

Behçet Hastalığında Plöro-Pulmoner Tutulum

Uzm.Dr.Tevfik ÖZLÜ*
Prof.Dr.Ülkü BAYINDIR"

Behçet hastalığı 1937'de Dr.Hulusi Behçet tarafından tanımlanan (1), nedeni tam olarak bilinmeyen, multisistemik, epizodik bir hastalıktır. Temel patoloji non-spesifik bir vaskülitir (2,3). Etiyolojide viral (4), immün (5-9) ve herediter (10-12) faktörler üzerinde durulmuştur. Hastalığın klasik triadı olan oral aft, genital ülserler ve göz bulguları yanında; eklemleri (13-14), venleri (15-18), arterleri (19-20), kalbi (21), gastrointestinal sistemi (22,23), sinir sistemini (21,24,25), böbrekleri (26-28), akciğerler ve plevrayı (9,29-46,50-61,70,71,74,75,78,80) ve deriyi (70,71,102) tuttuğu bildirilmektedir.

Hastalık ülkemizde, Ortadoğu ve Akdeniz ülkeleri ile Japonya'da daha sık görülmektedir (23-102). Tanı klinik bulgularla konmaktadır. Spesifik klinik veya patolojik bulgusu yoktur. Tanımlanan majör ve minör kriterler (102) Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu kriterlere göre iki tip hastalık tablosu vardır. Komplet tipte dört majör bulgu bir arada bulunur. Oysa, inkomplet tipte majör bulguların ikisi ile birlikte değişik sayıda minör bulgu beraberdir. Plöropulmoner tutulum minör bulgular içinde sayılmaktadır.

SIKLIK VE DAĞILIM

Behçet hastalarının yaklaşık %5 kadarında plöro-pulmoner tutulum gözlenmektedir (29). Cadman ve arkadaşları (30) 1976'ya kadar oniki; Raz ve arkadaşları (29) ise 1989'a kadar seksen dolaylarında plöro-pulmoner Behçet olgusu rapor edildiğini tespit ettiler. Bunların tümü olgu sunumu şeklindeki raporlardır. Ülkemizde plöro-pulmoner hastalığın daha sık olduğu bildirilmektedir. Düşen ve arkadaşları (31) ülkemizdeki Behçet hastalarının %36'sında plöro-pulmoner minör problemlerin bulunduğunu rapor etmişlerdir. Aslında vaskülit temeline dayalı bir patolojinin akciğerler gibi zengin damar ağına sahip organlarda daha sık görülmesi beklenir. Nitekim Lakhanpol ve arkadaşları (32) otopsi yapılan 170 Behçet olgusunun 127'sinde pulmoner lezyonların varlığını

gösterdiler. Bu durum Düşen ve arkadaşlarının Behçet hastalarında daha sık plöro-pulmoner tutulum oranını destekler. Ancak otopsi bulgularının terminal dönemdeki hastalara ait olması nedeniyle genel Behçet popülasyonu içerisinde bu oran daha az olabilir. Çünkü Boe ve arkadaşları (33) terminal dönemde Behçet hastalarının semptomlarının ve otopsi bulgularının başlıca solunum yolu ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Plöro-pulmoner tutulumun sıklığı ne olursa olsun şunu belirtmek gerekir ki: pulmoner bulguların önemi sıklığından değil ağır ve kötü prognostik özelliklerinden dolayıdır.

Pulmoner Behçet olguları sıklıkla genç erişkin erkeklerdir. Erkek/kadın oranının genel Behçet popülasyonuna göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (30,34). 42 plöro-pulmoner hastalıklı Behçet olgusunu içeren bir raporda ortalama yaş 32 olarak bulunmuştur (29). Olguların çoğunda pulmoner bulgular ekstrapulmoner bulguların görülmesinden ortalama 3.6 yıl sonra ortaya çıkmaktadır (29); ancak bu süre 21 yıla kadar uzayabilmektedir (34).

SEMPTOMLAR

Behçet hastalarında pulmoner hastalığın majör semptomu hemoptizidir. Pulmoner tutulumlu olguların %77'inde hemoptizi görülür; olguların %39-41'inde transfüzyon gerektirecek ölçüdedir (29,30). Hastaların %30-40'ında ölüm nedenidir (29,30,34,35). Pulmoner hastalık tanısı konduktan sonraki 2 yıl içinde %80 olgu hemoptiziyle kaybedilmektedir (29).

