifliği ve HLA-B51 birlikteliği göz tutulumu olanlarda daha yüksek saptanmıştır. Demirseren ve ark. yaptıkları bir çalışmada Behçet hastalarında HLA-B51 subtipleri ve klinik bulgularla korelasyonunu araştırmışlar; HLA-B5103 pozitif olan 9 hastanın 2 sinde, HLA-B5109 pozitif olan 11 hastanın ise 6'sında göz tutulumu olduğunu bildirmişlerdir fakat istatistik olarak anlamlı bir birliktelik söz konusu olmamıştır(154). Kulaçoğlu ve ark. 69 göz tutulumu olan Behçet hastasını retrospektif olarak incelemiş; %42,02'sinde paterji pozitifliği saptamışlardır(155). Soylu ve ark.'ın çalışmasında hastaların %45,7'sinde HLA-B51 pozitif saptamışlar (erkeklerin %47,7'si ,kadınların %39,6'sı), cinsiyetler arasında fark saptamamışlardır. Ayrıca HLA-B51 taşıyıcılığının inflamatuvar atakların şiddeti ve sıklığı üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir(145). Çalışmamızda üveiti olan hasta grubunun %50'sinde paterji testi ($p=0,17$) ve %64,3'ünde HLAB51 pozitifliği ($p=0,531$). Üveiti olanlarda paterji testi pozitifliği ve HLA-B51 taşıyıcılığı açısından anlamlı birliktelik görülmedi. Paterji pozitif olguların %20'sinde üveit görülürken; HLA-B51 gen taşıyanların %19'unda üveit görüldü. Anlamlı birliktelik görülmedi ($p<0,05$).

Sinir sistemi tutulumu, prevalansı düşük olmasına rağmen mortalite ve morbiditeyi artırdığı için oldukça önemlidir. Hastalarının %5-10'unda santral sinir sistemi tutulumu olduğu izlenmiştir(157). Genellikle genç erkekler etkilenir. Tanı konduktan sonra ortalama 5 yıl içinde nörolojik bulgular görülür. Tutulumların %80'inde beyin parankimi etkilenirken %20 hastada serebral ven trombozu görülür. Her iki durumda da vaskülit eşlik etmektedir. Parankim tutulumunda küçük venler etkilenir ve klinikte hemiparezi gibi piramidal semptomlarla, kognitif bozukluklar, sfinkter disfonksiyonu ve impotansla karşılaşılabılır. Serebral ven trombozunda ise dural sinüste tromboz , intrakraniyal basınç artışıyla baş ağrısı, papil ödem motor ya

da oküler sinir paralizileri görülebilir(157). Nöropsiko-Behçet de yine hastalığın nadir bir varyantı olarak organik bir psikoz sebebidir. Kaklamani ve ark. nöropsikiyatrik tutulumun, BH olan olgularda %10-20 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir(6). Ülkemizde nöro-Behçet sıklığı %2,3-5,4 oranında bildirilmiştir. Hastalığın ilk yıllarında (özellikle ilk 5 yıl) mortalite riski %5-10 civarındadır. Erkeklerde daha sık sinir sistemi tutulumu izlenir. Türsen ve ark. yaptıkları çalışmada %2,3 sıklıkta (%3,3 erkek,%1,3 kadınlarda) nöro-Behçet saptamışlar ve erkeklerde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir(23). Alpsy ve ark.'nın çalışmasında %3 oranında nörolojik tutulum olduğu bildirilmiştir(142). Soylu ve ark. çalışmalarında %5,4 oranında nörolojik tutulum olduğunu bildirmişlerdir. Erkeklerde %6,5 kadınlarda ise %2 oranında tutulum olmuş fakat istatistiksel anlamda anlamlı bir fark bulunmamıştır(145). Bizim çalışmamızda 141 hastanın 20'sinde (%14,2) nörolojik tutulum mevcuttu. Bunların 5 tanesinde parankimal tutulum; 15 tanesinde ise venöz tromboz mevcuttu. Çalışmamızda literatürle uyumlu olmayarak non-parankimal tutulumun daha sık olduğu bulunmuştur. Tutulum olanların %45 i erkek(n=9) %55 i kadındı(n=12). Kadın hastaların tamamına bakıldığında %15,5'inde nörolojik tutulum olmuştu. Erkeklerde ise bu oran %12,9'du. Her iki cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,836). BH'de santral sinir sistemi tutulumu prevalansı düşük olsa da mortalitesinin yüksek olduğu unutulmamalıdır. Ataksi, dizartri, piramidal veya motor bulgular, kognitif değişiklikler ve sfinkter kusurları gibi bulgularda hastalığın sinir tutulumu olabileceği akılda tutulmalıdır. Abdelraheem ve ark. yaptıkları bir çalışmada Behçet hastalarının %26,47'sinin psikiyatrik semptomlarla da gelebileceğini, bu hastaların %77,78'inde anormal MR bulguları olduğunu bildirmişlerdir(136). Nöro-behçeti bulunan olguların %20'sinde dural sinüs trombozu nedeniyle intrakranial basınç artışı olabilir. Subakut başlayan, bulantı, kusma ve yatınca artan şiddetli baş ağrısı görülür(96). Yine BH'nin diğer baş ağrılarını tetikleyebildiği unutulmamalıdır.

Tanı kriterleri içerisinde yer almamasına rağmen artrit; oral ve genital ülserlerden sonra en sık görülen semptomlardandır. Eroziv olmayan, deformite oluşturmeyen artrit sıklığı çeşitli kaynaklarda %11-51,2 arasında değişmektedir. Fatemi ve ark.'nın İran'da yapmış oldukları prospektif bir çalışmada 2312 hastada 5 yıllık artiküler tutulum insidansı %18,6 iken prevalansı %51,2 olarak bildirilmiştir.

