

**BEHÇET HASTALARINDA ERİTEMA NODOZUM VARLIĞININ
KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

DR MERT MUTLU



UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. Ő. ŞULE APRAŞ BİLGEN

**BEHÇET HASTALARINDA ERİTEMA NODOZUM VARLIĞININ
KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

DR MERT MUTLU



UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. Ş. ŞULE APRAŞ BİLGİN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana her zaman destek olan ve tıbbi eğitimin yanı sıra bana her konuda örnek olan değerli hocalarım, tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Ő. Şule APRAŞ BİLGEN'e, Sayın Prof.Dr. Mustafa CANKURTARAN'a,

Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Merkezinin değerli verileri ile tez çalışmamda desteğini esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Ömer KARADAĞ'a,

Tezimin istatistiksel analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Levent Kılıç ve Sayın Dr. Berkan ARMAĞAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Mert MUTLU

Özet

Giriş ve Amaç

Behçet hastalığı, nedeni bilinmeyen nötrofilik hiperfonksiyon ve otoinflamatuvar yanıtlarla karakterli ağırlıklı olarak mukokutanöz bulgularla seyreden heterojen bir vaskülitir. Eritema nodozum(EN), papulopustuler erupsiyon ve akne benzeri lezyonlarla birlikte Behçet hastalığında görülen cilt bulgularındandır. Biz bu çalışmada EN varlığının Behçet hastalığının diğer klinik bulguları ile ilişkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza 2012 Ocak - 2017 Nisan tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi romatoloji polikliniğinde takip edilmiş Behçet hastalarını dahil ettik. Bu hastaları yaş, cinsiyet, klinik bulgular ve tedavi yönünden retrospektif olarak inceledik. EN olan ve EN olmayan olarak 2 gruba ayırdığımız hastaları karşılaştırdık.

Bulgular

Klinik bulgular açısından EN olan ve EN olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptamadık ancak immünsupresif ve modülatör tedavi kullanımının EN olan grupta istatistiksel anlamlı olarak fazla olduğunu gördük. İmmünsupresif ve immünmodülatör tedavi ihtiyacını EN olmayan grupta %51 , EN olan grupta %64 olarak tespit ettik (p=0,005).

Tartışma

Behçet Hastalığı heterojen seyirli bir hastalıktır. Çalışmamızdaki bulgulara göre EN olan hasta grubunda; belirli bir organ tutulumu, venöz veya arteriel tutulum ve göz tutulumu ile doğrudan bir ilişki gösterilemese de immünsupresif ve modülatör tedavi ihtiyacının daha fazla olduğunu gözlemledik. BH'de immünsupresif ve immünmodülatör tedavi daha ciddi klinik bulgulara sahip hastalara uygulandığından EN varlığının, daha ciddi klinik seyir için bir risk faktörü olabileceğini gözlemledik.

Sonuç: EN varlığı BH'da daha ciddi klinik seyir için bir risk faktörü olabilir.

Anahtar kelimeler: Eritema nodozum, Behçet hastalığı, klinik bulgular, immünsupresif tedavi

ABSTRACT

Introduction and Purpose

Behçet's disease is a heterogeneous vasculitis with predominantly mucocutaneous findings characterized by unexplained neutrophilic hyperfunction and autoinflammatory responses. Eritema nodosum (EN) is a skin lesion seen in Behçet's disease with papulopustular eruption and acne-like lesions. In this study, we examined the association of EN with other clinical findings of Behçet's disease.

Material and Method

We have included Behçet patients who were followed up in our polyclinic from January 2012 to April 2017. We retrospectively reviewed these patients for age, gender, clinical findings and treatment. We compared patients in two groups; patients with EN and patients without EN.

Results

We did not find any statistically significant difference between the EN and the non-EN groups in terms of clinical findings, but we found that the need for immunosuppressive and immunomodulator therapy was statistically significant in the group with EN. Immunosuppressive and modulator (OSM) treatment needs were 51% in the non-EN group and 64% in the EN group ($p = 0.005$).

Discussion

Behçet's disease is a heterogeneous disease. According to the findings of our study, in the patient group with EN; we observed that although a direct association with a specific organ involvement, venous or arterial involvement and eye involvement could not be demonstrated, it also increased the need for immunosuppressive and immunomodulator therapy. We observed that the presence of EN may be a risk factor for severe clinical course, since patients with severe clinical findings need more immunosuppressive and immunomodulator therapy.

Conclusion: EN may be a risk factor for more severe clinical course in BD.

Key words: Erythema nodosum, Behçet's disease, clinical findings, immunosuppressive therapy

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar	viii
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	3
2.1.Tanım	3
2.2.Tarihçe	3
2.3.Epidemiyoloji	4
2.4.Etyoloji	4
2.5.Klinik bulgular	6
2.6.Histopatoloji	12
2.7.Tanı	13
2.8.Prognoz	14
2.9.Tedavi	15
2.10.Behçet hastalığı ve eritema nodosum	17
3.Gereç ve Yöntem	20
4.Bulgular	22
5.Tartışma	29
6.Sonuçlar	35
7.Kaynaklar	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

BH	Behçet hastalığı
EN	Eritema nodozum
GİS	Gastrointestinal sistem
ICBD	Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri

TABLÖLAR

Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu(İSG) tanı kriterleri

Tablo 2. İCBD Kriterleri

Tablo 3. Eritema Nodosum Etiyoloji

Tablo 4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Tablo 4.2. EN'ye Göre Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Tablo 4.3. Vasküler Tutulum

Tablo 4.4. İmmünespresif ve Modulator Tedavi Alan Hastaların Klinik Özellikleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı(BH) tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, deri bulguları ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet, sinir sistemi, gastrointestinal sistem(GİS) tutulumları ile seyredabilen, hem arter hemde venleri etkileyebilen bir vaskülitir. Genellikle 3. dekatta görülür, puberte öncesi ve 50 yaşından sonra nadir olarak görülür. Erkek ve kadınlarda benzer oranda görülmekle beraber erkek ve gençlerde daha ağır seyreder. BH diğer vaskülitlerden farklı olarak arter, ven, büyük ve küçük damar ayrımı yapmaksızın tüm damar tiplerini etkileyebilir (5).

BH heterojen seyirli bir hastalıktır. Çoğu hastada mukokutanöz belirti ve bulgularla seyrederken bazı hastalarda göz, sinir sistemi ve gastrointestinal sistem gibi daha ciddi organ tutulumları görülebilir. Cilt bulguları içerisinde yer alan eritema nodosum (EN) BH'de görülen diğer cilt lezyonlarından farklı olarak daha ağrılı, tedaviye daha zor yanıt veren ve pigmentasyon bırakarak iyileşen bir cilt lezyonudur.

Biz bu çalışmada EN bulgusunun diğer klinik bulgularla ilişkisini araştırmayı planladık. EN varlığının diğer klinik bulgularla ilişkisine dair literatürde çalışma bulunmamaktadır ancak daha önce benzer dizayna sahip çalışmalarda paterji testi pozitifliğinin veya HLA B51 pozitifliğinin klinik bulgularla ilişkisi araştırılmıştır (6,7,8,9,10,11).

Bazı çalışmalarda paterji testi pozitifliğinin hastalığın klinik şiddetini artırdığı söylenirken, bazı çalışmalarda da etkisi olmadığı söylenmektedir. Chang ve arkadaşları paterji testinin hastalığın aktif dönemlerinde pozitifleştiğini belirtmekte iken Koç ve arkadaşları göz tutulumu ve paterji testi pozitifliği arasında ilişki olduğundan bahsetmektedir (6,7). Öte yandan Davies ve arkadaşları İngiltere'de yaptıkları çalışmada, Yazıcı ve arkadaşları Türkiye'de yaptıkları çalışmalarda paterji pozitifliği ile klinik şiddet arasında ilişki saptanmadığını belirtmişlerdir (8,9).

Benzer şekilde HLA B51 pozitifliğinin klinik bulgu şiddetiyle korelasyonunu araştıran çalışmalarda mevcuttur. Maldini ve arkadaşları HLA B51 pozitifliği ve göz tutulumu arasında

ilişki olduğunu söylemiştir(10). Diğer taraftan Gül ve arkadaşları hastalık şiddeti ve HLA B51 pozitifliği arasında herhangi bir ilişki saptamamıştır(11).

Çalışmamızda BH olan hastalarda EN varlığının klinik bulgularla olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Behçet Hastalığı(BH) ilk kez Türk doktor Hulusi Behçet tarafından 1937 tarihinde tanımlanan, yineleyen oral ve genital ülserler ve göz bulgularıyla karakterize bir vaskülitir. Bunların dışında gastrointestinal bulgular, kas iskelet sistemine ait bulgular, nörolojik ve kardiyovasküler bulgularda hastalığın seyrinde görülen ve mortalite ve morbidite sebebi olan bulgulardır. Temel patoloji arter ve venleri tutabilen inflamasyon yanıtıdır (1).

Hastalığın etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel ajanların etkisiyle tetiklendiği düşünülmektedir. Etiyolojisinde enfeksiyöz ajanlar, virüsler, toksinler, kimyasal maddeler ve çevresel etkenlerin rolü olduğu ileri sürülse de kanıtlanmış bir faktör yoktur (2).

Genellikle 3. Ve 4. dekatta ve sıklıkla erkeklerde görülen BH “eski ipek yolu ülkelerinde” diğer bölgelere göre daha sık görülür. Türkiyede en sık görülen vaskülitir (12).

2.2.Tarihçe

Hipokrat, döneminde tekrarlayan ve yaygın oral aftları olan hastaları tanımlamıştır (12). Hulusi Behçet’ten önce BH’ye benzer semptom kompleksleri tanımlanmış olsa bile ilk olarak Türk dermatoloğu olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte üveitten oluşan üçlü bir kompleks olarak tanımlanmıştır (12).

2.3.Epidemiyoloji

Dünyada en sık ülkemizde görülen BH, Akdeniz ülkeleri, Orta Asya, Uzak Doğu ülkelerinde sık görülen bir hastalıktır. Bu nedenle “İpek Yolu Hastalığı” olarak da bilinmektedir (5).

Türkiye’de yapılan çalışmalarda; Demirhindi ve arkadaşları tarafından 1981’de yapılmış ve BH prevalansının 8/10.000 olduğu gösterilmiştir (13). Yurdakul ve arkadaşlarının Ordu ili ve çevresinde yaptıkları bir diğer çalışmada ise, erişkin toplumda BH prevalansı 37/10.000 olarak bildirilmiştir (14). İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından İstanbul ve ilçelerinde yapılan epidemiyolojik araştırmada BH prevalansı 42/10.000 olarak bildirilmiştir (15).

BH 20-40 yaşları arasında başlamaktadır, Türkiyede ortalama başlangıç yaşı 13 tür. Diğer ülkelerde ortalama başlangıç yaşı daha ileridir (16). Cinsiyet dağılımı olarak erkeklerde daha sık görüldüğünü söyleyen çalışmalar olmakla birlikte her iki cinsiyette sıklık farkı olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Ancak genç erkeklerde hastalık kadınlara ve yaşlılara göre daha ağır seyretmektedir (17).

2.4.Etyoloji ve Patogenez

Etyolojisi kesin olarak belirlenebilmiş olmasa da , immunolojik, çevresel, genetik ve enfeksiyöz faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir (18).