Hernekadar bu olgularda hemoptizi nedeni olabilecek pulmoner tromboembolizm (36,37) ve bronşial mukozada ülserasyon (34,38-40) gibi değişik patolojilerin varlığı bilinmekteyse de ölüme yol açacak şekilde masif ve tekrarlayan hemoptiziler bu patolojilere bağlanamaz. Bu hastalarda hemoptizinin asıl nedeni pulmoner arter anevrizmalarının (29,30,41-43) ve vena kava superior sendromu nedeniyle yüksek basınca maruz bronşial venlerin (30) bronşa rüptürüdür ki bronkosko-

* Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Servisi, ELAZIĞ

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD, İZMİR

Tablo 1. Behçet hastalığında tanı kriterleri

- I. Majör kriterler
 - 1! Ağızda tekrarlayan aftöz ülserler
 2. Tekrarlayan genital ülserler
 3. Deri lezyonları
 4. Göz lezyonları
- II. Minör kriterler
 1. Artritik semptomlar
 2. Gastrointestinal semptomlar
 3. Vasküler lezyonlar
 4. Santral sinir sistemi tutulması
 5. Pulmoner lezyonlar
 6. Renal lezyonlar
 7. Epididimitis

pilerde Behçet olgularında bronşial lümen içine doğru çıkıntı yapmış dilate vasküler yapılar görülmektedir (38,43). Rüptürün nedeni damar duvarındaki inflamasyon ve nekrozdur (38). inflamasyonun komşu bronşial duvara da geçtiği ve erozyona yol açtığı histolojik kesitlerde gözlenmektedir (38,44). Pulmoner hipertansiyon ve bronşial venöz sistemdeki yüksek basınç da hemoptiziye katkıda bulunur.

Tekrarlayan massif hemoptizilerde kan transfüzyonu yanında cerrahi müdahale (segmentektomi, lobektomi, pnömonektomi) bazen gerekebilmektedir (35,43,45).

Hemoptizi dışında pulmoner tutulumla ilgili diğer semptomlar: nonproduktif öksürük, dispne ve plöritik tipte göğüs ağrısıdır ve olguların %60'ında izlenir, %55 olguda ise ateş vardır (29).

KLİNİK GÖRÜNÜM

Tipik Behçet kriterlerini taşıyan bir olguda ortaya çıkan hemoptizi atakları sıklıkla pulmoner tutulumun belirtisidir. Hemoptiziyle başvuran böyle bir hastada elde olunacak bir göğüs radyografisinde parankimal infiltratlardan plevral sıvıya kadar değişen patolojiler izlenebilir. Behçet olgularının düz göğüs radyografilerinde rastlanan bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir. Bazen pulmoner semptomlar bulunmaz ve kontrol için çekilen radyografilerde lezyonların görülmesiyle tanıya gidilir. Behçet hastalığı bazen pulmoner semptomlarla pre-

Tablo 2. Behçet hastalarında izlenen pulmoner radyo-diagnostik patolojiler

1. Santral parahiler yuvarlak dansiteler
2. Periferik subplevral yuvarlak dansiteler
3. Periferik dansitelerde kavitasyon
4. Hidropnömotoraks
5. Plevral epanşman ve kalınlaşmalar
6. Parankimal alveoler infiltrasyonlar
7. Diffüz interstisiyel infiltrasyonlar
8. Hipovaskularizasyon

zente olabilir (34,46). Önceden Behçet tanısı almamış ve genellikle inkomplet Behçet olgularında hemoptiziden tanıya gitme zorunluluğu vardır. Nitekim izlediğimiz bir olguda hemoptizi etyolojisi araştırılırken Behçet tanısı konmuştu (46). Hemoptiziyle başvuran bu hastalarda sıklıkla daha öncedenberi oral aft ve genital ülserasyon artamnezi alınabilir (34,46). Ancak hasta pulmoner semptomları ön plana çıkarmaktadır. Bu nedenle özellikle ülkemiz gibi Behçet hastalığının daha sık görüldüğü ülkelerde nedeni bilinmeyen hemoptizi olgularında Behçet kriterleri araştırılmalıdır. Oysa klasik kitaplarda ve ayrıntılı olarak konuyu işleyen derlemelerde hemoptizi yapan nedenler arasında Behçet hastalığından söz edilmemektedir (47-49).

