

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE SAKROİLİT SIKLIĞININ
SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUAMMER TOPALOĞLU**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA**

DENİZLİ - 2014

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE SAKROİLİT SIKLIĞININ
SAPTANMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MUAMMER TOPALOĞLU**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2012 TPF028 nolu projesi ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2014

Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA danışmanlığında Dr. Muammer TOPALOĞLU tarafından yapılan "Behçet Hastalığında Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Sakroiliit Sıklığının Saptanması" başlıklı tez çalışması 27/01/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA

ÜYE

Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

ÜYE

Prof. Dr. Arzu YAREN

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım. 15/04/2014

Prof. Dr. Hasan HERKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR SAYFASI

Eğitim sürem boyunca ve tez çalıőmam sırasında mesleki bilgi ve deneyimlerini aktaran, tecrübelerini paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Ali KESKİN'e, Prof. Dr. Nadir YÖNETİ'ye, Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a, Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA'ya, Prof. Dr. Arzu YAREN'e, Prof. Dr. Belda DURSUN'a, Doç. Dr. Fulya AKIN'a, Doç. Dr. İsmail SARI'a, Doç. Dr. Gamze GÖKÖZ DOĞU'ya, Doç. Dr. Güzin FİDAN YAYLALI'ya, Yar. Doç. Dr. Sibel KABUKÇU HACIOĞLU'na;

Tez sırasında tıbbi yardım aldığım Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Nevzat KARABULUT'a ve Prof. Dr. Nuran SABİR AKKOYUNLU'ya;

Benim bugünlere gelmemde fedakarlıklarını esirgemeyen annem Rezzan TOPALOĞLU ve babam Mustafa TOPALOĞLU'na;

Tez süresince her konuda yanımda olan ve hiçbir zaman desteğini eksik etmeyen, gösterdiği sonsuz sabır ve yardımlarından dolayı canım eőim Sinem TOPALOĞLU'na

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR SAYFASI	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR ÇİZELGESİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ	2
ETYOPATOGENEZ	2
KLİNİK BULGULAR	8
LABORATUVAR	14
TANI VE AYIRICI TANI	14
TEDAVİ	15
SPONDİLARTRİTLER	19
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	20
ARAÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	23
TARTIŞMA	30
KAYNAKLAR	35

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

BH	: Behçet Hastalığı
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MIC	: MHC Class I chain related
MICA	: MHC sınıf I zincirine bağlı gen A
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
NK	: Naturel killer
ADA	: Adenozin deaminaz
HSP	: Isı Şok Proteinleri
NO	: Nitrik oksit
APC	: Antijen sunan hücreler
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor
VEGF	: Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
OÜ	: Oral ülser
GÜ	: Genital ülser
PPL	: Papülopüstüler lezyonlar
EN	: Eritema nodozum
SpA	: Spondilartritler
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	: C- reaktif protein
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MR	: Manyetik rezonans
BT	: Bilgisayarlı tomografi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Uluslararası çalışma grubunun Behçet hastalığı tanı kriterleri

Tablo-2: Behçet hastalarının ve kontrol grubunun demografik verileri

Tablo-3: Sakroiliit saptanan hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tablo-4: Sakroiliiti olan ve olmayan Behçet hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Tablo-5: Çalışmaya katılan hastaların aktif sakroiliit MR bulguları

Tablo-6: Artriti olan Behçet hastaları ile olmayanlar arasında sakroiliit ilişkisi

Tablo-7: Çalışmaya katılan hastaların kronik sakroiliit MR bulguları

ÖZET

BEHÇET HASTALIĞINDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE SAKROİLİT SIKLIĞININ SAPTANMASI

Giriş: Behçet hastalığı (BH) oral ve genital ülserlerle karakterize multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. BH'nda görülen eklem tutuluşu, üveit varlığı, oral ülserler ve eritema nodozum gibi klinik bulgular spondilartropati grubu hastalıkların da önemli bulgularındandır. Bu nedenle BH altmışlı ve yetişli yıllarda spondiloartropati grubu hastalıklardan birisi olarak sınıflandırılmıştır. Bu yıllarda yapılan konvansiyonel grafilerin kullanıldığı çalışmalarda hastaların %65'inde sakroiliit rapor edilmiştir. Daha sonra yapılan kontrollü çalışmalarda %35 hastada tespit edilen sakroiliit'in sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme sakroiliak eklem patolojilerini göstermede direk grafi, bilgisayarlı tomografi ve sintigrafiye üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada BH'nda diğer yöntemlere göre daha hassas olan MR yöntemi kullanılarak sakroiliak eklem tutuluşunu değerlendirdik.

Materiyel Metod: Çalışmaya Romatoloji kliniğinde BH'lığı nedeniyle takip edilen 25'i bayan toplam 50 hasta ile 25'i bayan toplam 50 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Tüm hastaların ve kontrol grubunun anemnezi ve fizik incelemesi yapıldı. Kas iskelet sistemi bulguları olan sağlıklı gönüllüler çalışmaya alınmadı. Bütün hastaların rutin laboratuvar testleri yapıldı. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin sakroiliak eklem MR görüntülemeleri yapıldı. MR görüntüleri iki radyoloji uzmanı tarafından kör olarak değerlendirildi.

Sonuç: BH'larının yedisinde (%14), kontrol grubunun sekizinde (%16) sakroiliit saptandı. Gruplar arasında sakroiliit sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Aktif ve kronik sakroiliit bulguları açısından da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Yapılan rutin laboratuvar incelemelerinin Behçet hastalarında sakroiliak eklem tutuluşu ile ilişkisi gösterilemedi.

Tartışma: Sonuç olarak BH bazı özellikleri ile spondiloartropati grubu hastalıklara benzese de yapmış olduğumuz çalışmanın bulgularına göre spondiloartropatilerin en önemli özelliği olan sakroiliit Behçet hastalarında sağlıklı kontrollerden daha sık görülmemektedir.

SUMMARY
DETERMINING THE PREVALANCE OF SACROILIITIS IN
BEHCET'S DISEASE BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Behcet's disease (BD) is a multisystem inflammatory disease with oral and genital ulcers. It was classified as one of the seronegative arthritis in sixties and seventies due to occurrence of oral ulcers, arthritis, uveitis, and erythema nodosum like symptoms. The prevalence of sacroiliitis was detected as 65% with conventional radiography in early reports. However in a controlled study, prevalence of sacroiliitis was reported as 35% which was comparable with the healthy control group. Magnetic resonance imaging (MRI) is the most sensitive method for detection of sacroiliitis in patients with spondyloarthropathies. In this study we aim to determine the prevalence of sacroiliitis in patients with Behçet disease by using MRI and compare with the healthy control group.

Material and Method: Fifty patients (25 M, 25 FM) having Behçet's disease according to international Behçet's disease study group classification criteria were included into the study. Fifty healthy people (25 M, 25 FM) who did not have any musculoskeletal symptom were taken as control group. Medical history was taken and physical examination was performed for both study and control groups. Subjects in control group who had musculoskeletal symptoms were excluded from the study. Routine laboratory tests were obtained from the study group. Sacroiliac joint MRI exams were taken for both study and control groups and evaluated by two radiologists who were blinded to the subjects.

Result: sacroiliitis were detected in seven (14%) patients with BD and in eight (%16) subjects in the control group. There was no statistically significant difference between two groups for the prevalence and presence of active and chronic findings of sacroiliitis ($p>0.05$). No correlation was detected between acute phase reactants and sacroiliitis in patients with Behçet's disease.

Conclusion: Although Behçet's disease has symptoms of spondyloarthropathies the prevalence of sacroiliitis which is most important clinical finding of spondyloarthropathy is not different from the healthy control group.

GİRİŞ ve AMAÇ

Behçet hastalığı ilk kez 1937 yılında Dr. Hulusi Behçet tarafından bildirilmiş olup tekrarlayan ağız ülserasyonları, genital ülserasyon, üveit, deri lezyonları, tromboflebit, artrit, gastrointestinal ve santral sinir sistemi lezyonları ve diğer organ tutulumları yapan multisistemik inflamatuar bir hastalıktır. Behçet hastalığının etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Behçet hastalığı prevalansı, eski ipek yolu boyunca ve Türkiye'nin de içinde olduğu Akdeniz ile çevrili ülkelerde ve Japonya'da yüksektir.

Behçet hastalığında eklem tutulumu yaklaşık %50 oranında görülür. Artrit, noneroziv ve asimetrik olup, deformasyon bırakmaz. Özellikle alevlenme sırasında oluşup en sık diz, el ve ayak bileği gibi orta ve büyük eklemleri etkiler. Artrit birçok hastada aralıklı ve 1-3 hafta sürmesine rağmen ısrarlı ve kararlı bir şekilde de devam edebilir. Behçet hastalığında sakroiliak eklem tutulumu ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. İlk dönemde direk grafi ile yapılan çalışmalarda oldukça sık sakroiliit rapor edilmesine karşın kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir.

Sakroiliit tanısı büyük oranda görüntüleme metodları ile yapılmaktadır. Bu amaçla radyografi(x-ray), bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Sakroiliitin erken saptanmasında manyetik rezonans görüntülemenin radyografi ve bilgisayarlı tomografiye göre potansiyel klinik değere sahip olduğu belirlenmiştir.

Manyetik rezonans görüntülemeye aktif ve kronik sakroiliit bulguları değerlendirilebilir. Aktif sakroiliit bulguları; sinovit, entezit, kapsülit ve kemik iliği ödemidir. Kronik bulgular ise periartiküler yağ birikimi, subkondral skleroz, erozyon ve eklem aralığında daralma veya ankilozdur.

Tezimizin amacı daha önce direk grafilere %35-60 arasında rapor edilen sakroiliiti daha hassas bir yöntem olan MR ile değerlendirerek Behçet hastalarında sakroiliak eklem tutuluşu sıklığının saptanmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopyonlu iridosiklit üçlü kompleksi olarak tanımlanmıştır. Geçen zaman içinde, BH'nın her boydan arter ve venleri tutabilen ve özellikle venöz tromboz eğilimiyle seyreden özel bir sistemik vaskülit olduğu anlaşılmıştır. İlk tanımlanan bulgulara ek olarak, deri, lokomotor sistem, merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem tutuluşu da olabileceği gösterilmiştir. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, yaygın olarak kabul edilen hipotez; hastalığın, genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel faktörlerin (sıklıkla enfeksiyöz ajanların) tetiklediği yoğun immun-aracılı inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıktığıdır. Hastalığın coğrafi dağılımı, tarihsel "İpek yolu" üzerindeki ülkelerde yoğunlaşmıştır. Semptomların tekrarlayıcı olması ve hastalığın zaman zaman alevlenme ve yatışmalar göstermesi tipiktir (1).

EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dünya üzerindeki dağılımı farklılık göstermekte olup akdeniz ülkeleri ve Japonya'da sık iken; Kuzey Avrupa ülkelerinde nadir görülür. Yapılmış prevalans çalışmalarına göre Türkiye'de 80-370 /100000, Japonya'da 13,6/100000, Almanya'da 0,55 /100000 dir (2). Behçet hastalığı en sık 20-30 yaş grubunda ortaya çıkar. Erkeklerde daha siktir (E/K:1,5-5/1) (3). Türk popülasyonunda BH' nın ortalama başlangıç yaşı 23.3 olarak saptanmış (4).

ETYOPATOGENEZ

BH' nın etyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak günümüzde genetik olarak duyarlı olan bireylerde uygun çevresel faktörler etkisiyle immün sistemin tetiklendiği ve bunun sonucunda endotel harabiyetinin olduğu ve klinik bulguların ortaya çıktığı kabul görmektedir (1,5).

Hastalığın patogeneğinde ven, venül, kapiller ve arterleri de kapsayan küçük ve büyük damarların özgül olmayan vaskülit suçlanmakta olup temel histopatolojik özelliği venöz tromboza eğilim gösteren sistemik vaskülitir (6,7).

BH' nın etyolojisinin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Özel bir coğrafik dağılımının olması, sınıf I HLA antijen birlikteliği ve ailesel yatkınlık genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Aile öyküsü Japonya'da %2-3 iken, Türkiye ve Orta Doğu ülkelerinde %8-34 oranında bildirilmiştir (1,8).