Kardeşlerde görülme sıklığının artması, etnisite özellikleriyle ilişkisi genetik geçiş gösterdiğini düşündürür (17). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bildirilen en anlamlı genetik faktör HLA-B51 varlığıdır. HLA-B51’in hastalıktaki rolü tam belirlenebilmiş değildir(19). HLA-B51’in hastalığın daha ağır formları ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (19). Behçet hastalarının yaklaşık %60’ında pozitif saptanmakla birlikte, toplumlar arasında da değişiklikler göstermektedir. Türk ve Japon hastalarda sıklıkla pozitif saptanırken, İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir.

Dr. Hulusi Behçet, BH’nin gelişiminde enfeksiyöz bir ajanın rol oynayabileceğine de dikkat çekmiştir. Sonraki yıllarda özellikle Herpes simpleks virüs 1 (HSV-1) ile BH arasındaki

olası bir ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. HSV-1 DNA ve mononükleer hücrelerdeki tamamlayıcı RNA arasında hibridizasyon, hastalarda kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır. Sonuçlar, Behçet hastalarının mononükleer hücrelerinde HSV- 1 genomunun en azından bir kısmının varlığına işaret etmektedir. Yine hastaların kanında HSV-1 antijeni içeren immün kompleksler gösterilmiştir (20,21). Behçet hastalarının oral ülserlerinden alınan biyopsilerde virüse özgü DNA saptanmamıştır, ancak tükürükte, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA gösterilmiştir (21).

Otoimmün bir hastalık olduğunu düşünenler vardır. Ancak bu sınıf hastalıklarda görülen ek bulguların olmayışı, spesifik otoantikörlerin yokluğu, kendisinde ve ailesinde otoimmün hastalıkların sıklığında artış olmaması gibi nedenlerden dolayı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmemektedir (18). Oto-inflamatuar hastalıklar arasında yer alması gerektiğini söyleyenler mevcuttur. Ancak bu grup hastalıklarda görülen mutasyonlara rastlanmaması, BH'nın diğer oto-inflamatuar hastalıklardan daha sık görülmesi ve zamanla şiddetinin azalması bu teorinin aleyhinde bulgulardır (22).

Doku hasarında Th-1 tipi T hücre cevabı rol oynamaktadır (18). Bir takım enfektif ajanlara artmış hassasiyet, human shock protein60(HSP60) ekspresyonunun artması spesifik immün yanıtı düşündürür. Ancak doğal immün yanıt hücrelerinden yüksek oranda pro-inflamatuar sitokin üretimi nonspesifik immün yanıtı düşündürür. Son zamanlarda ön plana çıkan görüş patogeneizde hem doğal hem de kazanılmış immün yanıtın rol oynadığı yönündedir (18).

Hastalığın patogenezinde nötrofillerin hiperaktivitesinin rolü olduğu yıllardır söylenmektedir. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar bunun her zaman doğru olmadığını söylemektedir (18). İmmünkompleksler ve B hücreleri BH'nin patogenezinin bir parçası değildir. Ancak yakın zamanda *anti-saccharomyces cerevisiae*, alfa-tropomiyozin ve alfa-enolaz gibi bazı antikörlerin varlığı gösterilmiştir (18).

Behçet hastalığına sıklıkla eşlik eden tromboz, bu konuda pro-koagulan faktörlerin rolünün irdelenmesi sonucunu getirmiş ancak bunların hiçbirinin trombozla ilişkisi gösterilememiştir. Daha çok fibrinolitik defektlerin üzerinde durulmuş ve akut trombozlu

olgularda doku plazminojen aktivatörü (tPA) yetersizliği bulunduğu iddia edilmiştir (20). Endotel disfonksiyonu da üzerinde çok tartışılmış faktörlerden biridir. Von Willebrand faktörünün artması, endotelin-1 ve E-selektin ekspresyonları ve PGI2 ve NO oluşumlarının azalması endotel disfonksiyonunu düşündüren bulgulardandır (18).

Erkeklerde daha şiddetli seyretmesi etyolojide cinsiyetin rolü olduğunu düşündürür. Vasküler, santral sinir sistemi, pulmoner hastalık gibi ciddi komplikasyonlara ve mortaliteye erkeklerde daha sık rastlanır (23).

Sonuç olarak Behçet hastalığı, tanımlandığı günden bu yana 70 yıldan fazla zaman geçmesine ve immünolojik çalışmalar 40 yıldan fazladır yoğun olarak sürdürülmesine rağmen hala hastalığın etyopatogenezi ile ilgili kesin bilgilerin elde edildiğini söylemek güçtür.

2.5.Klinik bulgular

Deri ve Mukoza Belirtileri

Behçet hastalığının karakteristik deri ve mukoza belirtileri tekrarlayan oral ve genital ülserler, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlardır (1,4).

A. Oral ülserler

Oral ülserler, eritemli halo ile çevrili, yuvarlak veya oval, üstü sarı-beyaz psödomembran ile kaplıdır. En sık dudaklar, dil, gingiva ve yanak mukozasında yerleşirler, daha nadir olarak damak, tonsiller ve farinks de tutulabilir. Sayıları değişkendir ve genellikle 1-4 hafta devam edip, gün veya aylar içinde tekrarlama özelliği gösterir. Mukozal paterji reaksiyonunun bir sonucu olarak lokal travma yerlerinde yeni lezyonların gelişimi tetiklenebilir (25).

Ülserler morfolojik olarak majör, minör ve herpetiform ülserler olmak üzere üç gruba ayrılırlar. En sık rastlanan klinik form olan minör ülserler, çapları 1 cm'den küçük tek veya çok sayıda, yuvarlak veya oval, çevresinde eritematöz bir halo bulunan, hafif ağrılı, 4-14 gün içinde skar bırakmadan iyileşen ülserlerdir. Majör ülserler, morfolojik olarak minör ülserlere benzemekle birlikte çapları 1 cm'den büyük, derin yerleşimli, ağrısı daha şiddetli olup 2-6 hafta veya daha uzun sürede skatris bırakarak iyileşen ülserlerdir ve BH'de daha nadir

görülürler. Herpertiform ülserler ise küçük (2-3 mm) çaplı, birbirleri ile birleşme eğiliminde olan ve genellikle skatris bırakmadan iyileşen, en nadir görülen ülser formudur (24).

Behçet hastalığının oral ülserleri, rekürren aftöz stomatit (RAS) ile klinik görünüm açısından ayırt edilemese de daha sık tekrarlaması, majör ülserlerin daha sık görülmesi, daha çok sayıda lezyona yol açması, lezyon çaplarının birbirinden farklı olması, oral mukozada birden fazla alanı tutması, lezyon dokusunun ödemli olup çevresinde belirgin bir eritematöz halka bulunması BH'nin oral ülserlerini RAS'tan ayıran en önemli özelliklerdir (24). Ayrıca, nörolojik, artiküler ve vasküler semptomların varlığı, BH'ye bağlı oral ülserleri akla getirmelidir (25).

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı için kesin gerekli olan klinik bulgu tekrarlayan oral ülserlerdir. Bir yıl içerisinde en az 3 kez tekrarlama özelliği gösteren oral ülser tanıda en önemli kriterdir (24). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun verilerine göre oral ülser hastaların %97- 99'unda bulunmaktadır (24). Genellikle hastalığın en erken bulgusudur (hastaların %60-86'sında) ve diğer sistemik semptomlar ortaya çıkana kadar yıllarca tek bulgu olarak kalabilir (20,24).

B. Genital Ülserler

Genital ülserler genellikle asemptomatik bir papül veya püstül olarak başlayıp hızla ülser şekline dönüşürler. Genital ülserler klinik görünüm ve seyir olarak oral lezyonlara benzemekle birlikte, daha büyük çaplı, daha düzensiz kenarlı ve daha derin olup daha az sıklıkta nüks ederler (25). En karakteristik özellikleri ise skatris bırakarak iyileşmeleridir. Derin yerleşimli bu ülserler skatrisle sonlanabildiğinden, şüpheli hastalarda o an genital ülser olmasa bile önceki lezyonlara ait izler araştırılmalıdır. En önemli semptom ağrı olmakla birlikte bazen kadınlarda semptomsuz seyredebilir (25).

Genital ülser, erkeklerde en sık skrotumda görülür. Penil lezyonlar daha az ve genellikle penis shaftında görülür. Kadınlarda ise en sık lokalizasyon labiumlardır, ancak vulva, vajina ve servikal alanda da ülserler görülebilir. Derin vajinal ülserler, kadınlarda bazen perforasyona neden olabilirler (26).

C. Deri Bulguları

Eritema nodozum

Eritema nodozum en sık streptokokal enfeksiyonlardan sonra görülmekle birlikte pek çok nedeni vardır. BH'de önemli nedenlerden biridir. Bunların dışında bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar, maligniteler, ilaçlar, gebelik, sarkoidoz gibi klinik durumlara eşlik edebilir (45). (Tablo 3.)

Eritema nodozumun farklı çalışmalarda hastaların %30-40'ında (ortalama 1/3'ünde) bulunduğu bildirilmiştir (27). Eritema nodozum benzeri lezyonlar özellikle alt ekstremitelere lokalize olurlar. Daha az sıklıkla üst ekstremitelerde görülebilir. Subkütan yerleşimli olan bu lezyonlar, ağrılı, lokal ısı artışı gösterebilen, eritemli nodüllerle karakterize olup ülserleşmeksizin, genellikle pigmentasyon bırakarak gerilerler. Başlangıçta mor renkteki lezyonlar sonra kırmızı daha sonra mor ve en son olarak sarı renge dönüşürler (26). Klasik eritema nodozumdaki histopatolojik bulgu olan septal pannikülitten farklı olarak vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon eritema nodozumun temel histopatolojik bulgularıdır (25).

Papülopüstüler Lezyonlar

Papülopüstüler lezyonlar ve akne benzeri lezyonlar Behçet hastalarında sık karşılaşılan deri lezyonlarıdır. Sıklıkla gövde, alt ekstremiteler, kalça ve yüz bölgesine yerleşirler (21). Hastalığın tanı kriterleri arasında sayılan bu püstüllerin steril olması önemli bir özelliktir (18). Birçok olguda akne vulgarisden ayrımı zorluklar göstermektedir (18).

Türkiye'de yapılan kontrollü ve kör bir çalışmada foliküler lezyonlar da dahil edildiğinde bu belirtinin hastaların %96'sında bulunduğu, ancak kontrol grubunda da yüksek oranda (%89) gözlenmesi nedeniyle çok spesifik bir belirti olmadığı gösterilmiştir (18).

D. Ekstragenital Ülserasyon

Behçet hastalarının %3'ünde ekstragenital ülserler görülebilmektedir (29). Klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına benzer şekilde kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin

sınırlı ve ödemli, tabanı sarı renkte, çevresi eritemli, derin ülserlerdir. Tekrarlayıcı olabilen ekstragenital ülserler genellikle skatris bırakarak iyileşirler. Boyun, göğüs, koltuk altları, bacaklar, inguinal bölge ve ayak parmak araları gibi çok çeşitli yerlerde görülebilirler (31).

