

DERİ LEZYONLARI BELİRGİN OLAN 23 BEHÇET HASTASINDA DERİ LEZYONLARININ HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNÜMÜ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Sema AYTEKİN

T 79882

Dr. Ekrem CİVAŞ

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ÖNSÖZ

İlk kez 1937 yılında değerli bilim adamı Ord.Prof.Hulusi BEHÇET tarafından dünyaya tanıtılan Behçet hastalığının etyoloji ve patogenezi halen soru işaretleri ile doludur. Bu çalışmada Behçet hastalığında görülen lezyonların histopatolojisini araştırmayı planladık.

Gerek bu çalışmanın hazırlanıp uygulanmasında, gerekse dermatoloji eğitimim süresince değerli bilgileri ve katkılarını esirgemeyen hocalarımdan başta Doç.Dr.Sema AYTEKİN olmak üzere, Doç.Dr.Mustafa ARICA, Doç.Dr.Mehmet HARMAN, Yrd.Doç.Dr.Sedat AKDENİZ'e ve asistan arkadaşlarıma şükranlarımı arz ederim.

Biopsi materyallerinin histopstolojik incelemesinde değerli katkılarından dolayı, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D. öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr.Fahri YILMAZ ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji A.B.D. öğretim üyelerinden Prof.Dr.Alpaslan Acar'a teşekkürlerimi arz ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Annem ve Ağabeylerime, yaşamıma anlam katan Sevgili Eşime en derin şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tezimin bilgisayar ortamında yazımında ki yardımlarından dolayı Sn.Mehmet GÖKTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR	26
TARTIŞMA	36
SONUÇ	44
ÖZET	45
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	47

GİRİŞ

Behçet hastalığı, sebebi tam olarak bilinmeyen mukokutanöz, oküler tutulum ve kas iskelet sisteminin de tutulabildiği sistemik bir vaskilittir. Türkiye, İran ve Japonya gibi ülkelerde yüksek prevalansa sahip olup, belirgin bir coğrafik dağılım ile karakterizedir (1).

Rekürren oral ve/veya genital aftöz ülserasyon, relapslarla seyreden kronik üveit, paterji fenomenini de içeren değişik cilt bulguları, nörolojik, major arter ve ven tutulumu gibi klinik belirtiler göstermektedir (1). Ülkemizde erişkin kişilerde yapılan iki bölge çalışmasında prevalans oranları 8/10.000 ve 37/10.000 olarak bulunmuştur (2).

Çeşitli faktörler (enfeksiyöz ajan yada ajanlar, genetik yapı, çevresel faktörler) etkisiyle immün sistem regülasyonunda gelişen bozukluklar patogeneizde rol oynamaktadır (3).

Mukokütanöz enflamatuvar vasküler lezyonların histopatolojik görünümü lezyonunun evresi ve aktivitesi ile ilişkili olup, nötrofilik, lenfositik ve granulomatöz vasküler reaksiyonları içerir (4).

Bu çalışmada, uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubunca kabul edilmiş olan kriterlerce Behçet hastalığı tanısı konulmuş 23 hastanın; papülopüstüler, paterji ve eritema noduzuma benzer lezyonlarından alınan biyopsileri histopatolojik açıdan incelendi. Hastalardan elde edilen bulgular daha önceden yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat yaygın oral aftları (canker sores), *aphtai* olarak adlandırmış ve belki de ilk defa Behçet hastalığı (BH) olan hastayı tanımlamıştır (5). Bundan yaklaşık 60 yıl önce bir Türk Dermatoloğu olan Hulusi Behçet tarafından ayrı bir hastalık antitesi olarak tanımlanan ve hipopiyonlu iridosiklit, ağızda aftöz lezyonlar ve genital ülserasyonların kardinal semptomlar olarak değerlendirildiği klinik tablo, daha sonraları bütün dünyada önce Behçet'in üçlü semptom kompleksi, daha sonra BH adı ile tanınmıştır. Hastalık hakkında daha geniş gözlemler 1938'de Weekers ve Franceschetti, 1940'ta Wise ve Sulzberger, Jensen ve Mach, Babel ve Naville, 1943'te Meyer ve Babel tarafından yayınlanmıştır (3).

Behçet'in yayınlarından önce de hastalığın çeşitli Bilim adamları tarafından tanındığı bilinmektedir. 1894'te Jacobini, 1895'te Sutton, 1898'de Neuschuler, 1906'da Reis, 1908'de Blathe, 1917'de Koppe, 1921'de Gilbert, 1923'te Were, 1926'da Fuchs, 1928'de Carol, 1931'de Adamantiadis bu hastalığın bulgularından söz etmişlerdir. Ancak bütün bu araştırmacılar, bu hastalık bulgularını tüberküloz, sifiliz, romatizma, stafilokokal allerji gibi iyi bilinen ve tanınan hastalıkların bulguları olarak değerlendirmişlerdir (3).

1964'te ilk uluslararası BH Konferansı Drs.Monacelli ve Nazzaro tarafından Roma'da organize edilmiştir (1). Sonradan yapılan çalışmalar hastalığın sadece deri ve mukoza belirtileri ile değil, tüm organ ve sistemleri tutabileceğini göstermiştir (5).

TANIM

BH, sebebi tam olarak bilinmeyen, akut alevlenmeler ve spontan remisyonlarla seyreden sistemik bir hastalıktır. Türkiye, İran ve Japonya gibi ülkelerde yüksek prevalansa sahip olup, belirgin bir coğrafik dağılım ile karakterizedir (1).

Rekürren oral ve/veya genital aftöz ülserasyon, relapslarla seyreden kronik üveit, paterji fenomenini de içeren değişik cilt bulguları, kas istkelet sistemi, nörolojik, major arter ve ven tutulumu gibi klinik belirtiler göstermektedir (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalık 20-35 yaşları arasında daha sık ve kadın-erkek oranı eşit olup, erkeklerde daha şiddetli seyretmektedir (1). Çocukluk çağında oldukça az görüldüğü bildirilmesine rağmen, olgu sayısının fazla olduğu, ancak hastalığın sinsi başlangıcı, semptomların başlangıç yaşı ile tanıda önem taşıyan bulguların ortaya çıktığı yaş arasındaki intervalin uzun olması nedeniyle çocukluk çağında tanı konulan olgu sayısının az olduğu düşünülmektedir (6).

BH dünya üzerinde farklı prevalansa sahiptir (7). Kuzey Avrupa ve Amerika'da 1/300.000, Japonya'da ise 1/10.000'dir, Amerika'da çok nadiren rastlanmaktadır. Akdeniz ülkelerinde prevalansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde erişkin kişilerde yapılan iki bölge çalışmasında prevalans oranları 8/10.000 ve 37/10.000 olarak bulunmuştur (2). Fransızların yaptığı bir çalışmada 15 yaş altı çocuklarda prevalansı 1/600.000 olarak bildirilmiştir (8). Hastalık HLA-B51 ile birlikte coğrafik bir varyasyon gösterir. İngiltere, Japonya, Kore ve Orta Doğuda BH ile HLA B51'in belirgin birlikteliği gösterilmiştir (5). Buna rağmen familial olgulara sporadik olarak rastlanmaktadır. İki monozygot kardeşte BH rapor edilmiştir (1).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

BH'nın etyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda çeşitli görüşler mevcuttur. İlk kez 1937 yılında hastalığı ayrı bir antite olarak tanımlayan Hulusi Behçet, hastalığın bir virus tarafından oluşturulduğunu ileri sürmüştü ve bu konu ile ilgili günümüze kadar uzanan bir çok çalışma yapılmıştır (3).

Genetik : İlk kez 1978 yılında Japon Behçetli hastalarda HLA B5 (B51) antijeninin sıklığının, oküler tutulum ile kuvvetli ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Daha sonra Akdeniz ülke populasyonlarında yapılan çalışmalarda HLA B5 ile BH arasında ilişki rapor edilmiştir (3). Japon hastalardaki HLA B51 sıklığı %57 olup, Japon hastalarda BH ile HLA A26 doku antijeni arasında ilişki saptanmıştır (9). Daha geniş hasta serilerinde HLA B27, HLA B12 ve HLA-DRw52 gibi doku grupları ile ilişkilerde bildirilmiştir (10).

Enfeksiyon : BH patogeneğinde viral veya diğer enfeksiyöz ajanlarla ilgili teoriler çok eskiye dayanmaktadır (5). Geniş kapsamlı araştırmalarda genetik yatkınlığı olan bireylerde immünoregülatuar bir defektin olduğu ve bu defektin enfeksiyöz ajanlar tarafından tetiklendiğini düşünmektedir (11). En çok suçlanan ajanlar; Herpes Simpleks Virusu'nun (HSV) ve 4 ayrı streptokok suşu (*S.pyogenes*, *sanguis*, *faecalis* ve *salivarius*)'dur (12).

Her ne kadar BH'nın etyolojisinde virüslerin rolü 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından vurgulanmışsa da aftöz lezyonların histopatolojik ve bakteriyolojik incelemelerinde ve hayvan deneylerinde kesin bir sonuca ulaşamamıştır. Viral etyoloji ile ilgili ilk laboratuvar çalışmaları 1951'de Kilbourne ve Horsfall tarafından yapılmış olup, rekürren aftöz stomatitli (RAS) olguların lezyonlarında HSV mevcut olduğunu bildirmişlerdir. 1954'de Sezer, Behçet hastalarının kan ve idrarında virus izole ettiğini bildirmiştir (3). HSV tip 1 DNA'sı ile Behçet hastalarının periferik kan lenfositlerinin

RNA'sı arasında benzerlikler hibridizasyon çalışmaları ile gösterilmiştir (5). BH olan kişilerin CD4 ve CD8 hücreleri HSV 1 stimülasyonuna azalmış yanıt vermektedir (3).

Bazı yazarlar BH'nın mukokütanöz bulgularının oluşması için streptokokların oluşturduğu stres proteinlerinin etkili olduğunu, ancak oküler ve artiküler bulguların da oluşabilmesi için HSV enfeksiyonunun tetikleyici rol oynadığı savını ileri sürmüşlerdir (3).

HCV ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalıkla tam bir ilişki tespit edilememiş, ancak BH'nın kronik bir hastalık oluşu nedeniyle HCV açısından risk grubunda oldukları bildirilmiştir (13). Hepatit B ve Hepatit A ile ilgili yapılan çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (14).

Sonuçta çeşitli faktörlerin (infeksiyöz ajan ya da ajanlar, genetik yapı, çevresel faktörler) etkisiyle immun sistem regülasyonunda gelişen bozukluklar patogeneizde rol oynamaktadır (3).

İMMÜNOLOJİK GÖRÜNÜM

Bugün derinin immun reaksiyonlarda aktif rol oynadığı ve immun sistemin en periferik organı olduğu bilinmektedir (11). İlk önemli çalışmalarda reaktif oral mukoza antijenlerine karşı gelişen otoantikorlar gösterilmiştir (5). Rogers ve arkadaşları oral epitelyal hücrelerde lenfotoksisiteyi göstermişlerdir (15). Çeşitli çalışmalarda hücreSEL immunitede nonspesifik anormallikler tespit edilmiştir (5). Periferik T hücre değerlendirmelerinde sonuçlar değişken olmakla birlikte Helper/Supresör T hücre oranında azalma daha belirgindir (15).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hastalığın mukokütanoz lezyonlarında immün kompleksler ve nötrofiller üzerine odaklanmıştır (5). Nazzaro, aft, püstüler vaskülitik

lezyonlar ve eritema nodozum benzeri lezyonların erken histolojik incelemelerinde nötrofilik vasküler reaksiyon veya tam bir lökositoklastik vaskülit olduğunu göstermiştir (4,15). Bu bulgular ışık ve elektron mikroskop çalışmalarıyla ayrıca doğrulanmıştır. Antijen nonspesifik deneylerde hastaların yarısında, hastalık aktivitesiyle ilişkili dolaşan immun kompleksler rapor edilmiştir (5). Behçet hastalarında intradermal histamin enjeksiyonu (Histamin Traptest) intradermal travma ile kütanöz püstüller vaskülit oluşumuna neden olur (15). Jorizzo ve arkadaşları Breverman'ın modifiye Histamin testini kullanarak aktif hastalığı olan Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada enjeksiyondan 4 saat sonraki immünofloresan çalışmalarında immünoreaktanları, 24 saat sonraki ışık mikroskopisinde ise nötrofilik vasküler reaksiyon veya lökositoklastik vaskülit geliştiğini göstermişlerdir. Spontan veya tedaviye bağlı remisyon durumlarında ise bu tepkinin negatif olduğunu bildirmişlerdir (15).

Boyden-chamber ve Subagaroze metotlarının her ikisiyle erken devrede yapılan çalışmalar, standart kemoatraktanlarla nötrofil migrasyonunda artma gözlenmiştir (5). Bu belki de Heat-stable serum faktörüne bağlıdır (15). Otoimmun hastalıklarda sık rastlanan bir bulgu olan eriyebilir IL-2 reseptör düzeyinde artma, BH'nda da gözlenmektedir (2).