Kas iskelet sistemi tutulumu incelenmiş (periferal artrit, artralji, inflamatuvar sırt ağrısı ve fibromiyalji) ve en sık monoartrit (%66) görüldüğü saptanmıştır. En sık diz (%50,9) eklemi tutulmuş ve genellikle unilateral olduğu bildirilmiştir (%82,4)(159). Sıklıkla monoartiküler ya da oligoartiküler tutulumun görüldüğü ve semptomların 1-2 hafta içinde sekel bırakmadan gerilediği görülür. Sıklıkla diz, ayak bileği, el bileği ve dirsek tutulur(157). Azizlerli ve ark. yapmış oldukları çalışmada artrit sıklığını %33,3 bulmuşlar; cinsiyetler arasında fark saptamamışlardır(12). Alpsy ve ark.'nın çalışmasında artiküler tutulum oranı %33,4 olarak verilmiştir(142). Çalışmamızda da hastaların %35,5'inde artrit görüldü. Türsen ve ark. çalışmasında %11,6 sıklıkla eklem tutulumu olduğunu ve cinsiyetler arasında fark olmadığını bildirmişlerdir(23). Bizim çalışmamızda kadınların %32,4'ünde; erkeklerin %38,6'sında artrit görülmüştü. Cinsiyetler arasında artrit görülme sıklığında anlamlı derecede fark yoktu ($p=0,555$). Tutulum genellikle alt ekstremitte eklemlerinde olur ve simetrik olabilir(100). Bizim çalışmamızda artriti olanların %63,3'ü diz ekleminin tutulduğunu belirtti. Dirsek (%10,2), ayak bileği (%10,2) ve el bileği (%10,2) eklemlerinin eşit oranda etkilendiği saptandı. Tüm eklem tutulumları monoartiküler şeklindeydi. Artrit görülen Behçet hastalarında papülopüstüler deri lezyonlarının daha sık olduğu bildirilmiştir(101). Fatemi ve ark.'nın çalışmasında da artriti olan grupla diğer klinik bulgular karşılaştırılmış(oral aft, genital aft, psödofolikülit, posterior üveit, retinal vaskülit, EN, gis tutulumu, renal tutulum, santral sinir sistemi tutulumu ve pulmoner tutulum) ve psödofolikülitin daha sık görüldüğü bildirilmiştir(159). Bizim çalışmamızda artriti olanların %70'inde papülopüstüler lezyon da görülmüştü. İstatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki tespit edilmedi($p=0,760$).

BH'de vönöz tutulum daha sıktır ve her boy ven tutulabilmektedir. Koç ve ark. 137 Behçet hastasında %27,7 sıklıkla damar tutulumu olduğunu saptamışlar ve özellikle venöz sistemin tutulduğunu tespit etmişlerdir(104). Sarıca ve ark. (137), 2319 hastanın %14,3'ünde vasküler tutulum olduğunu (332 hasta) ve bu grubun %65'inin yüzeysel ven trombozu, %42,4'ünün derin ven trombozu, %22'sinin arter tutulumu olduğunu ve erkek hastaların daha fazla damar tutulumu yaşadığını bildirmişlerdir. Yazıcı ve ark.'nın çalışmasında da erkeklerde daha sık damar tutulumu olduğu bulunmuştur(22). Azizlerli ve ark.(83), yüzeysel tromboflebiti olan hastaların %84'ünün erkek olduğunu bildirmişlerdir. Türsen ve ark. da erkeklerde

%11,7, kadınlarda %2,1 sıklıkla vasküler tutulum olduğunu saptamışlardır(23). Türkiye kaynaklı ve 5970 Behçet hastasından oluşan bir araştırma(140) hastaların %15'inde büyük damar tutulumu saptanmıştır. Vasküler tutulumu olanların %87'si venöz (DVT oranı %78) ve %13' ü arteryel tutulum olduğu izlenmiştir. İlk vasküler atağın hastalığın ilk 5 yılda geliştiği (%76 oranında) ve %30'unun da tanı kriterleri tamamlanmadan önce oluştuğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %24,8'inde DVT öyküsü mevcuttu. DVT'si olan 35 hastanın 9'u kadın (%12,7) 26'sı erkekti (%37,1). Erkeklerde DVT görülme oranı anlamlı derecede fazlaydı ($p=0,002$). VCIS olan 4 hasta (%2,8) (ikisi kadın (%2,8), ikisi erkek(%2,9)); VCSS olan 2 hasta (%1,4), (ikisi de kadın (%2,8)); BCS olan 1 hasta (%0,7) (erkek) mevcuttu. Bakıldığında erkeklerde damar tutulumunun daha fazla olduğu görülmektedir. Bu durum kadınlardaki hormonal farklılığın koruyucu olmasına bağlanabilir.