Hastalığın belirli bir coğrafyada dağılım göstermesi aynı zamanda çevresel ve infektif etiyojiji düşündürmekte olup genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin tetikleyici rol oynadığı kabul edilmektedir. HLA B51 BH'da 3-6 kat daha siktir ve HLA B51 pozitif bireylerde hastalık daha ağır seyretmektedir (9,10).

Major histokompatibilite kompleksi (MHC), 6. kromozom kısa kolunda bulunur ve T hücrelerine antijen sunulmasında görev alan HLA' nın kodlanmasından sorumludur (11). Japonya' dan Ohno ilk kez histokompatibilite antijeni sınıf I HLA B5 ile BH arasındaki genetik ilişkiyi bildirmiş ve HLA B5 varlığının BH ortaya çıkması için rölafif riskinin 5 olduğunu belirtmiş (12). HLA B5 lokusu HLA B51 ve HLA B52 allellerinden oluşmakta olup BH ile ilişkili alel HLA B51 veya HLA B51 major alt tipi olan HLA B5101 alelidir (12, 13).

BH' da enflamatuar cevapta artış görülür. Paterji reaksiyonu cilt aşırı duyarlılığı belirtisi olup 24-48 saat içinde gelişen gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur. Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu çoğunlukla CD4+ T lenfositlerden oluşur. BH ile ilişkili olan HLA B51 antijeni ile BH'da görülen lökosit aktivite artışının ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalığın alevlenme dönemlerinde görülen değişiklikler; oral mukozaya karşı antikor oluşması, dolaşan immün komplekslerin saptanması, T hepler/ T supresör oranında azalma, naturel killer (NK) hücrelerinin sayısında azalma, interferon gama düzeylerinde düşüş, sIL-2r ve TNF-alfa düzeylerinde artıştır (10,14,15).

TNF-alfa inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rolü gösterilen önemli bir proinflamatuvar sitokindir. İlk kez 1992 yılında Japon Behçet hastalarında daha sonra Orta Doğu'lu hastalarda BH ile TNF promotor bölgesindeki alleller arasındaki ilişki saptanmış (11, 16, 17)

BH' da görülen bir diğer immünolojik bozukluk nötrofil hiperaktivasyonudur (11,18,19,21). Nötrofil hiperaktivitesinden Th1 kaynaklı IFN-gama, TNF-alfa, IL-8, IL-12, IL-17 ve IL-18 gibi sitokinler ve kemokinler sorumlu olduğu düşünülmektedir (1,18). Antijen sunan hücrelerin (APC) BH patogeneğinde önemli olduğu düşünülmektedir. IL-12 başlıca APC'den salgılanmakta olup Th1 cevabını yönlendiren bir sitokindir. IL-18 de aynı şekilde APC'de eksprese edilmekte ve IL-12 varlığında Th1 polarizasyonunu sağlamaktadır. Behçet hastalarında IL-18 düzeyinde artış olması, IL-1 ve IL-18 genlerinde polimorfizm saptanması ve Th1 polarizasyonuna IL-12 nin eşlik etmesi patogeneşte antijen sunan hücrelerin de önemli olabileceğini düşündürmektedir (11).

İlk kez 1994 yılında tanımlanan ve mukozal immünitede önemli olan MIC (MHC Class I chain related) gen ailesinin BH ile ilişkisi gösterilmiş olan MICA geninin (MHC sınıf I zincirine bağlı gen A) 6. kromozom üzerinde bulunan HLA B51 aleli ile TNF (tümör nekroz faktör)-alfa geninin arasında lokalize olduğu saptanmıştır (1,11,18,19,21).

Adenozin deaminaz(ADA), pürin katabolizmasının sitoplazmik bir enzimidir. ADA'nın biyolojik aktivitesi özellikle T hücrelerinde saptanmış ve lenfosit proliferasyon, maturasyon ve diferansiyasyonu için gerekli bir enzim olduğu belirtilmiştir. ADA düzeyinin T lenfositlerin aktivasyonu ve proliferasyonu ile karakterize inflamatuvar hastalıklarda arttığı bilinmektedir. ADA enzim aktivitesinin Behçet hastalarında özellikle hastalığın şiddetinin arttığı dönemde arttığı bildirilmiştir. Bu bulgu da özellikle Th1 lenfositlerin BH'nın seyrine katıldığını desteklemektedir (18,19).

BH'nda etiyolojide çevresel faktör olarak infeksiyöz ajanlar da sorumlu tutulmuştur(1). Suçlanan infeksiyöz ajanlar arasında streptococcus spp. (S sangius, S pyogenes, S fecalis) helicobacter pylori, mikobakteriler, borrelia burgdorferi, HSV (Herpes Simpleks Virus) tip 1, HHV-6 (Human Herpes Virus-6), parvovirus B19, hepatit virüsleri (hepatit A, B, C ve E) bulunmaktadır (1, 18, 19, 20).

Isı şok proteinleri (Heat Shock Protein-HSP), tüm prokaryot ve ökaryot hücrelerde bulunan infeksiyon, travma gibi çevresel faktörlerce indüklenebilen stres ile ilişkili immünreaktif proteinlerdir (1,18,19,21). HSP'ler BH'nın patogenezinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptirler (1,11,18,21). Bu ajanlar HSP'leri aracılığı ile Behçet hastalarında T ve B hücre yanıtında artışa yol açmaktadır. Mikrobiyal HSP ile insan mitokondriyal HSP arasındaki bu benzerlik nedeniyle bakteriyel HSP'ine yanıt veren T hücrelerinin çapraz reaktivite ile otreaktif T hücrelerini uyardığı düşünülmektedir (19, 21, 24) Ayrıca ısı şok proteinlerinin farelerde üveite neden olduğu bildirilmektedir (22, 23).

BH'nda özellikle hastalığın şiddetlendiği dönemlerde, oral mukozal antijenlere karşı gösterilen ve dolaşımda bulunan immün kompleksler ile birlikte hücre aracılı sitotoksosite artışı olması hem Th1 hem de Th2 immün reaksiyonun varlığını desteklemektedir (19). Supresör T hücre disfonksiyonu veya B hücre aktivasyonuna neden olan sitokinlerin IL-1, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin fazla salgılanması poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olabilir. Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucunda oluşan immün kompleksler nötrofillerde hiperfonksiyona neden olarak doku hasarı oluşturabileceği ileri sürülmektedir (21). Behçet hastalarında proinflamatuvar mediyatörler denilen IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, TNF-alfa, IFN-gamayı üreten Th1 lenfosit sayısında artış olduğu saptanmıştır (1,18,19,25-27).

BH'nda üç önemli otoantikor üzerinde durulmaktadır. Bunlar anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)'lar, anti fosfolipid antikorlar ve anti-endotel hücre antikor (AECA)'lardır. Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar ve anti-fosfolipid antikorlar ile BH patogenezi arasındaki ilişki gösterilememiştir (28-30). Behçet

hastalarının serumlarında antiendotel hücre antikorları (AECA) değişik oranlarda pozitif bulunmuş ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (21). BH' nda intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin gibi hücre yüzey moleküllerinde upregülasyon gösterilmiştir (19). Ayrıca Behçet hastalarında anti nükleer antikor (ANA) ve anti düz kas antikorları da saptanabilmekte ve poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (29,31).

BH'nda vasküler endotel hücre disfonksiyonu bulunmakta olup bu durum lökosit migrasyonu, vasküler geçirgenlik ve tromboz oluşumunda önemli rol oynamaktadır (21). BH'ndaki endotel disfonksiyonunun başlıca kanıtları; prostasiklin üretiminin bozukluğu, endotel kaynaklı von Willebrand faktör, E-selektin ve trombomodulin serum seviyelerinin yüksekliği ve fibrinolitik sistem anormallikleridir (1, 11, 32). Nitrik oksit (NO), sitokinler, IFN-gama, lipopolisakkaritler ve endotoksin gibi infeksiyöz, immünolojik ve inflamatuvar uyarılar sonucu endotel tarafından üretilen ve endotel kaynaklı gevşetici faktör olarak bilinen, vücutta en çok bulunan bir serbest oksijen radikalidir (19, 33, 34). NO immünite ve inflamasyonun önemli bir mediyatörü olup endotelial gevşeme ve trombosit adezyonunun inhibisyonu gibi fonksiyonları bulunmaktadır (34). Aktif Behçet hastalarında serum NO metabolitlerinin düzeylerinin aktif olmayanlara göre daha yüksek olduğu ve bu artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (33-36).

Homosistein, metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Endotel hücrelerinden NO sentezinde artışa, serbest oksijen radikalleri ile kemoatraktantların ekspresyonuna ve IL-6, IL-8 ve TNF-alfa artışına neden olur (26, 34).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF); makrofajlar, aktive nötrofiller, monositler ve vasküler endotelial hücrelerce sentezlenir. VEGF sistemik ve retinal vasküler endotel hücreleri yüzeyinde bulunan reseptörleri ile anjiogeneze, vazodilatasyona ve NO üretiminde artışa neden olur. Behçet hastalarında serum

VEGF düzeylerinin arttığı, VEGF gen polimorfizmleri ile oküler hastalığın ilişkili olabileceği düşünülmektedir (26, 34).

Behçet hastalarında serum leptin düzeylerinde artış saptanmış. Leptin insanda endotel hücrelerinden sentezlenir ve inflamasyonda kritik bir rol oynar. TNF-alfa serum leptin düzeyini artırır ve leptin de doğrudan endotel hücrelerinden NO salınımında artışa neden olur (26, 37).

BH' nın klinik özelliklerinden biri olan venöz ve arteriyel tromboz artmış kompanseuar fibrinolitik süreç ile aktive olan hemostatik sistem ile ilişkilidir. Bozulmuş fibrinoliz ile artmış bir trombin oluşumu mevcuttur. Behçet hastalığında tromboz oluşumuna neden olan trombin-antitrombin-III, plazmin-antiplazmin, trombomodulin ve protrombinin yüksek olduğu saptanmıştır. Venöz trombozu ve retinal vazo-oklüzif hastalığı bulunan Behçet hastalarında Faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonlarında artış saptanmış (38-40).

BH' nda trombotik olaylarda rol oynayan fibrinojen, von Willebrand faktör (vWF), vWF antijen, ristosetin, faktör VIII, faktör IX, faktör XI, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış, protein S ve antitrombin III düzeylerinde artış veya azalma saptanmıştır. Protein C, plazminojen ve trombomodulin düzeyleri azalmış veya normal olarak saptanmıştır (19, 21, 38, 41-43).

Trombinin aktive ettiği fibrinoliz inhibitörü (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-TAFI), doku plazminojen aktivatörünün indüklediği fibrinolizin potent bir inhibitörü olup plazmin oluşumunu azaltarak tromboz oluşumuna yatkınlık oluşturur. Behçet hastalarında tromboz olup olmamasından etkilenmeksizin plazma TAFI düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum trombotik eğilim ile sonuçlanan pıhtının lizisini azaltmaktadır (44).

Sonuç olarak BH etiyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olup multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörlerin ve özellikle infeksiyöz ajanlar gibi çeşitli antijenik uyarıların

etkisiyle immünolojik sürecin başladığı ve özellikle T hücrelerinin uyarılması ile sitokinlerin salındığı, salınan bu sitokinlerin de endotel hücresi, nötrofil ve monosit aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar süreci başlattığı düşünülmektedir.

KLİNİK BULGULAR

BH'nda hafif deri yakınmalarından ağır nörolojik bozukluk ve körlüğü de kapsayan ağır klinik seyir gösterebilmektedir. Patognomonik bir laboratuvar bulgusu olmadığı için BH tanısı klinik bulguların değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Bu amaçla 1990 'da Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tarafından belirlenen kriterler kullanılmaktadır (45). BH'nın başlangıcında veya herhangi bir döneminde görülen deri ve mukoza belirtileri BH'nı karakterize eden ve en sık görülen klinik bulgulardır. Oral aft (OA) (%92-100), genital ülser (GÜ) (%57-93), cilt bulguları (%38-99), göz bulguları (%29-100) ve eklem bulguları (%16-84) en sık görülen bulgulardır (46-48). Ancak Behçet hastalarının %60'ında sadece mukoza ve deri bulguları görülmektedir (49).

1. Oral ülser (OÜ)

Hastalığın en sık görülen ve değişmez semptomu olup hastaların %65-70'inde ilk semptom olarak karşımıza çıkmaktadır (50). Behçet hastalarında oral aft görülme sıklığı Türkiye' de %100, İran'da %96.8, Japonya'da %98.2, Kore'de %97.5, Fas'da %100 ve İngiltere'de %100'dür (51).