Epidermisteki immun fonksiyonlu yapılardan biri olan langerhans hücrelerinin Behçet patogenezinde rol oynayabilceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Sarıcaoğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada paterji lezyonları ile hastaların sağlam derileri arasında langerhans hücre sayısı açısından anlamlı bir artış tespit etmişlerdir. Böylece langerhans hücrelerinin paterji patogenezinde rol oynayabileceği görüşü güçlenmiştir (11).

BH ve stres proteinleri ile ilgili olarak literatürde henüz az sayıda çalışma bildirilmiştir (11). Bu yayınlar, hastalığın etiyolojisinde insan ve mikroorganizma stres proteinleri arasındaki benzerliğin otoimmun yanıtı yol açtığını düşündürmektedir. Bu

yanıt, hem antikor yapımı ile hem de bu proteinleri tanıyan sitotoksik T lenfositleri aracılığıyla olmaktadır (12). BH'nda fibronolitik aktivite de bozulmuştur. Fibrinolitik aktivitedeki inhübisyonun plazminojen aktivasyonunu inhibe eden bir faktöre ya da damar endotelindeki bir aktivatör eksikliğine bağlı olabileceğini ve azalmış fibrinolizisin BH'nda vasküler lezyonlarının sık görülmesinin nedeni olduğu ileri sürülmüştür (2). Antikor aracılı endotel hasarı, faktör XII yetmezliği, protein C veya S eksikliği, plazminojen aktivatör inhibisyonu ve lupus antikoagülan varlığı ile vasküler tromboz oluşur (10).

KLİNİK

Deri ve mukoza lezyonları

Rekürren Oral Aft :

RAS ağız mukozasının en sık görülen, tekrarlama özelliği olan bir veya çok sayıda düzgün kenarlı nekrotizan ülserasyonlarla kendini gösteren hastalıktır. Genellikle hastalığın ilk belirtisidir. Hastaların %97'sinden fazlasında hastalığın başlangıcında veya gidişi esnasında görülür (1).

Tanı anamnez ve klinik görünüm ile konur. Cooke tarafından 1960 yılında RAS'ın 3 klinik formu tanımlanmıştır, günümüzde de bu tanımlama kullanılmaktadır. Bunlar; minör, majör ve herpetiform stomatitdir (16).

Minör aftöz stomatitler; RAS'ın en sık görülen klinik formudur. Hareketli ve nonkeratinize oral mukozada 10 mm'den küçük, 1-5 tane, düzgün kenarlı yuvarlak veya oval üzeri gri beyaz renkli psödomembranla örtülü, etrafı ince canlı kırmızı bir halka ile çevrili yüzeysel ülserasyonlar şeklinde görülür. Minör aftöz stomatitler labial ve bukkal mukozalarda, dil kenarları, bukkal ve lingual sulkuslar, yumuşak damakta lokalize

olurlar. Tüm aftların %80'ini oluştururlar. Ağrılı olması nedeniyle hastaları rahatsız eder. 10-14 günde skatris bırakmadan iyileşirler (16).

Majör aftöz stomatitler; 14 günden uzun süren, çapı 1 cm'den büyük olan aftöz ülserlerdir. Kabarıklık diffüz eritemli mukozal bir nodül şeklinde başlar. Daha sonra derin bir ülserasyon ortaya çıkar. Genellikle 6 haftadan uzun sürerler. Ağrılı olan bu ülserasyonlar iyileştikleri zaman yerlerinde skatris bırakabilirler. En sık dudak, yumuşak damak, farenkste yerleşir. Tüm aftların %10'unu oluştururlar (16).

Herpetiform aftöz stomatitler; en seyrek formdur. İlk olarak Cooke tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır. Araştırmacı sitolojik, histolojik, serolojik ve kültür yöntemleri ile viral bir etken göstermemesi nedeniyle herpetiform olarak tanımlamıştır. Ülserler çok sayıda ve toplu iğne başı büyüklüğünde elemanlar halinde başlar, bunlar zamanla genişler ve birbirleri ile birleşirler. Mukozanın herhangi bir yerini tutabilirler. 7-14 gün içinde skatris bırakmadan düzelirler (16).

Behçet olgularında minör aft %80, majör aft %10-20, herpetiform aft %10 oranında görülür (6). Oral aftlar genellikle skar bırakmadan iyileşirler. Ancak nadiren majör ülserler skatris nedeniyle farengial darlığa neden olabilirler (1). Erdi ve arkadaşları 95 juvenil Behçet hastası üzerinde yaptıkları bir araştırmada olguların %65'inde aft tespit etmişlerdir. Juvenil Behçet hastalarında herpetiform aftların sıklığı azalırken, majör aftların belirgin olarak görülmesi dikkat çekicidir (6). Gürler ve arkadaşları 5 yıl boyunca takip ettikleri 378 RAS'lı olgunun 7'sinde (%1.8) BH geliştiğini saptamışlardır (17).

Genital Ülser :

Genital ülserasyon, Behçetli olguların %60-80'inde görülen, hastalığın majör bulgularından biridir. Genellikle puberta ile birlikte (2.dekatta) başlar. Erkeklerde en çok

skrotum, glans penis, perineal bölge, kadında labium majus ve minus, kilitoris, vajina ve perineal bölgede lokalize olur (6).

Lezyonlar bir papül veya papülo-püstül halinde başlar ve bunu çabucak zımbayla delinmiş görünümde ve yavaş iyileşen ülserin gelişmesi izler (2). Hemen her zaman skatris bırakırlar (1). Genital ülserler özellikle bayanlarda oldukça ağrılıdır (18). Juvenil dönemdeki olgularda %86 oranında görülmektedir (6). Korpus peniste seyrek, glans peniste çok seyrek olarak gözlenirler. Genital traktusun daha proksimal kısımlarında seyrek, serviks ve civarında nadir gözlenir (2).

Ekstragenital Ülser :

Koltuk altları, kasıklar gibi büyük kıvrım yerlerinde lezyonların erode olmasıyla ortaya çıkan ekstragenital ülserlerde zaman zaman rastlanan deri bulgularındandır (2). Azizlerli ve arkadaşları 2 yıl boyunca izledikleri 970 Behçet hastasının'nın 29'unda (%2.9) rekürren ekstragenital ülserasyon gözlemlemişlerdir. Bunlar aft benzeri lezyonlar olup genital ülserler gibi skar bırakmaktadır (19).

Deri Lezyonları

Behçet hastalarının deri lezyonları; eritema nodozum ve benzeri lezyonlar, kutanöz püstüler vaskülitik lezyonlar, sweet benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar ve nekrotizan venülit sonucu oluşan palpable purpuric lezyonlar olmak üzere 5 gruba ayrılır. Akne lezyonları veya folikül zeminindeki püstüler lezyonların bu sınıflamanın dışında bırakılması gerekir (5). Deri lezyonları olguların %70'inde ortaya çıkar. Bu oran juvenil olgularda %92 olup, ortalama başlangıç yaşı 13'tür (8).

Nodüler lezyonlar; klinikte karşımıza eritema nodozuma veya yüzeyel gezici tromboflibite benzer lezyonlar halinde çıkarlar (2). Adultlarda %50, juvenil hastalarda görülme oranı %40'tır (8). BH'ndaki eritema nodozum benzeri lezyonlar, idiopatik

eritema nodozumda veya diğer hastalıklarda görülen lezyonlardan ayırt edilemezler. Genellikle akut gelişen yuvarlak veya oval, çapları 2-4 cm arasında değişen büyüklükte, parlak kırmızı, duyarlı ağrılı lezyonlardır. Bazen bir veni izliyormuş görünümde endürasyonlar geliştirebilirler. Özellikle alt ekstremitelere lokalize olurlarsa da, seyrek olarak yüz, ense ve kalçalarda da görülebilir. 10-15 günde ülserleşmeden, bazen yerlerinde hafif bir pigmentasyon bırakarak iyileşirler. Yüzeysel gezici tromboflebite benzer belirtiler erkeklerde, eritema nodozuma benzer belirtiler ise kadınlarda daha çok görülür. Eritema nodozuma benzer lezyonlar, bir ven üzerinde yerleştiklerinde, yüzeysel tromboflebitten klinik olarak ayırmak oldukça zordur (2,20).

Papülopüstüler lezyonlar; folikülit veya akne de görülen püstüllere benzer lezyonlardır. Papül halinde başlayıp 24-48 saatte püstüle dönerler. Püstüller sterildir. Ense, sırt, yüz, göğüs, ekstremiteler, gluteal bölge, genitokrural kıvrım ve genital bölgede lokalize olurlar. Olguların %60-85'inde gözlenir (2). Bir çalışmada juvenil hastalarda papülopüstüler lezyonların görülme oranı %58 olarak saptanmıştır (8). BH'nda görülen ve bazen komedonla birlikte olan papülopüstüler lezyonlar akne vulgaristen ayırt edilemezler (2).

Paterji Fenomeni :

BH'nda minör travma ile oluşan hiperreaktivite veya hiperirritabilite fenomeni paterji fenomeni olarak bilinir. Hulusi Behçet yazılarında derinin nonspesifik hiperreaktivitesinden söz etmemiş, ancak Jensen'in 1941 yılındaki gözlemlerini, 1942 yılında yayınladığı makalesinde literatür özeti olarak ve yorum yapmaksızın koymuştur. Behçet hastalarının derilerine steril bir iğne batırıldıktan sonra, genellikle çevresi eritemli bir hale ile çevrili, 1-2 mm'lik, çoğu kez palpasyonla ancak hissedilen bir papül belirir. Papül öylece kalabildiği gibi çoğu kez 1-5 mm'lik püstül haline döner. 24 saatte

belirginleşen püstül, 48 saatte maksimum olur, 4-5 günde de kaybolur. Bazen bu püstülü bir ülser izleyebilir. İndürasyon olmaksızın sadece eritem olması halinde test (-) olarak değerlendirilir (21). Pozitif paterji testi daha çok Akdeniz ülkeleri ve Japonya'daki Behçet hastalarında gösterilmiştir (6). Akdeniz ülkeleri ve Japonya'da %60 iken (1), Aboosi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Ürdün'lü hastalarda paterji pozitifliğini %20 olarak bulmuşlardır (22). Juvenil Behçet hastalarında bu oran %50'dir (8). Serum fizyolojik, isoosmotik fosfat tampon solüsyonu, insan gammaglobulini, tükrük, otojen plazma veya Behçetin de denilen genital ülserin aseptik ekstresi, çeşitli allerjenler, makroskopik olarak benzer reaksiyonlar meydana getirir. 0.9 mm (20 G) iğnelerle, 26 G iğnelere göre daha yüksek oranda pozitiflik sağlanmaktadır. Derinin antiseptik solüsyonları ile temizlenmesi, BH'nda paterji pozitiflik oranını düşürmektedir. Bunun sonucu olarak da deri içine inoküle edilen bazı maddelerin, bilinmeyen nedenle paterji reaksiyonuna yol açtığı düşünülebilir. Erkek Behçet hastalarında paterji pozitiflik oranı kadınlara göre daha yüksektir. Hastalığın başlangıç yaşı paterji reaksiyonunun şiddetini etkilememekte, paterji testinin şiddeti ile hastalığın klinik şiddeti arasında ilişki bulunmamaktadır. Kuzey Amerikalı ve İngiliz hastalar ile kıyaslandığında Türk hastalarda paterji pozitiflik prevalansı ve HLA B5 (B51) pozitifliği daha fazladır (21). BH taramasında paterji testinin tarama kriteri olabileceği ileri sürüldükten sonra, Tüzün ve arkadaşları RAS ile birlikte Behçet hastalığını taramak amacıyla Ordu ilinin Çamaş ilçesinde 417 olguyu taramışlardır. 27 şüpheli olgudan 19'una Behçet tanısı konmuştur (7). Paterji testi idiopatik RAS, iridosiklit, idiopatik eritema nodozum, eritema elevatum diutinum, pyoderma gangrenozum, herpes genitalis, romatoid artirit ve Behçetli olguların sağlıklı aile üyelerinde pozitif olabilmektedir (21).

Sistemik Belirtiler

Göz Tutulumu :

BH'nda morbiditeyi en fazla etkileyen faktördür (5). BH'nda oküler tutulum sıklığı %75, juvenil BH'da %14-50'dir. Erkeklerde ve genç kişilerde göz hastalığı daha sık ve seyri daha ağırken, kadınlarda ve yaşlılarda ise daha seyrek ve daha hafiftir. Birçok hastada oral ve genital ülserasyonlardan 3-4 yıl sonra görülmesine rağmen %20 hastada başlangıç döneminde de oluşabilir (23). Hastalık rekürren, bilateral, nongranulamatöz, intraoküler inflamasyon ile karakterizedir (9). Göz belirtileri, sendromun ilk tanımlandığında olduğu gibi yalnızca hipopiyonlu iridosiklitten ibaret değildir. Ön üveit, arka üveit ve retinal vaskülit olarak 3 klinik görülebilir. Hipopiyonlu üveit, ön kamerada yoğun iltihabi infiltrasyonun çökmesi sonucu göz hastalarının %20'sinde görülen bir tablo olup, genellikle kötü prognozu işaret eder (2). Hastalığın başlangıç döneminde unilateral olabilen tutulum, hastaların en az 2/3'ünde bilateralidir. Anterior ve posteriror üveit şeklinde olabileceği gibi daha yaygın olarak panüveittir (9). Hastalığın gözdeki doğal seyri, alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Alevlenmeler çoğu kez, bazen ön, bazen de arka üveit ağırlıklı bir panüveit ve/veya retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkar. Bu alevlenmeler sırasında gözlenebilen, ön kamera ve vitreus içinde iltihabi hücre ve protein artışı, retinada eksüda, hemoraji, perivaskülit, papilla ödemi, kistoid maküler ödem ve ven trombozu gibi bulguların bir kısmı remisyon sırasında kaybolurken, bir kısmı ise vitreus içinde opasite, optik atrofi, kistoid maküler ödem sekeli ve makülada delik gibi bazı sekillere neden olurlar (2). Semptomlar periorbital ağrı, kızarıklık, fotofobi ve bulanık görme şeklindedir (9). Katarakt, glokom, makülopati, optik atrofi ve retina dekolmanı komplikasyonlar arasındadır (23). Tutkun ve arkadaşları üveitli hastalarda eritrosit sedimentasyon hızının (ESR) arttığını tespit etmişlerdir (24).