En sık görülen ven lezyonu yüzeysel tromboflebittir. Ekstremitelerin yüzeyindeki venüllerin obliteratif tromboflebiti olan yüzeysel tromboflebit eritemli, ağrılı, çizgisel yerleşen cilt altı nodülleri olarak oluşur. Sıklıkla tekrarlayıcı ve gezici karakterdedir. Enjeksiyon bölgelerinde veya kendiliğinden ortaya çıkabilir. Eritema nodozumla klinik olarak karışabilmektedir. Tıkanan ven zamanla skleroze olmaktadır. Yüzeysel tromboflebiti olan hastalar büyük damar trombozları ve pulmoner arter anevrizması bakımından tehlike grubundalardır(104). Gerçekten bizim çalışmamızda da VCIS olan 4 hastanın 3'ünde tromboflebit de eşlik etmekteydi. VCIS olan bir hastada aynı zamanda BCS, pulmoner arter anevrizması ve DVT gibi damar tutulumuna bağlı klinik durumlar eşlik ediyordu. Yine VCSS olan iki hastanın birinde yüzeysel tromboflebit de bulunmaktaydı. Aynı hastada beraberinde VCIS ve sinüs ven trombozu da görülmüştü. Bu durum yüzeysel tromboflebiti olan hastaların büyük damar tutulumu için kuvvetli aday olduklarını ve bu açıdan da uyanık olunması gerekliliğini bize göstermektedir. Çalışmamızda hastaların %47,5'inde yüzeysel tromboflebit mevcuttu. Kadınlarda %53,5 erkeklerde %41,4 oranında bulundu ve cinsiyetler arasında yüzeysel tromboflebit sıklığı açısından anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0,151$). Yüzeysel tromboflebiti olan hastalarda DVT sıklığına bakıldı. %37,3'ünde DVT öyküsü mevcuttu. Yüzeysel tromboflebiti olanlarda DVT görülme sıklığı anlamlı derecede yüksekti ($p=0,002$).

Venöz oklüzyon en fazla alt ekstremitte venlerinde ve sonra vena cava inferior ve superiorda görülmektedir. Klinik görünümü, tıkanan ven subkutan sert nodüller veya kordonlar olarak tespit edilebilir.

Arter tutulumu ise koroner arterlerden aortaya kadar her boy arterde görülebilmektedir. Arterler, venlerden daha nadir tutulur göre fakat daha ciddi sonuçlara yol açar. Genellikle tutulan damarlar, aorta, pulmoner arterler, femoral arterler, popliteal, subklavya ve karotis arterlerdir. Anevrizma ya da tromboz şeklinde tutulum olur. Anevrizma oluşumu daha sık karşımıza çıkmaktadır. Rüptür riski ve operasyon sonrası nüksetmesi sebebiyle daha tehlikelidir(102).

BH'nin kalbi tutması; miyokard infarktüs, perikardit, endokardit, aort ve mitral yetmezlikle sonuçlanan kapak anomalileri şeklinde olabilir. Bizim çalışmamızda da 6 olguda eski miyokard infarktüsü geçirme öyküsü mevcuttu. BH'de vaskülit sonucu ventrikül endomiyokardiyal fibrozisi görülebilir ve ventrikül içinde tromboza yol açabilir(49,102,105).

Pulmoner vasküler tutulum BH'nin tipik özelliklerindedir. BH'nin hayatı tehdit edici majör komplikasyonlarından. Erkeklerde daha fazla görülür(106). Pulmoner arterlerin damar duvarının inceliği, daha az elastik olması ve basıncının düşük olması sebebiyle venöz sisteme benzerliği dolayısıyla tutulumu diğer periferik arterler ve aorttan daha sık olmaktadır(138). BH'de pulmoner tutulum olması; pulmoner arter anevrizması, pulmoner arter ve ven trombozu ve pulmoner infarkt gibi sonuçlar doğurabilmektedir. Anevrizmalar trombozlardan daha sık görülmektedirler(107). Bizim çalışmamızda pulmoner arter anevrizması olan 1 hasta (%0,7) (erkek) vardı. BH'de pulmoner arter anevrizmalarına sıklıkla DVT eşlik etmektedir fakat pulmoner emboli, tromboz damar duvarına oldukça sıkı tutunmuş olduğu için nadir izlenmektedir(108). Çalışmamızda da pulmoner arter anevrizması olan vakada DVT de eşlik etmiştir. Bu durum belki de DVT geçiren ya da öyküsü olan hastalara belirli aralıklarla akciğer ve pulmoner arterlerin anevrizma açısından taranması gerekliliği oluşturabilir. Bu açıdan dikkatli olmak gerekir. Pulmoner arter anevrizmasına eşlik edebilen atelektazi, volüm kaybı, kama şeklinde veya lineer gölgeler, iyi tanımlanamayan nodüller veya retiküler opasiteler olabilir. Ayrıca eozinofilik pnömoni, tekrarlayan pnömoniler, bronşit, amfizem de bildirilmiştir(107).

Ayrıca 141 hasta içerisinde 3 hastada pulmoner emboli (ikisi kadın biri erkek), 2 hastada pulmoner vaskülit (biri kadın, biri erkek), 1 erkek hastada femoral arter trombozu mevcuttu.

BH'de gastrointestinal tutulum oral mukozadan anüse kadar tüm sistemde ülserler görülebilmektedir. Oral lezyonlar hariç en sık gastrointestinal sistem tutulum yeri ileoçekal bölgedir(110,111). Klinik olarak, karın ağrısı, şişkinlik, yutma güçlüğü-ağrılı yutma, diyare, bulantı, kusma, kabızlık, melena görülebilir(109). Karaciğer tutulumu ise en sık Budd-Chiari sendromu (BCS) şeklindedir (hepatik venöz çıkış akımının tıkanması ile oluşan nadir bir klinik tablo) ve %3.2 sıklıkla görülmektedir(110,113). Kliniğe karın ağrısı, hepatomegali ve asite bağlı karında şişkinlik şeklinde yansır.

Türkiye'de GİS tutulum oranı Yurdakul ve ark. tarafından %0-5 oranında(102), Türsen ve ark. tarafından %1,4 oranında bildirilmiştir(23). Alpsoy ve ark. çalışmasında gastrointestinal tutulumu %1,6 sıklıkla saptamışlardır(142). Bizim çalışmamızda 5 hastada (%3,5) bağırsak tutulumu mevcuttu. Cinsiyet dağılımına bakarsak (4'ü erkek (%5,7) 1'i kadın (%1,4)) erkeklerde daha fazla tutulum olduğunu söyleyebiliriz.