Pulmoner tutulumun semptom, klinik, radyografik, laboratuvar ve patolojik bulguları da extrapulmoner Behçet'te olduğu gibi nonspesifiktir. Tanı hastalığın klinik kriterlerinin varlığı ile konur. Pulmoner tutulumun hastalığın aktif evresinde yani, extrapulmoner bulguların egsezarasyonu döneminde ortaya çıktığı belirtilmesine (30,50) rağmen Fairley ve arkadaşları (39) ile Raz ve arkadaşları (29) ekstrapulmoner bulguların aktif olmadığı hastalarda pulmoner hastalığı rapor ettiler.

Plöro-pulmoner Behçetli olgularda klinik bulguların dağılımının genel Behçet popülasyonuna göre farklı olduğu bildirilmiştir (34). Buna göre: venöz tromboz ve tromboflebit; oral aft ve genital ülserasyon; vena kava trombozu sıklığı pulmoner Behçetli olgularda daha fazla, oysa deri ve göz bulgularının sıklığı ise azdır.

Behçet olgularında obstrüktif pulmoner hastalık (28,51,52), rekürrent pnömoni (53), pulmoner tromboembolizm (36,37), interstisyel pnömoni (54), tbc (55), pulmoner arter anevrizmaları (29,34,35,38,39,41,43,46,50,56,57), plevral sıvı ve kalınlaşmalar (29,46,50,58) gibi değişik plöro-pulmoner patolojiler rapor edilmiştir. Ancak bunların bir kısmı koinsidental patolojilerdir.

Pulmoner arter anevrizmaları

Behçet hastalarında rastlanan pulmoner arter anevrizmalarını rapor eden çeşitli olgu sunuları vardır (29,34,35,38,39,41,44,46,50,56,57). Ancak anevrizmaların ne sıklıkla görüldüğüne dair bilgi yoktur. Düz göğüs radyografilerinde hilus yakınlarında santral yuvarlak dansiteler şeklinde görülürler. Sıklıkla multipl ve bilateraldirler. Anevrizmatik dilatasyon lobar, segmenter arterleri bazen ana pulmoner arterleri tutar ve genellikle sakkülerdir. Anevrizmatik lümen trombüsle kısmen ya da tamamen tıkalıdır (41,50). Bu nedenle anevrizmanın radyolojik demonstrasyonu güç olabilir. Trombüsle dolu olmalarından dolayı bunlar radyografik olarak doku dansitesine benzer görüntü vermekte ve hiler lenfadenopatiji andırmaktadır (39,46,50). Tanı için dinamik kontrastlı toraks BT (bilgisayarlı tomografi) (39), pulmoner anjiyografi (34) ve BT arteriyografi (46) önerilmektedir. Ancak trombüse

bağlı tam oklüzyon nedeniyle pulmoner anjiyografiyle görüntülenemeyen anevrizmalar rapor edilmiştir (56). Bu olgularda BT arteriografi ile aksiyel kesitlerde anevrizmatik lümeni dolduran trombus içerisindeki küçük odaklarda opak madde tutuluşu gözlenebilir. Bizim bir olgumuzda periferik venden kontrast madde verilerek elde edilen rutin toraks BT'de lenfadenopati olarak yorumlanan santral dansitelerin, pulmoner arter içerisinde kateterle kontrast madde verilerek yapılan BT arteriyografi ile pulmoner arter anevrizmaları olduğu gösterilmişti. Diğer bir olgumuzda ise hilus düzeyinden yapılan tek düzey dinamik kontrastlı BT ile anevrizma görüntülenebilmiştir (46). Behçet hastalarında anjiyografik girişimin tanıdaki yararlılığına karşın pulmoner hastalığı kötüleştirdiği bildirilmiştir (29).

Behçet hastalığında anevrizma oluşumuna sebep, damar duvarının mediasındaki elastik lifleri haraplayan vaskülit (34) ve pulmoner hipertansiyon (41) olarak düşünülmektedir. Pulmoner Behçetli hastalardaki ölümcül massif hemoptizilerin kaynağı bu anevrizmalardır. Medikal tedaviyle veya spontan olarak anevrizmaların gerilediği (41,50) rapor edilmesine karşın bu çok nadirdir ve mekanizması bilinmemektedir. Tek anevrizmalarda cerrahi müdahale uygulanmaktadır (35,43,45). Ancak çoğu zaman multipl ve bilateraldir. Bazı durumlarda selektif transkateter embolizasyon ile geçici başarı elde edildiğine dair yayınlar vardır (43,59,60,61). Fakat bütün bunlara rağmen pulmoner arter anevrizmalarının varlığı Behçet hastalarının prognozunu çok kötüleştirmektedir.