Kas İskelet Sistemi Tutulumu :

Çeşitli çalışmalarda eklem tutulumu için %10-90 gibi oranlar bildirilmiştir (25). Juvenil olgularda bu oran %14 civarındadır. Tipik olarak birkaç haftada kendini sınırlayan nondeforme, nonerozif periferik oligoartrit şeklindedir (1). Artrit oligoartriküler olduğu zaman seronegatif spondilartritlerde görülenlerin aksine, BH'nda simetrikte olabilmektedir. Sabah sertliği pek belirgin değildir ve kısa sürelidir, romatoid artritte ise çok belirgin olup, saatlerce sürer. En sık diz, ayak bileği, el bileği ve dirsekler tutulur (2). Sakroiliak eklem, omurga, kalça, omuz gibi santral iskeletin tutulumu çok seyrek (25). Synovial sıvıda polimorf nükleer lökositler yoğun olup, romatoid artrit taklit eder (26). Synovial histoloji spesifik değildir. Nadir plazma hücreleri ve yüzeysel ülserasyon göze çarpan özelliklerdendir. Steroid kullanımına bağlı kemiklerde aseptik nekroz görülebilir. BH'nda miyozit bildirilmiştir. Genellikle lokal olup, bazen jeneralize olabilir ve bu formda kas enzimleri artar (1).

Nörolojik Belirtiler :

Nörolojik tutulum %5 olarak bildirilmektedir (1). Bu oran juvenil hastalarda %1 ile %10 arasındadır (6,8). Birkaç nörolojik sendrom oluşabilir. Baş ağrısı, boyun tutulumu, ateş ve beyin omurilik sıvısında lenfositik pleositoz ile birlikte aseptik menenjit oluşur (26). Piramidal belirtiler sıklıkla serebellar ve sensoriyal semptomları izler. Meningeal irritasyon, intrakranial basınç artışı, yaygın kortikal tutulumla bağlı demans, venöz sinüs oklüzyonu ile papil ödemi görülebilir. Çok ciddi nörolojik tutulum tipik olarak erkeklerde görülür (1). Behçet hastalarında ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalıdır. Kural ve arkadaşları baş ağrısı şikayeti olan 61 Behçet hastalığının kranial Magnetik Rezonans (MR) incelemelerinde %20'sinde nörolojik tutulum saptamışlardır. Bu da BH'nda baş ağrısı yakınmasının önemini vurgulamaktadır (27). Vasküler

karakterde seyreden BH'nda nörobehçet gelişme olasılığı daha fazladır (28). Nörolojik tutulum görülen olgularda tromboflebit, akciğer ve GİS tutulumu oranlarının yüksek olduğu dikkat çekmektedir (27). Serebrospinal sıvı incelemesi nonspesifik olup, basınç artışı, pleositoz ve bazen düşük glikoz düzeyleri görülebilir. Vaskülit bulgularının saptamak açısından MR, tomografiden üstündür (26). Son zamanlarda MR ile yapılan çalışmalarda, parankimal lezyon oranının sinüs trombozu ve psödotümör serebriye göre daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (28). Küçük damar tutulumlarında serebral anjiyografi değerlendirmeleri negatiftir (26).

Kardiovasküler sistem tutulumu :

Vasküler BH geniş serilerde %24.3 olarak bildirilmiştir (29). Bunların %88'i venöz, %12'si arteriyeldir. Juvenil olgularda bu oran %5'tir (6). Vasküler sistem tutulumu yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu, varis, vena cava superior sendromu, vena cava inferior darlığı, arteriyel darlık ve arteriyel anevrizma olarak sınıflandırılabilir. Anormal fibrinolizis sonucu fibrinolitik aktivite ve artmış trombotik aktivite venöz tromboz oluşumuna neden olur (30). Tromboflebit venöz lezyonu olan vakaların %25'inde gelişip, sıklıkla alt ekstremitededir. Büyük damar tutulumu erkeklerde nadir olup, çok ciddi seyreder. Alt ekstremitenin venöz trombozu kronik staz dermatitine neden olur (1). Vena cava superior tutulumu ile vena cava superior sendromu, hepatik ven tulumu ile Budd-Chiari sendromu, dural ven oklüzyonu ile intrakranial hipertansiyon oluşur (30,31,32).

Arteriyel anevrizma, vaskülitik arteriyel oklüzyondan daha sık görülmekle birlikte bazı vakalarda birarada görülebilir (26,29). Abdominal aort, karotis, femoral ve popliteal arterlerde görülen anevrizmalar renal hipertansiyon, inme (stroke) ve ekstremité iskemilerine neden olabilir. Anevrizmal rüptür fataldır. Anevrizmal formasyonlara yönelik

rekonstrüktif cerrahi girişimlerde nüks oranı paterji fenomeni ile ilgili olarak oldukça yüksektir. Büyük damar tutulumlarında poliklonal gammopati ve eritrosit sedimentasyon hızında artış görülmektedir (31). Tüzün ve arkadaşları, 353 Behçet hastasında vasküler tutulma sıklığını %25 olarak bildirmiştir. En sık alt ekstremitelere lokalize olup, vasküler tutulumu olan olguların %46'sında bilateral olarak gözlemişlerdir. Venöz bozukluklar içinde en sık gözlenen yüzeysel gezici tromboflebitir. Özellikle HLA B5 (+) hastalarda anlamlı derecede sıktır (20).

Valvüler lezyonlar, miyokardit ve perikardit gibi sporadik vakalar rapor edilmiştir. Koroner vaskülit ve ventriküler anevrizmlar sonucu miyokard enfarktüsü gelişebilir (33).

Gastrointestinal Tutulum :

BH'nın gastrointestinal (GİS) semptomları, özofajial ülserasyonlar, başlıca distal ileum ve çekumda olmak üzere ince barsak ülserleri, intestinal lenfanjiyektazi ve kolon ve rektumun ülseratif hastalığıdır (32). Bulgular abdominal ağrı, kolik ve bazen kanlı olabilen diare şeklindedir. Klinik alevlenmeler sırasında karında kitle palpe edilebilir (1). İnce barsakta görülen ülserlerin perforasyon oranları yüksektir. Gastrik ve duodenal ülserler, pankreatit, çöliak sprue, anal ülserler ve perianal fistüller BH ile assosiye olabilecek GİS belirtileridir (32). GİS tutulumu coğrafik dağılım gösterir. Japonlarda %50 olarak bildirilen bu oran, Akdeniz ülkelerinde oldukça nadirdir (1). Övül ve arkadaşları 1104 Behçet hastasından 27'sinde (%2.4) GİS rahatsızlığı bildirmişlerdir (32). Erdi ve arkadaşları 1555 juvenil BH'nın hiçbirinde bu sistemle ilgili bir yakınma bildirmemişlerdir (6).

Pulmoner Tutulum :

Pulmoner vastüitten kaynaklanan pulmoner arteriyel anevrizma, arteriyel ve venöz tromboz ve pulmoner infarktüs %5'ten az hastada görülmektedir (1). BH'nın en sık görülen pulmoner semptomu hemoptizidir. Balgamda az miktarda kan görülmesinden massif pulmoner hemoptiziye kadar değişen derecelerde hemoptizi görülebilir (34). Azizlerli ve arkadaşları rastgele seçtikleri 54 Behçet hastasından 25'inde akciğer tutulumu saptamışlardır (35). Aytekin ve arkadaşları, 13 Behçet hastasının 7'sinde (%53) akciğer perfüzyon sintigraflerinde pulmoner perfüzyon deffektleri saptamışlardır (34).

Diğer Klinik Durumlar

Sporadik glomerulonefrit vakaları rapor edilmiştir. Bu durum çok nadir görülmesine rağmen sistemik vaskülitlerde beklenebilir. Vakaların %5'inde epididimit görülür. Hastalık spektrumu içinde üretrit görülmez. Ancak meatal ülserasyon dizüriye neden olabilir. Kronik enflamatuvar hastalıklarda görülebilen amiloidoz BH'na da eşlik edebilir(1).

HİSTOPATOLOJİ

Klasik histopatolojik değerlendirmelerde BH'na ait değişik tipte örneklerde lenfositik perivaskülit tanımlanmıştır. Ancak, bu bildiriler geç dönem lezyonlar ve otopsi bilgilerine dayanmaktadır. Erken dönem biyopsi örnekleri ise endotelial ödem ile birlikte

vasküler lezyonlar evre ve aktivite ile ilişkili olarak nötrofilik, lenfositik ve granülatöz vasküler reaksiyon şeklinde görülebilir (4). Kutanöz vaskülopatinin patolojik spektrumu mononükleer hücre vaskülit ile çevrili değişken mural ve luminal fibrin depozitleri; paucicelluler trombojenik vaskülopati ile birlikte her çapta ven ve kapillerleri tutan nötrofilik vasküler reaksiyondur. Mononükleer hücre reaksiyonu, belirgin olarak granülatöz olabilir yada lenfositin ön planda olduğu lenfositik vaskülit şeklinde olabilir (10). Matsumoto ve arkadaşları damar tutulumu olan 8 Behçet hastasında büyük arteriyel lezyonların medya ve adventisyada olduğunu göstermişlerdir. Başlangıç döneminde oluşan aktif arteriti medyada fibrozis ve destrüksiyon izlemektedir (29). Aktif dönemdeki granülatöz lezyon takayasu arteritine benzerdir. Önceden söylenen vasküler değişiklikler olsun veya olmasın diffuz ekstrasvasküler mononükleer hücre ve/veya nötrofilik infiltrasyon, dermiste ve/veya pannikulusta oluşabilir (10).

Akneiform lezyonlar, vaskülitik lezyonlar olsun veya olmasın süpüratif veya mikssüpüratif ve granülatöz follikülit ile karakterizedir. Akral purpurik papulonodüler lezyonlar lenfositik dermatit ile birlikte, lenfosit ekzositozu, diskeratoz ve perivasküler lenfositik infiltrasyon gösterir. Oral aftöz ülserler epitelyumda santral nötrofilik infiltrasyon ile nekroz, dermiste periferik bir sınır gösteren yoğun lenfositik infiltrasyon, lenfositik ekzositoz ile birlikte degeneratif değişiklikler gösterir. Yapılan incelemeler genital aftlarında benzer histolojik özelliklere sahip olduğunu göstermişlerdir. Büyük damar arteriopatipleri hiperkoagulabl zeminde oluşan venöz tromboza bağlı mononükleer hücre vaskülit ve sonucunda vasavazumda iskemi oluşur (10). Yüzeysel tromboflebitli lezyonlarda santral bir trombus lümeni tıkamıştır. Damar duvarındaki infiltratta ise taze lezyonlarda nötrofiller bulunurken, eskiyen lezyonlarda lenfositler, histiositler ve az sayıda dev hücreler gözlenir (20). BH'nın tüm klinik formlarında mural veya

intraluminal fibrin depositleri olsun veya olmasın lenfositik vasküler reaksiyon iskemisi ile sonuçlanan histopatolojik bulgudur (10).

Paterji testinin histolojik bulguları, biyopsinin süresine bağımlı olarak değişkenlik gösterir. Altı saatlik paterjide eritrosit ekstrasvazasyonunun, perivasküler alanda çoğunluğunu polimorf nüveli lökositlerin oluşturduğu, ancak lenfositler seriyeye ait elemanları da içeren hücre gruplanması izlenir. 12 saat sonra orta derecede püstül, püstül çevresinde epidermiste polimorf nüveli lökositlerden oluşan bir ekzositoz, dermiste ödem artışı, damar dışında eritrosit ekstrasvazasyonu, damar çevresinde orta derecede polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu, hafif derecede lökositoklazi izlenirken, 24-48 saatte ise şiddetli püstüller reaksiyon, nötrofil ekzositozu, retiküler dermiste ödem, polimorfların perivasküler birikimi ve hafif derecede lökositoklazi gözlenir. Bu evrede ayrıca mast hücreleri maksimum seviyeye ulaşır (21).