Hastaların ikisi GİS kanama (terminal ileumda aftöz ülser); biri evre 3C özefajit ve GİS kanama(gastrik ülser)(beraberinde splenik ve portal ven trombozu da mevcut), biri ince bağırsak perforasyonu (sonrasında tanı almış) ve diğeri yine gastrik ülseri olan hastalardı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ESOĞÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji kliniğine Ağustos 2015-Ocak 2016 tarihlerinde başvuru yapan takipli ya da yeni tanı almış Behçet hastaları dahil edilmiş; demografik ve klinik bulguları değerlendirilmiştir.

Etyolojide genetik faktörlerin önemli bir rolü olduğu görüşüne uygun olarak hastaların %15,6'sında aile öyküsü mevcuttu. Bunların %54,5'i 1. derece, %45,5'i 2. derece akrabasında BH olduğunu belirtti. Hastaların %41,1'i ailesinde 1. derece yakınlarında tekrarlayan oral aft çıktığını belirtti. HLA-B51 bakılan 58 hastanın %53'ünde HLA-B51 pozitif bulundu. Bu geni taşıyanların %48'i kadın %52'si erkekti ve cinsiyetler arasında HLA-B51 pozitifliği açısından anlamlı bir fark yoktu. HLA-B51 geni taşıyan grupta anlamlı derecede yüksek bir klinik bulguya rastlanmadı.

Herpes labialis ile mukokutanöz bulgular ilişkisi araştırıldı ve herpes labialis geçiren grupta EN %60,4 oranındayken, geçirmeyenlerde %39,8 oranında idi. Herpes labialis olanlarda olmayanlara göre 2,30 kat fazla EN görüldüğü saptandı. Diğer mukokutanöz bulgularla anlamlı bir ilişki elde edilmedi.

Çalışmamıza dahil edilen 141 hastanın 70'i erkek(%49,6), 71'i kadındı(%50,4). Minimal kadın üstünlüğü olsa da K/E oranı birbirine yakındı. Ortalama tanı yaşı $33,03 \pm 10,55$, erkeklerin tanı yaşı ortalama $32,76 \pm 11,62$; kadınların ortalama tanı yaşı $33,30 \pm 9,45$ olarak bulundu. Her iki cinsiyetin tanı aldığı yaşlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda ilk bulgu sorgulandığında literatürle uyumlu olarak %70,9 hasta ilk bulgusunun oral aft; %12,8 hasta ise genital ülser, %7,1 hasta üveit olduğunu belirtti. Diğer bulgular daha nadirdi. Cinsiyet dağılımına bakıldığında genital ülser genellikle kadınlarda ilk bulgu olurken, oral aft her iki cinste de en sık olmasına karşın erkeklerde daha yoğun olarak ilk bulguydu.

Klinik bulgular değerlendirildi ve hastaların tamamı Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı koyulduğundan oral aftöz ülser %100 görülmüştür. Oral

aftları hala çıkıyor olan hastalar (98 hasta) üzerinde (tedaviyle gerileyenler dahil edilmedi) sigara içme durumu karşılaştırıldı. Sigara içiyor olan 29 kişinin ayda 3 (2-4) kez aftı çıkıyorken; sigara içmediğini belirten 69 kişinin ortalama ayda 3 (2-5) kez aftı çıkıyordu. Sigara içme durumuyla aft sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca sigara içen ya da içmeyen grupta diğer klinik bulguların görülme sıklığı incelendiğinde sigara içenlerin %49,9'unda artrit görülürken, içmeyenlerin %29,2'sinde artrit görülmüştü. Sigara içicilerin artrit görülme sıklığı anlamlı derecede yüksek bulundu. Sigara içenlerde üveit %44,4 oranında görülürken içmeyenlerde %19,8 oranında üveite rastlandı. Sigara içenlerde üveit anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer klinik bulgularla sigaranın istatistiksel olarak anlamlı bir birlikteliği bulunamadı.

Genital ülser görülme oranı %67,4 idi. Erkeklerde genital ülser sıklığı %70 kadınlarda bu oran %64,8'di. Erkeklerde genital ülser daha fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Hastaların %67,4'ü papülopüstüler lezyon çıktığını belirtti. Kadınlarda lezyon çıkma oranı %57,7; erkeklerde bu oran %77,1 idi. Cinsiyetler arasında papülopüstül görülme sıklığı literatürle uyumlu olarak erkeklerde anlamlı derecede fazlaydı.

Hastaların %47,5'inde yüzeysel tromboflebit mevcuttu. Kadınlarda %53,5 erkeklerde %41,4 oranında var olduğu saptandı ve cinsiyetler arasında yüzeysel tromboflebit sıklığı açısından anlamlı düzeyde fark yoktu.

BH için spesifik olan ve tanı kriterleri içinde sayılan paterji testi hastalarımızın 119 tanesine uygulanmıştı. Bunların %62,2'si paterji pozitif olarak değerlendirilmiştir. Kadınlarda paterji pozitiflik oranı %61,9 erkeklerde bu oran %62,5 bulundu. Cinsiyetler arasında paterji testi pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu. Ayrıca paterji pozitif olgularda yoğun görülen klinik bulgu olup olmadığı araştırıldığında paterji pozitif grupta anlamlı derecede yüksek bir klinik bulguya rastlanmadı.

Çalışmamızda hastaların %27,7'sinde göz tutulumu mevcuttu. Göz tutulumu (üveit) olanların %28'i sağ göz; %18'i sol göz ve %54'ü bilateral tutulduğunu belirtti. Kadınların %16,9'unda üveit görülürken erkeklerde bu oran %38,6 idi.