E. Paterji Testi

Minör bir travmaya karşı derinin non-spesifik hiperreaktivitesi olarak bilinen paterji reaksiyonu BH'de pozitif olabilmektedir (30). Paterji reaksiyonu aynı zamanda çeşitli cerrahi girişimler, kan alma gibi işlemler sonrasında da oluşabilir (32). Deri paterji testinin pozitiflik oranı %6-71 arasında değişmektedir. Japonya ve Akdeniz ülkelerinde test pozitifliği ortalama %60-70 iken batı ülkelerinde bu oran düşmekte ve testin pozitifliği azalmaktadır (32).

Paterji testi steril koşullarda, hastanın ön kol derisinde damarsız bir alana, küçük bir iğne ile 45 derecelik açı ile dermise kadar girilecek şekilde birkaç noktaya batırılarak uygulanmaktadır. Doktor tarafından 24-48 saat sonra gözlenen 1-5 mm çapında, çevresinde eritemli bir halka ile çevrili papül veya steril püstül pozitif reaksiyon olarak kabul edilir. Sadece eritem var ise negatif sonuç olarak yorumlanır (32). Paterji testi pozitifliği testin yapılış şekline göre etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda paterji testinde pozitiflik oranının kullanılan iğnenin çapı ile de orantılı olarak arttığı saptanmıştır (34). Testin uygulanmasından önce yapılan deri temizliği ise testin pozitiflik oranını düşürmektedir (35). Eldeki veriler çelişkili olmasına karşın, paterji pozitifliği genellikle hastalığın aktif döneminde görülmektedir. Remisyonadaki hastalarda ise negatif olma eğilimindedir (30).

Paterji testi pozitifliğinin özgüllüğü %90, duyarlılığı ise %58 olarak bildirmiştir. Yüksek özgüllüğü nedeniyle paterji pozitifliği tanı kriterleri arasında yer almıştır (36). Paterji testi tanı kriterlerinden çıkarıldığında, hemen hemen tüm tanı kriterlerinin özgüllükleri artarken duyarlılıklarında azalma olduğu gösterilmiştir (35).

Paterji testi, piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, eozinofilik püstüler folikülit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, interferon-alfa ile tedavi edilen kronik miyeloid lösemi hastalarında ve nadiren spondiloartropatilerde pozitif olabilmektedir (37).

Göz Bulguları

Göz tutulumu olan Behçet hastalarında tedaviye rağmen %25-45 oranında körlük gelişebildiği bildirilmiş olup BH için önemli bir morbidite nedenidir (34). Yapılan bir

çalışmada, göz tutulumu için en riskli dönemin hastalığın ilk 2 yılı olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte 30 yaşından genç hastalar, vasküler tromboz ve santral sinir sistemi tutulum varlığı göz tutulumu için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (35). Klinik semptomlar ve belirtiler arasında görme bulanıklığı, fotofobi, lakrimasyon, görme alanında uçuşan cisimler, miyozis, hipopiyon, kırmızı göz ve periorbital ağrı bulunmaktadır (2). Ön üveit daha sık kadınlarda, panüveit ise daha sık erkeklerde gözlenmektedir (39).

Damar Tutulumu

Behçet hastalığı, her çaptaki damarları, hem arter hem venleri tutabilen sistemik bir vaskülitir. En sık alt ekstremitelerdeki venler tutulmaktadır. Klinik görünümü ven trasesi boyunca eritemli, ağrılı, ip şeklinde dizilen nodüller veya çizgi şeklindedir (30). Vasküler tutulum en sık erkek hastalarda görülür ve yüzeysel tromboflebit en sık vasküler tutulum şeklidir (30). Tromboflebit, "Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu" kriterleri arasında yer almasa da ilk semptom olarak ortaya çıkabilir veya diğer bulgularla beraber tanı anında bulunabilir (13,31).

Tromboflebit görülme sıklığı ise % 25 kadardır ve erkeklerde daha sıktır. Genellikle bacaklarda derin ven flebiti olarak karşımıza çıkar. Özellikle bacaklardaki uzun süren tromboflebitler sonucu ülserler ve staz dermatiti gelişebilir (30).

Sistemik arteriyel tutulum hastaların %1,5- 7,5'inde görülmektedir ve erkek hastalarda daha sıktır. Arteriyel tutulum genellikle anevrizma, nadiren de oklüzyon şeklinde ortaya çıkabilir. Abdominal aorta en sık olmak üzere, iliak, femoral, popliteal, karotis ve subklavyen arterler etkilenebilir. Renal arterler, koroner arterler ya da abdominal viseral arterler nadiren tutulur. Arteriyel tutulumu olan hastaların çoğunda ateş, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar eşlik eder. Pulmoner arter tutulumu hastaların %1-12 'sinde görülür ve önemli bir mortalite nedenidir (36).

Vasküler bulguları saptamada BT, MR, anjiyografi ve ventilasyon perfüzyon sintigrafileri faydalı tetkiklerdir.

Nörolojik Sistem Tutulumu

Erkeklerde daha yaygın görülen, hastalık mortalitesini artıran bir faktör olan nörolojik tutulumun, Behçet hastalarındaki prevalansı ülkemizde yapılmış retrospektif çalışmalarda

%2,2-3,3, prospektif bir çalışmada ise %5,3 olarak bildirilmiştir. Diğer ülkelerden bildirilen prevalans ise retrospektif çalışmalarda %50, prospektif çalışmalarda %14.3'tür (40). Sinir sisteminde sıklıkla beyin sapı (en fazla), hemisferler ve spinal kord tutulurken; spinal kökler, periferik sinirler ve kaslar ender etkilenir (39,40).

İki klinik tablo halinde görülür: 1) Primer parankimal tutulum (nöroBehçet= sıklıkla progresyon vardır), 2) Büyük damarların tutulduğu sekonder parankimal tutulum (vasküloBehçet= atak şeklinde olup, iyileşince tekrarlamaz)(40).

Nörolojik tutulum remisyon ve alevlenmelerle seyrederek, olguların 2/3'ü ani atakla ve hastalığın başlangıcından 2-4 yıl sonra başlar. Sıklıkla bilateral piramidal bulgular, başağrısı, mental bozukluk, unilateral hemiparezi, sfinkter kusuru, beyin sapı bulguları görülürken; ateş, duyu kusuru, paraparezi, ense sertliği seyrekdir. Beyin omurilik sıvısında ılımlı protein, hücre ve IgG indeksi artışı olur. Nadiren oligoklonal band pozitifliği saptanır (41). Manyetik rezonans görüntüleme, nörolojik tutulumun tespitinde bilgisayarlı tomografiden daha duyarlı ve üstündür.

Multipl skleroz, iskemik lezyonlar, sarkoidoz, tüberküloz ve tümörler ayırıcı tanıda yer alır (41)

Kardiyak tutulum

Behçet hastalarında perikardit, miyokardit, endokardit, aort anevrizması, endomiyokardiyal fibrozis, intrakardiyak trombüs, akut miyokardiyal infarktüs, konjestif kardiyomiyopati ve kapak disfonksiyonları görülebilmektedir. Ateroskleroz prevalansı romatoid artrit ve SLE hastalarının aksine Behçet hastalarında seyrekdir (42).

Eklemler Tutulumu

Behçet hastalarının yaklaşık yarısında artrit ya da artralji şeklinde eklemler sorunları görülür. Yurdakul ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada artrit sıklığı %39, artralji sıklığı %16 saptanmıştır (14). Eklemler tutulumu sıklıkla monoartiküler veya oligoartiküler tiptedir. Behçet hastalığı seyrinde en sık etkilenen eklemler dizler, ayak bilekleri, el bilekleri, dirseklerdir. Artrit sıklıkla erozyon veya deformiteye yol açmaz.

Gastrointestinal Tutulum

Behçet hastalığında GİS tutulumu farklı topluluklarda değişen oranlarda bildirilmiştir. Japonlarda, Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerine kıyasla yüksek sıklıkta GİS tutulumu görölmektedir (7). İntestinal lezyonlar en sık ileoçekal bölgenin antimezenterik kısmında (%88) bulunur. Rektum ve anüs tutulumu oldukça nadirdir. Behçet hastalığının gastrointestinal tutulumu, lokalizasyon, semptomatoloji ve morfoloji olarak Crohn hastalığına oldukça benzediğı için bazen ayırım yapmakta güçlük yaşanabilir. Behçet hastalığı gastrointestinal lezyonlarında, histolojik olarak, küçük ven ve venüllerin vaskülitini görölrken granülom izlenmemesi Crohn hastalığından ayırımında yardımcı olmaktadır (43).

Böbrek ve Genitoüriner Sistem Tutulumu

Behçet hastalığında böbrek tutulumu; glomerülo nefrit, amiloidoz, renal vasküler sistem tutulumu, interstisyel nefrit ve ilaç yan etkileri şeklinde ortaya çıkar. Böbrek tutulumunun en sık görülen şekli asemptomatik hematüri, proteinüri ve semptomatik amiloidozdur. İnterstisyel nefrit ve renal vasküler sistem tutulumu ise daha nadir görülür ve genellikle hafif seyirlidir (44). Genitoüriner sistem tutulumunda ise epididimit, orşit ve sistit görölebilmektedir. Epididimit genellikle tekrarlayıcı nitelikte olup akut inflamasyon 1-2 hafta sürebilmektedir .

2.6.Histopatoloji

Behçet hastalığının karakteristik histopatolojik görünümü vaskülit ve trombozdur. Lezyonların erken döneminden yapılan biyopsilerde genellikle nötrofilik vasküler reaksiyon ya da damar duvarında fibrinoid nekroz ile birlikte lökositoklastik vaskülit saptanmaktadır. Geç dönemde ise lenfositik perivaskülit görölebilmektedir (22).

Paterji reaksiyonunun histopatolojik incelemesinde de lökositoklastik vaskülit veya Sweet sendromuna benzer şekilde nötrofilik vasküler reaksiyon görülür (38). Yapılan bir araştırmada, BH'nin deri lezyonlarında histopatolojik olarak nötrofilik vasküler reaksiyonun baskın olarak görüldüğü; bu nedenle, folliküler lezyonların Behçet hastalığının deri bulgusu olarak tanı kriterleri arasında yer alması için histopatolojik incelemenin gerektiğı belirtilmiştir.

2.7.Tanı

Behçet hastalığında kesin tanı koydurucu laboratuvar veya histopatolojik bulgular yoktur. Tanı klinik, hasta öyküsü ve fizik muayene ile konulabilmektedir. Tanı için pek çok kriter ortaya konmuştur, pek çok araştırmacı bu konuda çalışmıştır. Tanı kriterleri ile ilgili ilk çalışma 1946 yılında Curth tarafından yapılmıştır (8).

Sonrasında Hewitt ve ark., Mason ve Barnes, Japonya Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi, Hubault ve Hamza, O'Duffy, Cheng ve Zhang ve Dilşen ve ark. gibi çeşitli araştırmacılar tarafından tanı kriterleri oluşturulmuştur. Günümüzde Japonya, Kore ve bazı Uzak Doğu ülkelerinde Japonya Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi kriterleri tercih edilirken Türkiye'nin de dahil olduğu birçok ülkede 1990 yılında tanımlanmış olan 'Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu' (ISG) kriterleri kullanılmaktadır (24).

Tanı/sınıflama için tekrarlayıcı oral ülserlerin yanında aşağıda da belirtilen kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir. Bu tanı kriterlerine yönelik yapılan validasyon çalışmasında tanı duyarlılığı %91, özgüllüğü %96 olarak saptanmış olup tüm dünyada geniş çaplı olarak BH tanısında kullanılmaya başlanmıştır (24).