LABORATUAR BULGULARI

Hastalığın patognomonik laboratuvar bulgusu yoktur (36). %15'in üzerinde hastada orta derecede kronik hastalık anemisi ve lökositoz görülebilir. Ancak hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir (1). Hastalığın alevlenme dönemlerinde sedimentasyon ve C-reaktif protein(CRP) gibi akut faz reaktanlarında artış tespit edilebilirse de her zaman hastalığın klinik aktivitesi ile paralellik göstermez (37). Benzer durum juvenil hastalar için de geçerlidir . Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar (ANA) gibi otoantikorlar negatif bulunur (38). Serum immunglobulin düzeyleri özellikle immunglobulin A bazen artmış olarak tespit edilebilir (1). Antikardiolipin antikor sıklığı yapılan çalışmalarda %8-50 oranında pozitif bulunmuştur (39). Nötropeni oldukça nadir bir komplikasyondur (40).

CD4(+) T hücrelerinde hafif bir azalma ile birlikte CD8(+) hücrelerde hafif bir artış saptanabilir (2).

AYIRICI TANI

Senede üç kezden fazla oral ve/veya genital aftı olan hastalar *RAS* olarak tanımlanır, bunlarda BH'nın diğer özellikleri yoktur (5). *RAS* primer olarak görülebildiği gibi gluten enteropatisi, pernisiyöz anemi, serum demir, folik asit, vitamin B12 düşüklüğü, siklik nötropeni, ülseratif kolit, *sweet* sendromu, HIV enfeksiyonu ve bazen çocuklarda ateş ve faranjit ile birlikte görülebilir (16).

Reiter hastalığının deri belirtileri BH'ndan oldukça farklı olmasına rağmen romatologlar tarafından karıştırılabilmektedir. *Reiter* hastalığında HLA B27 pozitif olup aksiyal erozif artirit sirsine balanit ve keratoderma blenarajikum gibi psöriaziform lezyonlar görülmektedir. *İnflamatuvar barsak hastalığı* olanlarda oral aft sıklığı artmıştır (5).

Barsak bypass veya Bilroth II cerrahisi geçirenlerde oluşan *dermatit-artrit sendromu* BH'nı taklit edebilir. Bu hastalarda göz tutulumu görülmez. *Herpetik stomatit, pemfigus, oral şankr, Steven-Johnson sendromu, kronik meningokokal sepsis*, klinik olarak ayırt edilmesi gereken diğer hastalıklardır (5).

Histopatolojik olarak; *SLE, romatoid artrit* gibi lenfositik vaskülitlerden; *sjögren sendromu, relapsing polikondrit, degos hastalığı* gibi lenfoproliferatif hastalıklardan; *wegener granülomatosisi, churg-strauss allerjik granülomatosisi, crohn hastalığı, sarkoidoz, edinsel hipogammaglobulinemi, postherpetik erüpsiyonlar*, hematolojik zeminde gelişen *paraneoplastik sendrom, romatoid artrit, skleroderma, sifiliz ve tüberküloz* gibi granümatöz vaskülitlerden ve *sweet sendromu, artrit-dermatit*

sendromu, piyoderma gangrenozum ve idiopatik püstüler vaskülitlerden ayırtedilmelidir (10).

TANI

BH'nda kesin tanı koydurtacak spesifik bir laboratuvar bulgu ve klinik tek bir belirti yoktur. Klinik belirti ve bulgulara göre farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır. 1969 yılında Mason ve Barners 4 major (ağızda ülser, genital ülser, göz lezyonu ve cilt lezyonu) ve altı minör (GİS lezyonu, tromboflebit, kardiyovasküler lezyon, santral sinir sistemi tutulumu, artirit ve aile hikayesi) kriterden bahsedip, 3 major veya 2 minör ve 2 major kriterin tanı için yeterli olduğunu önermişlerdir. 1978 yılında O'Duffy benzer klinik durumlar için farklı kriterler tanımlamıştır (38,41). Bu tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. BH Tanısında O'Duffy Tanı Kriterleri (41)

- Kriterler
 - Aftöz stomatit
 - Aftöz genital ülserasyon
 - Üveit
 - Kutanöz püstüler vaskülit
 - Sinovit
 - Meningoensefalit
- Tanı
 - Birisi RAS olmak üzere en az 3 kriter
- İnkomplet Form
 - Birisi RAS olmak üzere en az 2 kriter
- Ekarte edilmesi gereken durumlar
 - İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, Reiter hastalığı, hepatik enfeksiyonlar.

Japon çalışma grubu, Mason ve Barners'in ileri sürdüğü 4 major kriterin tümünün olması gerektiğini savunmaktadır (38). 1990 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı

Çalışma Grubu tarafından 914 Behçet hastası taranarak Uluslararası Behçet Hastalığı tanı kriterleri kabul görmüştür (Tablo 2).

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri (42)

- Ana Kriter
 - RAS : Hasta veya doktor tarafından gözlenmiş olan minör, major veya herpetiform ülserasyon (yilda en az üç kez)
- Yardımcı Kriterler
 - Rekürren Genital Ülserasyon : Doktor veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya skar.
 - Göz tutulumu : Oftalmolog tarafından tespit edilmiş olan anterior üveit, posterior üveit, vitreus içinde hücreler veya retinal vaskülit.
 - Deri lezyonları : Hasta veya doktor tarafından gözlenen eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar, postadölesan ve kortikosteroid tedavisi almayan hastalardaki akneiform nodüller.
 - Paterji Pozitifliği

Tanı için ana kriterlerle birlikte diğer 4 kriterden 2'sinin varlığı gerekmektedir (42).

TEDAVİ

Hastalığın etiyolojisi bilinmediği için spesifik bir tedavisi yoktur (43). Hastalık eksazerbasyon ve remisyonlarla seyrettiğinden ilaç rejiminin amacı, özellikle hastalığın erken döneminde başlayarak inflamasyonu suprese etmektir. Bilhassa genç erkek hastalarda oküler komplikasyonları azaltmak için agresif medikal tedaviye gereksinim vardır (1). BH'nın tedavi rejimleri mukokütanöz, nörolojik veya oküler belirtileri ön planda olduğu hastalar şeklinde taksim edilebilir (5).

Hastalıkta nötrofil ve monosit kemotaksisinin artmış olduğunun bildirilmesinden sonra, kemotaksis inhibitörü olan kolşisin yaygın olarak kullanılmaya başlandı ve umut veren bir ilaç olarak görüldü (2). Ancak son zamanlarda ülkemizde yapılan çalışmalarda da ortaya konduğu gibi 1.5 mg/gün ve 6 ay süreyle kullanılan kolşisin aft, genital ülser,

göz ve artiritik bulguları olan Behçet hastalarında plaseboya kıyasla bir üstünlük sağlamadığı, ancak eritema nodozum ve artralji üzerine plasebodan etkili olduğu saptanmıştır (44). Bozkurt ve arkadaşları kolşisine dirençli olgularda kolşisin+E vitamini kombinasyonunun, tek başına kolşisinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir (45).

İmmunosupresifler göz tutulumu olan hastaların tedavisinde kullanılan ana ilaçlardır. 73 hasta üzerinde çift kör yapılan bir çalışmada günde 2.5 mg/kg/gün azatiyopürin plaseboya üstün bulunmuştur. Azatiyopürin göz tutulumu olmayan grupta yeni göz tutulmasını önlerken, göz tutulması olan grupta ise gözün kötüye gidişini kontrol altına almaktadır. Ayrıca azatiyopürin aft, genital ülser ve artrit üzerine de etkili idi. Klorambusil ve siklofosfamid gibi diğer sitotoksik ajanlarda kullanılmış olup yapılan çalışmalar sınırlıdır (2). Siklosporin A göz tutulumu olan Behçet hastalarında etkili bir ilaçtır. Beş mg/kg/gün dozun üzerinde oluşan nefrotoksisite ve yüksek maliyet ilacın kullanımını sınırlamaktadır (1). Oral lezyonlarda kolşisinden daha etkilidir (43). Akut göz hastalığında siklosporin ile tedaviye başlamak remisyon döneminde ise azatiyopürin ile sürdürmek alternatif bir tedavi rejimidir (1). Göz hastalığının akut enflamatuvar döneminde yapışıklıkları önlemek için lokal midriyatik kullanılması gerekir (2).

Santral sinir sistemi lezyonlarında yüksek doz kortikosteroid (60 mg/gün prednison eşdeğeri) ile birlikte immunosupresiflerin kullanılması gerekir. GİS tutulumu 2-6 gr/gün sulfasalazin ile kontrol altına alınabilirse de ciddi barsak tutulumu olanlar veya periferik damar anevrizmalı hastalarda cerrahi girişim gerekebilir. Tromboflebitli hastalarda heparin ve oral antikoagülanların rolü tartışmalıdır. Tromboz yaygın değilse, düşük doz aspirin gibi antiplatelet ilaçlar yeterlidir (1). Büyük damar trombozlarında oral antikoagülan ve siklosporin kombinasyonu başarılı olabilmektedir. Tedavi diğer yönden konservatiftir. Egzersiz iyi bir profilaksi sağlar. Bacaklarda çorap veya bandaj kullanılması

yararlı olur. Alkol, heparinoid içeren merhemlerden de yerel olarak yararlanılabilir (20). Hem göz hem de diğer organ tutulumlarında hastalık süresini kısaltmak için kısa süreli sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımının etkili olduğuna dair resmi kanıtlar olmamakla birlikte tedavi rejiminde toksisite riski artmaktadır. Behçet hastalarını tedavi eden büyük merkezler daha az kortikosteroid kullanmaktadır. Ciddi kutanöz manifestasyonu olanlarda ve kutanöz vaskülitlerde 2-2.5 mg/kg/gün oral siklofosfomid kullanılabilir (1).

BH'nın mukotütanöz ve artiritik belirtilerinde sirküle olan immün komplekslerin oluşturduğu damar hasarını inhibe eden Thalidomid de kullanılabilir. İlacın periferik nöropati yapıcı etkisi ve teratojenitesinden dolayı Amerikada yerini Dapsona bırakmıştır (5,46).

Antiviral ajan olan asiklovir ve antiviral ve immunomodülatör etkileri olan interferon alfa 2a ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (47). Nötrofilik vasküler reaksiyonu olan seçilmiş hastalarda düşük doz methotrexate kullanılabilir (48). Nadir olarak uygulanmakla birlikte birden fazla organ tutulumu olan hastalarda 2 yıllık remisyondan sonra tedavi sonlandırılmalıdır (1).

Tetrasiklinler iyi bilinen antimikrobiyal etkilerinden bağımsız olarak antienflamatuar etkiye de sahiptirler. Antienflamatuar etki nötrofil fonksiyonlarındaki inhibisyon ile sağlanır. Kalsiyum ve magnezyum gibi divalen katyonların sekresyonu ile nötrofil fonksiyonları inhibe olur. Bu etkiden ötürü RAS'lı olgularda bir hafta süre ile günde 4 kez 250 mg tetrasiklinin 5 ml süspansiyon içinde ezilerek ağızda tutulması etkili olmaktadır (49). Bunun dışında oral ülserlerde topikal steroid ve 5-aminosalisilik asid de kullanılabilir (18).

Yapılan bazı çalışmalarda Behçet hastalarında streptokoklara karşı oluşan antikorların, kontrol grubuna göre daha fazla olması penisilinlerinde tedavide yer almasına neden olmuştur. Çalgüneri ve arkadaşları Behçetli hastaların bir grubuna kolşisin, diğer gruba da kolşisine ek olarak penisilin tedavisi vermişler ve penisilin alan grupta artritik lezyon epizodunda belirgin azalma olduğunu bildirmişlerdir (50).

SEYİR VE PROGNOZ

RAS'tan farklı olarak, BH kendini sınırlamaz (18). Başlangıç yaşı BH'nın klinik seyrini ve prognozunu etkileyen önemli bir faktördür (6). Erkek ve genç hastalarda (15-25 yaş), yaşlı ve kadın hastalara göre çok daha şiddetli seyretmektedir (1). Oküler ve nörolojik tutulum en önemli mortalite ve morbitite nedenidir (18). Mortalite oranı %2'nin altındadır (8). Ölüm; nörolojik tutulum, vasküler hastalık, barsak perforasyonu kardiyopulmoner hastalık ve immunosupresiflere bağlı komplikasyonlar sonucudur (23).

GEREÇ VE YÖNTEM

1998-1999 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulan yaşları 19-57 arasında değişen cilt bulguları ve/veya paterjisi pozitif olan 23 hasta çalışma kapsamına alındı.