Erkeklerde üveit görülme sıklığı literatürle uyumlu olarak 3,09 kat daha fazla bulundu. Göz tutulumu olanların ortalama yaşı $39,64 \pm 9,74$ idi. En küçük hasta 17; en yaşlı hasta 60 yaşındaydı. Göz tutulumu olmayanların ortalama yaşı $44,94 \pm 11,25$ 'ti. Üveiti olan ve olmayan grubun yaş dağılımları birbirinden anlamlı derecede farklıydı. Gençlerde göz tutulumu daha fazla izlendi.

Çalışmamızda 141 hastanın 20'sinde (%14,2) nörolojik tutulum mevcuttu. Bunların 5 tanesinde parankimal tutulum; 15 tanesinde ise venöz tromboz mevcuttu. Çalışmamızda literatürle uyumlu olmayarak non-parankimal tutulumun daha sık olduğu bulunmuştur. Tutulum olanların %45'i erkek(n=9) %55'i kadındı(n=12). Kadın hastaların tamamına bakıldığında %15,5'inde nörolojik tutulum olmuştu. Erkeklerde ise bu oran %12,9'du. Her iki cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızda, hastaların %35,5'inde artrit görüldü. Kadınların %32,4'ünde; erkeklerin %38,6'sında artrit görülmüştü. Cinsiyetler arasında artrit görülme sıklığında anlamlı derecede fark yoktu. Artriti olanların %63,3'ü diz ekleminin tutulduğunu belirtti. Dirsek (%10,2), ayak bileği (%10,2) ve el bileği (%10,2) eklemlerinin eşit oranda etkilendiği saptandı. Tüm eklem tutulumları monoartiküler şekildeydi. Ayrıca artriti olanların %70'inde papülopüstüler lezyon da görülmüştü. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, hastaların %24,8'inde DVT öyküsü mevcuttu. DVT'si olan 35 hastanın 9'u kadın (%12,7), 26'sı erkekti (%37,1). Erkeklerde DVT görülme oranı anlamlı derecede fazlaydı. VCIS olan 4 hasta (%2,8) (ikisi kadın (%2,8), ikisi erkek (%2,9)); VCSS olan 2 hasta (%1,4), (ikisi de kadın (%2,8)); BCS olan 1 hasta (%0,7) (erkek) mevcuttu.

Bizim çalışmamızda pulmoner arter anevrizması olan 1 hasta (%0,7) (erkek) vardı. Pulmoner arter anevrizması olan bu vakada DVT de eşlik etmiştir. Ayrıca 141 hasta içerisinde 3 hastada pulmoner emboli(ikisi kadın biri erkek), 2 hastada pulmoner vaskülit(biri kadın, biri erkek), 1 erkek hastada femoral arter trombozu mevcuttu.

Gastrointestinal sistem tutulumu araştırıldığında 5 hastada (%3,5) bağırsak

tutulumu mevcuttu. Cinsiyet dağılımına bakarsak (4'ü erkek (%5,7) 1'i kadın (%1,4)) erkeklerde daha fazla tutulum olduğunu söyleyebiliriz.

Hastaların ikisi GİS kanama (terminal ileumda aftöz ülser); biri evre 3C özefajit ve GİS kanama(gastrik ülser) (beraberinde splenik ve portal ven trombozu da mevcut), biri ince bağırsak perforasyonu (sonrasında tanı almış) ve diğeri yine gastrik ülseri olan hastalardı.

Bu çalışmanın, Behçet hastalığının epidemiyolojik verilerine katkı sağlayacağını ve aile hekimliği pratiğine faydalı olacağını düşünüyoruz

Aile hekimliği pratiğinde tekrarlayan oral aft şikayeti olan hastalar diğeri tanı kriterleri açısından sorgulanmalı; ön tanıda Behçet hastalığı akla getirilmelidir. Takipli Behçet hastalarında belirli aralıklarla Romatoloji poliklinik kontrolü önerilmeli, hastalığın multisistemik olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca sigaranın hastaların kliniği üzerine olası etkilerinden bahsedilmeli, sigaranın bırakılması teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(1):38-42.
2. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.
3. Saylan T, Mat C, Fresko İ, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17(2):209-23.
4. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):291-311.
5. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:20.
6. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis G. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27:197-217.
7. Tuzun Y, Yurdakul S, Cem Mat M, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Tuzun B, Yazıcı H. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol*. 1996 Sep;35(9):618-20.
8. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, Dayıoğlu N, Tüzün Y, Altaç M, Or H, Müftüoğlu A, Yurdakul S, Pazarlı H, İlkü B, Ertaç S, Orhan M. Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Dergisi* 12:414 (1981).
9. Yurdakul C, Günaydın İ, Tüzün Y, Tankurt N, Özyazgan Y, Pazarlı H, Yazıcı H. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 15:822 (1988).
10. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, et al. Epidemiologic features of Admantiades-Behçet's disease in Germany and Europe. *Yonsei Med J* 1997;38(6):411-22