Tablo 1.Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu(ISG) tanı kriterleri (1990)

Tekrarlayan oral ülserler:Hastanın tanımladığı veya doktorun gördüğü minör , major veya herpetiform ülserler olmalıdır(yılda en az 3 kez).

Aşağıdakilerden en az iki kriter:

Tekrarlayan genital ülserler :Doktor veya hasta tarafından tanımlanan tekrarlayan genital ülserasyonlar veya skatris varlığı.

Göz lezyonları:Hekim tarafından görülen anterior uveit, posterior uveit veya mikroskopik muayenede vitreusta hücre veya retinal vaskülit.

Deri lezyonları:Hasta veya doktor tarafından tanımlanan Eritema nodosum, doktorun tespit ettiği psodofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya steroid tedavisinde olmayan erişkin hastada akneiform nodüller.

Pozitif paterji testi :Doktor tarafından 24 veya 48 saat sonra gözlenen.

2014 yılında ISG yeni tanı kriterleri üzerinde anlaşma sağlamıştır. 'Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri' (ICBD) adı verilen bir puanlama sistemi de tanıda kullanılmaya başlanmıştır. Bu kriterlerin duyarlılığı %93, özgüllüğü %92 olarak saptanmıştır (22).

Tablo 2. ICBD Kriterleri

Semptom	Puan
Oral Aft	2
Göz Lezyonu	2
Genital Aft	2
Deri Lezyonu	1
Nörolojik Belirti	1
Vasküler Tutulum	1
Paterji Testi	1

(4 ve üzeri puan Behçet Hastalığı tanısı koydurur)

2.8.Prognoz

Behçet Hastalığı, sıklıkla major organ tutulumunun görülmediği selim bir seyir izleyerek hastaların yaşam süresini etkilemez. Dönemsel alevlenmeler şeklinde görülür; zaman içinde atakların şiddeti azalırken, remisyonların süresi uzar. Hastaların yalnızca 1/3'ünde organ tutulumunun eşlik ettiği şiddetli hastalık görülür. Göz, santral sinir sistemi, GİS ve kardiyovasküler sistem tutulumu morbidite ve nadiren de mortalite ile sonuçlanabilir. Körlüğe neden olabildiği için, göz tutulumu en sık morbidite nedenidir (18).

Behçet hastalığı genç erkek hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Kural-Seyahi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 20 yıllık bir takip sonunda, hastalığın aktivitesinin ilk yıllarda belirlendiği ve başlangıçta deri mukoza tutulumu olanların çoğunda bu durumun korunduğu ancak göz tutulumunda morbiditenin ilk yıllarda belirgin olduğu gözlenmiştir. Büyük damar tutulumu ve santral sinir sistemi tutulumu hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Mortalitenin erkeklerde (%14) kadınlara (%2) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda daha fazla göz, büyük damar ve nörolojik tutulum olduğu ve başlıca ölüm sebeplerinin ise büyük damar tutulumu (%40) ve parankimal nörolojik tutulum (%12) olduğu belirtilmiştir (21). Behçet hastalarında erkek cinsiyet, atak sıklığı ve arteriyel tutulum morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerdir.

2.9.Tedavi

Mukokütan Belirtilerin Tedavisi

Topikal kortikosteroidler, oral ve genital ülserlerin lokal tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Genel olarak ağrının şiddetini azaltıp iyileşmeyi hızlandırırlar. Topikal kortikosterodli kremler veya kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonları genital ülser, papülopüstüler lezyon ve ekstragenital ülser tedavisinde kullanılabilir (25).

Şiddetli mukokütanöz hastalıkta sistemik kortikosteroid tedavisi tek başına veya diğer ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri nedeni ile uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları sakıncalıdır. Bu nedenle kortikosteroid kullanımını azaltmak için kolşisin, IFN- α , siklosporin veya azatiopürin ile kombine tedavi tercih edilebilir (32).

Kolşisin, antiinflamatuvar bir ilaç olup mukokütan belirtilerin ve eklem tutulumunun kontrolünde etkilidir. Kolşisin ile 3 haftada bir benzatin penisilin kullanılmasının tek başına kolşisin kullanımına kıyasla mukokütan belirtilerde ve artrit sıklığında önemli bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (32). Kolşisinin en sık yan etkileri bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı gibi belirtiler olup gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Kemik iliği baskılanması yönünden hastalarda kan sayımı mutlaka yapılmalıdır (32).

Dapson kolşisine benzer şekilde nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik gösterir. Bir çalışmada mukokütanöz belirtilerde plaseboya göre anlamlı bir düzelme olduğu gösterilmiştir (33).

Azatiopürin hem hümmoral hem de hüresel immüniteyi baskılayarak antiinflamatuvar etki gösteren önemli bir tedavi ajanıdır. Yapılan kontrollü çalışmalarda göz tutulumunun sıklığı ve şiddetini azalttığı, mukokütanöz belirtilerde ve artrit üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (32). Nörolojik ve vasküler tutulum gibi önemli klinik belirtilerin sıklığını azaltarak BH'nin uzun dönemde prognozunu iyi yönde etkileyen önemli bir ilaç olduğu gösterilmiştir (37).

Siklosporin A, spesifik olarak T lenfositleri inhibe ederek etki eden, kalıcı immünsüpresyon yapmadığı için diğer sitotoksik ajanlara kıyasla daha güvenilir bir tedavi ajanıdır. BH'nin göz tutulumu olmak üzere mukokütanöz belirtiler ve diğer BH tutulumlarında tedavide etkilidir (31). Siklosporin A sitostatik etkili bir ilaç olduğu için doz erken

azaltıldığında veya kesildiğinde inflamasyon yeniden başlayacağı ve hastalık yeniden nüks edeceği için tedavi sürekli olmalı ve birkaç yıl devam ettirilmelidir (42).

İnterferon- α antiviral ve immünmodülatör özellikleri olan bir ilaçtır. IFN α -2a genital ülser, eritema nodozum gibi BH deri belirtilerinin yanında göz ve eklem tutulumunun tedavisinde etkilidir (33).

Tümör nekrozis faktör- α BH patogenezinde suçlanan, monosit ve lenfositlerce üretilen önemli bir sitokindir. Behçet hastalığı tedavisinde TNF- α etkisini antagonize eden infliksimab, etanersept ve adalimumab ilaçları etkili bulunmuştur (31).

Pentoksifilin TNF- α da dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder. Behçet hastalarında oral ülser ve genital ülserlerin tedavisinde etkili bulunmuştur (50).

Damar tutulumunda tedavi

Akut derin ven trombozunda kortikosteroidler, azatiopürin, siklofosfamid, siklosporin gibi immünsüpresif ajanlar önerilirken antikoagülan, antiplatelet ve fibrinolitik ajanların etkinliğine dair kontrollü veriler veya bildirilmiş faydanın olmaması ve pulmoner anevrizması olanlarda hemoptiziye yol açma riski nedeniyle önerilmemektedir (30). Pulmoner ve periferik arter anevrizmalarının tedavisi için siklofosfamid ve kortikosteroidler önerilmektedir (30,50). Diğer tedavilere cevapsız arter ve ven tutulumunun tedavisinde infliksimab başarılı bulunmuştur (37).

Eklem tutulumunda tedavi

Kolşisin hem erkek hem de kadınlarda artrit üzerine etkilidir (27). Kolşisin tedavisine ek olarak benzatin penisilin veya antiinflamatuvar analjezik kullanılabilir (52). Kolşisin ile eklem bulgularının kontrol altına alınmadığı durumlarda düşük doz kortikosteroid, azatiopürin veya siklosporin kullanılabilir. Metotreksat etkinliği sınırlı olsa da artriti kontrol altına alabilir. Tüm bu tedavilere dirençli olgularda TNF- α antagonistleri ve IFN kullanılacak diğer alternatif ilaçlardır (52).

Göz tutulumunda tedavi

Göz tutulumu sadece anterior üveit gibi hafif seyirli ise lokal kortikosteroidlerin midriyatik ve/veya sikloplejik göz damlaları ile birlikte kullanımı yeterli olabilir (35). Posterior üveit, panüveit ve retinal vaskülit ataklarının tedavisinde ise akut inflamasyonun baskılamak için sistemik yüksek doz kortikosteroidler kullanılabilir. Belirtilen durumlarda uzun süreli tedavi gerekmektedir ve azatiopürin veya siklosporin temel olarak kullanılan immünsüpresif ilaçlardır (51).

Nörolojik tutulumda tedavi

Parankimal tutulumda kortikosteroidler, interferon- α , azatiopürin, siklofosamid, metotreksat ve TNF- α antagonistlerinin kullanımı, dural sinüs trombozunda ise kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir. Nörotoksisite yapabilmesi nedeniyle nörolojik tutulumu olan hastalarda siklosporin kullanımından kaçınılmalıdır (39,41).

Gastrointestinal sistem tutulumunda tedavi

Tedavide temel seçenekler sülfasalazin, kortikosteroidler, azatiopürin, TNF- α blokerleri ve talidomid olmakla beraber gerekli acil durumlarda cerrahi girişim önerilmektedir (43).

2.10.Behçet hastalığı ve eritema nodosum

Eritema nodozum Behçet hastalığında görülen cilt bulgularından biridir. Hastaların yaklaşık %30-45'inde görülür. Behçet hastalığındaki diğer cilt bulgularından farklı olarak ağrılı, tedaviye daha zor yanıt veren ve pigmentasyon bırakarak iyileşen bir cilt lezyonudur. Genellikle 20-30 yaşları arasında ve kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür (45).

Tanım

Eritema nodozum cilt altı yağ dokusunun inflamasyonu olarak tanımlanan bir pannikülittir. Pannikülitlerin en sık görülen formudur. Yerleşim yeri genelde ekstremiteler olmak üzere en sık pretibial bölgede gözlenir, ancak cilt altı yağ dokusu olan diğer bölgelerde de gözlenebilir. Simetrik, oval şekilli ve 0,5-5 cm boyutlarında lezyonlardır. Başlangıçta parlak ya da soluk kırmızı renkli ortaya çıkıp kahverengi veya mor renge dönerler. Hassas ve ağrılıdır. İlk çıkan lezyonlar 1-2 hafta içinde geriler ancak 2-6 hafta boyunca yeni lezyonlar

çıkma devam eder. Ataklar görülebilir. Lezyonlar çıkmadan önce ya da lezyonlarla beraber ateş, halsizlik, artralji ve romatoid faktör negatif artrit gibi sistemik bulgular görülebilir. Çeşitli antijenik uyarılara karşı gelişen geç tipte hipersensitivite reaksiyonu sonucu oluştuğu kabul edilmektedir. Histopatolojik olarak deri altı yağ lobüllerinin vaskülitsiz akut septal pannikülitidir (44).

Etyoloji

Eritema nodozum ilaçlar, enfeksiyonlar, tümörler ve inflamatuvar hastalıklar gibi pek çok nedene bağlı olarak gelişebilir. Önemli bir kısmı idiyopatik olabilir. A grubu beta hemolitik streptokokal enfeksiyonlar en sık nedenlerdendir. BH, sarkoidoz, tüberküloz, Hodgkin lenfoma diğer önemli nedenleridir (Tablo 3) (45).