Ağrılı OÜ'ler (aftöz veya herpetiform) hastaların %70 inde başlangıç bulgusudur. Hem görünümü hem de histolojisi tekrarlayan aftöz stomatit ile benzerlik gösterir. Behçet hastalarında daha yaygın ve çok sayıda olmaya eğilimlidir. Çapı birkaç milimetreden 1-2 cm'ye kadar olabilir. 1 cm'den küçük çaplı ülseler minör ülseler, 1 cm'den büyük çaplı ülseler major ülseler olarak isimlendirilir. Sıklıkla orofarenkste, dil altında, yanak ve dudak mukozasında ve sert damakta yerleşirler. Dudakların dış tarafında bulunmaz. BH tanısı için OÜ'lerin yılda üç kezden fazla tekrarlaması gerekir. Spontan olarak 1-3 hafta içerisinde iyileşirler.

Ancak sık tekrarlayan ülserleri olan hastalarda sürekli OÜ'leri görmek de mümkündür (52).

2. Genital ülser (GÜ)

Genital ülser (GÜ) oral ülserlerden sonra en sık görülen ikinci bulgu olup Behçet hastalarının %60-90'ında görülürler (2,53). GÜ, oral aftöz lezyonlar ile benzerlik gösterir ve genellikle ağrılıdır. Erkeklerde kadınlara göre daha ağrılıdır. Erkeklerde sıklıkla skrotum derisi etkilenir, penis shaftı üzerinde ve perine bölgesinde de görülebilir. Kadınlarda labiumlar en sık etkilenen bölgedir, daha nadir olarak vulva, vajina ve perine bölgesi de etkilenebilir. Tekrarlama sıklığı OÜ'lerden daha az kalma süresi daha uzundur. Derindir ve sıklıkla 10-30 günde iz bırakarak iyileşirler. Büyük ülserlerde %89, küçük ülserlerde %49 oranında skatrisle iyileşme görülmüş ve bu nedenle aktif lezyonlar kadar skatris varlığının da araştırılması gerektiği belirtilmiştir (52, 54).

3. Deri lezyonları

a. Papülopüstüler lezyonlar (PPL)

Behçet hastalığının tanı kriterlerinden biri olan PPL en sık (%55.4- 96) görülen deri bulgularındandır (2,3,55,56). Tanı kriterlerinde de yer aldığı gibi psödofollikülit, papülopüstüler lezyon ya da akneiform nodül olarak görülebilirler (57). Erkeklerde kadınlara göre daha siktir (56,58). PPL eritemli halo ile çevrili eritemli nodaziteler şeklinde sıklıkla alt ekstremitelerde lokalize olmakla birlikte gövde, yüz ve palmo-plantar bölge dahil vücudun diğer bölgelerinde de görülebilir (59, 60).

Papülopüstüler lezyonlarda histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit, lenfositik vaskülit, süperfisiyel perivasküler interstisyel infiltrasyon, follikülit ve perifollikülit bulguları gözlenebilir (61). Bazı yazarlar PPL'in tanı kriteri olarak kabul edilebilmesi için lezyonlarda vasküler tutulumun gösterilmesinin gerekli olduğunu savunmaktadırlar (61). Diğer taraftan bazı yazarlara göre ise PPL'in klinik ve histopatolojik olarak Behçet hastalarında tanıya götürecek spesifik özellikleri olmadığı belirtilmektedir (62).

b. Eritema nodozum benzeri lezyonlar

Eritema nodozum(EN) benzeri lezyonlar hastaların %15-78'inde gözlenir (3). Behçet hastalarında PPL'dan sonra ikinci sıklıkta görülür. Kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülürler (56,58). Eritema nodozum benzeri lezyonlar eritemli hassas nodozite şeklinde başlar, 2-3 hafta içinde skar bırakmadan iyileşir, nadiren pigmentasyon bırakırlar. Sıklıkla alt ekstremitte ön yüzünde gözlenmekle beraber uyluk, üst ekstremitte, boyun ve yüzde de görülebilirler (3,56).

Histopatolojik olarak lenfositik septal pannikülit, lenfohistiyositik lobüler pannikülit, granümatöz pannikülit ya da akut nekrotizan pannikülit şeklinde görülebilirler (59). Behçet hastalığında görülen eritema nodozum benzeri lezyonlar, vaskülit bulunması ile diğer hastalıklarda gözlenen eritema nodozumdan ayrılırlar (45, 63).

c. Yüzeysel tromboflebit

Behçet hastalarında yüzeysel tromboflebit görülme sıklığı %7.7-60 oranında belirtilmektedir (3). Erkek cinsiyet ve genç yaş, vasküler komplikasyonların gelişimi açısından risk faktörü olarak belirtilmektedir (64).

Behçet hastalığı vasküler bir hastalık olup arter ve venlerin çeşitli boylarında tutulum görülür. Ekstremitelerde görülen yüzeysel tromboflebitler, derin ven trombozu, vena kava ve suprahepatik venlerin tutulumunun habercisidir (64). Damar tutulumunun patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte hiperkoagulobilitate ve protrombotik olaylar sorumlu tutulmaktadır. Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, artmış homosistein düzeyi tromboz patogenezinde yakın zamanda tanımlanmış faktörlerdir (65, 66). Yüzeysel tromboflebit nadir görülmesine rağmen Behçet hastalığı için karakteristiktir (60). Eritemli ağrılı endurasyon şeklinde ven trasesi boyunca sıklıkla alt ekstremitede gözlenir (60).

d. Paterji

Paterji reaksiyonu derinin travmaya karşı hipersensitivitesidir. Travma bölgesinde eritem ile çevrili papül ve püstül gözlenmesi ile karakterizedir. Paterji reaksiyonu pozitifliği etnik gruplar arasında farklılık göstermekte olup Türkiye’de %56, İran’da %54, Kore’de %40, İngiltere’de %32 oranında gözlenmektedir (56,60).

Paterji reaksiyonunu göstermek amacıyla paterji testi yapılır. 21-25 G(gauge) iğne kullanılarak ön kol fleksör yüze 45 derece açı ile oblik olarak intravenöz, intramusküler, intradermal olarak üç pikür oluşturulur. 24. ve 48. saatte oluşan reaksiyon değerlendirilir. Kullanılan iğne kalınlığı, iğne ucunun sivri veya künt olması, pikür sayısı, uygulama şekli, test bölgesinin antiseptik ile temizlenmiş olup olmaması gibi faktörler paterji pozitifliğini etkileyebilir (64). Paterji testinin Behçet hastalığında sensitivitesi %60, spesifitesi %87’dir (60).

e. Sweet sendromu benzeri lezyonlar

Behçet hastalarında görülen Sweet sendromu benzeri lezyonlar “Behçet sellüiti” olarak tanımlanırlar. Eritematöz, ödematöz, ağrılı lezyonlar şeklinde izlenirler. Sıklıkla alt ekstremitede olmakla birlikte üst ekstremitte ve yüzde gözlenebilirler (60). Lezyondan alınan biyopsiler Sweet sendromunda görülen nötrofilik infiltrasyondan farklı olarak vaskülit ile uyumludur. Enfeksiyona sekonder sellüit ve yüzeysel tromboflebit ile ayırımını yapmak önemlidir (60).

f. Pyoderma gangrenozum

Pyoderma gangrenozum (PG) ve Behçet hastalığı deri hiperreaktivitesi (paterji pozitifliği), histolojik olarak nötrofilik vasküler reaksiyon göstermesi ile klinik ve histolojik olarak benzer özellikler gösterirler. Literatürde Behçet hastalığına eşlik eden püstüler, ülseratif, büllöz ve vejetatif pyoderma gangrenozum formları raporlanmıştır (67).

4. Göz bulguları

Göz tutulum sıklığı %66-85 arasında değişmektedir (68). Erkeklerde kadınlara göre daha sık olup daha ağır seyretme eğilimindedir. Göz tutulumu sıklıkla

bilateral olup önce bir gözde başlayıp daha sonra diğer gözde görülebilir. Hastalık her iki gözü aynı şiddette tutmayabilir (69). Sık karşılaşılan göz bulguları üveit, irit, hipopiyon, koryo-retinit, retinal ven oklüzyonu olup daha az sıklıkta sklerit, keratit, vitröz kanama, optik nörit, konjonktivit ve yeni damar oluşumu görülebilir. Üveit BH olan kişilerde %70-85 oranında görülen en ciddi göz bulgusudur (70). Ön, orta, arka veya panüveit şeklinde olabilir. Ön üveit en sık görülen formdur ve onun da en sık rastlanan tipi hipopiyonsuz non-granüloamatöz iridosklittir. Hipopiyon ön üveiti olanların 1/3 ünde görülen ve göz tutulumu şiddetiyle ilişkili olan göz tutulumudur (68,71). Göz atakları ortalama 2-3 hafta kadar sürer ve iyileşme-kötüleşme dönemleri görülür. Posterior üveit ve retinal vaskülit birlikteliğinde görme kaybı %25 oranında görülür. Tedavi almayan hastalarda körlük ortaya çıkma süresi göz tutulumu başlamasından sonra ortalama 4 yıldır (72,73).

5. Nörolojik bulgular:

BH'da nörolojik tutulum sıklığı %3-49 arasında değişmektedir. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte, genellikle hastalığın ilk 5 yılında ortaya çıkmakta olup kötü prognoz göstergesi olan bir tutulumdur. Nörolojik tutulumu olan kişilerin %20 si asemptomatik olarak bildirilmiştir (74,75).

En sık rastlanan semptom şiddetli başağrısı olup denge bozukluğu, dizartri, baş dönmesi ve diplopi diğer semptomlardır. Nörolojik bulgu olarak sık görülenler hiperrefleksi, hemipleji, ataksi ve babinski pozitifliğidir. Nörolojik tutulumu olan kişilerde aynı zamanda anksiyete, depresyon, insomni, kronik yorgunluk, hafıza bozukluğu gibi psikiyatrik bulgular da görülebilmektedir (74,75). Prognoz nörolojik tutulumun tipine ve yerine göre değişir. Dural venöz trombozlu veya diğer parankimal olmayan tutulumlar, parankimal tutulumlu hastalığa göre daha iyi prognozludur (74,75).

6. Vasküler bulgular:

BH'da tüm damar sistemi tutulabilmektedir. Hastaların %25-35'inde hastalığın seyri sırasında vasküler komplikasyonlar gelişir. Venöz sistem tutulumu %88, arteriyel sistem tutulumu %12 oranında görülür. Vasküler tutulum erkeklerde

kadınlara göre 5 kat daha fazladır. En sık görülen venöz tutulum yüzeysel tromboflebit olup vasküler tutulumların %90'ını oluşturur. Diğer venöz tutulumlar arasında derin ven trombozu, vena kava trombozu, serebral ven trombozu, suprahepatik ven oklüzyonu sayılabilir (76,77).

BH'nda arteriyel tutulumun 2/3 kadarı anevrizmayla 1/3'ü oklüzyon ile seyreder. Arteriyel tutulum prognozu en kötü olan tutulumudur. Aortadan başlayarak tüm arteriyel sistemi tutabilir. Periferik arteriyel tromboz kladikasyo gibi iskemik semptomlara ve gangrene yol açabilir. Koroner, subklavyen ve karotis arterlerin tutulumu kalp krizine, nabızsızlık hastalığına ve inmeye neden olabilir. Renal arter tutulumu hipertansiyona, pulmoner arter tutulumu pulmoner infarkt ve solunum yetmezliğine yol açabilir (78). Anevrizma en sık olarak aort, pulmoner, femoral, subklavyen ve karotis arterlerde görülür. Anevrizma rüptürü ölümün başlıca nedenidir (78).

7. Gastrointestinal sistem bulguları:

Gastrointestinal tutulum Behçet hastalarının %3-16'sında gelişir. Hastalarda anoreksi, bulantı, abdominal ağrı veya kanlı diyare ile bulgu verebilir. Bazı hastalarda gastrointestinal ülserasyon ve perforasyon gelişebilir. Gastrointestinal ülserasyon çoğunlukla terminal ileum, çekum ve asendan kolonda yerleşir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda da oral ve gastrointestinal ülserler olabilir ve bunları Behçet hastalarında görülenden ayırmak zordur (72).