11. İdil A, Gürler a, Boyvat A, et al. The prevalance of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophtalmic Epidemiol* 2002;9(5):325-31.
12. Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, Gül A, Kulaç M, Tunç R, Tuğal Tutkun İ, Dişçi R, Urgancıoğlu M. Point - prevalance of Behçet's disease in İstanbul, Turkey: Preliminary report. 9 th International Conference on Behçet's Disease. *Yonsei Med. J* 41:29 (2000).
13. Çakır N, Derviş E, Benian Ö, et al. Prevalance of Behçet's disease in rural western Turkey:a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(suppl. 34):53-5.
14. Kötter I, Vonthein R, Müller CA, Günaydın İ, Zierhut M, Stübiger N. Behçet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J rheumatol* 2004;31(1):133-9.
15. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branäs F, Lopez -Lazaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Nortwestern Spain , 1988-1997. *J rheumatol* 2000;27(3):703-7.
16. Davies PG, Fortham JN, Kirwan JR, Barnes CG, Dinning WJ. The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 1984;43(1):7-3.
17. Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1984;43(1):74-5.
18. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. Gümüşdiş G, Doğanavşargil G, (ed). *Klinik Romatoloji*, 1. Baskı. İstanbul: Deniz matbaası, 423-439, 1999.
19. Ghate JV, Jarizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1):1-18; quiz 19-20.
20. Dilsen N. History and development of Behçet's disease. *Rev Rhum (English Edition)* 1996; 63 (7-8): 512-9.

21. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, Weinberger A. Mode of presentation and multisystem involment in Behcet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol* 1998; 25 (8): 1566-9.
22. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalance and severity of manifestations of Behçet's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 43:783 (1984).
23. Tursen Ü, Gürler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int j Dermatol* 2003;42(5):346-51.
24. Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Clinical Immunology* 2000 Sep; 96(3):174-86.
25. Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37(2):92-99.
26. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Oct;150(6):488-98.
27. Saylan T, Mat C, Fresko I et al. Behçet's disease in the Middle East. *Clin.Dermatol* 1999; 17: 209-23.
28. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int.J.Dermatol*. 2003; 42: 803-6.
29. Kural-Seyahi E, Fresko İ, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome:a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82(1):60-76.
30. Bang D, Oh s, Lee K-h, Lee E-S, Lee S. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2003;18(2):231-5.
31. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):996-1002.

32. Önder M, Gürer MA. The multipl face of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;15:126-136.
33. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet Disease. *Survey of ophthalmology* 2005;50:297-350.
34. Ohno S, Ohguchi m, Hirose S, et al. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455-8.
35. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 1995;38:426-33.
36. Zoubolis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behcet disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:161-71.
37. Karasneh J, Gul A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole genom screening for susceptibility genes in multicase families with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1836-42.
38. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Ollier WE, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behcet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum* 2001;44:239-40.
39. Ahmad T, Wallace GR, James T, et al. Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003;48:807-13.
40. Mizuki N, Inoko H, Sugimura K et al. RFLP analysis in the TNF-beta gene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 3084-90.
41. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1999; 54: 264-72.

42. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmüne agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev İmmünol* 1997;14:21-32.
43. Ilter N, Şenol E, Gürer MA, Öztaş M. Behçet's disease and HCV infection. *Int J Dermatol*, 2000; 39: 396-7.
44. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial . *Arthritis Rheum.* 1996;39(12):2062-5.
45. Isogai E, Ohno S, Kotake S, Isogai H, Tsurumizu T, Fujii N, Yokota K, Syuto B, Yamaguchi M, Matsuda H, et al. Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Arch Oral Biol* 1990;35:43-8.
46. Mumcu G, Inanc N, Aydin SZ, Ergun T, Direskeneli H. Association of salivary *S.mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:32-6.
47. Akman A, Sallakci N, Kacaroglu H, et al. Relationship between periodontal findings and the TNF-alpha Gene 1031T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:950-7.
48. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, et al. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology* 2004;43:1028-33. -57
49. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V. Behçet sendromu. Tüzün Y, Gürer M.A, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V.A (editorler). *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:913-927.
50. Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist AB, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8. Baskı, New York: Mc Graw-Hill, 2012: 2033-2042.

51. Türsen Ü, Gürler A. Behçet hastalığı ve genetik. *T Klin Dermatoloji*, 2000; 10: 37-43.
52. Fresko İ. Behçet sendromunda patogenez. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editör. *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 915-7
53. Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904–9.
54. Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Yavuz S, et al. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 2000;27:708-13.
55. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, et al. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp İmmünol* 1994;97 Suppl 2:226-336.
56. Hu W, Hasan A, Wilson A, et al. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kD heat shock protein-derived peptide 336-351. *Eur J İmmünol* 1998;28 Suppl 8:2444-55.
57. Celet B, Akman-Demir G, et al. Anti-lpha B-crystallin immuno-reactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol*. 2000;247(12):935-9.
58. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock roteins in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4 Suppl 30):44-8.
59. Ergun T, Gurbuz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behcet's disease. *Int J Dermatol*. 1998;37(12):929-33.
60. Gul A, Esin S, Dilsen N, Konice M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behcet's disease. *Br J Dermatol*. 1995;132(6):901-7.

61. Sahin S, Akođlu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996;55:128-33.
62. Bayvot A. Behçet Hastalığının Etyopatogenezi, *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2004; 14: 15-21.
63. Leiba M, Sidi Y, Gür H, Leiba A, Ehrenfeld M: Behçet's disease and thrombophilia. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1081-1085.
64. Pay S. Behçet Hastalığı: Etiyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2005, 1(25): 10-18.
65. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C : Prediction of a cofactor to activated Protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004-1008.
66. Griffin JH, Evatt B, Wideman C, Fernandez JA. Anticoagulant protein C pathway defective in majority thrombophilic patients. *Blood* 1993; 82-9.
67. Özbek U, Tangün Y. Frequency of factor V Leiden (Arg506Gln) in Turkey. *Br J Haematol* 1997; 97:5045.
68. Chae EJ, Do KH, Seo JB, Park SH, Kang JW, Jang YM, Lee JS, Song JW, Song KS, Lee JH, Kim AY, Lim TH. Radiologic and clinical findings of Behçet disease: comprehensive review of multisystemic involvement. *Radiographics* 2008; 28:e31.
69. Şengün A. Behçet Hastalığı. Akbatur HH, Şengün A (editörler).Behçet Hastalığı Endolftalmiler ve Üveitler.2002;Atlas kitapçılık:81-98.
70. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroğlu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000;39:358-60.
71. Marshall SE. Behçet's disease. *Best practise Clin Rheum* 2004;18:291-311.