Tablo 3. Eritema Nodozum Etyoloji

Bakteriyel Enfeksiyonlar	Streptokokal enfeksiyonlar, Tüberküloz, Yersinia, Salmonella, Campylobacter, Brusella, Tularemi, Atipik mikobakteryel enfeksiyonlar, Meningokoksemi, Corynebacterium difteria, Shigella, Sifiliz, Lenfograduloma venerum,
Viral Enfeksiyonlar	EBV, CMV, Herpes simpleks, Kızamık, Hepatit B, Kabakulak
Mantar Enfeksiyonları	Histoplazmoz, Blastomikoz, Aspergilloz, Dermatofitler
İlaçlar	Penisilinler, Sulfanomidler, Oral kontraseptifler, Fenitoin, İsoetreionin
Maligniteler	Hodgkin Lenfoma, Non-hodgkin lenfoma, Lösemi, Renal karsinom
Diğer	Behçet Hastalığı , Sarkoidoz, Gebelik, Sweet Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları

Patogenez

EN; enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çeşitli antijenik uyarılara karşı gelişen gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu olarak kabul edilir (46). Lezyonlarda nötrofillerin sayısı artmış olarak gözlenir. Dolaşımdaki nötrofillerin büyük kısmı reaktif oksijen türleri üretme eğilimindedir. Bu reaktif oksijen türleri enflamasyonu artırmakta ve doku hasarına neden olmaktadır.

Histopatoloji

Histolojik olarak vaskülsiz septal pannikülit gözlenir, sadece Behçet hastalığında çıkan eritema nodozumunda vaskülit bulguları da olabilir diğer nedenlere bağlı gelişen eritema nodozumunda vaskülit bulgusu olmaz (47). Biyopsilerde sıklıkla lenfosit infiltrasyonu vardır, daha az sıklıkla dev hücreler, eozinofiller, histiositler bulunabilir (48). Subkutan dokudaki septumlar çoğunlukla tutulur, subkutan yağ dokusu kalınlaşır ve inflamasyon periseptal alanlara doğru yayılır. İnfiltrasyon lezyonun yaşına göre farklılık gösterir. Başlıca histolojik bulgusu Miescher radyal gronülomlarıdır. Bunlar yıldız veya muz şeklinde ayrışma etrafında küçük histiyosit kümelenmesi ile karakterizedir. Miescher granülomları septumlarda bulunur ve çevresinde nötrofiller vardır. Miescher granülomları lezyonun her evresinde bulunur (49). Etiyolojisinde BH olan EN'li hastalarda tromboflebit de görülebilir. Geç dönemde ise septumlarda seyrek hücre infiltrasyonu, septumlarda geniş granülasyon dokusu alanları gözlenir. Zamanla skatris bırakmadan iyileşir (48).

Tedavi

Eritema nodozumun tedavisinde ilk basamak istirahat ve semptomatik tedavidir. Sonrasında etyolojiye yönelik tedavi uygulanır. Neden olan etken enfeksiyon veya ilaçsa bunlar ortadan kaldırılır (47). İlk seçenek ilaçlar salisilatlar ve oksifenbutazon, indometazin, naproksen gibi anti enflamatuar ilaçlardır (47). Eğer lezyonlar uzun süre devam ederse potasyum iodür (KI) tedavide kullanılır (49).

Nedenin BH olduğu durumlarda NSAID ve kolşisin ilk seçenek ilaçlardır. Dirençli vakalarda kortikosteroidler veya siklosporin gibi immünsupresif ilaçlar kullanılabilir (49).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2012 Ocak - 2017 Nisan tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Romatoloji kliniğinde takip edilmiş Behçet hastalığı tanısı almış 390 hasta dahil edildi. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubuna(ISG) göre BH tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tümü 18 yaş üstünde olup veriler retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların demografik (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara kullanımı, ailede Behçet hastalığı öyküsü, vb...) ve klinik bulguları (organ tutulumları, paterji testi, HLAB51 testi, aldıkları tedaviler, vb...) retrospektif olarak incelendi. Çalışma esnasında 18 yaşın altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 18 yaşın altında tanı alıp çalışma esnasında 18 yaşın üstünde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yetersiz anamnez bilgisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Klinik bulgular oral aft, genital aft, eritema nodozum, eritema nodozum hariç cilt bulguları(papülopüstüler ve akneiform lezyonlar), eklem tutulumu, gis tutulumu, göz tutulumu, vasküler tutulum, kardiyak tutulum, nörolojik tutulum ve epididimit olarak ayrıldı.

Eritema nodozum, oral aft, genital aft, eklem tutulumu, cilt tutulumu ve tromboflebit tanısı klinik olarak konuldu. Organ tutulumları ve vasküler tutulumların tanısı görüntüleme yöntemleriyle konuldu , sadece tromboflebit tanısı klinik olarak konuldu.

EN tanısı klinik olarak konuldu, patolojik tanıli hasta sayısı yetersiz olduğundan patolojik tanı aranmadı.

İmmüsupresif ve immünmodülatör tedavi alan gruba, önceden immüsupresif ve immünmodülatör tedavi almış sonradan herhangi bir sebeple kesilmiş ve şuan immüsupresif ve immünmodülatör tedavi alan hastalar dahil edildi. Hiç immüsupresif ve immünmodülatör tedavi almayanlar, immüsupresif ve immünmodülatör tedavi almayanlar grubuna dahil edildi.

İmmüsupresif ve immünmodölatör tedaviye azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, sulfasalazin, siklofosamid, interferon, adalimumab, infliksimab dahil edildi. Sistemik ve topikal kortikosteroid ajanlar dahil edilmedi.

Eritema nodozumun diğer klinik bulgularla ilişkisinin değerlendirilmesi için hastalar EN olmayan ve EN olan olarak iki gruba ayrıldı. Bu şekilde klinik bulguların görölme sıklığının EN varlığına göre fark gösterip göstermediği değerlendirildi.

Hastaların demografik bilgilerinden sürekli olan değerşkenler için ortalama \pm , standart sapma, niteliksel veriler için ise frekans tabloları oluşturuldu. Niteliksel veriler arasında ilişkilerin araştırılması için Ki-Kare testi kullanıldı. Sürekli değerşkenlerin grup değerleri arasında farklılıklar T testi, ANOVA testi veya bunların nonparametrik karşılıkları olan testlerle araştırıldı. Yanılma düzeyi olarak $\alpha = 0.05$ değer seçildi ve istatistiksel analizlerden elde edilecek olasılık değerleri buna göre yorumlandı. İstatistiksel analizler SPSS paket programı ile yapıldı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 2012 Ocak - 2017 Nisan tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Romatoloji kliniğinde takip edilmiş Behçet hastalığı tanısı olan ve Hacettepe Üniversitesi Vaskülit Tanı Merkezine verilerinin çalışmalarda kullanılması için aydınlatılmış onam vermiş 390 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların tümü 18 yaş üstünde olup veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların ortalama yaşları, semptom ve tanı yaşları tablo 4.1'de verilmiştir. Ortalama hasta yaşı 39,9 , ortalama semptom yaşı 26,2 ve ortalama tanı yaşı 28,8'dir. Buna göre hastalar semptom başlangıcından ortalama 2,5 yıl sonra tanı almaktadır. Çalışmamıza katılan hastaların yaşı 18 ile 71 arasında değişmektedir.

Hastaların 197(%50,5)'si kadın, 193(%49,5)'ü erkektir. Kadınların ortalama yaşı 40,7 , erkeklerin ortalama yaşı 39,2'dir.

Tablo 4.1. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

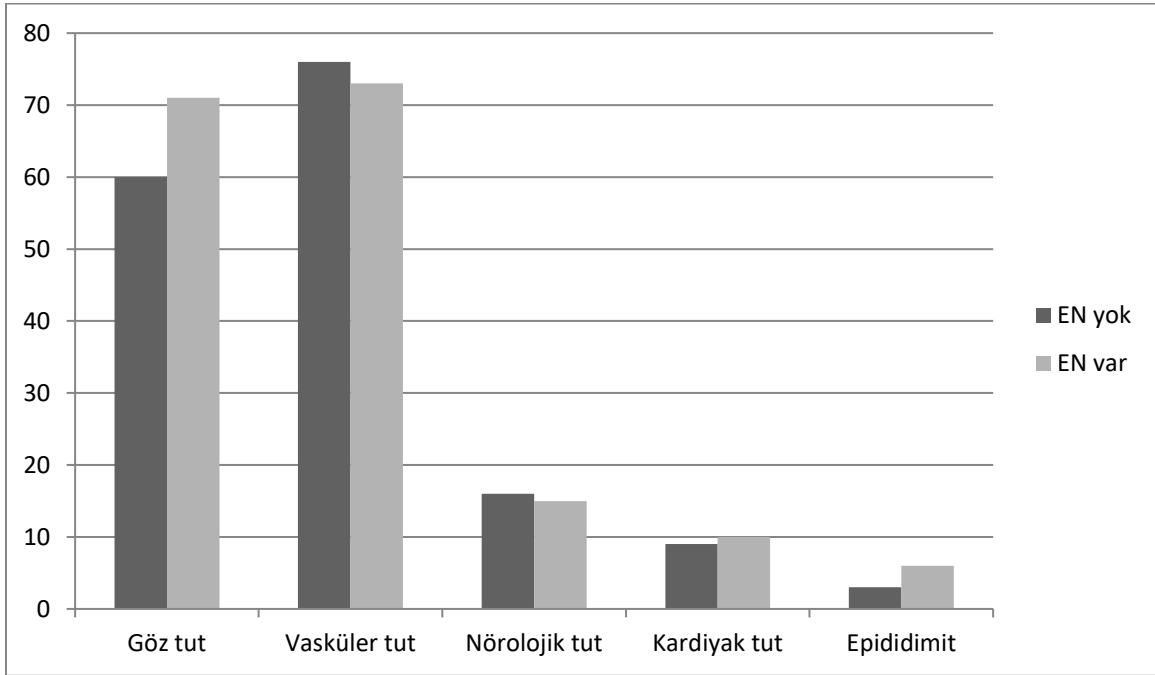
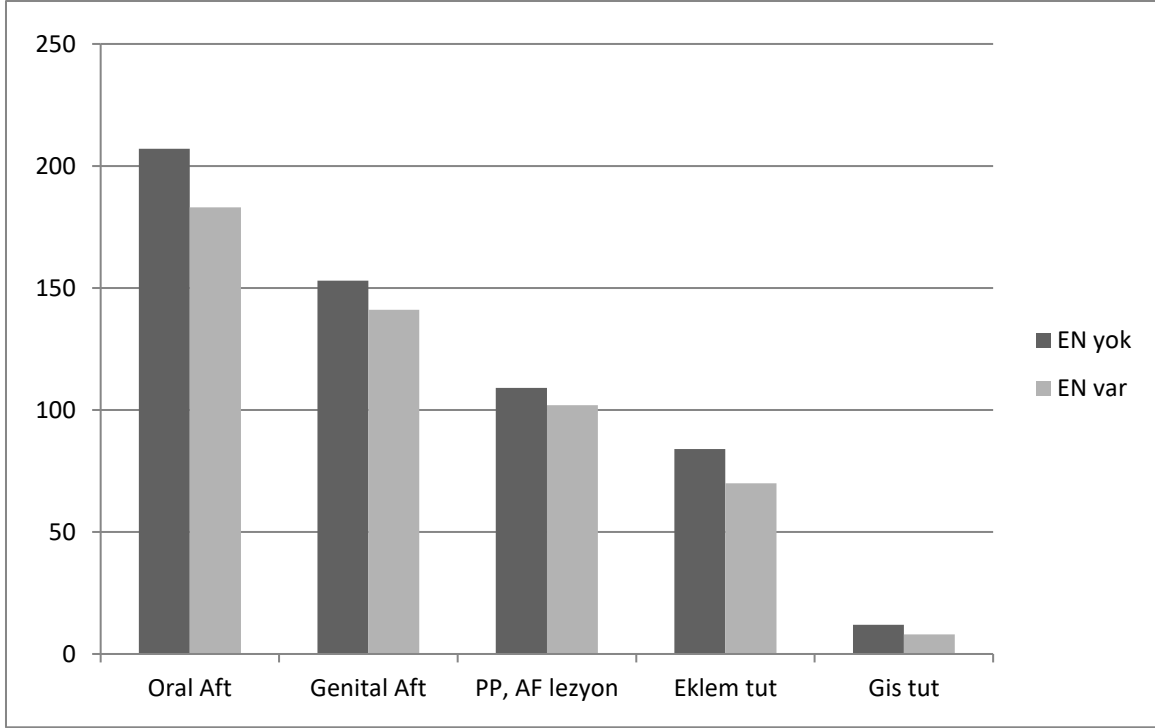
	n(%)
Ortalama Yaş	39,9(±12,8)
Semptom Yaşı	26,2(±10,8)
Tanı Yaşı	28,8(±10,3)
Sigara Kullanımı	117(%30)
Aile Öyküsü	101(%26)
Oral Aft	390(%100)
Genital Aft	294(%75)
Papülopüstüler, Akneiform Lezyon	211(%54)
Eritema Nodosum	183(%47)
Eklem Tutulumu	154(%41)
GIS Tutulumu	20(%5)
Göz Tutulumu	131(%33)
Vasküler Tutulum	149(%38)
Nörolojik Tutulum	31(%8)
Kardiyak Tutulum	19(%5)
Epididimit	10(%3)
Kolşisin Tedavisi	363(%93)
İmmüsupresif ve İmmünmodülatör Tedavi	224(%57)
Paterji Pozitifliği*	176(%53)
HLA B51 Pozitifliği**	81(%70)