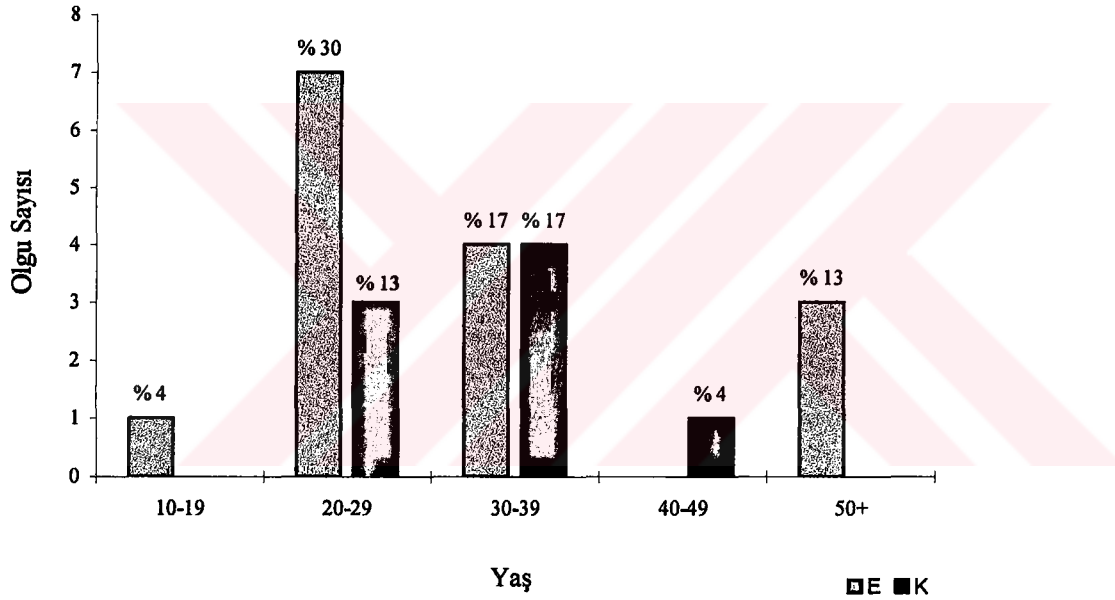
Hastalar rekürren aftöz ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyonlar ve eritema nodozum benzeri lezyonlar açısından ayrıntılı sorgulanıp muayene edildi. Kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, kardiovasküler sistem ve nörolojik yakınmaları olan hastalar ilgili bölümlere konsülte ettirilip, nörolojik yakınması olan hastaların tümüne ayrıntılı nörolojik muayane yapıldıktan sonra, MR istendi.

23 hastanın tümüne her iki ön kola, 20G iğnelerle 4 ayrı noktadan paterji uygulandı. İğne dermise girecek şekilde saat yönünde çevrilerek pikür uygulandı. Uygulama bölgesi işaretlendikten sonra hastaların 48 saat boyunca bu bölgeleri temizlememeleri ve su değdirmemeleri istendi. Test 24 ve 48 saat olmak üzere iki aşamada değerlendirildi. Değerlendirmede 2 mm yada daha geniş eritem, endürasyon ve/veya papül ve/veya püstül şeklindeki reaksiyon pozitif, 2 mm'den daha dar eritem, endürasyon negatif olarak kabul edildi.

Hastaların paterji, papül, püstül ve eritema nodozum benzeri lezyonlarından biyopsi planlandı. %1 lidokain hidroklorid ile lokal anestezi yapıldı. Eritema nodozumdan insizyonel, diğer lezyonlardan eksizyonel biyopsi yapıldı. Anestezik maddenin lezyon içine verilmemesine özen gösterildi. Materyal alkol içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Formalin ile fikse edilip parafine gömülen materyallerden 4 mikronluk kesitler alınarak hematoksilin eozin ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda incelendi.

BULGULAR

Çalışma amacımıza uygun olarak seçtiğimiz Behçet hastalarının yaşları 19 ile 57 (ortalama $34 \pm 10,32$) arasında değişmekte idi. Hastalığın başlangıç yaşı 10-52 (ortalama $27,95 \pm 10,12$) arasında bulundu. Hastalarımızın 8'i kadın (%34.7), 15'i erkek (%65.2) idi. Erkek hastaların hastalığa yakalandığı yaş ortalaması $29 \pm 10,69$, kadınların $26 \pm 9,35$ olarak bulundu. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Başlangıç lezyonu 18 hastamızda (%78) aft, 2 hastada (%9) genital ülser, 3 hastada (%13) aft ve genital ülser şeklindeydi. Bütün hastalarımızda tekrarlayan oral ülserasyon mevcuttu. 20 hastada (%86.9) hikayelerinde ve/veya muayenede genital ülser mevcut idi. Üç hastada ise, genital ülserin hiç çıkmadığı saptandı. Hastaların klinik bilgileri Tablo 3'te, deri ve mukoza bulgularının cinsiyete göre dağılımı Şekil 2'de, verilmiştir.

Tablo 3. Olguların deri ve mukoza bulguları

	Cinsiyet	Yaş	H.S.	B.L	RAS	GEÜ	EN	PP	Paterji
1	K	34	4	Aft	+	-	+	+	+
2	E	23	3	Aft, GEÜ	+	+	+	+	+
3	K	43	2	Aft	+	+	+	+	+
4	E	53	1	Aft	+	-	-	+	+
5	E	37	7	Aft	+	+	+	+	+
6	E	25	1	Aft, GEÜ	+	+	-	+	+
7	K	36	6	Aft	+	+	+	+	+
8	K	26	8	Aft	+	+	-	+	+
9	K	34	10	Aft	+	+	-	+	+
10	E	36	5	GEÜ	+	+	+	-	+
11	K	26	2	Aft, GEÜ	+	+	-	-	+
12	E	57	14	Aft	+	+	-	+	+
13	E	19	1	Aft	+	+	-	+	+
14	E	35	1	Aft	+	-	+	+	+
15	E	22	1	Aft	+	+	-	+	+
16	K	39	8	Aft	+	+	+	+	+
17	E	50	3	Aft	+	+	+	+	+
18	K	25	15	Aft	+	+	-	+	+
19	E	25	1	Aft	+	+	+	-	-
20	E	24	1	Aft	+	+	+	+	+
21	E	27	1	Aft	+	+	+	+	+
22	E	33	8	GEÜ	+	+	-	+	+
23	E	24	7	Aft	+	+	+	+	-

H.S.: Hastalık Süresi (Yıl)

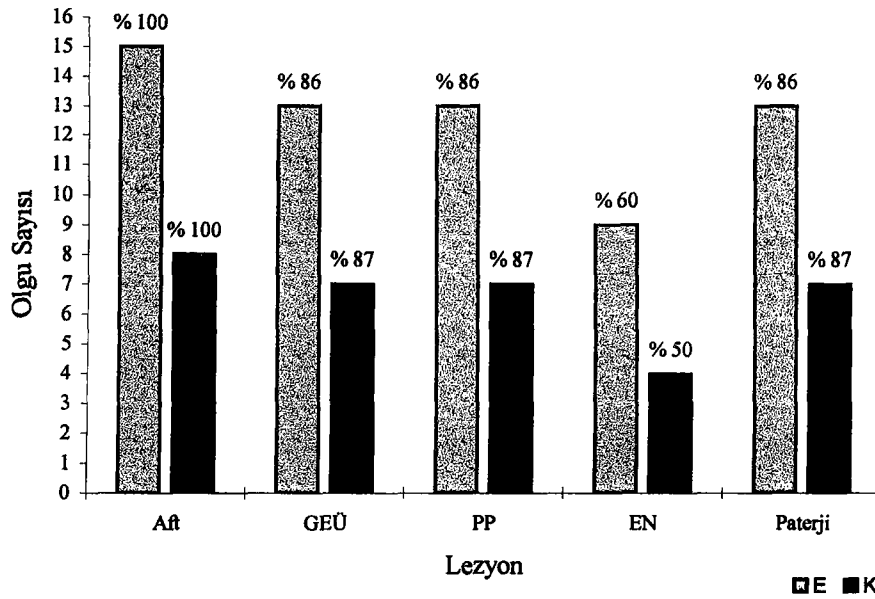
PP: Papülopüstüler Lezyonlar

B.L.: Başlangıç Lezyonu

GEÜ: Genital Eksülserasyon

EN: Eritema Nodosum

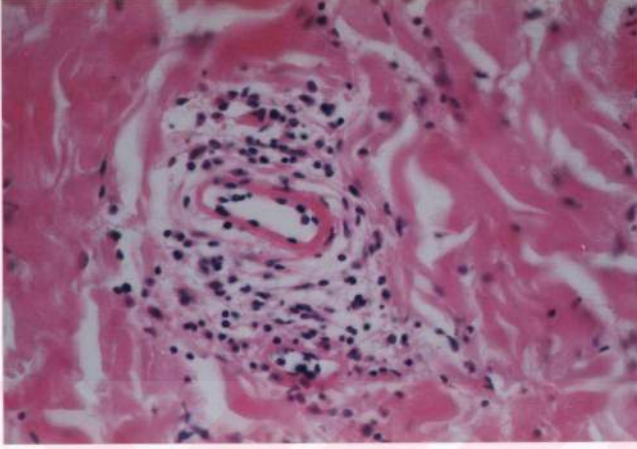
RAS: Rekürren Aftöz Stomatit



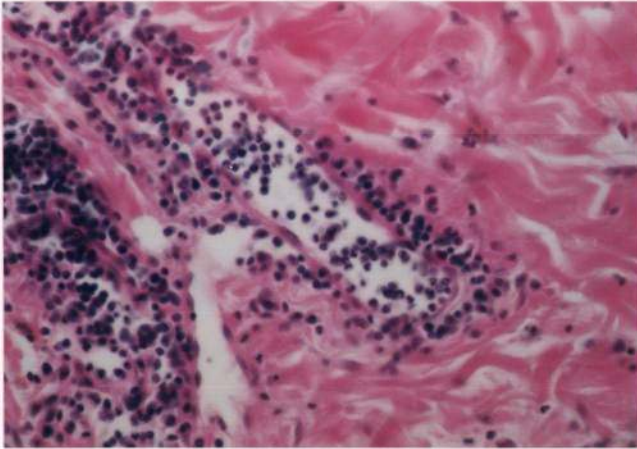
Şekil 2. Deri ve mukoza bulgularının cinsiyete göre dağılımı

Papülopüstüler lezyonlarda sırt, paterji lezyonlarında ön kol ve eritema nodozum benzeri lezyonlarda bacadan biyopsi alındı. 23 lezyondan, 12'si (%52) püstül, 6'sı (%26) paterji pozitif lezyon ve 5'i (%22) eritema nodozum benzeri lezyonu.

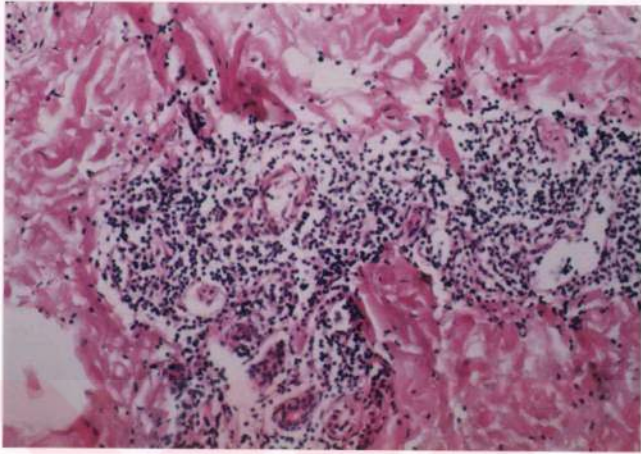
Histopatolojik inceleme neticesinde 8 hastada (%34) vaskülit saptadık. Bu olguların 5'i (%63) lökositoklastik vaskülit, 3'ü (%37) lenfositik vaskülit (Şekil 3, Şekil 4). Hastaların tümünde dermiste enflamatuvar hücre infiltrasyonu vardı. Bunların 12'si (%52) lenfosit 4'ü (%17) lenfohistiositer, 2'si (%9) nötrofil, 3'ü (%13) lenfosit-nötrofil ve 2'si (%9) mikst infiltrasyon şeklinde idi. Ayrıca 4 hastada (%17) hidropik dejenerasyon, 9 hastada (%39) üst dermiste ödem, 3 hastada (%13) pannikülit ve 8 hastada (%35) püstül formasyonu saptandı. Paterji lezyonundan alınan, perivasküler ve periadneksiyal hücre infiltrasyonunu gösteren histopatolojik görünüm Şekil 5'te gösterilmiştir. Olgularla ilgili ayrıntılı histopatolojik sonuçlar Tablo 4'te verilmiştir.