72. Yazıcı H, Fresko İ, Tunç R, Melikoğlu M. Behçet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment. In: Ball GV, Bridges SL, editors. *Vasculitis*. Oxford: University Press; 2002, p.406-32.
73. Anteen JW, Miller RL. Aphthous ulcers: review of the literature and etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 101:803(1990).
74. Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I. Behçet's disease. *Journal rheumatology* 2002 ; 12 : 134-136.
75. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet Sendromu. In: Tüzün Y, Katağyon A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji*. 2 nd ed. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 1994: 393-9.
76. Hassikou H, Tabache F, Baaj M, Safi S, Hadri L. Sweet's syndrome in Behçet's disease. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 495–6.
77. Karadoğan SK, Bafkan EB, Alkan G, Sarıcaoğlu H, Tunali S. Generalized Sweet syndrome lesions associated with Behçet disease: a true association or simply comorbidity? *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 331–5.
78. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarıca R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:286.
79. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2009;43:42-7.
80. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behçet's disease. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 371–4.
81. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 155–68.
82. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J* 2000;76:629-37.

83. Azizlerli G, Özarmağan G, Övül C, Saylan T, Öрге C: Behçet Olgularımız. Editörler: Saylan T, Övül C, Özarmağan G, II. Behçet Günü, İstanbul (1984).
84. Dilşen N, Konige M ve ark. Risk factors for vital organ involvement in Behçet's disease. Behçet's Disease'de Ed. Godeau P, ve Wechsler B, Elsevier Sci. Pub. 1993; 165-169.
85. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T. Ve ark. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. Behçet's Disease'de. Ed. Godeau P, ve Wechsler B, Elsevier Sci. Pub. 1993; 145-51.
86. Gharibdoost F, Davatchi F ve ark. Clinical manifestations of Behçet's disease in İran. Behçet's Disease'de. Ed. Godeau P, ve Wechsler B, Elsevier Sci. Pub. 1993; 153-157.
87. Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behçet's disease. Yonsei Med J 1997;38 (6):390-394.
88. Atmaca LS, Sönmez PA. Behçet hastalığında göz tutulumu. Ret – Vit 2004;12:77-86.
89. Özen S: Vasculopathy, Behçet's syndrome, and familial Mediterranean fever. Curr Opin Rheumatol 1999;11:393–8.
90. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol 2004;138:373-80.
91. Ramsay A, Lightman S. Hypopyon uveitis. Surv Ophthalmol 2001;46:1-18.
92. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C. Ve ark. Neurologic involvement in Behçet's Syndrome. Arch. Neurol. 1989; 46:265-69.
93. Serdaroglu P. Behçet's disease and the nervous system. J Neurol. 1998 Apr;245(4):197-205.
94. Akdal G. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Nöro-Behçet. Türkiye klinikleri J Int Med Sci 2007;9:33-5.

95. Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;248:95-103.
96. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçı B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The NeuroBehçet Study Group. *Brain*. 1999;122:2171-82.
97. Evans RW, Akman-Demir G. Behçet syndrome and headache. *Headache*. 2004;44:102-4.
98. Lee SK, Lee J. Behçet's disease--a rheumatologic perspective. *Yonsei Med J* 1997;38:395-400.
99. Gur A, Sarac AJ, Burkan YK, Nas K, Cevik R. Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behçet's disease: relationship between arthritis and these factors. *Clin Rheumatol* 2006;25:524-31.
100. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1997;26:125-9.
101. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1074-6.
102. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul İ. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome a controlled study. *Ann Rheum Dis* 55:208 (1996). 76.
103. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11):996-1002.
104. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkancı F, Akkaya S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1992;19:402-10.

105. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. Maddison Pj, Isenberg DA, Woop, Glass DN (editors). Oxford Textbook of Rheumatology. . Baskı, Oxford: Oxford University Press, 1998:1394-1402.
106. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. Am J Med 2004;117:867-70.
107. Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. Thorax 2001;56:572-8.
108. Kırımlı Ö, Pabuccu T: Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Kardiyovasküler Behçet. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007;3:36-39.
109. Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. Dig Dis Sci 2009;54:201-7.
110. Akbaylar H. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2007; 3: 29-32.
111. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. J Clin Gastroenterol 2000; 30: 144-54.
112. Yi SW, Cheon JH, Kim JH, Lee SK, Kim TI, Lee YC, Kim WH. The prevalence and clinical characteristics of esophageal involvement in patients with Behçet's disease: a single center experience in Korea. J Korean Med Sci 2009;24:52-6.
113. Ben Ghorbel I, Ennaifer R, Lamloum M, Khanfir M, Miled M, Houman MH. BuddChiari syndrome associated with Behçet's disease. Gastroenterol Clin Biol 2008; 32: 316-20.
114. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I et al. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. Semin. Arthritis Rheum 2002; 31: 317-37.
115. Altıparmak MR, Tanverdi M, Pamuk ON et al. Glomerulonephritis in Behçet's disease: report of seven cases and review of the literature. Clin Rheumatol. 2002; 21: 14-8.