8. Eklem bulguları:

BH'da hastalığın seyri sırasında sinovit, artrit ve artralji görülebilmektedir. Artrit sıklığı %40-70 arasında değişmektedir. Eklem tutulumu çocuklarda ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Artrit genellikle tekrarlayıcı özellikte olup deformite bırakmaz. En sık tutulan eklem diz eklemidir. Bununla birlikte ayak bilekleri ve el bilekleri de sık etkilenmektedir. En sık tutulum şekli monoartiküler şeklindedir. Mono-oligo artritler asimetrik şekilde tutulurken, poliartiküler olanlar simetriktrir. Erozyon uzamış artrit atakları sonucu nadiren görülebilir. Artrit sıklıkla hastalığın alevlenme döneminde görülmekte olup klinik olarak ağrı, şişlik, ısı artışı,

hareket kısıtlılığı ve sabah tutukluğu gözlenebilir. Son yıllarda bazı yazarlar özellikle HLA-B27 pozitif BH'da sakroiliit sıklığında artış bildirirse de, kontrollü çalışmalarda sakroiliit ve BH ilişkisi gösterilememiştir (64,79-82).

LABORATUVAR

Behçet hastalığına özgü laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Eritrosit sedimentasyon hızı ile C reaktif protein hafif yükselebilir, orta dereceli kronik hastalık anemisi ve lökositoz görülebilir. Ancak bu parametrelerin klinik aktivite ile korelasyonu yoktur. Bazen serum immunoglobulinler (özellikle IgA) ve kompleman düzeyleri yükselebilir. Romatoid faktör, antinötrofilik antikor ve antinükleer antikor gibi otoantikorlar negatiftir (83).

TANI ve AYIRICI TANI

Günümüzde Behçet hastalığı tanısında en sık 1990 yılında tanımlanmış olan “Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu” kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1) (57). Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için; hastada tekrarlayan oral ülser ek olarak, diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir (57).

Tablo-1: Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri

- Tekrarlayan oral ülserler: Doktor veya hasta tarafından gözlenen 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan minör, major veya herpetiform aft
- Tekrarlayan genital ülserler: Doktor veya hasta tarafından gözlenen genital ülserasyon veya skatris
- Göz lezyonları: göz doktoru tarafından saptanan anterior, posterior veya panüveit, retinal vaskülit
- Deri lezyonları: doktor veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum benzeri lezyonlar, akneiform, papülopüstüler, psödofolikülit veya nodüler lezyonlar
- Pozitif paterji testi: önkolun steril enjektör ile delinmesinden sonraki 24. ve 48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması

Oral ve mukokutanöz belirtilerin ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken hastalıklar; kompleks aftozis, HSV enfeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığı (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), Reiter sendromu, eritema multiforme, liken planus ve otoimmün büllöz hastalıklar (pemfigus vulgaris, lineer IgA dermatozu, paraneoplastik pemfigus, müköz membran pemfigoidi)'dir.

Orogenital ve oküler belirtilerin ayırıcı tanısında HSV, Reiter sendromu ve eritema multiforme düşünülmelidir (84).

Tekrarlayan orogenital ülserler, hipereozinofilik sendrom, myelodisplastik sendrom, Munchausen sendromu (psödo-Behçet sendromu) ve AIDS'de de görülebilir (19).

Ayrıca düşünülmesi gereken diğer hastalıklar arasında Stevens-Johnson sendromu, sarkoidoz, Sweet sendromu, çölyak hastalığı, sifiliz 2.dönem bulguları, SLE, mikst konnektif doku hastalığı, seronegatif artropatiler, romatoid artrit, periyodik ateş nedenleri (Ailesel Akdeniz Ateşi, hiper IgD sendromu, PFAPA sendromu), multipl skleroz, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ve veneryal hastalıklar yer almaktadır (19,69,85).

TEDAVİ

Behçet hastalığının tedavisini temelde topikal ve sistemik tedavi olarak ikiye ayırmak mümkündür.

Topikal tedavi:

BH'nın oral ülserlerinin klinik görünümü ve seyri rekürren aftöz stomatit (RAS) ile benzerdir, bu nedenle RAS için önerilen tedavi yaklaşımları BH'nın OÜ'leri için de geçerlidir (86,87).

Kortikosteroidler birçok çalışmada hem OÜ hem de GÜ için etkili bulunmuştur. İnflamasyonu baskılayarak etkili olduklarından inflamasyonun yoğun

olduğu erken dönemde (tercihen ilk 5 gün) kullanıldıklarında etkili olabilmektedirler (86,88). Genel olarak ağrının şiddetini azaltıp iyileşmeyi hızlandırır. Ancak OÜ'lerin geç döneminde kullanıldıklarında yara iyileşmesini geciktirerek ülserin iyileşme süresini uzatabilirler (89). Prednizolonun 5 mg'lık tabletleri suda çözülerek günde 4 kez gargara şeklinde uygulanabilir (86). Yine güçlü topikal kortikosteroidli kremler GÜ'de etkilidir. Ayrıca kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonları GÜ ataklarının şiddetini azaltmada etkili olabilir (88).

Sistemik tedavi:

Kortikosteroidler: Özellikle deri ve mukoza belirtileri, akut üveit ve nörolojik tutulumda etkin bir seçenek olarak kullanılır. Bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalı olmakta, üstelik hastalığın ataklarını ve gelişebilecek sekellerini önlemede yetersiz kalmaktadır. İlacın başlangıç dozu 20-60 mg/gün arasında değişir ve en az 4 hafta süreyle tek başına ya da kolşisin, interferon vb. ilaçlarla kombine edilerek verilebilir (86,89). Yine nörolojik ve büyük damar tutulumlarında genellikle kombinasyon tedavisinin önemli bir elemanı olarak ve daha yüksek dozlarda (ör; 100 mg/g ya da pulse metilprednizolon 1 gr/g ardışık 3 gün) kullanılabilir (86).

Kolşisin: Behçet hastalığının mukokutanöz ve eklem bulguları üzerine etkilidir. nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik sağladığı düşünülür (90). Yurdakul ve arkadaşlarının yaptıkları kontrollü çalışmada kolşisinin kadınlarda GÜ, EN ve artrit sıklığını azalttığını göstermiştir. Erkek hastalarda ise sadece artrit üzerine etkili bulunmuştur (91). İlacın dozu 0.5-2 mg/gündür. Oligoazospermi, amenore veya dismenore, bitkinlik saç kaybı, gastrointestinal ve hematolojik şikayetler başlıca yan etkileridir (90). Ancak Yurdakul ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada plasebo grubu ile ilaç grubu arasında yan etkiler yönünden fark bildirilmemiştir (91). Çalgneri ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 1.2 M benzetin penisilin/3 hf ve kolşisin kullanımını tek başına kolşisin kullanımına göre daha etkili bulmuşlardır (92).

Dapson: Kolşisine benzer şekilde nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik gösterir. Dapsonun 100-150 mg'lık dozları etkili bulunmuştur. Ancak ilaç kesilmesi sonrasında hızla yeni ataklar gözlenmektedir (93). Yapılan bir çalışmada OÜ sayı, sıklık ve süresinde, GÜ sayısında plaseboya göre anlamlı azalma gözlenmiştir. Tedavinin aynı zamanda artrit ve epididimit içinde yararlı olduğu belirtilmiştir (94). Hemolitik anemi ve methemoglobinemi en önemli yan etkileri olup, bu ilacın yaygın kullanımını büyük oranda sınırlamaktadır (90)

Talidomid: İmmunmodülatör, antiinflamatuvar ve antiangiogenik bir ilaç olup nötrofil fagositozunu, lökosit ve monosit kemotaksisini önler ve monositlerden TNF- α sentezini inhibe etmektedir (95). Yapılan kontrollü bir çalışmada talidomidin hastaların %22'sinde OÜ, GÜ ve PPL'yi baskıladığını gösterilmiştir (96). 100-300 mg/gün dozunda kullanılır. Oral ve genital ülserler hızla iyileşmesine rağmen tedavi kesildikten sonra kısa sürede nüks eder. En önemli etkileri teratojenite, periferel nöropati, uyku hali, baş ağrısı, kserostomi ve konstipasyondur (97).

Levamisol: Bir antihelmintik olup immünomodülatör etkisi bulunmaktadır. Özellikle OÜ, GÜ, EN ve PPL'de olumlu sonuçlar alınmıştır (86). Lehner ve ark. Yaptıkları çalışmada OÜ, GÜ, artrit ve üveitte etkili bulmuşlardır (98).

Azatiopürin: İlaç antiinflamatuvar etkisini hem hümmoral hem de hüccresel immüniteyi baskılayarak gösterir. Hastalığın prognozunu değiştirebildiği gösterilmiş önemli bir ilaçtır (90). Yazıcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada azatiopürin 2.5 mg/kg/g dozunda göz bulguları, artrit, OÜ ve GÜ üzerine etkili bulunmuştur (99). Myelotoksisite, immünsupresyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve karaciğer toksisitesi önemli yan etkileridir (90).

Siklofosfamid: Hızlı etkili alkilleyici ajan olup, klorambusile benzer şekilde etki gösterir. Özellikle göz tutulumu ve hastalığın en şiddetli formları olan büyük damar tutulumu ve nörolojik tutulumda kullanılmaktadır. İlaç 2-3 mg/kg/g dozlarında veya yüksek doz pulse olarak 750-1000 mg/m²/ay şeklinde kullanılabilir.

Myelosupresyon, pulmoner fibrozis, böbrek toksisitesi, hemorajik sistit, infertilite, malign hastalık gelişimi ve alopesi önemli yan etkileridir (90).

Siklosporin A: İlaç özgün olarak T lenfosit inhibisyonu yapar ve IL-1, IL-2 yapımını baskılar. Özellikle üveitte kullanılan en etkili ilaçlardan birisidir. 2-5 mg/kg/g dozunda göz ataklarının sayısı ve şiddetini azaltır, görmeyi düzeltir. Etkisi son derece hızlı başlar. Ancak tedavi kesildiğinde sıklıkla tekrarlar. Mukokutanöz lezyonlarda da belirgin iyileşmeye yol açtığı belirtilmekte ancak yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. (86,100). Yapılan bir çalışmada siklosporin ve kolşisin tedavileri karşılaştırılmış ve üveit atakları üzerine siklosporinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (101). Siklosporin A'nın (5 mg/kg/g) puls siklofosamid (1000 mg/ay) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada üveit üzerine ilk 6 ayda siklosporin A'nın daha üstün olduğu, ancak 2.yılın sonunda bu etkinin her iki ilaç için de benzer olduğu gözlenmiştir (102). Böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hirsutismus, gingival hiperplazi ve nörotoksisite ilacın temel yan etkileridir (86, 90).

Metotreksat: Nörolojik tutulumda ve ayrıca şiddetli deri ve mukoza bulgularında 7.5-20 mg haftalık dozlarda 4 hafta ve üzeri kullanımlarda yararlı bulunmuştur (103). Hamilelik ve laktasyonda kullanımı önerilmez. Ciddi kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, akut enfeksiyonlar, gastrointestinal ülserler, böbrek yetmezliği vb. önemli yan etkileridir (86).

Klorambusil: Göz, nörolojik veya vasküler bulguları olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Kontrolsüz çalışmalarda bu etki için gerekli doz 0.1-0.2 mg/kg/gün olarak bulunmuştur. Ancak klorambusil etkinliği üzerine yapılan çalışmaların küçük hasta gruplarından oluşması, sterilite, tümör gelişimi gibi ciddi yan etkilerin gözlenmesi nedeniyle pratikte kullanımı sınırlıdır (104,105).

İnterferon: Antiviral ve immünomodülatör etkileri ile BH'da etkili olduğu düşünülen bir ilaçtır. İlaç haftada 3 kez, 3-12 MÜ arasında değişen dozlarda ve farklı sürelerde kullanılmaktadır (86). Yapılan kontrollü bir çalışmada haftada 3 kez 6 MÜ interferon-2a 3 ay süreyle kullanılmış olup deri ve mukoza lezyonlarında etkili

bulunmuştur (106). İnterferon kullanımında başlıca yan etki olarak hastaların çoğunluğunda grip benzeri semptomlar (ateş, üşüme, başağrısı, myalji vb.) gözlenir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, diyare, kilo kaybı, kan tablosu değişiklikleri, psikiyatrik değişiklikler ve karaciğer enzimlerinde geçici yükselme daha az sıklıkla ortaya çıkan diğer yan etkilerdir (86).