Şekil 3. Perivasküler sahada mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ile damar duvarında fibrin birikimi. (H.E X 200)



Şekil 4. Lümeninde ve çevresinde polimorf nüveli lökositler daha yoğun olmak üzere mononükleer hücreleri de içeren lökositoklastik vaskülit. (H.E. X 400)



Şekil 5. Dermiste perivasküler ve periadneksiya mononükleer hücre infiltrasyonu. (H.E. X 100)

Tablo 4. Olgularımızın ayrıntılı histopatolojik bulguları

Hasta No.	Lezyon	Vaskülit	Hidropik Dejenerasyon	Hücre İnfiltrasyonu	Periadneksial İnfiltrasyon	Püstül Formasyonu	Pannikülit	Üst Dermiste Ödem
1	Püstül	LV	+	ÜD,OD MNC	-	-	-	+
2	Püstül	-	-	Perivasküler lenfosit	-	+	-	-
3	Püstül	LV	-	ÜD,OD MNC	-	-	-	-
4	Püstül	-	-	Perivasküler MNC	MNC	+	-	+
5	Eritema Nodozum	LV	-	ÜD,OD Mikst	MNC	-	-	+
6	Püstül	LCV	-	Tüm Dermiste Mikst	PNL	+	-	-
7	Eritema Nodozum	-	-	Dermiste lenfositler	-	-	-	-
8	Paterji	-	+	Perivasküler lenfositler	-	-	-	+
9	Püstül	-	-	ÜD,MNC PNL	-	+	-	+
10	Püstül	-	-	ÜD,OD MNC	-	-	-	-
11	Paterji	-	-	Perivasküler lenfositler	-	-	-	+
12	Püstül	-	-	ÜD,OD MNC	-	-	-	-
13	Paterji	LCV	-	Perivasküler MNC	-	-	-	+
14	Paterji	LCV	-	Perivasküler MNC	-	-	-	-
15	Püstül	-	-	-	MNC	+	-	-
16	Püstül	-	-	ÜD,OD MNC, PNL	-	+	+	-
17	Püstül	-	-	ÜD,OD PNL	-	+	+	-
18	Eritema Nodozum	-	-	Perivasküler MNC, PNL	MNC,PNL	-	+	-
19	Eritema Nodozum	-	-	Perivasküler MNC	-	-	-	-
20	Eritema Nodozum	-	+	Perivasküler MNC	-	-	-	-
21	Paterji	-	-	Perivasküler MNC	Mikst	-	-	-
22	Paterji	LCV	-	OD PNL	-	+	-	+
23	Püstül	LCV	+	Perivasküler Lenfositler	MNC, Histiosit	-	-	+

LV: Lenfositik Vaskülit
 LCV: Lökositoklastik Vaskülit
 ÜD: Üst Dermis

OD: Orta Dermis
 PNL: Polimorf nüveli lökosit
 MNC: Mononükleer Hücre

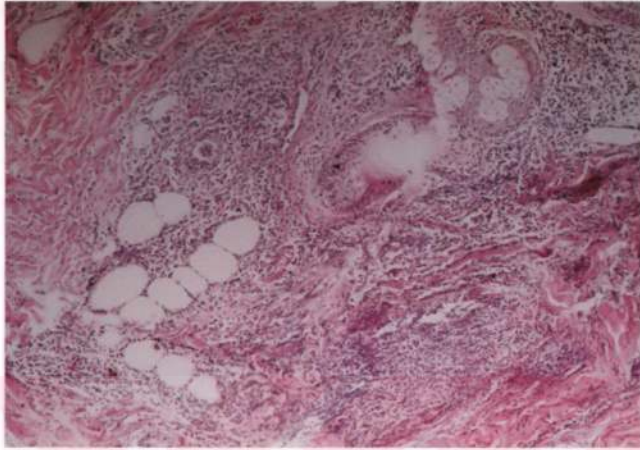
Eritema nodozum benzeri lezyonlar 13 hastada (%56.5) pozitif olup hastaların tümünde bacadaki lokalize idi. Beş biopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde bir hastada lenfositik vaskülit saptanıp, yağ hücreleri ve dermiste mikst hücre infiltrasyonunu gösteren görünüm Şekil 6'da gösterilmiştir.

Papülopüstüler lezyonlar 20 hastada (% 86.9) mevcut idi. Lezyonlar sırt göğüs veya karın lokalizasyonundaydı. Biopsi örneklerinin %33'ünde vaskülit saptadık. Örneklerin yarısında lökositoklastik vaskülit, diğer yarısında lenfositik vaskülit şeklindeydi. Püstüler lezyonlu bir olgunun histopatolojik incelemesinde subkorneal yerleşimli, içinde nötrofillerden zengin hücre infiltrasyonu içeren püstül formasyonu, epidermisin bütünlüğünde bozulma, dermiste mononükleer hücre infiltrasyonu tespit edildi. Lezyona ait histopatolojik görünüm Şekil 7'de gösterilmiştir.

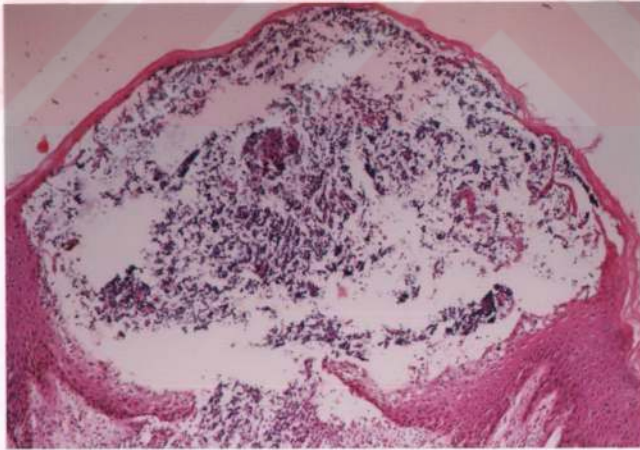
Paterji testi uygulanan hastaların 21'inde (%91) test pozitif olarak tespit edildi. Altı hastadan alınan biopsi örneklerinin % 50'sinde vaskülit saptandı. Lezyonların tümü histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit şeklindeydi. Paterji lezyonlarında saptanan vaskülit oranı ile papülopüstüler lezyonlarda saptadığımız vaskülit oranı karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışma kapsamına alınan tüm hastalarımız yakınması olsun veya olmasın göz kontrolünden geçirildiğinde, incelemeye aldığımız hastalardan 8'inde (%34.7) Behçet hastalığına uyan bulguların olduğu görüldü. 15 hastada (%64.3) ise göz yakınması ve bulgusu yoktu.

Hastaların hiçbirinde artrit bulgusu saptanmaz iken, artralji 18 hastada (%72.2) mevcut idi. Baş ağrısı 16 hastada (%69.5) ve gastrointestinal sistem yakınmaları 4 hastada (%17.3) mevcut olup gastrit şeklinde idi.

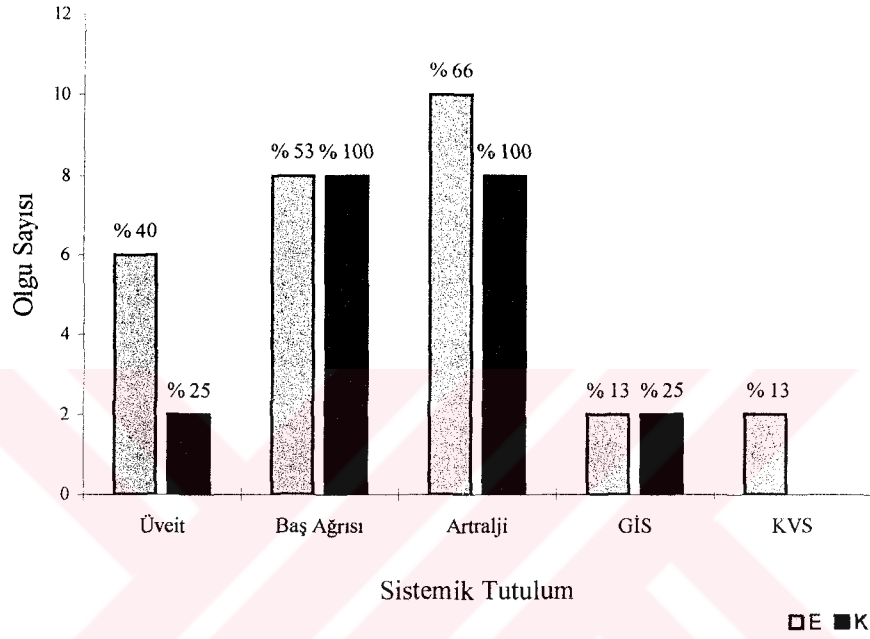


Şekil 6. Derin dermis ve subkütanöz yağ dokusunda mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu. (H.E. X 100)



Şekil 7. Subkorneal yerleşimli içinde bir kısmı parçalanmış çok sayıda polimorf nüveli lökosit içeren püstül formasyonu (H.E. X 100)

Tromboflebit ve vena cava superior sendromu olmak üzere 2 hastamızda kardiovasküler sistem bulguları vardı. Sistemik bulguların cinsiyete göre dağılımı Şekil 8’de, klinik bulgular ise Tablo 5’te gösterilmiştir.



Şekil 8. Sistemik bulguların cinsiyete göre dağılımı

Tablo 5. Olgularımıza ait sistemik bulgular

Hasta No	ÜVEİT	BAŞ AĞRISI	GİS	ARTRALJİ	KVS
1	-	+	-	+	-
2	+	-	-	+	-
3	+	+	-	+	-
4	-	+	-	+	-
5	+	-	+	-	VCS
6	+	+	-	+	-
7	+	+	-	+	-
8	-	+	-	+	-
9	-	+	-	+	-
10	-	+	-	-	-
11	-	+	+	+	-
12	-	-	-	+	-
13	-	+	-	+	-
14	-	+	-	-	-
15	-	+	-	-	-
16	-	+	+	+	-
17	-	+	-	+	Tromboflebit
18	-	+	-	+	-
19	+	-	-	+	-
20	-	-	+	-	-
21	+	-	-	+	-
22	+	-	-	+	-
23	-	+	-	+	-

KVS: Kardiyovasküler Sistem GİS: Gastrointestinal Sistem VCS : Vena cava superior sendromu

TARTIŞMA

. Literatürde ilk tanımlayan Türk Dermatoloğu Prof. Dr. Hulusi BEHÇET'in adı ile geçen Behçet hastalığı pek çok sistemi tutan bir vaskülitir. Oral ve genital ülserler, deri bulguları, göz lezyonları hastalığın majör semptomlarıdır. Hastalığın çok çeşitli klinik bulgularının mevcudiyeti de, temel olayın vaskülit olması ile ilgili gibi gözükmemektedir (51).

Hastalarda değişik cilt ve organ lezyonlarının histopatolojik olarak incelenmesi olayın aslında bir vaskülit olduğunu düşündürmektedir. Ancak bugüne kadar yapılan çeşitli histolojik incelemelerde vaskülit için karakteristik bir yapı tanımlanamamıştır. Bu durum hastalığın patogenezinin de anlaşılabilmesini zorlaştırmaktadır (50).

Mukokütanöz vasküler lezyonlar evre ve aktivite ile ilişkili olarak nötrofilik, lenfositik ve granulomatöz vasküler reaksiyon şeklinde görülebilir (4).

Erken dönemde alınan mukokütanöz biopsi örnekleri, endotelial şişme ile birlikte nötrofilik vasküler reaksiyon, lökositoklazi veya tam gelişmiş lökositoklastik vaskülit ve bu özelliklere ek olarak damar duvarında fibrinoid nekrozu içerir (5).

Japonya'da bildirilen ve tümü otopsi bulgularına dayanan raporlarda Nöro-Behçet'i olan hastaların beyin dokusunda damar çevresinde başlıca mononükleer hücrelerin biriktiği, yer yer ise nötrofillerden oluşan küçük abselerin varlığı bildirilmiştir. Ancak tüm bu bulgular geç lezyonları temsil etmektedir (50).

Deri lezyonlarından, yaptığımız histopatolojik incelemede, vaskülit oranını %34 (23 hastanın 8'inde) olarak tespit ettik. Chen ve arkadaşları benzer bir çalışmada bu oranı %48 (42 hastanın 20'sinde), Memişoğlu ve arkadaşları ise bu oranı %16 olarak saptamışlardır (52,53). Çalışmamızda vaskülit saptadığımız olguların %63'ü (8 hastanın

5'i) lökositoklastik vaskülit, %37'si (8 hastanın 3'ü) lenfositik vaskülit olarak değerlendirildi. Chen ve arkadaşları bu oranları sırasıyla %17 (42 hastadan 7'si) ve %31 (42 hastanın 13'ü) olarak bildirmişlerdir (52).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubunun, Behçet hastalığındaki cilt lezyonları için önermiş olduğu tanısal kriterler; eritema nodozum ve benzeri lezyonlar, paterji pozitifliği, papülopüstüler lezyonlar veya folliküler akneiform lezyonlardır (42).

Biz incelediğimiz paterji lezyonlarının %50'sinde (6 hastanın 3'ünde), püstüler lezyonların %33'nde (12 lezyondan 4'ünde), eritema nodozum benzeri lezyonların %20'sinde (5 lezyondan 1'inde) vaskülit tespit ettik.

Bazı araştırmacılar akneiform döküntülerde vaskülitik değişiklikler bulamamaları ve aynı yaş grubunda akne vulgarisin sık görülmesi nedeniyle, tanı kriteri olarak sadece follikül bazlı olmayan papülopüstüler lezyonları kabul etmişlerdir (54). O'Duffy kriterlerinde püstüler lezyonlarda vaskülitin görülmesi gerektiği ileri sürülmüşse de, klinik olarak Behçet hastalığında görülen püstüllerin akne vulgaristen farklı lokalizasyonda olması, yüzde nadiren yerleşmesi, ekstremitelerde görülebilmesi, çevresinde belirgin eritem olması ve bakteriyolojik kültürlerde üreme olmaması ile akne vulgaristen ayırdedilebilir.

Çalışmamızda olguların %86'sında (23 olgunun 20'sinde) papülopüstül mevcut idi. Altı hastanın papülopüstüler lezyonundan alınan biopside, olguların %50'sinde vaskülit saptandı. Lang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Behçetli olgularda papülopüstül sıklığını %70 olarak bildirmişler (6), 1994 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise bu oran %80 olarak bildirilmiştir (1). Çalışmamızda bu sıklığın yüksek olmasının nedeni özellikle deri lezyonları belirgin olan hastaları çalışma kapsamına almış olmamız olabilir.

Alpsoy ve arkadaşları Türk Behçet hastalarında papülopüstüler lezyonları değerlendirmek amacıyla yaptıkları randomize, kontrollü klinik çalışmada, papülopüstüler lezyonların sensitivitesini %70, spesitivitesini %76 olarak saptamışlardır. Çalışmalarında Behçet hastalarında artmış sıklıkta papülopüstüler lezyon görmeleriyle birlikte, sadece üst ve alt ekstremitelerde görülen papülopüstüler lezyon sıklığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğunu saptamışlardır (55).