116. Dilşen N, Azizlerli G, Akman G. Behçet Hastalığı. *Aktüel Tıp Dergisi* 2:62 (1997).
117. Cetinel B, Obek C, Solok V et al. Urologic screening for men with Behçet's syndrome. *Urology* 1998; 52: 863-5.
118. Sarica R, Azizlerli G, Köse A, Dişçi R, Ovül C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol.* 1996 Feb;35(2):109-11.
119. Ünsal E:Çocukluk çağında Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:47-9.
120. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:579-84.
121. Borlu M, Ukşal U, Ferahbaş A, Evereklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006;45:713-6.
122. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Abdulaziz MA, La Cava M, Torella M, Riso D. Behçet's disease in children. *Jpn J Ophthalmol* 1995;39:309-14.
123. Citirik M, Berker N, Songur MS, Soykan E, Zilelioglu O. Ocular findings in childhood-onset Behçet disease. *J AAPOS* 2009;13:391-5.
124. Marsal S, Falgá C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997 Feb;36(2):234-8.
125. Eldem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophth Strab* 1998;35(3):159-61.
126. Kari JA, Shah V, Dillion MJ. Behçet' disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001;40(8):993-8.
127. Chessa Ricotti G, De Martino M, Martini R, Rossi ME, Pietraperzia M, Vierucci A. [A case of Behçet's disease in a child: clinical, genetic, and

- immunologic characteristics] *Pediatr Med Chir.* 1983 Jul-Aug;5(4):211-8. Italian.
128. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI by McGraw-Hill. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 6th Edition, New York, 2003;1836-1840.
129. Saylan T. Live story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J* 1997;38:327-332.
130. Elder DE, Johnson BL, Elenitsas R, Murphy GF. *Lever's Histopathology of the Skin* 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2005;420-435.
131. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behçet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:747-751.
132. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
133. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir EH. Paterji fenomeni. *Dermatolojide gelişmeler-2 İstanbul* 1993;96-105.
134. Azizleri G, Aksungur VL, Sarica R, Akyol E, Ovul C. The association of HLA B5 antigen with specific manifestations of Behçet's disease. *Dermatology* 1994;188:293-5.
135. Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behçet's disease in Turkey. *J Eur. Acad. Dermatol Venereol.* 2003;17:228-9.
136. Abdelraheem T., Habib H. M., Eissa A. A., Radwan N. M. (2013). Psychiatric disorders and MRI brain findings in patients with systemic lupus erythematosus and Behçet's disease: a cross sectional study. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 38(4).

- 137.Sarıca R, Köse AA, Kayabalı M, Dişçi R, Erzenin D, Azizlerli G. Vascular Involvement in Behçet's Disease. 10th International Conference on Behçet's Disease, Berlin (2002);80.
- 138.Taşcılar K, Melikoglu M, Ugurlu S, et al. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatol Oxf* 2014;53:2018-22.
- 139.Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2016;30(2):279-295.
- 140.Uğurlu S, Melikoğlu M, Taşcılar K, et al. Behçet hastalığında büyük damar tutulumu: retrospektif çalışma. 9. Ulusal Romatoloji Kongresi, pp; 2008.
- 141.Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical Manifestations of Behcet's Disease; An analysis of 2147 Patients. *Yonsei Medical Journal* 1997;38(6):423-7.
- 142.Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *British Journal of Dermatology* 2007;157(5):901-906.
- 143.Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi, et al. Behcet's disease: from East to West. *Clinical rheumatology* 2010;29(8):823-833.
- 144.Marakoğlu K, Sezer R.E, Toker H.Ç, Marakoğlu İ. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clinical oral investigations*.2007;11(2):149-153.
- 145.Soylu M, Şekeroğlu HT, Erdem E, Demircan N: Behçet's Disease: The Clinical and Demographic Characteristics of 406 Patients. *Turk J Rheumatol* 2012;27:115-20.
- 146.Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*2016 Jun;43(6):620-32.

147. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. Distribution and frequency of papulopustular lesions in Behçet's disease: A randomized, controlled study. *Int J Dermatol* 1998;37:839-843.
148. Ercan E, Gür AR. Behçet Hastalığı. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2003;23:261-268.
149. Yazici H, Fresko I, Hamuryudan V, et al. Behçet's syndrome: The Cerrahpasa experience members of the Behçet's syndrome research centre. *Adv Exp Med Biol* 1999;455:135-140.
150. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:919-921.
151. Fresko I, Yazici H, Bayramicli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1993;52(8):619-620.
152. Cem M.C, Sevim A, Fresko İ, Tüzün Y. Behçet's disease as a systemic disease. Behçet's disease as a systemic diseases. *Clinics in Dermatology* 2014 May-June;32(3):435-442.
153. Demiroğlu H, Barışta İ, Dündar S: Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey. *Ophthalmology* 1997;104:701-5.
154. Demirseren D.D, Ceylan G.G, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arman A, Metin A. HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Mol Res* 2014;13(3):4788-96.
155. Kulaçoğlu D.N, Gürel G, Özdek Ş, Aydın B, Hasanreisoglu B. Oküler Tutulumlu Behçet Hastalığında Klinik Bulgular. *Journal of Retina-Vitreous* 2003;11(1):19-29.

156. Bang D, Yoon KH, Chong HO, Choi EH, Lee E-S, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997;38:428-436.
157. Mat MC, Sevim A, Fresko I, Tüzün Y. Behçet's disease as a systemic disease. *Clinics in Dermatology* 2014;32:435-442.
158. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Annals of the rheumatic diseases* 2000;59(8):622-625.
159. Fatemi A, Shahram F, Akhlaghi M, Smiley A, Nadji A, Davatchi F. Prospective study of articular manifestations in Behçet's disease: five-year report. *International journal of rheumatic diseases* 2015.