Tümör nekroz edici faktör (TNF)- α antagonistleri: TNF- α hastalığın patogeneğinde suçlanan, monosit ve lenfositlerce üretilen önemli bir inflamasyon sitokindir. İmmün yanıtın gelişiminde ve düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenen TNF- α özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır. TNF- α etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab ve etanercept son yıllarda giderek artan sıklıkla tedavide kullanılmaktadır. İnfliksimab nötralizan bir antikor olup membrana bağımlı ve solubl TNF- α 'ya yüksek bir seçicilik ile bağlanarak etkisini engellemektedir (86,107). Çok sayıda çalışma ile göz, gastrointestinal, eklem tutulumları, deri ve mukoza belirtilerinde etkili olduğu gösterilmiştir (108, 109, 110, 111). Etanersept p75 kd TNF- α reseptörü ve insan IgG1'in Fc kısmının dimerik bir füzyon proteindir. Yapılan kontrollü bir çalışmada 3 ay süreyle haftada 2 kez 25 mg subkutan uygulanan etanerseptin OÜ, EN, PPL ve artrit ataklarının sayısını azalttığı gösterilmiş ancak tedavi sonrası hastaların bazılarında yeni ataklar görülmüştür(112).

TNF- α antagonistleri yeterince güçlü randomize ve kontrollü çalışmalar yapılmaya kadar şiddetli olgularda ve dikkatle kullanılmalıdır. İnfliksimab şiddetli ve geleneksel immünespresif tedavilere dirençli ya da tolere edemeyen hastalarda tedaviye eklenebilir. Enfeksiyon (sinüzit, farenjit, bronşit ve üriner sistem enfeksiyonları, tüberkülozun yeniden aktifleşmesi), otoimmün reaksiyonlar (lupus benzeri sendrom vb.), lenfoproliferatif hastalıklar, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları, nörolojik, kardiyak ve gastrointestinal semptomlar önemli yan etkileridir (86).

SPONDİLARTRİTLER

Spondilartritler (SpA); ortak genetik, epidemiyolojik, klinik ve radyolojik belirlilere sahip: öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan eklem belirtileri yanı sıra, eklem dışı organ tutuluşuna yol açan heterojen bir hastalık grubudur. Bu grupta yer alan hastalıklar ankilozan spondilit, reaktif artrit (Reiter sendromu), psoriatik artrit, enteropatik artrit, juvenil spondilartritler, belirlenemeyen spondilartritler şeklinde sayılabilir. Ortak genetik özellik HLA B27 doku uyşum antijeninin olumlu bulunmasıdır. Bu nedenle, SpA grubu hastalıklara 'HLA B27 ile İlişkili Hastalıklar' da denilmektedir (113).

SpA grubuna giren bu hastalıkların ortak klinik özellikleri (113)

- a) Romatoid faktör negatifliği
- b) Sakroiliit ve spondilit şeklinde aksiyel iskeletin tutuluşu
- c) Öncelikle alt ekstremit eklemlerini tutan asimetrik oligoartrit
- d) Ligaman ve tendonların kemiğe yapışma yerlerinin(entezis) yangısı (entezit veya entezopati)
- e) Genellikle genç yaşta başlangıç
- f) Aile bireylerinde SpA grubu hastalık veya özellik bulunması
- g) Yineleyen ön üveit atakları
- h) Deri, mukoza, göz, ürogenital sistem ve bağırsak gibi eklem dışı sistemlerin tutuluşları
- i) Aortit bulunması
- j) HLA B27 olumluluğu

Behçet hastalığı daha önceleri bu grup hastalıklar arasında değerlendirilmiş ancak yıllar içinde farklı hastalık olduğu düşünülerek bu hastalık grubundan çıkarılmıştır. Behçet hastalığında sakroiliak eklem tutuluşu ve spondilit de sık olmayarak (% 0.5- 1) gelişebilir. Davatchi ve ark. yapmış olduğu çalışmada bu sıklık %1.8, Kahlamani ve ark. yapmış olduğu çalışmada %5 olarak saptanmıştır (114, 115). Bazı yazarlar özellikle HLA-B27 pozitif BH'da sakroiliit sıklığında artış bildirirse de, kontrollü çalışmalarda sakroiliit ve BH ilişkisi gösterilememiştir (79-82).

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iyonizan olmayan radyofrekans (RF) radyasyonu kullanan bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle dikkatle kontrol edilen bir manyetik alan içerisine yerleştirilen vücudun herhangi bir düzleminin görüntüsü elde edilebilir. Yöntem, görüntü elde etmek için hücre sıvısı ve lipidler içerisindeki hidrojen çekirdeğinin yoğunluğunun dağılımını ve çekirdeğin hareketleri ile ilgili parametreleri kullanır. Başlıca yumuşak dokuları inceleyen bir yöntemdir. Lezyonları daha iyi göstermek amacıyla RF pulsunun uygulama şekli değiştirilerek farklı dokular arasındaki kontrastın artırılabilmesi gibi bir avantajı vardır. Yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik tanı yöntemidir (116).

Günümüzde sakroiliak eklem MR incelemesinde kullanılan standart sekanslar T1 ağırlıklı turbo spin-echo (TSE) ve T2 ağırlıklı gradient-eko'dur. Ayrıca bağ dokusunun sinyalini tamamen baskılayarak yüksek su/yağ kontrastı sağlayan STIR (short tau inversiyon recovery) sekansının kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Kronik sakroiliitte eklem çevresinde yağlanma eşlik ettiğinden yağ baskılı MR inceleme yararlıdır (117).

ARAÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran daha önce uluslararası çalışma grubu kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı konulan 25'i kadın ve 25'i erkek olan toplam 50 Behçet hastası alındı. Kontrol grubu olarak genel dahiliye polikliniğine başvuran ve hastane çalışanlarından kas iskelet sistem bulgusu olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu 25 erkek ve 25 kadından oluşan toplam 50 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmaya alınırken hastaların yaşı, cinsiyeti, öz geçmişi, soy geçmişi, kullandıkları ilaçlar, uluslararası çalışma kriterlerine uyup uymadığı kaydedildi. Kontrol grubunda sakroiliit yapabilecek hastalık öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra sakroiliak eklem MR çekimi için onamları alındı. Çalışmayı kabul eden hastalara Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda sakroiliak eklem MR ile sakroiliak eklem görüntülemeleri yapıldı. Elde edilen görüntüler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan 2 farklı radyoloji uzmanı tarafından kör olarak değerlendirildi. Sakroiliak eklem MR görüntülerinde sakroiliit bulgusu olarak kemik iliği ödemi, sinovit, kapsülit, entezit, subkondral skleroz, erozyon, periartiküler yağ birikimi, ankiloz ve daralma değerlendirildi. Bulgular var, yok ve şüpheli şeklinde kaydedildi.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 25 erkek ve 25 bayan olmak üzere toplam 50 Behçet hastası dahil edildi. Kontrol grubu olarak da 25'i erkek ve 25'i bayan toplam 50 sağlıklı gönüllü alındı. Erkek/kadın oranı 1/1 idi. Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında cinsiyet bakımından farklılık yoktu ($p>0.05$). Çalışmaya dahil edilen Behçet hastalarının yaşları 19-64 yaş aralığında, kontrol grubu ise 21-66 yaş aralığında idi. Behçet hastalarının yaş ortalaması 39.7 ± 12.2 yıl ve kontrol grubunda yaş ortalaması 39.3 ± 11.7 yıl olup her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri tablo-2 de verilmiştir.

Behçet hastalarının hematoloji laboratuvarında ölçülen beyaz küre (WBC), hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri sırasıyla 8.1 ± 2.4 10^3 /ml, 13.6 ± 1.4 g/dl, % 40.9 ± 4 , 271.7 ± 76 10^3 /ml olarak ölçüldü. Behçet grubunda kadınlarda ortalama WBC değeri 7.6 ± 2.2 10^3 /ml, hemoglobin değeri 12.8 ± 1.3 g/dl, hematokrit değeri % 39 ± 3.7 , trombosit değeri $285,7\pm 83.3$ 10^3 /ml olarak ölçüldü. Erkeklerde ortalama WBC değeri 8.6 ± 2.6 10^3 /ml, hemoglobin değeri 14.3 ± 1 g/dl, hematokrit değeri % 42.9 ± 3.3 , trombosit değeri 257.8 ± 66.7 10^3 /ml olarak ölçüldü. Hemoglobin ve hematokrit değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.00$, $p=0.001$)

Behçet hastalarının ortalama serum açlık kan glukoz değeri 95.8 ± 17.9 mg/dl, serum albumin değeri 4.4 ± 0.3 mg/dl, serum AST değeri 20.2 ± 6.6 IU/L, serum ALT değeri 21.1 ± 14.6 IU/L, serum GGT değeri 33.2 ± 73.3 IU/L, serum ALP değeri 80.5 ± 25.8 IU/L olarak ölçüldü.

Behçet hastalarının ortalama kan üre nitrojeni (BUN) değeri 12.7 ± 3.9 mg/dl, serum kreatinin değeri 0.71 ± 0.1 mg/dl olarak ölçüldü. Kadınlarda BUN değeri 11.1 ± 3.3 mg/dl, serum kreatinin değeri 0.62 ± 0.1 mg/dl, erkeklerde BUN değeri 14.3 ± 3.8 mg/dl, serum kreatinin değeri 0.79 ± 0.1 mg/dl olarak ölçüldü. BUN ve kreatinin değerleri erkeklerde daha yüksek ölçüldü.

Behçet hastalarının ortalama eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 20.8 ± 15.5 mm/saat ve c-reaktif protein (CRP) değeri 1.06 ± 1.79 mg/dl olarak ölçüldü. Kadınlarda ortalama ESH 21.2 ± 11.9 mm/saat, CRP 0.56 ± 0.9 mg/dl olarak ölçüldü. Erkeklerde ortalama ESH 20.4 ± 18.7 mm/saat, CRP 1.56 ± 2.2 mg/dl olarak ölçüldü. Erkeklerde CRP ortalama değeri kadınlara göre daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmaya katılan Behçet hastalarında sakroiliit saptananlar ile saptanmayanlar karşılaştırıldığında laboratuvar değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (tablo-4).

Çalışmaya katılan Behçet hastalarının 14 tanesi sadece kolşisin, 15 tanesi kolşisin ile birlikte azatiopirin kombinasyonu, 4 tanesi kolşisin, azatiopirin ve metilprednizolon kombinasyonu, 1 tanesi kolşisin ve metilprednizolon kombinasyonu, 1 tanesi kolşisin ve siklosporin kombinasyonu, 1 tanesi kolşisin ve mikofenolik asit kombinasyonu, 1 tanesi kolşisin, mikofenolik asit ve metilprednizolon kombinasyonu tedavilerini alıyordu. Hastaların sadece 1 tanesi azatiopirin, 3 tanesi azatiopirin ve metilprednizolon kombinasyonu, 4 tanesi azatiopirin ve siklosporin kombinasyonu, 2 tanesi azatiopirin, siklosporin ve metilprednizolon kombinasyonu tedavilerini alıyordu. Hastaların sadece 2 tanesi siklofosfamid ve 1 tanesi infliximab tedavilerini alıyordu.

Çalışmaya katılan Behçet hastalarının 9'unda (%18) artrit mevcuttu. Artriti olan hastaların 2 tanesinde sakroiliit saptandı. Artriti olan diğer 7 hastada sakroiliit saptanmadı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (tablo-6). Artriti olan hastaların ortalama CRP değeri 1.13 mg/dl ve ortalama ESH 22.3 mm/saat, artriti olmayan hastaların ortalama CRP değeri 1.05 mg/dl ve ortalama ESH 20.5 mm/saat olarak ölçüldü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Sakroiliak eklem MR ile değerlendirilen bulgular (kemik iliği ödemi, sinovit, kapsülit, entezit, subkondral skleroz, erozyon, periartiküler yağ birikimi, ankiloz ve daralma) açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (tablo-5, 7).