*n=330 **n=117

Tablo4.2. EN'ye Göre Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

	EN yok(207)	EN var(183)	P
Ortalama Yaş	39	41	.400
Aile Öyküsü	50(%24)	52(%28)	.180
Oral Aft	207(%100)	183(%100)	1
Genital Aft	153(%74)	141(%77)	.275
Papülopüstüler, Akneiform Lezyon	109(%53)	102(%56)	.306
Eklemler Tutulumu	84(%41)	70(%39)	.535
GIS Tutulumu	12(%6)	8(%5)	.331
Göz Tutulumu	60(%29)	71(%38)	.062
Vasküler Tutulum	76(%37)	73(%40)	.300
Nörolojik Tutulum	16(%8)	15(%9)	.518
Kardiyak Tutulum	9(%4)	10(%5)	.403
Epididimit	4(%2)	6(%3)	.092
Kolşisin Tedavisi	193(%93)	170(%92)	.720
İmmünespresif ve İmmünmod. Tedavi	106(%51)	118(%64)	.005
Paterji Pozitifliği*	98(%47)	78(%42)	.650
HLA B51 Pozitifliği**	40(%19)	41(%23)	.206

*n=330 **n=117



Hastaların klinik ve demografik özellikleri tablo 4.1'de verilmiştir. Tablo 4.2'de klinik ve demografik bulguların EN olmayan ve olan gruba göre karşılaştırılması verilmiştir. Buna göre Behçet hastalarının 183(%47,2)'ünde eritema nodozum saptanmıştır. En sık saptanan klinik bulgular oral aft(%100) ve genital afttır(%75). Oral aft 390 hastanın hepsinde saptanmıştır, genital aft 294(%75) hastada saptanmıştır.

Papülopüstüler veya akneiform cilt lezyonu olan hasta sayısı 211(%54) , eklem tutulumu olan hasta sayısı 154(%41) , gastrointestinal sistem tutulumu olan hasta sayısı 20(%5) , göz tutulumu olan hasta sayısı 131(%33) , vasküler tutulumu olan hasta sayısı 149(%38) , nörolojik tutulumu olan hasta sayısı 31(%8) , kardiyak tutulumu olan hasta sayısı 19(%5) , epididimiti olan hasta sayısı 10(%3)'dur.

Hastaların %85'ine paterji testi uygulanmıştır. Paterji testi uygulanan hastaların %53'ü pozitif sonuç vermiş, %47'si negatif sonuç vermiştir. HLA B51 testi uygulanan hastaların oranı %30'dur. Bu hastaların da %70'i pozitif, %30'u negatif sonuç vermiştir. Paterji ve HLA B51 testi yapılan hastaların sonuçları arasında EN olmayan ve olan grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hastaları immünsupresif ve immünmodülatör tedavi alanlar ve olmayanlar olarak değerlendirdik. EN olmayan grupta 106(%51) hasta hayatının bir döneminde immünsupresif ve immünmodülatör tedavi almışken EN olan grupta 118(%64) hasta immünsupresif ve immünmodülatör tedavi almıştır. Buna göre değerlendirildiği zaman EN olan grup istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla immünsupresif ve immünmodülatör tedavi almıştır (**p=0,005**).

Çalışmamızda bu veriler ışığında, eritema nodozum saptanan ve saptanmayan hastalar arasında, immünsupresif ve immünmodülatör tedavi dışında, klinik bulgular açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Oral aft, genital aft, papülopüstüler ve akneiform cilt lezyonları, eklem tutulumu, gis tutulumu, vasküler tutulum, nörolojik tutulum, kardiyak tutulum, epididimit ve kolşisin tedavisi açısından iki grup benzerdir. Göz tutulumu açısından EN olmayan grup %29 etkilenirken, EN olan grup %38 etkilenmiştir. Ancak bu iki grup arasındaki fark istatistiksel anlama ulaşmamıştır.

Tablo 4.3. Vasküler Tutulum

	EN yok	EN var	Toplam
Tromboflebit	43(%21)	36(%19)	79(%20)
Tromboz	40(%19)	35(%19)	75(%19)
Anevrizma	5(%2)	5(%3)	10(%3)
Toplam	76(%37)	73(%40)	149(%38)

Tablo 4.3'te vasküler tutulumun dağılımı gösterilmiştir. Buna göre vasküler tutulumun en sık şekli tromboflebit(%20) iken en nadir şekli arteriyal anevrizmadır(%3). 65 hastada izole tromboflebit, 64 hastada izole tromboz, 5 hastada izole anevrizma bulunmaktadır. 10 hastada tromboflebit ve tromboz, 4 hastada tromboflebit ve anevrizma, 1 hastada tromboz ve anevrizma birlikte bulunmaktadır.

Buna göre tromboflebit harici vasküler bulgusu olan toplam hasta sayısı 84(%22)'tür. EN olmayan ve olan grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.4. İmmüsupresif ve İmmünimünmodölatör Tedavi Alan Hastaların Klinik Özellikleri(n=224)

Oral Aft	224(%100)
Genital Aft	172(%77)
Papülopüstüler, Akneiform Lezyon	123(%55)
Eklemler Tutulumu	107(%48)
GIS Tutulumu	19(%9)
Göz Tutulumu	110(%49)
Vasküler Tutulum	40(%18)
Nörolojik Tutulum	29(%13)
Kardiyak Tutulum	19(%8)
Epididimit	4(%2)

Tablo 4.4'te immüsupresif ve immünmodölatör tedavi hastaların klinik bulguları incelenmiştir. Buna göre immüsupresif ve immünmodölatör tedavi alan hastaların 197(%86)'sinde organ tutulumu ve tromboflebit harici vasküler tutulum saptanmıştır. 24 hastada birden fazla organ tutulumu saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Çalışmamıza %50,5'i kadın %49,5'i erkek toplam 390 hasta dahil edilmiş, bu hastaların klinik ve demografik bulguları incelenmiştir. EN'nin diğer klinik bulgularla ilişkisi araştırılmıştır. Bu sebeple hastalar EN olmayan ve EN olan diye iki grupta incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, sigara kullanımı, oral aft, genital aft, papülopüstüler ve akneiform cilt lezyonları, eklem tutulumu, gis tutulumu, vasküler tutulum, nörolojik tutulum, kardiyak tutulum, epididimit, paterji testi ve HLA B51 pozitifliği açısından iki grup benzer bulunmuştur. Göz tutulumu açısından EN olmayan grup %29 etkilenirken, EN olan grup %38 etkilenmiştir. Ancak bu iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Sadece immünesupresif ve immünmodülatör tedavi alan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,005).

Hastaların %47,3'ünde EN olduğu saptandı. Bununla ilgili yapılan farklı çalışmalarda Behçet hastalarında %30-45 arasında, ortalama olarak da üç hastadan birinde EN saptanmıştır (14,54,60). Bizim çalışmamızda EN olan hastalar ortalamanın üzerinde saptandı.

BH'nin puberte öncesi ve 5. dekattan sonra başlaması nadir olarak görülür. Ülkemizde başlangıç yaşı diğer ülkelere göre daha erkendir(60,68). Bizim çalışmamızda da ortalama semptom yaşı 26 , ortalama tanı yaşı 28 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamız bu açıdan literatür bilgileriyle paralellik göstermektedir (49,61,67,68). Çalışmadaki en genç hastamız 18 yaşında en yaşlı hastamız 71 yaşındadır. Tanı yaşı olarak bakarsak en erken tanı alan hasta 7 yaşında en geç tanı alan hasta 61 yaşında tanı almıştır. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaş değerleri literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir (49,61,67,68). EN olmayan hastalarda ortalama semptom yaşı 25, EN olan hastalarda ortalama semptom yaşı 26 dir. EN olmayan hastalarda ortalama tanı yaşı 28, EN olan hastalarda ortalama tanı yaşı 28 dir. Gruplar arasında bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki hastalar cinsiyet olarak birbirine çok yakındır. Kadın hastaların oranı %50,5 iken erkek hastaların oranı %49,5'tir. Önceden hastalığın erkeklerde daha sık görüldüğü düşünülse de yeni çalışmalar hastalığın kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğünü söylemektedir. Farklı çalışmaların yayınladığı verilerde ülkemizde kadın/erkek oranının 0,8 ile 1,3 arasında olduğu söylenmektedir(53,55.57). EN olmayan grupta %51 kadın

%49 erkek hasta varken, EN olan grupta %50 kadın %50 erkek hasta vardır. İki grup arasında bir fark saptanmamıştır.

Behçet hastalığı tanısı için olmazsa olmaz bulgu olan oral aft çalışmamızdaki 390 hastanın tümünde vardır. EN olmayan grupta 203 hasta, EN olan grupta 187 hasta oral aft bulgusuna sahiptir.

Hastalığın ikinci en sık görülen bulgusu olan genital aft çalışmamızda hastaların %75'inde tespit edilmiştir. EN olmayan grupta 153(%74) hastada saptanırken, EN olan grupta 141(%77) hastada genital aft tespit edilmiştir. EN olan grupta bir miktar daha fazla tespit edilmiş olsa da istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir($p=0.275$). Ülkemizde Gürler ve arkadaşlarının çalışmasında genital aft oranı %88,2 olarak saptanmış (60) , yine ülkemizden başka bir çalışmada Alpsoy ve arkadaşları genital aft oranının %85 olduğunu belirtmiş (62). Bizim çalışmamızda daha düşük bir oran saptanmıştır.