Yaptığımız çalışmada, papülopüstüler lezyonlardan alınan biopsilerin histopatolojik incelemesinde, hiç de azımsanmayacak oranda vaskülit saptadık. 1997 yılında Behçet hastalarında deri lezyonlarını histopatolojik olarak değerlendiren bir çalışmada, papülopüstüler lezyon histopatolojisinde küçük damar vaskülitini saptamışlardır (52).

Histopatolojik olarak incelediğimiz püstüler lezyonlu bir olguda; subkorneal yerleşimli, içinde polimorfnüveli lökositlerden zengin hücre infiltrasyonu içeren püstül formasyonu, epidermin bütünlüğünde bozulma, dermiste mononükleer hücre infiltrasyonu tesbit ettik. Bu görünüm subkorneal dermatozlar ve impetigonun histopatolojik bulgularına benzemesine rağmen hasta klinik olarak bu dermatozlarla uyumlu değildi. Hasta Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubunun majör kriterlerden dördüne (RAS, GEÜ, Papülopüstüler lezyon ve pozitif paterji) sahipti. Buna rağmen impetigo ile kesin histopatolojik ayırım için kesitler gram ile boyandığında sonuç negatif olarak değerlendirildi.

Taradığımız literatürlerde Behçet hastalığı histopatolojik görünümü ile ilgili çalışmalarda subkorneal püstül formasyonu saptanmadı. Behçet hastalığı deri lezyonları ile ilgili histopatolojik çalışmalarda hasta sayısı genellikle oldukça sınırlıdır. Geniş hasta

serilerinde yapılacak histopatolojik değerlendirmeler, belki de yapılan çalışmalardan çok daha farklı sonuçlar gzlememize neden olacaktır.

Olgularımızın tümünde dermiste hücre infiltrasyonu vardı. Dermiste görülen hücre infiltrasyonunun, 12'si (%52) lenfosit, 4' (%17) lenfohistiositer, 2'si (%9) nötrofil, 3' (%13) lenfosit-nötrofil ve 2'si (%9) mikst infiltrasyon şeklinde idi. Gelişen vasküler hasarın minimal oluşu, fibrinoid nekrozun bulunmayışı ve predominant hücre tipinin lenfosit oluşu ile vaskülopati ile uyumlu idi (4).

Vaskliti olmayan 15 hastanın 10'unda (%66) dermiste perivasküler lenfosit infiltrasyonu vardı. Diğer olgularda nötrofil, histiyosit, lenfosit, mikst veya bunların değişik kombinasyonları şeklinde hücre infiltrasyonları göze çarpmaktaydı. Bir çalışmada perivasküler mononükleer hücre infiltrasyon oranı %72 olarak bildirilmektedir (53).

İncelediğimiz püstüler lezyonların %16'sında (12 lezyonun 2'sinde) subkutan dokuda septal pannikülit saptadık. Hücre infiltrasyonu olguların birinde lenfosit diğerinde ise nötrofil-lenfosit şeklindeydi. Bu olgularda perivasküler hücre infiltrasyonu yoktu.

Haim ve arkadaşları 1976'daki bir çalışmalarında hastaların toplam %26'sında perivasküler ve periadneksiyal infiltrasyon saptamışlardır. 1988'de ülkemizde yapılan bir araştırmada lezyonlu 11 olgunun 7'sinde histopatolojik olarak vaskülit gözlemlemişlerdir. 1993'te Kienbaum ve arkadaşlarının çalışmalarında Behçetli hastaların papülopüstüler lezyonlarında %78, klasik mukokütanöz deri belirtilerinde %60 oranında perivasküler nötrofilik infiltrasyon saptamışlardır (56).

Paterji lezyonlarının incelendiği hastalarımızın tümünde dermiste enflamatuar hücre infiltrasyonu vardı. Hastalarımızın %16'sında (6 hastadan 1'inde) histopatolojik olarak şiddetli püstüler reaksiyon gözlendi. Bu püstüler görünüm sadece Behçet hastalığına özgü olup, klinik olarak paterji cevabıyla korelasyon göstermektedir (57).

Tüzün ve arkadaşları, 48 saatlik paterji lezyonlarında şiddetli püstüler reaksiyon, damar endotelinde ödem, polimorfların perivasküler birikimi, mononükleer hücre ve nötrofillerden oluşan infiltrasyon ve hafif derecede lökositoklazi gözlemişlerdir (21).

Bang ve arkadaşları 11 paterji örneğinin 2'sinde lökositoklastik vaskülit tespit etmiş, Jorizzo ise bir çalışmada bu oranı %80 (5 hastanın 4'ünde) olarak bildirmiştir (57). Yaptığımız çalışmada vaskülitli olguların olguların %50'sinde (6 hastanın 3'ünde) lökositoklastik vaskülit mevcut idi. Araştırmalar arasındaki bu çelişkili oranlar, Behçet hastalarının paterji lezyonlarında daha fazla histopatolojik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Eritema nodozum benzeri lezyonlar, sıklıkla alt ekstremitelerde nadiren de gövdede düzensiz ve dağınık olarak yerleşirler. Çapları 1-5 cm arasında, normal deri rengine veya açık kırmızı renkte olup ağrılı ve hassastırlar. Sayıları birkaç taneden onlarcaya kadar değişebilir. Tekrarlayıcı karakterdedirler, nadiren ülser olurlar ve hiperpigmentasyonla iyileşirler (54). Çalışmaya aldığımız olguların hepsinde eritema nodozum benzeri lezyonlar alt ekstremitelerde lokalize, hafif eritemli bir halo ile çevrili eritemli nodüller şeklindeydi. Hastalarımızda eritema nodozum sıklığını %56 (23 hastanın 13'ünde) olarak saptadık. 1994 yılında yapılan bir çalışmada bu oran %50 olarak bildirilmişti. Başka bir çalışmada Kone ve arkadaşları bu oranı %40 olarak saptamışlardır (8).

Eritema nodozumun etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte en çok enfeksiyonlar suçlanmaktadır. Cribier ve arkadaşları 129 hastada eritema nodozum etiyolojisini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada streptokok enfeksiyonunu en sık görülen neden olarak saptamışlardır (58). Behçet hastalığı da ilk tanımlandığından bu

yana etyolojisinde en çok suçlanan faktörler enfeksiyöz etkenler olmuştur. Penisilin tedavisi ile hastalarda relaps sıklığının azaldığı ve iyileşme süresinin kısaldığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (50).

Biz histopatolojik olarak incelediğimiz eritema nodozum lezyonlarında %20 oranında (5 hastadan 1'inde) lenfositik vaskülit saptadık. Vaskülit olmayan olgularımızın tümünde ise lenfosit, nötrofil veya histiyosit şeklinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu tesbit ettik.

Taradığımız literatürlerde mukokütanöz deri belirtilerinin histopatolojik olarak incelendiği az sayıda literatüre rastladık. Çalışmaların çoğunda Behçet hastalığındaki kütanöz vaskülit sporadik olarak bildirilmekteydi. Biz çalışmamızda bu oranı %34 olarak tespit ettik. Günümüzde kabul edilen bir çok kütanöz vaskülit klasifikasyonunda Behçet hastalığı tam olarak bir gruba yerleştirilememiştir. Behçet hastalığı vaskülitlerin etyopatogenetik mekanizmalara göre yapılan sınıflamalarında immun kompleks vaskülit grubunda, sistemik vaskülitlerin Chapel Hill konferansında kararlaştırılan isimlendirilmesinde ise küçük damar vaskülit grubunda klasifiye edilmiştir (59).

Behçet hastalığındaki damar hasarlarının patogenezi konusundaki bilgiler açısından da farklılıklar vardır. Bazı yazarlarca nötrofil aracılı immunkompleks vaskülit bildirilmişse de, lezyonlarda sadece lenfositik vaskülit gösteren yayınlarda mevcuttur. Erken dönem paterji lezyonlarında damar duvarında immunukompleksler olmadan mononükleer hücre infiltrasyonu gösterilmiştir (52).

Yaptığımız çalışmada gördüğümüz kadarıyla 48 saatlik paterji lezyonlarının %50'sinde lökositoklastik vaskülit vardı. Bu olguların hiçbirinde lenfositik vaskülite rastlamadık. Püstüler lezyonların ise %60'ı lökositoklastik vaskülit, %40'ı ise lenfositik vaskülit olarak gözlendi. Paterji lezyonları ve papülopüstüler lezyon histopatolojilerinde

saptanan vaskülit tip farklılıkları, püstüler lezyonların yaşı arasındaki farklılıklardan olabilir. Erken ve geç lezyon histopatolojilerinin farklı olabilmesi nedeniyle bundan sonra Behçet hastalığında yapılacak histopatolojik çalışmalarda, özellikle papülopüstüler lezyon yaşlarının belirtilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

Yaptığımız çalışmada olguların %39'unda (23 hastanın 9'u) üst dermiste ödem vardı. Memişoğlu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Behçet hastalarında bu oranı %54 olarak bildirmişlerdir (53).

Behçet hastalığında ven tutulumu, arter tutulumundan çok daha sıktır ve her büyüklükteki ven tutulabilir. Hastaların %20-40'ında yüzeysel tromboflebit ve/veya derin ven trombozu şeklinde ven tutulumuna rastlanır. En sık görülen ven lezyonu yüzeysel tromboflebittir. Tromboflebit sıklıkla tekrarlayıcı ve gezici karakterdedir. Yüzeysel tromboflebit saptanan olgularda büyük venlerde tıkanma daha sık saptanmaktadır. Tıkanma en sık bacak venlerinde ve daha sonra vena cava inferior ve vena cava superiorda görülmekle birlikte dural sinüsler, vena aksillaris, vena brakialis, vena porta, vena hepatica gibi diğer venler de tıkanabilir (60).

Biz yaptığımız çalışmada Behçet hastalığında ven tutulumunu %8 (23 olgunun 2'sinde) olarak tesbit ettik. Bu olgularımızdan biri tromboflebit, diğeri ise vena kava superior sendromuydu.

Thomas ve arkadaşları vena kava superior sendromlu bir olguda 1 yıl sonra Behçet hastalığı geliştiğini bildirmişlerdir (30). Bizim her iki olgumuzda da başlangıç lezyonu aftöz lezyonlardı. Behçet hastalığı neoplastik sebeplere bağlı olmayan vena kava superior nedenleri arasında nadiren görülmesine rağmen, 65 vena kava superior sendromlu hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 18 (%26) hastada sebep olarak sistemik vaskülit tesbit etmişlerdir (31).

Vena kava superior sendromlu erkek olgumuzun eritema nodozum benzeri lezyonundan aldığımız biopsinin histopatolojik incelemesinde lenfositik vaskülit saptadık. Ayrıca hastanın Behçet hastalığına ait tüm kriterleri mevcuttu. Hastamızda histopatolojik olarak vaskülit saptamamız, hastalığın kliniğinin belirgin olması, damar tutulumu ile hastalığın prognozunun ilişkili olduğunu da desteklemektedir.



SONUÇ

Tüm sistemleri tutabilen Behçet hastalığının cilt bulguları önemli tanısal değere sahiptir. Uzun zamandır hastalığın bir vaskülit olduğu konusunda yayınlar mevcuttur.

Bu çalışmada 23 Behçet hastasının cilt lezyonlarından yapılan histopatolojik incelemelerde bulgular diğer literatürler ile karşılaştırıldı. Hastaların %34'ünde vaskülit tespit edildi. Paterji lezyonlarında, papülopüstüler lezyonlar ve eritema nodozum benzeri lezyonlara göre daha yüksek oranda vaskülit saptadık. Bu nedenle paterji pozitifliğinin tanıda çok daha önemli olduğunu destekliyoruz.

Behçet hastalığı tanısında, kesin tanı koyduracak bir labaratuvar bulgu yoktur. Hastalığın tanısı tamamen klinik bulgulara dayalıdır. Bu nedenle Behçet hastalığının tanısında deri lezyonları, paterji testi oldukça önemlidir.

Sonuç olarak Behçet hastalarında görülen tüm şüpheli deri lezyonlarının histopatolojik olarak incelenmesi vaskülit ve vaskülopati bulgularının dikkatle araştırılması gerekmektedir. Bu hastalığın tanısını kolaylaştıracaktır. Ayrıca histopatolojik verilerin geliştirilmesinin hastalığın patogenezi üzerindeki çalışmalara ışık tutacağına inanmaktayız.

ÖZET

Behçet hastalığında papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve paterji pozitifliği en sık rastlanan deri lezyonlarıdır. Çalışmamızda deri lezyonlarının klinik ve histopatolojik görünümleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı alan 23 hasta çalışma kapsamına alındı. Eritema nodozumlu hastaların bacaklarından, papülopüstüler lezyonlu hastaların sırtından, paterjisi pozitif olan hastaların ise ön kol derilerinden biopsi alındı.