Radyoloji uzmanı 1 tarafından yapılan değerlendirmede Behçet hastalarında toplam 4 kemik iliği ödemi saptandı. Bunların 2'si kesin 2'si şüpheli olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda 3'ü kesin 2'si şüpheli olmak üzere 5 kemik iliği ödemi saptandı ($p>0.05$). Radyoloji uzmanı 2 tarafından Behçet hastalarında toplam 5 kemik iliği ödemi saptandı. Bunların 3'ü kesin 2'si şüpheli olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda da 3'ü kesin 2'si şüpheli olmak üzere 5 kemik iliği ödemi saptandı ($p>0.05$).

Behçet ve kontrol gruplarının her ikisinde de sinovit saptanmadı. Radyoloji uzmanı 1 tarafından kontrol grubundan 1 olgu kapsülit olarak değerlendirildi. Radyoloji uzmanı 2 tarafından kapsülit rapor edilmedi. Radyoloji uzmanı 1 tarafından entezit rapor edilmedi. Radyoloji uzmanı 2 tarafından entezit toplam 2 olguda saptanmış olup bunların biri Behçet hastası olup diğeri kontrol grubunda bulunmakta idi ($p>0.05$).

Subkondral skleroz radyoloji uzmanı 1 tarafından Behçet hastalarının 2'sinde kesin olarak kontrol grubunda 1 olguda şüpheli olarak rapor edildi. Radyoloji uzmanı 2 tarafından subkondral skleroz Behçet hastalarının 2'sinde saptandı. Kontrol grubunda biri şüpheli olmak üzere 3'ünde subkondral skleroz saptandı ($p>0.05$).

Radyoloji uzmanı 1 tarafından Behçet hastalarının 3'ünde ve kontrol grubunun 2'sinde erozyon rapor edildi. Radyoloji uzmanı 2 tarafından erozyon toplam 5 hastada saptandı. Bunlardan biri Behçet grubunda olup diğer 4'ü kontrol grubunda idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Radyoloji uzmanı 1 tarafından periartiküler yağ birikimi toplam 18 hastada rapor edildi. Bunların 10'u Behçet grubunda (8'si kesin 2'si şüpheli) ve 8'i kontrol grubunda idi. Radyoloji uzmanı 2 tarafından periartiküler yağ birikimi toplam 16 hastada saptandı. Bunların 7'si Behçet grubunda (6'sı kesin 1'i şüpheli) ve 9'u kontrol grubunda idi. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Ankiloz radyoloji uzmanı 1 tarafından 2 olguda rapor edildi. Bunlardan biri Behçet grubunda kesin olarak diğeri kontrol grubunda şüpheli olarak değerlendirildi. İki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Radyoloji uzmanı 2 tarafından ankiloz rapor edilmedi.

Radyoloji uzmanı 1 tarafından Behçet hastalarının 2'sinde daralma rapor edildi. Radyoloji uzmanı 2 tarafından Behçet hastalarının 1'inde daralma saptandı. Kontrol grubunda her iki radyoloji uzmanı tarafından daralma rapor edilmedi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Behçet hastalarının 7'sinde (%14) ve kontrol grubunun 8'inde (%16) sakroiliit saptandı. Behçet hastalarının sakroiliak eklem MR ile değerlendirilmesinde her iki radyoloji uzmanı tarafından 43'ü normal, 5'i kesin sakroiliit, 2'si şüpheli sakroiliit olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun 42'si normal, 5'i kesin sakroiliit, 3'ü şüpheli sakroiliit olarak değerlendirildi. Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında sakroiliit açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Behçet grubunda kadınların 3'ünde ve erkeklerin 4'ünde (2'si kesin, 2'si şüpheli) sakroiliit saptandı. Kontrol grubunda kadınların 6'sında (4'ü kesin 2'si şüpheli) ve erkeklerin 2'sinde (1'i kesin 1'i şüpheli) sakroiliit saptandı. Her iki grupta da cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (tablo-3).

Tablo-2: Behçet hastalarının ve kontrol grubunun demografik verileri

	Behçet hastaları	Sağlıklı kontrol	P değeri
Yaş (yıl)	39.7±12.2	39.3±11.7	$p>0.05$
Cinsiyet (E/K)	25/25	25/25	$p>0.05$

Tablo-3: Sakroiliit saptanan hastaların cinsiyete göre dağılımı

	Behçet (n:50)	Kontrol (n:50)
Kadın	3/25	6/25
Erkek	4/25	2/25

Tablo-4:: Sakroiliiti olan ve olmayan Behçet hastalarının laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Sakroiliiti olan hastalar	Sakroiliiti olmayan hastalar	P değeri
WBC (10 ³ /ml)	7.6± 1.7	8.2± 2.6	p>0.05
Hb (g/dl)	13.2± 2.1	13.6± 1.3	p>0.05
Hct (%)	40.7± 6.4	41± 3.6	p>0.05
Plt (10 ³ /ml)	291.4± 74.3	268.5± 76.6	p>0.05
Glukoz (mg/dl)	100.7± 25.3	95± 16.6	p>0.05
Albumin (mg/dl)	4.4± 0.2	4.4± 0.3	p>0.05
AST (IU/L)	19.1± 6.2	20.4± 6.8	p>0.05
ALT (IU/L)	17.7± 5.7	21.7± 15.5	p>0.05
GGT (IU/L)	15.8± 4.1	36± 78.8	p>0.05
ALP (IU/L)	69± 17.9	82.4± 26.5	p>0.05
BUN (mg/dl)	13.7± 3.9	12.5± 3.9	p>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.67± 0.1	0.71± 0.1	p>0.05
Sedim (mm/saat)	19± 12.6	21.1± 16.1	p>0.05
CRP	0.56± 0.7	1.14± 1.9	p>0.05

WBC: eyaz Küre, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit, Plt: Platelet, AST: Aspartat Amino Transferaz, ALT: Alanin Amino Transferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, BUN: Kan Üre Nitrojeni, Sedim: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP: C-Reaktif Protein

Tablo-5: Çalışmaya katılan hastaların aktif sakroiliit MR bulguları

Aktif sakroiliit bulguları		Behçet hastaları	Sağlıklı kontrol	P değeri
Kemik iliği ödemi (yok/var/şüpheli)	Radyoloji uzmanı 1	46/2/2	45/3/2	p>0.05
	Radyoloji uzmanı 2	45/3/2	45/3/2	p>0.05
Sinovit (yok/var/şüpheli)	Radyoloji uzmanı 1	50/0/0	50/0/0	p>0.05
	Radyoloji uzmanı 2	50/0/0	50/0/0	p>0.05
Kapsülit (yok/var/şüpheli)	Radyoloji uzmanı 1	50/0/0	49/1/0	p>0.05
	Radyoloji uzmanı 2	50/0/0	50/0/0	p>0.05
Entezit (yok/var/şüpheli)	Radyoloji uzmanı 1	50/0/0	50/0/0	p>0.05
	Radyoloji uzmanı 2	49/1/0	49/1/0	p>0.05

Tablo-6: Artriti olan Behçet hastaları ile olmayanlar arasında sakroiliit ilişkisi

	Sakroiliit var		Sakroiliit yok		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Artrit var	2	22.2	7	77.8	9	100
Artrit yok	5	12.2	36	87.8	41	100
Toplam	7	14	43	86	50	100

Tablo-7: Çalışmaya katılan hastaların kronik sakroiliit MR bulguları

Kronik sakroiliit bulguları		Behçet hastaları	Sağlıklı kontrol	p değeri
Subkondral skleroz (yok/var/şüpheli)	Radyoloji uzmanı 1	48/2/0	49/0/1	p>0.05
	Radyoloji uzmanı 2	48/2/0	47/2/1	p>0.05
Erozyon (yok/var/şüpheli)	Radyoloji uzmanı 1	47/3/0	48/2/0	p>0.05
	Radyoloji uzmanı 2	49/1/0	46/4/0	p>0.05
Periartiküler yağ birikimi (yok/var/şüpheli)	Radyoloji uzmanı 1	40/8/2	42/8/0	p>0.05
	Radyoloji uzmanı 2	43/6/1	41/9/0	p>0.05
Ankiloz (yok/var/şüpheli)	Radyoloji uzmanı 1	49/1/0	49/1/0	p>0.05
	Radyoloji uzmanı 2	50/0/0	50/0/0	p>0.05
Daralma (yok/var/şüpheli)	Radyoloji uzmanı 1	48/2/0	50/0/0	p>0.05
	Radyoloji uzmanı 2	49/1/0	50/0/0	p>0.05
Sakroiliit (yok/var/şüpheli)	Radyoloji uzmanı 1	43/5/2	42/5/3	p>0.05
	Radyoloji uzmanı 2	43/5/2	42/5/3	p>0.05

TARTIŞMA

Behçet hastalığı ilk olarak orogenital ülserler ve üveit ile tanımlanan ve daha sonra temel patolojisi vaskülit olduğu anlaşılan multisistemik kronik bir hastalıktır. Behçet hastalığı erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda 25 erkek ve 25 kadın (K=E) Behçet hastası bulunmaktaydı. Bu durum Behçet hastalarındaki normal cinsiyet dağılımına uymamaktadır.

Behçet hastalığında akut faz proteinlerinden sedimentasyon hızının ve CRP düzeylerinin özellikle artrit, göz ve vasküler tutulumlar sırasında artabileceği gözlenmiştir. Artrit varlığında CRP yüksekliği hastalık aktivitesinden ilişkisiz olarak hafif düzeyde yükseldiği ve genellikle lökositoz, sedimentasyon hızı yüksekliği ile birlikte olduğu belirtilmiştir (118). Bizim çalışmamızda Behçet hastalarında cinsiyetler arasında ESH ve CRP düzeyleri açısından farklılık yoktu. Erkek hastalarda CRP düzeyleri daha yüksek saptanmıştı. Sakroiliit saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında da ESH ve CRP açısından iki grup arasında farklılık yoktu. WBC değerleri açısından da hem cinsiyet hem de sakroiliit olup olmamasına göre iki grup arasında farklılık yoktu. Artriti olan hastaların ortalama CRP değeri 1.13 mg/dl ve ortalama ESH 22.3 mm/saat, artriti olmayan hastaların ortalama CRP değeri 1.05 mg/dl ve ortalama ESH 20.5 mm/saat olarak ölçüldü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Artriti olanlar ile olmayanlar arasında akut faz proteinleri açısından fark saptanmamasında çalışmamızda artriti olan hasta sayısının az olması neden olmuş olabilir.

Çalışmaya katılan Behçet hastalarının ortalama ESH 20.8 ± 15.5 mm/saat ölçüldü. Şahin ve arkadaşlarının yapmış olduğu 32 behçet hastasının yer aldığı çalışmada hastaların ortalama ESH 16.75 ± 13.15 olarak ölçülmüş (119). Her iki çalışmadaki ESH'ları normal değerler içinde yer almaktadır.

BH'da sakroiliit tanısında başlangıç görüntüleme yöntemi konvansiyonel radyografidir. Diğer görüntüleme yöntemleri BT, MR ve sintigrafidir. Bu yöntemlerden sintigrafi yüksek duyarlılığa sahiptir ancak sakroiliit için spesifikliğı düşüktür (120). Chase ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 52 sakroiliak

eklem incelendiğinde sintigrafi ile hastaların 21'inde (%40), radyografi ile 23'ünde (%44) sakroiliak eklem anormalliği saptanmış ve sintigrafinin konvansiyonel radyografiye göre daha sensitif olmadığı belirtilmiştir (120). BT ve MR sakroiliak eklem kompleks anatomisini ayrıntılı olarak gösterebilme üstünlüğüne sahiptir (117). BT inceleme özellikle erken dönem ankilozan spondilitli hastalarda kemik değişiklikleri gösterebilmektedir ancak radyasyon maruziyetinin olması önemli bir dezavantajdır (117,121). MR aktif ve erken dönem sakroiliit tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir (117,122,123). Battafarano ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MR'ın akut inflamatuvar sakroiliiti teyit etmede tek başına en iyi yöntem olduğu belirtilmiştir (123). Akut ve kronik sakroiliit değişiklikleri MR ile birarada değerlendirilebilir. MR incelemede sakroiliit tanısı koyduran bulgular erozyon, subkondral yağlanma, skleroz, ödem ve ankilozdur (117,124). Yapmış olduğumuz çalışmada MR bulguları olarak kemik iliği ödemi, sinovit, kapsülit, entezit, subkondral skleroz, erozyon, periartiküler yağ birikimi, ankiloz ve daralma değerlendirildi.