Çalışmamızda papülopüstüler ve akneiform cilt lezyonları olan hasta sayısı 211(%54)'dir. Papülopüstüler ve akneiform cilt lezyonları ülkemizde yapılan çalışmalarda %65-70 oranında tespit edilmiş (60,62,68). Bizim çalışmamızdaki oranı diğer çalışmalara göre daha düşüktür. EN varlığına göre bakıldığında, EN olmayan hastalarda 109(%53) , EN olan hastada 102(%56) lezyon saptanmıştır. EN olan grupta bir miktar daha fazla saptanmış olsada istatistiksel anlamlı fark yoktur($p=0,306$).

Çalışmamızda 154(%41) hastada eklem tutulumu saptandı. EN olmayan hastaların 84(%41)'ünde EN olan hastaların 70(%39)'inde eklem bulgusu saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır($p=0,535$). Litaretürde yapılan çalışmalara bakarsak eklem tutulumunun çalışmalar arasında prevalansının geniş değişkenlik gösterdiği görülmektedir. %10-65 arasında farklı sonuçlar mevcuttur (55,56,10).

Gastrointestinal sistem tutulumu ülkemizde nadir rastlanan bir bulgudur(30). Bizim çalışmamızda 20(%5) hastada GİS tutulumu saptandı. Ancak Uzak doğuda yapılan çalışmalarda GİS tutulum oranı %60'lara kadar çıkmaktadır (56). GİS tutulumu açısından EN olan ve olmayan grup arasından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,331$).

Çalışmamızda göz tutulumu 131(%33) hastada tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Gürler ve ark %29, Sarıca ve ark %30 oranında göz tutulumu tespit etmiştir

(53,57). Yine coğrafi olarak farklı ülkelerde farklı oranlar tespit edilmiştir, Japonyada %52 olarak tespit edilmiştir (58). EN olmayan grupta 60(%29) hastada göz bulgusu saptanırken EN olan grupta 71(%38) hastada göz tutulumu saptanmıştır (p=0,062). Buna göre çalışmamızda EN olan grupta göz tutulumu daha yüksek oranda saptanmış olsada istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır (p=0,062). Veriler retrospektif toplandığından göz tutulumunun alt grup analizi için yeterli veri elde edilememiştir.

Çalışmamızda vasküler tutulum 149(%38) hastada saptanmıştır. EN olmayan grupta 76(%37) hastada vasküler tutulum saptanırken, EN olan grupta 73(%40) hastada vasküler tutulum saptanmıştır (p=0,300). Literatürdeki farklı çalışmalarda %16-31 arası vasküler tutulum olduğu saptanmıştır (54,60,65). Bizim çalışmamızda vasküler tutulum diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

Ayrıca çalışmamızda vasküler bulgular tromboflebit, tromboz ve arteryel anevrizma olarak ayrılmıştır, bunun nedeni tromboz ve anevrizmanın daha şiddetli bulgular olup daha yoğun tedavi gerektirmesidir. Tromboflebit harici vasküler tutulumu olan hasta sayısı 84(%22)'tür. Tromboz EN olmayan grupta 40(%19) hastada, EN olan grupta 35(%19) hastada tespit edilmiştir. Anevrizma EN olmayan grupta 5 hastada, EN olan grupta 5 hastada tespit edilmiştir. Tromboz ve anevrizmayı ayrı ayrı EN varlığına göre incelediğimizde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda nörolojik tutulum 31(%8) hastada saptanmıştır. Nörolojik tutulumun coğrafi olarak Uzak doğu ülkelerinde %1-2 arasında, Avrupa ülkelerinde %5-13 arasında görüldüğünü söyleyen çalışmalar mevcuttur(59,60). EN olmayan grupta 16(%8) hastada nörolojik tutulum saptanırken EN olan grupta 15(%9) hastada nörolojik bulgu saptanmıştır (p=0,518).

Çalışmamızda kardiyak tutulum 19(%5) hastada saptanmıştır. Behçet hastalığının ağır komplikasyonlarından olan kardiyak tutulum Geri ve ark.'nın yaptığı 807 hasta içeren saha çalışmasında da %6 oranında tespit edilmiştir(64). EN olmayan grupta 9(%4) hastada, EN olan grupta 10(%5) hastada kardiyak tutulum saptanmıştır(p=0,403).

Çalışmamızda epididimit hastaların 10(%3)'unda saptanmıştır. Sadece erkekleri etkileyen ve nadir bir komplikasyondur. EN olmayan grupta 4 hastada, EN olan grupta 6 hastada epididimit tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.092$). Avrupada yapılan bazı çalışmalarda %8-19 arası daha yüksek oranlarda epididimit tespit edilmiştir(60,65).

Çalışmamızda hastaların BH tanısı aldıktan sonra aldıkları tedaviler de incelenmiştir. Hastaların 263(%93)'ü kolşisin tedavisi almıştır. EN olmayan grupta 193(%93), EN olan grupta 170(%92) hasta kolşisin tedavisi almıştır. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,720$). Kolşisin BH'de ilk tercih ilaçlardan olması sebebiyle hastaların çoğunda kullanılmaktadır (32,33).

İmmünsüpresif ve immünmodülatör tedavi kullanım durumları araştırılmıştır. BH'de immünsüpresif ve immünmodülatör tedaviler daha ciddi tutulumlarla seyreden hastalarda kullanılmaktadır. Örneğin parankimal nörolojik tutulumda interferon- α , azatioprin, siklofosamid, metotreksat kullanılabilirken (39,41), göz tutulumunun şiddetine göre topikal kortikosteroidler kullanılabilir gibi immünsüpresif ve immünmodülatör ajanlar da kullanılabilir (51). Benzer şekilde eklem tutulumun şiddetine bağlı olarak immünsüpresif ve immünmodülatör ajanlar tercih edilebilmektedir (52). Kısacası BH'de daha ciddi tutulumların tedavisinde immünsüpresif ve immünmodülatör ajanlar kullanılabilir. Bizim çalışmamızda da immünsüpresif ve immünmodülatör tedavi alan 224 hastanın 197(%86)'sinde organ tutulumu tespit edilmiştir kalan hastalar diğer tutulumlar nedeniyle bu tedaviyi almıştır. Buna bağlı olarak geçmişe dönük bakıldığında immünsüpresif ve immünmodülatör tedavi alan hastaların şiddetli tutulumları olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda toplam 224(%57) hasta immünsüpresif ve immünmodülatör tedavi almıştır. EN olmayan hastaların 106(%51)'si, EN olan hastaların 118(%64)'i immünsüpresif ve immünmodülatör tedavi almıştır. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark mevcuttur ($p=0,005$). Bu veriyi göz önüne alırsak EN olan hastaların EN olmayan hastalara göre daha ciddi seyirli hastalık geçirdiğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızda paterji testi sonucu bilinen hastaların sayısı 332(%85)'dir. Bu hastaların da 176'sı pozitif olarak değerlendirilmişken 156'sı negatif sonuca sahiptir. Yani sonucu

bilinen hastalar arasında %53 pozitif %47 negatif sonuç vardır. Ülkemizde yapılan pek çok çalışmada paterji testi pozitiflik oranları farklılık göstermektedir. Alpsoy ve ark. %38 paterji pozitifliği saptamışken Tursen ve ark. %56 pozitiflik saptamıştır(55,61). Paterji pozitifliği de diğer çoğu bulgu gibi coğrafi olarak farklar göstermektedir. Uzak doğu ülkelerinde daha yüksek pozitiflikler saptayan çalışmalar mevcuttur(59). Çalışmamız retrospektif dizayna sahip olduğundan tüm hastalarımızın paterji testi sonuçlarına ulaşamamış olsa da %85 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. EN olmayan ve olan grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,650).

Çalışmamızda hastaların HLA B51 pozitifliği de araştırılmış olup hastaların %30'unun sonuçlarına ulaşılabilmiştir. Sonucu bilinen hastaların 81(%70)'i pozitif , 35(%30)'u negatiftir. Literatürde farklı çalışmalarda HLA B51 pozitifliği %23-66 arasında farklı sonuçlar tespit edilmiştir (62,63). EN olan ve olmayan grupları karşılaştırdığımızda EN olmayan ve olan gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır(p=0,090).

Daha önce benzer dizayna sahip çalışmalar paterji testi pozitifliğinin veya HLA B51 pozitifliğinin klinik bulgulara etkisini araştırmıştır.

Bazı çalışmalarda paterji testi pozitifliğinin hastalığın klinik şiddetini artırdığı söylenirken, bazı çalışmalarda da etkisi olmadığı söylenmektedir. Chang ve ark. paterji testinin hastalığın aktivasyon dönemlerinde pozitifleştiğini söylemekte iken Koç ve ark. göz tutulumu ve paterji testi pozitifliği arasında korelasyon olduğunu söylemektedir (6,7). Diğer taraftan Davies ve ark. İngiltere'de yaptıkları çalışmada, Yazıcı ve ark. Türkiyede yaptıkları çalışmalarda paterji pozitifliği ile klinik şiddet arasında korelasyon bulamadıklarını söylemişlerdir (8,9).

Benzer şekilde HLA B51 pozitifliğinin klinik bulgu şiddetiyle korelasyonunu araştıran çalışmalar da mevcuttur. Maldini ve ark. HLA B51 pozitifliği ve göz tutulumu arasında korelasyon olduğunu söylemiştir (10). Diğer taraftan Gül ve ark. hastalık şiddeti ve HLA B51 pozitifliği arasında herhangi bir korelasyon tespit etmemiştir (11).

Bizim çalışmamızda da EN varlığı immünsupresif ve immünmodülatör tedavi ihtiyacı dışında diğer klinik bulguların sıklık artışında istatistiksel anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Diğer klinik semptomların sıklığı EN olan ve olmayan grupta birbirine yakın saptanmıştır,

sadece göz tutulumu EN olmayan grupta %29 iken EN olan grupta %38 olarak saptanmıştır. Arada fark saptanmıştır fakat istatistiksel anlama ulaşmamıştır ($p=0,062$).

Çalışmamızda bu sonuçlar dikkate alındığında EN varlığı tespit edilen hastaların göz tutulumundaki istatistiksel anlamlı olmayan artış sebebiyle göz tutulumu açısından yakından izlenmesinin faydalı olacağı söylenebilir. Ayrıca diğer klinik bulgu sıklığında bir fark saptanmasa dahi immüsupresif ve immünmodülatör tedavi gereksinimindeki artış sebebiyle gelişen klinik bulguların daha şiddetli seyrettiği düşünülebilir. Bu sebeple EN varlığı tespit edilen hastaların daha yakından izlenmesinin faydalı olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak BH seyrinde EN varlığı; daha ciddi tutulum gelişmesi bakımından uyarıcı olabilir. BH'nin diğer cilt tutulumlarına göre EN'de vaskülitik histopatoloji ön planda olduğundan daha ciddi bulguları predikte edebilir. Çalışmamızın en önemli limitasyonu verilerin retrospektif değerlendirilmiş olmasıdır. Hastalık başlangıcında olup yatışan ancak hastalık seyrinde tekrarlayan EN ayrımı (yeni EN atağı veya atakları) verilerin yetersizliği nedeni ile detaylı değerlendirilememiştir.