Çalışmaya alınan 23 hastanın 8'inde (%34) vaskülit saptandı. Geriye kalan hastaların tümünde dermal veya perivasküler hücre infiltrasyonu vardı. Paterji lezyonlarının %50'sinde, papülopüstüler lezyonların %33'ünde, eritema nodozum benzeri lezyonların %20'sinde vaskülit saptandı. Paterji lezyonlarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da vaskülit sıklığı diğer lezyonlardan daha fazlaydı ($p>0,05$).

SUMMARY

Papulopustular lesions, erythema nodosum like eruptions and positive pathergy reactions are the most common skin lesions that can be seen in Behçet's disease. We purposed to find out the relationship between the clinical manifestations of the skin lesions and their histopathological views.

Twenty-three patients with Behçet disease, diagnosed according to the criteria of the International Study Group for Behçet's Disease, were enrolled in the study. The skin biopsies of erythema nodosum like eruptions were performed from lower leg, those of papulopustular lesions were performed from the back and those of positive pathergy lesions were performed forearm.

Vasculitis was seen in the eight of the twenty-three patients (34%). There was dermal and perivascular infiltrations in all of the other patients. Vasculitis was found in 50% of the pathergy lesions, in 33% of the papulopustular lesions and in 20% of the erythema nodosum like lesions. The frequency of the vasculitis was higher in pathergy lesions, but it was not statistically significant ($p>0,05$).

KAYNAKLAR

1. Yazıcı H. The Vasculitides: Behçet's Syndrome. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. Rheumatology. London: Mosby, 1994; 20.1 – 20.6.
2. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet Sendromu. Tüzün Y, Katoğyan A, Aydemir E.H, Baransü O, ed. Dermatoloji, 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994; 393-399.
3. Pişkin G, Gürler A. Behçet Hastalığında Viral Etyoloji. T Klin Dermatoloji 1997; 60-64.
4. Barnhill RL, Busam JK. Vascular disease. In: Elder D, Elenitsas R, Jawaros KC, Johnson B, eds. Lever's Histopathology of The Skin, 8th ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1997; 185-208.
5. Joseph L, Jorizzo JL. Behçet's Disease. In: Fitzpatrick TB, Eisein AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in General Medicine, 4th ed. Newyork: Mc Graw Hill Company, 1993; 2290-2294.
6. Erdi H, Gürler A. Juvenil Dönem Behçet Hastalarının Klinik Özellikleri. T Klin Dermatoloji 1994; 4: 75-80.
7. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan Y, Tüzün B, Yazıcı H. Epidemiology of Behçet's Syndrome in Turkey. Int J Dermatol 1996; 35: 618-620.
8. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri S.A, Shafae N, Özen S, Özdoğan H, Bernard JL. Journal Pediatr 1998; 132: 721-725.
9. Krumety U, Okada AA, Usui M, Rao NA. Posterior Uveitis: Behçet's Syndrome. In: Yanoff M, Duker JS, eds. Ophthalmology. Philadelphia: Mosby, 1998; 18.1 – 18.4.

10. Magro C, Crowson N, Mihm JR. Cutaneous manifestations of nutritional deficiency states and gastrointestinal disease. In: Elder D, Elenitsas R, Jawarok C, Johnson B, eds. *Lever's Histopathology of The Skin*, 8 th ed. Philadelphia: JB Lippincott Comp, 1997; 359-361.
11. Sarıcaoğlu H, Özyıldırım R, Kahveci Z, Tunalı Ş, Yücel A, Dilek K, Dolar E, Bora İ, Yurtkuran M, Özer Z, Polatlı Z. Behçet Hastalarında Langerhans Hücrelerinin Özellikleri. *Türk J Dermatopathol* 1997; 1-2: 103-107.
12. Çalıkoğlu E, Gürler A. Stres Proteinleri ve Behçet Hastalığı. *T Klin Dermatoloji* 1998; 8: 189-193.
13. Özçelik S, Akyol M, Bakır M, Marufihah M. Behçet Hastalığında Hepatit C Enfeksiyonu. *Lepra Mecmuası* 1998; 89-93.
14. Gürler A, Tekeli E, Gül Ü, Balık İ. Behçet Hastalığında Hepatit Marker'larının Rolü Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, ed. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. İstanbul: Teknografik Matbaacılık, 1989; 37-41.
15. Jorizzo JL, Solomon AR, Zanolli MO, Leshin B. Neutrophilic Vascular Reactions. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 983-1005.
16. Paksefat V. Rekürrent aftöz stomatitli olgularda klinik ve immunolojik değerlendirmeler. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi, 1996, 1-34.
17. Gürler A, Gül Ü, Kundakçı N, Çolakoğlu Ü, Yalçın E, Anadol R. Rekürrent aftöz ülserli olgularda Behçet hastalığı insidansı. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, ed. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. İstanbul: Teknografik Matbaacılık, 1989; 50-57.
18. Scully C. The Oral Cavity. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. *Textbook of Dermatology*, 5 th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1992; 2689-2774.

19. Azizlerli G, Özarmağan G, Övül C, Sarıca R, Mustafa SO. A new kinds of skin lesion in Behçet's disease: Extragenital ulcerations. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1992; 72: 286.
20. Tüzün Y. Yüzeyel Gezici Tromboflebit ve Behçet Hastalığı. Memişoğlu H, Acar MA, Aksungur V, Özpoyraz M, Denli G, Uzun S, Karakuş M, ed. I. Çukurova Dermatoloji Günleri. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi. 1998; 84-89.
21. Mat C.M, Tüzün Y. Paterji Fenomeni. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aydemir E.H, ed. Dermatolojide Gelişmeler İstanbul. İstanbul: Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği, 1993; 96-105.
22. Aboosi MM, Salem M, Saadeh A, Jamal M, Hijawi M, Khammash M, Sharma VR. Behçet's Disease: Clinical study of Jordanien patients. *Int J Dermatol* 1998; 35 (9): 623-625.
23. Tutkun Tİ, Ghassemi M, Urganoğlu M. Göz Tutulumu Olan Juvenil Behçet Olgularımız. *T Oft Gaz* 1995; 25: 45-47.
24. Tutkun Tİ, Yaycıoğlu RA, Urgancıoğlu M, Gürel N, Adın S, Altuğ M. Behçet Üveitinde Serum ICAM-1 Düzeyleri. *T Oft Gaz* 1998; 28: 188-191.
25. Öğretmen Z, Özkılıç H, Karaman A. Behçet hastalığında sakroiliak eklemin Technetium MDP (tc 99 metilen di fosfonat) ile görüntülenmesi. XII. Prof. Dr.A.Lütfü Tat Sempozyumu Bildiri Kitabı. Ankara:Ayrıntı Ofset, 1995; 80-83.
26. Yalente MR, Hall S, O'Duffy JD, Conn LD. Vasculitic syndrome: Vasculitis and related disorders. Kelley W.N, Harris E.D, Sledge C.B ed. *Rheumatology*. London: WB Saunders, 1997; 1079-1122.

27. Kural Z, Sarıca R, Köse AA, Azizlerli G, Övül C, Krause EF. Baş ağrısı Behçet hastalığında nörolojik tutulumun ilk habercisimidir. XV.Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. İzmir: Doğruyol Ofset, 1996; 181-182.
28. Kural Z, Azizlerli G, Sarıca R, Köse AA, Övül C, Krause EF. Nörolojik tutulum gösteren Behçet hastalarının nöroradyolojik ve klinik özellikleri. XV.Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. İzmir: Doğruyol Ofset, 1996: 178-180.
29. Matsumoto T, Uekusa T, Fukudo Y. Vasculo-Behçet's Disease: A Pathologic Study of Eight Cases. Hum Pathol 1991; 22: 45-51.
30. Öge N, Alli N. Budd-Chiari syndrome as a presenting syndrome for Behçet's disease. Int J Dermatol 1997; 36: 556-560.
31. Thomas I, Helmold M.E, Nychay S. Behçet's disease presenting as superior vena cava syndrome. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 863-865.
32. Övül C, Azizlerli G, Özarmağan G, Tayan R, Baykal C. Behçet hastalığında gastrointestinal bulgular. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, ed. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. İstanbul: Teknografik Matbaacılık, 1989; 237-241.
33. Topol JE. Comprehensive Cardiovascular Medicine Cardiovascular Manifestations of Rheumatic Diseases. Newyork: Lippincott-Raven, 1998; 1036.
34. Aytekin S, Çobaner A, Topçu F, Pınar ÖZ. Behçet hastalığında akciğer tutulumu. Türkderm 1998; 32: 66-69.
35. Azizlerli G, Erkan F, Sarıca R, Köse A, Tunacı A, Aktay R, Övül C, Singer R. Rastgele Seçilen Behçet Hastalarında Akciğer Tutulumu. Türkderm 1994; 28 (1): 17-20.

36. Joseph L, Jorizzo JL. Blood Vesel-Based Inflammatory Disorders. In: Moschella SL, Hurley HJ, eds. *Dermatology*, 3 nd ed. Philedelphia: WB Saunders Company, 1992; 587-588.
37. Aksungur VL, Karakaş M, Özpoyraz M, Uzun S, Memişoğlu HR. Behçet hastalığının mukokütanöz alevlenmelerinde eritrosit sedimentasyon hızı Değişiklikleri. *Türkderm* 1994; 28(4): 205-208.
38. Amman AJ, Johnson A, Fyfe AG, Leonards R, Wara WD, Cowan MJ. Behçet Syndrome. *Journal Pediatr* 1985; 107: 41-43.
39. Zouboulis C, Büttner P, Tebbe B, Orfanos C. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behçet's disease. *British Journal of Dermatology* 1993; 128: 281-284.
40. Demiroğlu H, Dündar S. Behçet's disease and neutropenia. *Int J Dermatol* 1997; 36: 556-560.
41. Magelsdorf HC, White LW, Jorizzo JL, Salem W. Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 745-750.
42. Wechsler B, Davatchi F, Mizushima Y, Hamza M, Dilsen N, Kansu E, Yazıcı H, Barnes G, Chamberlain MA, James DG, Lehner T, O'Duffy JD. Criteria for Diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
43. Arnold HL, Odom RB, James WB. *Disease of The Skin*. 8 th edition. Philedelphia: WB Saunders Company, 1990; 201-207.
44. Eken A, Pınar CS, Soyer Ü. *Dermatolojide klinik ve laboratuvar takip gerektiren sistemik ilaçlar*. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Yayınları, 1993; 201-207.
45. Bozkurt M, Aksakal B, Ercan S, Gürer MA. Behçet hastalığındaki serum araşidonik asit metabolitleri ve klinik iyileşme üzerine Kolşisinin, Kolşisine dirençli olgularda Kolşisin + E Vitamininin ve Kolşisin + Balık Yağı + Diyet kombinasyonlarının

etkileri. XII.Prof.Dr.A.Lütfü Tat Sempozyumu Bildiri Kitabı, Ankara:Ayrıntı Ofset, 1995; 70-79.

46. Jorizzo JL, Schmalstieg JE, Solomon AR, Cavallo T, Taylor R, Rudolph HB, Schmalstieg JE, Daniels CJ. Thalidomide Effects in Behçet's Syndrome and Pustuler Vasculitis. Arch Intern Med 1986; 146: 878-881.
47. Azizlerli G, Sarıca R, Köse A, Övül C, Kavala M, Kayabalı M, Erkan F, Kural Z. Behçet hastalığı tedavisinde interferon alfa 2a'nın yeri. XI. Prof.Dr.Lütfü Tat Kongresi Bildiri Kitabı. Taşpınar A, ed. Ankara: Yargıcı Matbaası, 1994; 85-87.
48. Jorizzo JL, White WL, Whise MC, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose-weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions: Cutaneous polyarteritis nodosa and Behçets disease. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 973-978.
49. Amichai B, Granwald B.H. Tetrasiklinler ve Dermatolojide Kullanımları. Dermatolojik Tedavi Dergisi 1999; 8: 15-23.
50. Akoğlu T. Behçet Hastalığı Patogenezi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2:80-86.
51. Dünder SV. Behçet Hastalığında Endotel Fonksiyon Bozuklukları. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 70-71.
52. Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T. Cutaneous vasculitis in Behçet Disease: A clinical and histopatlogic study of 20 patients. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 689-696.
53. Memişoğlu HR, Acar MA, Özpoyraz M. Behçetli olgularda deri Lezyonlarının Histopatolojik ve İmmunolojik Yönden İncelenmesi. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, ed. İstanbul: Teknografik Matbaacılık, 1989; 229-235.
54. Azizlerli G. Behçet Hastalığında Deri Bulguları. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 2: 94.

55. Alpsoy E, Aytekin M, Er H, Durusoy Ç, Yılmaz E. A Randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998; 37:839-842.
56. Köse A, Sarıca R, Azizlerli G, Övül C, Kural Z. Behçet hastalarında paterji pozitif, negatif, lezyonlu ve lezyonsuz deride histopatolojik ve immunofloresan bulguların karşılaştırılması. XV.Ulusal Dermatoloji Kongresi Bildiri Kitabı. İzmir: Doğruyol Ofset, 1996: 190-193.
57. Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo JL, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet disease. *Int J Dermatol* 1998; 37:929-933.
58. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases: a study of 129 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37: 667-672.
59. Tuncer İ. Vaskülit patolojisi. Memişoğlu HR, ed. I. Çukurova Dermatoloji Günleri. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1998;9-21.
60. İnanc M. Behçet hastalığında venlerin tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 95-96.