Literatüre bakıldığında Behçet hastalarında sakroiliit sıklığı için konvansiyonel radyografi (80,81,125), bilgisayarlı tomografi (BT) (126), sintigrafi (119) ve manyetik rezonans (MR) (127) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalar mevcuttur.

Behçet hastalığında eklem tutulumunun spondilartrit grubu hastalıklardaki eklem tutulumları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca her iki hastalıkta eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum gibi deri lezyonları görülebilmektedir. Behçet hastalığı bu benzerlikler nedeniyle daha önceleri spondilartrit grubu hastalıklar arasında sınıflandırılmaktaydı. Bu durum HLA-B27 ve HLA B5 ile ilgili çalışmalar yapıncaya kadar devam etmiştir.

Behçet hastalığının spondilartrit grubu hastalıklar arasında olduğunu destekleyen ve sakroiliit sıklığının yüksek saptandığı çalışmalardan biri 1979 yılında Dilşen ve arkadaşlarının konvansiyonel radyografi kullanarak yapmış olduğu ve 106 hastanın yer aldığı, Behçet hastalarında sakroiliit sıklığının %63 olarak bulunduğu

çalışmadır (128). Bu çalışmada kontrol grubu bulunmaması eksik yönü olarak görülmektedir. Dilşen ve arkadaşlarının 1986 yılında yapmış oldukları kontrollü çalışmada Behçet hastalarında sakroiliit sıklığı %33.8 ve kontrol grubunda %6.5 olarak bulunmuştur (129). İlk yaptıkları çalışmaya göre Behçet hastalarında sakroiliit sıklığı daha düşük oranda olduğu görülmüştür.

Yazıcı ve arkadaşlarının radyografi kullanarak 1981 yılında yapmış oldukları ilk kontrollü çalışmaya 44 behçet hastası dahil edilmiş. Bu hastaların 38'i erkek ve 6'sı kadınlardan oluşmakta olup ortalama yaşları 34 olarak belirtilmiş. Kontrol grubuna 28 sağlıklı gönüllü alınmış. Kontrol grubu 24 erkek ve 4 kadından oluşmaktaymış. Radyografilerden yedi tanesi görüntü kalitelerinin düşük olması nedeniyle değerlendirilmemiş. Değerlendirilen 37 radyografiden 13'ünde (%35.1) grade 1 ve 2 olmak üzere sakroiliit saptanmış. Kontrol grubuyla karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmamış (80). Bu çalışmada Behçet hastalarında sakroiliit sıklığı bizim çalışmamızdan yüksek olarak saptanmış. Bizim çalışmamızda sakroiliitin düşük saptanmasının nedeni çalışmamıza dahil ettiğimiz Behçet hastalarının cinsiyet sayılarının birbirine eşit olması, erkek sayısının normal Behçet hastalığı cinsiyet dağılımına göre az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Konvansiyonel radyografi kullanılarak yapılan diğer bir çalışmada Maghraoui ve arkadaşları 27 Behçet hastasının 2'sinde (%7.4) sakroiliit saptamışlar. Sakroiliit saptanan hastaların eritrosit sedimentasyon hızı değerleri 105 ve 40 mm/saat olarak ölçülmüştür (81). Ancak çalışmadaki hasta sayısının az olması sakroiliit sıklığının az saptanmasına ve sakroiliit saptanan hastalarda ESH değerlerinin yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada sakroiliit saptanan Behçet hastalarının ortalama ESH 19 ± 12.6 mm/saat olarak ölçüldü ve sakroiliiti olmayanlardan farklı değildi ve hastaların yaş ve cinsiyeti göz önüne alındığında normal aralık içinde bulunmaktaydı.

Behçet hastalığında sakroiliitin olmadığını gösteren konvansiyonel radyografi kullanılarak yapılan başka bir çalışmada Chamberlain ve arkadaşları 17 hastanın sakroiliak eklem grafilerini değerlendirildiklerinde hiçbir hastada sakroiliit

saptamamışlar(125). Ancak bu çalışmada hasta sayısının çok az olması sakroiliit saptanmamasına neden olmuş olabilir.

Behçet hastalarında sakroiliitin belirgin olarak artmadığını gösteren bir başka çalışmada Chang ve arkadaşları konvansiyonel radyografi kullanmışlar. Bu çalışmada yer alan 58 Behçet hastasının (20'si erkek, 38'i bayan) 6'ında (%10.3) ve kontrol grubunda yer alan 56 hastanın 2'sinde (%3.6) sakroiliit saptanmış ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış (130). MR ile yapmış olduğumuz çalışmada Behçet hastalarında ve kontrol grubunda sakroiliit sıklığı sırasıyla %14 ve %16 olarak saptandı. Hasta sayıları bizim çalışmamızdaki hasta sayılarına yakın olmakla birlikte sakroiliit sıklıklarının hem Behçet hastalarında hem de kontrol grubunda daha yüksek saptanması MR'ın konvansiyonel radyografiye göre daha duyarlı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Kotevoğlu ve arkadaşlarının bilgisayarlı tomografi (BT) kullanarak yapmış oldukları çalışmada Behçet hastalarında sakroiliit sıklığı %5 ve sağlıklı kontrol grubunda %7 olarak saptanmış (126). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada Behçet hastalarında sakroiliit sıklığı %14 ve kontrol grubunda %16 olmak üzere BT ile yapılan çalışmayla kıyaslandığında her iki grupta da yüksek saptandı. Bunun nedeni sakroiliit tanısında manyetik rezonans görüntülemesinin bilgisayarlı tomografiye göre daha duyarlı olmasından kaynaklanmış olabilir.

Şahin ve arkadaşlarının kontrol grubu bulunmayan ve sakroiliak eklem sintigrafisi ile yapmış oldukları çalışmada 32 Behçet hastası yer almaktaymış. Bu hastaların 17'si erkek ve 15'i kadınlardan oluşmaktaymış. Behçet hastalarının 8'inde (%25) sakroiliit saptanmış (119). Bu çalışmada kemik sintigrafisinin noninvaziv bir test olduğu, eklem tutulumunu erken evrede göstermede alternatif bir yöntem olabileceği belirtilmiş. Hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmaması bu çalışmanın eksik yanlarını oluşturuyor olabilir.

Özelçi ve arkadaşlarının sakroiliak eklem MR ile yapmış oldukları çalışmada 38 behçet hastası yer almakta olup bunların 24'ünü erkek ve 14'ünü kadın hastalar

oluşturmaktaydı. Kontrol grubunda ise 23 erkek ve 12 kadın yer almaktaydı. Behçet hastalarının 8'inde (%21.1) ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan 35 hastanın 7'sinde (%20) sakroiliit bulunmuş ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamış (127). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada Behçet hastalarında sakroiliit sıklığı %14 ve kontrol grubunda %16 olarak bulundu ve her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Eklem tutulumu erkeklerde daha sık görülmesinden dolayı Özelçi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada erkeklerin sayısının kadınların sayısından fazla olması ve toplam hasta sayısının daha az olması sakroiliit sıklıklarının bizim çalışmamızda Özelçi ve arkadaşlarına göre daha düşük saptanmasına neden olmuş olabilir.

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada Behçet hastalarında sakroiliit sıklığı kontrol grubu ile benzer olarak saptandı. Bunun nedeni Behçet hastalığında eklem tutulumunun erkeklerde daha sık görülmesi ve bizim çalışmamızda cinsiyet sayılarının birbirine eşit olması, çalışmaya katılan Behçet hasta sayısının az olması etkili olmuş olabilir. Literatüre bakıldığında birkaç çalışma dışında Behçet hastalarında sakroiliit sıklığı bizim çalışmamızda olduğu gibi sağlıklı kontrol grubundan farklı saptanmamıştır. Literatürde Behçet hastalarında sakroiliit sıklığı açısından çok farklı sonuçlar bulunmaktadır (80,119,125,128). Yapılan çalışmalarda sakroiliit sıklıklarının birbirinden farklı olması çalışmalarda kullanılan radyolojik görüntüleme yöntemlerinin farklılığına bağlı olabilir.

Sonuç olarak Behçet hastalığı, üveit, oral aft, eklem tutulum paterni ve deri lezyonları ile seronegatif artritlere benzer özellikler gösterse de spondilartritlerin en önemli özelliği olan sakroiliit bu çalışmada Behçet hastalarında normal sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı gösterildi. Bu nedenle kemik ve yumuşak dokudaki patolojileri göstermede en üstün yöntem olan MRG kullanılarak bu teyit edildi. Bu çalışmanın hasta sayısının az olması, hastaların cinsiyet dağılımının normal hastalık dağılımına uymaması (K=E), cinsiyet oranının eşit olması MRG ile gerçek sakroiliit sıklığının ortaya çıkmasını engellemiş olabilir. Ayrıca HLA B27 ve HLA B5'in çalışmamızda bulunmaması verilerin yorumlanmasında kısıtlılığa neden olmuş olabilir.

Kaynaklar:

- 1- Doğanavşargil E, Keser G. Behçet Hastalığı. T Klin J Int Med Sci 2005;1:80-91
- 2- Alpsyoy E, Donmez L, Onder M, Gunastı S, Usta A, Karıncaoğlu Y et al. Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. British Journal of Dermatology 2007; 157: 901–906.
- 3- Alpsyoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE: Mucocutaneous Lesions Of Behcet's Disease. Yonsei Medical Journal 2007; 48: 573-585.
- 4- Önder M, Gürer MA. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. T Klin J Int Med Sci 2007;3:4-7
- 5- Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades- Behcet's disease. Adv Exp Med Biol 2003;528:161-71.
- 6- Camberlain M, Behcets Syndrome in 32 Patients in Yorkshire. Ann Rheum Dis 1977; 36: 491-499.
- 7- Valente RM, Hall S, O'duffy JD, Conn LD, Vasculitis and Related Disorders. in: Kelly WN, Haris Ed, Rudy S, Sledge CB Eds Textbook Of Rheumatology. Wb Saunders Company,1997:1079-1123.
- 8- Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. Ann Rheum Dis 2000;59:622-5.
- 9- Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H et al: Excessive Function Of Peripheral Blood Neutrophils from Patients with Behcets Disease and from HLA B51 Transgenic Mice. Arthritis and Rheumatism. 1995; 38:426-443.
- 10- Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V: Behcet's Syndrome. Curr Opion Rheumatology 1999; 11: 53-57.
- 11- Pay S. Behçet hastalığı: etiyoloji ve patogeneze. T Klin J Int Med Sci 2005;1:10-8.
- 12- Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behcet's disease in the Middle East. Clin Dermatol 1999;17:209-23.
- 13- Lehner T. Immunopathogenesis of Behcet's disease. Ann Med Interne 1999;150:483-7.
- 14- Melikoglu M, Uysal S, James G, Kaplan G, Gogus F, Yazici H et al. Characterization of the Divergent Wound-Healing Responses Occurring in the Pathergy Reaction and Normal Healthy Volunteers.The Journal of Immunology 2006; 177: 6415-6421.

- 15- Shimizu T, Ehrlich G, Inaba G, Hayashi K. Behcet disease (Behcet syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 223-60.
- 16- Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1175-83.
- 17- Krause I, Weinberger A. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(1):82-7.
- 18- Yıldırım M, Kılınç Y, Ceyhan AM. Behçet hastalığı patogeneziindeki yenilikler. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2009;16(3):29-34
- 19- Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
- 20- Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamzat M, Tourainet J. Natural Killer Cell Activity, Interferon-Gamma and Antibodies to Herpes Viruses in Patients With Behcet's Disease. *Clin Exp Immunol* 1990; 79: 28-34.
- 21- Boyvat A. Behçet hastalığının etiopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004;1415-21.
- 22- Stanford M, Kasp E, Whiston R. Heat Shock Protein Peptides Reactive In Patients with Disease are Uveitogenic. In *Levvis Rats*. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 226-231.
- 23- Hamzaoui K. Paradoxical high regulatory T cell activity in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:107-113.
- 24- Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
- 25- Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hazma M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. *Scand J Rheumatol* 2002;31:205-10.
- 26- Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11:87-93.
- 27- İlhan F, Demir T, Türkçüoğlu P, Turgut B, Demir N, Gödekmerdan A. Th1 polarization of the immune response in uveitis in Behçet's disease. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(1):105-8.
- 28- Ben Hmida M, Hachicha J, Kaddour N, Makni H, Aydel FZ . ANCA in Behçet's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2461-2468.
- 29- Burrows NP, Zhao MH, Norris PG, Lockwood CM. ANCA associated with Behçet's disease. *J Roy Soc Med* 1996;89 (1):47-48.
- 30- Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoğlu T. Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease: areassessment. *Rheumatol* 2001;40:192-5.