Hastaların iyi dizayn edilmiş prospektif çalışmalarla değerlendirilmesi bu konuda net değerlendirme imkanı sağlayabilir.

6.SONUÇLAR

- 1- Çalışmaya alınan 390 hastanın 197'si kadın 193'ü erkekti.
- 2- Ortalama semptom yaşı 26, ortalama tanı yaşı 28 idi.
- 3- Hastaların 183(%47)'ünde eritema nodozum saptanmış, 207(%53)'sinde saptanmamıştır.
- 4- Oral aft 390 hastanın tamamında mevcuttur.
- 5- Genital aft 297(%75) hastada mevcuttur. EN olmayan grupta 153(%74), EN olan grupta 141(%77) hastada mevcuttur. $p=0,275$
- 6- Papülopüstüler ve akneiform cilt lezyonu 211(%54) hastada mevcuttur. EN olmayan grupta 109(%53), EN olan grupta 102(%56) hastada mevcuttur. $p=0,306$
- 7- Eklem tutulumu 154(%41) hastada mevcuttur. EN olmayan grupta 84(%41), EN olan grupta 70(%39) hastada mevcuttur. $p=0,535$
- 8- Gastrointestinal sistem tutulumu 20(%5) hastada mevcuttur. EN olmayan grupta 12(%6), EN olan grupta 8(%5) hastada mevcuttur. $p=0,331$
- 9- Göz tutulumu 131(%33) hastada mevcuttur. EN olmayan grupta 60(%29), EN olan grupta 71(%38) hastada mevcuttur. $p=0,062$
- 10- Vasküler tutulum 149(%38) hastada mevcuttur. EN olmayan grupta 76(%37), EN olan grupta 73(%40)hastada mevcuttur. $p=0,300$
- 11- Nörolojik tutulum 31(%8) hastada mevcuttur. EN olmayan grupta 76(%37), EN olan grupta 73(%40) hastada mevcuttur. $p=0,518$
- 12- Kardiyak Tutulum 19(%5) hastada mevcuttur. EN olmayan grupta 76(%37), EN olan grupta 73(%40) hastada mevcuttur. $P=0,403$
- 13- Epididimit 10(%3) hastada mevcuttur. EN olmayan grupta 76(%37), EN olan grupta 73(%40) hastada mevcuttur. $p=0,092$
- 14- Kolşisin tedavisini 363(%93) hasta almıştır. EN olmayan grupta 193(%93), EN olan grupta 170(%92) hasta kolşisin tedavisi almıştır. $p=0,720$

15- İmmüsupresif ve immünmodülatör tedavi ihtiyacı 224(%57) hastada olmuştur. EN olmayan grupta 106(%51), EN olan grupta 118(%64) hastada mevcuttur. **p=0,005**

16- İmmüsupresif ve immünmodülatör tedavi ihtiyacı EN olan hastalarda EN olmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

7.KAYNAKLAR

- 1- Brogan, P.A. and M.J. Dillon, Vasculitis from the pediatric perspective. *Curr Rheumatol Rep*, 2000. 2(5): p. 411-6.
- 2- Jennette, J.C., et al., Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*, 1994. 37(2): p. 187-92.
- 3- Bloch, D.A., et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(8): p. 1068-73.
- 4- Hunder, G.G., et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum*, 1990. 33(8): p. 1065-7.
- 5- Jennette, J.C., et al., 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013. 65(1): p. 1-11.
- 6- Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 371-4.
- 7- Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19(3): 402-10.
- 8- Yazici H, Tüzün Y, Tanman AB, Yurdakul S, Serdaroglu S, Pazarli H, et al. Male patients with Behçet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 137-41.
- 9- Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR, Barnes CG, Dinning WJ. The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 70-3.
- 10- Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 887-900.
- 11- Gül A, Uyar FA, Inanc M, Ocal L, Tuğal-Tutkun I, Aral O, Koniçe M, Saruhan-Direskeneli G. Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 668-72.
- 12- Alpsoy E. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 37(2):92-99.
- 13- Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P: Silivri Fener köyü yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içerisinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi* 1981;12:509-14.
- 14- Yurdakul S, Günaydın İ, Tüzün Y: The prevalence of Behçet's syndrome in rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15:820-2
- 15- Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, Gül A, Kulaç M, Tunç R, Tuğal Tutkun İ, Dişçi R, Urgancıoğlu M. Point - prevalence of Behçet's disease in İstanbul, Turkey: Preliminary report. 9 th International Conference on Behçet's Disease. *Yonsei Med. J* 41:29 (2000).

- 16-Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. Gümüşdiş G, Doğanavşargil G, (ed). Klinik Romatoloji, 1. Baskı. İstanbul: Deniz matbaası, 423-439, 1999.
- 17-Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, Weinberger A. Mode of presentation and multysystem involment in Behcet's disease: the influence of sex and age of disease onset. J Rheumatol 1998; 25 (8): 1566-9
- 18-Tulunay Ö. Behçet hastalığının patoloji ve patogenezi. Türkiye klinikleri Behçet özel sayısı 1985 ; 7 : 396-402.
- 19- Akman A, Alpsoy E: Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde güncel bilgiler. Türkderm 2009;43 Özel Sayı 2:32-8.
- 20- Lehner T: The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behcet's disease. Int Rev Immunol 1997;14:21-32
21. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 60-76.
- 22-International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), "The international criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria," Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, vol. 28, pp. 338–347, 2014.
- 23- Llorente L, Richaud-Patin Y, Alvarado C, et al. Elevated Th1 cytokine mRNA in skin biopsies and peripheral circulation in patients with erythema nodosum. Eur Cytokine Netw. 1997;8:67–71.
- 24- Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y, Weinberger A. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. J Oral Pathol Med 1999; 28: 193-6.
- 25- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet 1990; 335: 1078-80.
- 26- Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. Clin Exp Immunol 2009; 156: 1-11
- 27- Hamzaoui K, Hamzaoui A, Hentati F, Kahan A, Ayed K, Chabbou A, Ben Hamida M, Hamza M. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behçet's disease. J Rheumatol 1994; 21: 2301-6.
- 28- Shimuzu T, Erlich GE, Goro I, Hyashi K. Behçet's disease. Semin Arthritis Rheum. 1979;8:223-260
- 29- Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS III. Erythema nodosum- like lesions in Behçet's syndrome: Histopathological study of 30 cases syndrome. J Cutan Pathol. 1989;16:259- 265
- 30- Lie JT. Vascular involvement in Behcet's disease: arterial and venous vessels of all sizes. J Rheumatol 1992; 19:341-3.

- 31- Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, Lee S, Bang D. Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 2025-35.
- 32- Yazıcı H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs* 1991; 42:796-804
- 33- Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu A, et al. A double blind study of colchicine treatment in Behçet's disease. *Haematologica* 1980; 65:399-405.
- 34- Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 850-7.
- 35- Caillat-Zucman S. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. *Tissue Antigens* 2009; 73: 1-8.
- 36- Yazici H, Seyahi E. Behçet syndrome: the vascular cluster. *Turk J Med Sci.* 2016;46(5):1277-80.
- 37- Masuda K, Urayama A, Kogure M. Double masked trial of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1988; 1:1093-5
- 38- Abbas-Lichtman-Pober. *Cellular And Molecular Immunology* 3'th. Edition. The Curstis Center Independence Square West Philadelphia Pennsylvania. 1997: 249-265
- 39- Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *International journal of dermatology.* 1998;37(11):839-42.
- 40- Kastner DL. İntermittent ad periodic arthritic syndromes.:A Textbook of Rheumatology. .1.
- 41- Akbaylar H. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences.* 2007;3(9):29-32.
- 42- Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak O, Cirit M, et al. Renal Behçet's disease: an update. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2008;38(3):241-8
- 43- Yoon SJ, Choi EY, Jung JH, Rim SJ. An Atypical Mitral Valve Prolapse in a Patient With Behçet's Disease. *Korean circulation journal.* 2011;41(4):217-9.
- 44-Mat MC. Pannikülitler. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC. *Pediyatrik Dermatoloji;* 2005:493-495.
- 45- Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int J Dermatol.* 1998;37(9):667-672.
- 46- Gordon H. Erythema nodosum. A review of one hundred and fifteen cases. *Br J Dermatol* 1961;73:393-409
- 47- Simon S, Azevedo SJ, Byrnes JJ. Erythema nodosum heralding recurrent Hodgkin's disease. *Cancer* 1985;56:1470-1472

- 48- . Taillan B, Ferrari E, Fuzibet JG, Vinti H, Pesce A, Dujardin P. Erythema nodosum and Hodgkin's disease. *Clin Rheumatol* 1990;9:397-398.
- 49- Bohn S, Buchner S, Itin, P. Erythema nodosum: 112 cases. *Epidemiology, clinical aspects and histopathology. Swiss Med Weekly.* 1997;127:1168-1176.
- 50- Pipitone N, Boiardi L, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, La Corte R, Triolo G, Ferrante A, Filippini D, Paolazzi G, Sarzi-Puttini P, Restuccia G, Salvarani C. Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: results of a multicenter study. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:46-51.
- 51- Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *Digestive diseases and sciences.* 2009;54(2):201-7
- 52- Chang HK, Cho EH, Kim JU, Herr H. A case of coexisting Behçet's disease and ankylosing spondylitis. *Korean J Intern Med* 2000; 15: 93-5.
- 53- Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behcet's disease. *Thrombosis and haemostasis.* 1991;66(3):292-4.
- 54- Yasar NS, Salgur F, Cansu DU, Kasifoglu T, Korkmaz C. Combined thrombophilic factors increase the risk of recurrent thrombotic events in Behcet's disease. *Clinical rheumatology.* 2010;29(12):1367-72.
- 55- Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 370-9.
- 56- Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999;40(1):1-18; quiz 9-20.
- 57- Ehrlich GE. Vasculitis in Behcet's disease. *International reviews of immunology.* 1997;14(1):81-8.
- 58- Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Pathogenic gene responsible for the predisposition of Behcet's disease. *International reviews of immunology.* 1997;14(1):33-48.
- 59- Jin-No M, Fujii T, Jin-No Y, Kamiya Y, Okada M, Kawaguchi M. Central diabetes insipidus with Behçet's disease. *Intern Med* 1999; 38: 995-9.
- 60 -Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-7.
- 61- Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150: 488-98.
- 62-Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, Kandi B, Buyukkara S, Keseroglu O, Uzun S, Türsen U, Seyhan M, Akman A. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 901-6.
- 63-Ebert EC. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 201-7.

64-Sarica R, Azizlerli G, Akdağ Köse A. The course of disease activity among 1127 Turkish adult Behcet's patient. In: Hamza M (ed). Behcet's disease, 7th Congress on Behcet's Disease Preceedings. Pub Adhoua, Tunis, 1996; pp 157-9.

65-Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Goto K, Nakamura S, Bahram S, Ohno S, Inoko H. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1961-6.

66-Yang P, Fang W, Meng Q, Ren Y, Xing L, Kijlstra A. Clinical features of chinese patients with Behçet's disease. *Ophthalmology* 2008; 115: 312-318.

67-Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HP, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411-22.

68-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: 346-51.

69-Arida A, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P, Sfikakis PP. Are clusters of patients with distinct clinical expression present in Behçet's disease *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: S48–51.

70-Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(1):25-34.