- 31- Ergun T, İnce U, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:904-909.
- 32- Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1903-22.
- 33- Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cemken M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005;24:324-30.
- 34- Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cekmen M. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-4.
- 35- Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D. The significance of serum nitric oxide levels in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Dermatol* 2004;31:983-8.
- 36- Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydin P. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behçet disease. *Retina* 2002;22:330-5.
- 37- Evereklioglu C, Inaloz HS, Kirtak N, Doganay S, Bulbul M, Ozerol E et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147:331-6.
- 38- Espinosa G, Font J, Tassies D, Vidaller A, Deulofeu R, Lopez-Soto A, et al: Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2000;112:37-43.
- 39- Tursen U, Kaya IT, Eskandari G, Gunduz O, Yazar M, Ikizoglu G et al. Association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation with Behçet's disease. *Archives of Dermatological Research* 2001;293:537- 539.
- 40- Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, Kondeatis E, Zureikat H, Fayyad F: Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 1999;128:352-6.
- 41- Atalay F, Ernam D, Okten F, Akar N: Elevated FVIII and FIX level in a Behçet's disease patient with intracardiac thrombosis and pulmonary arterial aneurysms. *Thromb Res* 2005;115:159-61.

- 42- Şengül N, Demirer S, Yerdel MA, Terzioğlu G. Comparison of coagulation parameters for healthy subjects and Behçet disease patients with and without vascular involvement. *World J Surg* 2000;24:1584-8.
- 43- Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:850-57.
- 44- Donmez A, Aksu K, Celik HA, Keser G, Cagirgan S, Omay SB, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Behçet's disease. *Thromb Res* 2005;115:287-92.
- 45- Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri, *Turkderm*, 2009, 43(Ek 2):42-47.
- 46- Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38(6):411-422.
- 47- Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150:488-98.
- 48- Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical Manifestations of Behçet's Disease; An analysis of 2147 Patients. *Yonsei Medical Journal* 1997;38(6):423-7.
- 49- Kose O. Behçet hastalığında tanı ve ayırıcı tanı. *Turkderm*, 2009, 43(Ek 2):87-91.
- 50- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology* 2. Edition Volume;1, Elsevier 2008;386-393.
- 51- Davatchi F, Shahram F, Chams C, Chams H, Nadji A. Behçet's disease. *Acta Medica Iranica* 2005;43(4):233-242.
- 52- Kaşifoğlu T, Korkmaz C, Romatoloji Atlası Basım Ocak 2012;94-96.
- 53- Alpsyoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal*, 2007:573-585.
- 54- Mat C, Göksüğü N, Ergin B, Yurdakul S, Yazıcı H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *International journal of Dermatology*, 1998, 37:839-842.
- 55- Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis* 2010; 13(4):367-73.
- 56- Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42(5):346-51.

- 57- Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990;335(8697):1078-80.
- 58- Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43(6):783-9.
- 59- Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38(6):380-9.
- 60- Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol* 2010;29(8):823-33.
- 61- Kalkan G, Karadag AS, Astarci HM, Akbay G, Ustun H, Eksioglu M. A histopathological approach: when papulopustular lesions should be in the diagnostic criteria of Behcet's disease? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(9):1056-60.
- 62- Boyvat A, Heper AO, Kocyigit P, Erekul S, Gurgey E. Can specific vessel-based papulopustular lesions of Behcet's disease be differentiated from nonspecific follicular-based lesions clinically? *Int J Dermatol* 2006;45(7):814-8.
- 63- Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, Senocak M, Büyükbabani N, Tüzün Y, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. *Am J Clin Pathol* 2011;116(3):341-6.
- 64- Korkmaz C. Vascular and other organ involvement in Behcet's disease. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(25):42-7.
- 65- Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, Accardo P, Iorio A, Olivieri I, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behcet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum* 2004;51(2):177-83.
- 66- Sarican T, Ayabakan H, Turkmen S, Kalaslioglu V, Baran F, Yenice N. Homocysteine: an activity marker in Behcet's disease? *J Dermatol Sci* 2007;45(2):121-6.
- 67- Kim JW, Park JH, Lee D, Hwang SW, Park SW. Vegetative pyoderma gangrenosum in Behcet's disease. *Acta Derm Venereol* 2007;87(4):365-7.
- 68- Al-Mutawa SA, Hegab SM. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004;4(3):103-31.
- 69- Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):291-311.
- 70- Colvard DM, Robertson DM, O'Duffy JD. The ocular manifestations of Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1977;95(10):1813-7.

- 71- Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38(6):390-4.
- 72- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999;341(17):1284-91.
- 73- Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004;4(1):10-20.
- 74- Serdaroglu P. Behcet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245(4):197-205.
- 75- Siva A, Altintas A, Saip S. Behcet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004;17(3):347-57.
- 76- Krause I, Weinberger A. Vasculo-Behcet's disease. *Isr Med Assoc J* 2002;4(8):636-7.
- 77- Espinosa G, Cervera R, Reverter JC, Tassies D, Font J, Ingelmo M. Vascular involvement in Behcet's disease. *Isr Med Assoc J* 2002;4(8):614-6.
- 78- Robenshtok E, Krause I. Arterial involvement in Behcet's disease—the search for new treatment strategies. *Isr Med Assoc J* 2004;6(3):162-3.
- 79- Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yalçın B, Altaç M, et al. The arthritis of Behcet's disease, a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983;42(5):505-15.
- 80- Yazici H, Tuzlaci M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1981;40(6):558-9.
- 81- Maghraoui AE, Tabache F, Bezza A, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon V, et al. A controlled study of sacroiliitis in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2001;20(3):189-91.
- 82- Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1997;26(2):125-9.
- 83- Lehner T, Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA. Behcet's disease. *Oxford Textbook Of Medicine*. Vol 3, Oxford University Press, 1996.
- 84- Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V. Behçet Sendromu. Ed; Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2008;913-928.
- 85- Yurdakul S, Yazici H. Behcet's syndrome. *Best practice & Research Clinical Rheumatology* 2008;22:793-809.
- 86- Alpsoy E. Behçet hastalığında tedavi. *Türk dermatoloji dergisi* 2007;1:1-7.
- 87- Alpsoy E. Behçet hastalıklarının deri ve mukoza belirtileri ve Frengi Arşivi 2003;37:92-9.

- 88- Alpsoy E. Behcet's disease: Treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:532-9.
- 89- Alpsoy E, Akman A. Treatment of Behcet's disease. *Therapy* 2006;3:139-51.
- 90- Alpsoy E. Behçet hastalığında algoritmik tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2011;4(4):86-98.
- 91- Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2686-92.
- 92- Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Dermatology* 1996;192:125-8.
- 93- Sharquie KE. Suppression of Behcet's disease with dapsone. *Br J Dermatol* 1984;110:493-4.
- 94- Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29(5):267-79.
- 95- Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, Hamuryudan V, Eksioğlu-Demiralp E. Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behcet's disease. *Clinical Rheumatology*, 2008, 27(3):373-375
- 96- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(6):443-50.
- 97- Alpsoy E, Akman A. Behcet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Archives for Dermatological Research*, 2009, 301(10):693-702.
- 98- Lehner T, Wilton JM, Ivanyi L. Double blind crossover trial of levamisole in recurrent aphthous ulceration. *Lancet* 1976;2:926-9.
- 99- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322(5):281-5.
- 100- Ben Ezra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplantation Proceedings*, 1988, 20(3 Suppl 4):136-143.
- 101- Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet* 1989;1(8647):1093-6.

- 102- Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tuzun B, Iscimen A, Tuzun Y, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome, a single masked trial. *Br J Ophthalmol* 1992;76(4):241-3.
- 103- Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad dermatol* 1991;24:973-978.
- 104- O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease. *Am J Med* 1984;76(1):75-84.
- 105- Abdalla MI, el DBN. Long-lasting remission of Behcet's disease after chlorambucil therapy. *Br J Ophthalmol* 1973;57(9):706-11.
- 106- Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alpha-2a in the treatment of Behcet disease: A randomized, placebo-controlled and double blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-71.
- 107- Santos Lm, Marcos MC, Gallardo Galera JM, Gomez Vidal MA, Collantes Estevez E, Ramirez Chamond R, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001;33:251-5.
- 108- Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001;358:295-6.
- 109- Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL. Treatment of intestinal Behcet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001;49:725-8.
- 110- Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-3.
- 111- Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behcet's syndrome with infliximab. *Rheumatology* 2001;40:473-4.
- 112- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
- 113- Kabasakal Y. Spondilartritler, Gümüşdiş G. Ed. Klinik Romatoloji El Kitabı. İzmir: Güven Kitabevi 2003:501-540.

- 114- Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, Gharibdoost F, Naili A, Chams C, et al: Behcet's Disease Analysis of 3443 cases. *Aplar journal of rheumatology* 1997;1(1):2-5.
- 115- Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kahlamanis PG: Behcet's Disease. *Seminars and Arthritis and Rheumatism* 1998;27 (4):197-217.
- 116- Klinik Radyoloji. E. Tuncel 1.baskı Bursa. Güneş & Nobel Tıp Kitabevleri 1994:p51-72.
- 117- Erdem OL, Erdem ZC, Sarıkaya S. Ankilozan Spondilitli Hastalarda Sakroiliit: Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları. *Romatizma*, cilt:19, sayı:3, 2004:153-58.
- 118- Müftüoğlu AU, Yazici H, Yurdakul S, Tuzun Y, Pazarli H, Gungen G, et al. Behcet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *Int J Dermatol* 1986;25:235-9.
- 119- Sahin M, Yildiz M, Tunc SE, Cerci S, Suslu H, Cure E, et al. The usefulness of Tc-99m-MDP bone scintigraphy in detection of articular involvement of Behçet's disease. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 649-53.
- 120- Chase WF, Houk RW, Winn RE, Hinzmann GW. The clinical usefulness of radionuclide scintigraphy in suspected sacroiliitis: a prospective study. *Br J Rheumatol* 1983;22:62-72.
- 121- Yu W, Feng F, Dion E, Yang H, Jiang M, Genant HK. Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiol* 1998 Jun; 27(6): 311-20.
- 122- Blum U, Buitrago-Tellez C, Mudinger A, Krause T, Laubenberger J, Vaith P, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for detection of active sacroiliitis: a prospective study comparing conventional radiography, scintigraphy and contrast-enhanced MRI. *J Rheumatol* 1996;23:2107-2115.
- 123- Battafarano DF, West SG, Rak KM, Fortenbery EJ, Chantelois AE. Comparison of bone scan, computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993;23:161-176.
- 124- Ahlström H, Felteius N, Nyman R, Hallgren R. Magnetic resonance imaging of sacroiliac joint inflammation. *Arthritis Rheum* 1990;33:1763-1769.

- 125- Chamberlain MA, Robertson RJ. A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 693-8.
- 126- Kotevoglou N, Tasbas I, Bekiroglu N. Computed tomography does not support sacroiliitis as a feature of Behçet disease: a metaanalytic review. *J Clin Rheumatol* 2004; 10: 42-5.
- 127- Özelçi R, Şahin Ö, Öztoprak İ, Hayta E, Kaptanoğlu E, Elden H. Behçet hastalığında manyetik rezonans görüntüleme ile sakroiliit sıklığının belirlenmesi. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2010; 32: 298-302.
- 128- Dilsen N, Konice M, Ovul C. Arthritic patterns in Behçet's disease. In: Dilsen N, Konice M, Ovul C, eds. *Behçet's Disease*. Amsterdam, Oxford: Excerpta Medica 1979: 145-55.
- 129- Dilsen N, Konice M, Aral O. Why Behçet's disease should be accepted as a seronegative arthritis. In: Lehner T, Barnes CG, eds. *Recent Advances in Behçet's Disease*. London: Royal Society of Medicine Services 1986:281-4.
- 130- Chang HK, Lee DH, Jung SM, Choi SJ, Kim JU, Choi YJ, et al. The comparison between Behçet's disease and spondyloarthritides: does Behçet's disease belong to the spondyloarthropathy complex? *J Korean Med Sci* 2002; 17: 524-9.