Pulmoner arterlerde anevrizma oluşumu aslında nadirdir. Konjenital infeksiyöz, travmatik ve kronik pulmoner hipertansiyona sekonder olarak pulmoner arter anevrizmaları oluşabilmektedir (62,63). Kollajenoz ve vaskülitik hastalıklar içerisinde pulmoner arterde anevrizma oluşumuna neden olan sadece Behçet hastalığı ile Hughes-stovin sendromudur (50). Pulmoner arter anevrizmaları ile periferik tromboflebitten oluşan Hughes-Stovin sendromu (64-66) klinik (41), radyografik (67,68) ve patolojik (41,69) bulgular açısından Behçet hastalığından ayrılmaz ve Behçet hastalığının bir varyantı olarak kabul edilir (35,41).

Pulmoner Vasküler Tromboz, Tromboemboli ve Akciğer İnfarktüsü

Behçet hastalarında pulmoner tromboemboliye uyar klinik, radyografik, sintigrafik ve patolojik bulgular rapor edilmektedir (36,37). Aynı zamanda bu hastalarda gerek santral, gerek periferik venlerde trombozis sık görülmektedir (15-17,70-73). Behçet hastalarında venöz tromboz oranı %59'a çıkmaktadır (29). Dolayısıyla bu olgularda pulmoner tromboembolizm riski çok yüksektir.

Ancak Behçet hastalarında histopatolojik kesitlerde pulmoner vasküler sistem içerisinde yaygın olarak izle-

nen multipl fokal trombozların kaynağının sistemik venlerden orjin alan embolilerden çok pulmoner vaskülitte bağlı in situ trombozis olduğu kabul edilmektedir (34,50).

Behçet hastalarının göğüs radyografilerinde parankimal alveoler infiltratlar şeklinde izlenen pulmoner infarktüs veya hemoraji alanları geç evrede subplevral periferik yuvarlak dansiteler şeklinde görülür. Bunlar kaviteleşebilir, plevraya açılıp hidropnömotoraks oluşabilir (37,42,50,74). Pulmoner perfüzyon sintigrafileri yapıldığında sıklıkla bilateral diffüz veya multipl fokal defektler görülmektedir (29,34,42,46,50,78,79).

Bu hastalarda tekrarlayan periferik ve santral venöz tromboz, tromboflebitler ve pulmoner tromboemboliler nedeniyle bir taraftan antikoagülan tedavi endikasyonu varken; diğer taraftan anevrizmalardan orjin alan massif hemoptiziler nedeniyle bu tedavi kontrendikedir (29,46,75). Antikoagülan tedavi hastalığı kötüleştirmektedir (29,46,75). Ancak fibrinolitik aktiviteyi artıran stanazolol ve phenformin gibi ilaçların etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (76,77).

Pnömoniler

Behçet hastalarında izlenen parankimal infiltrasyonların bir kısmından sorumludurlar. Behçet hastalarının otopsilerinde pnömonilere çok sık rastlanmaktadır (32). Olgu sunumu şeklinde Behçet hastalarında rekürrent pnömoniler (53), interstisyel pnömoniler (54), tbc (55) bildirilmiştir. Ancak bunların koincidens olma olasılığı da göz önüne alınmalıdır.

Plevral Hastalık

Raz ve arkadaşları (29) plöro-pulmoner tutuluşlu olguların %70'inde radyolojik olarak effüzyonun varlığını rapor ettiler. Erk ve arkadaşları (44) ülkemizde plöro-pulmoner tutuluşlu 7 olgunun üçünde radyografik olarak effüzyon rapor ettiler. Oysa genel Behçet popülasyonu arasında plevral effüzyon nadir bir bulgudur. 190 olgulu bir seride (71) sadece 7 olguda (%3.7) plörezi bildirilmiştir. 170 Behçet olgusunun otopsilerinde (32) ise 9 hastada plevral sıvı bildirilmiştir.

Behçet hastalarında plevral sıvının genellikle pulmoner infarktüse bağlı olduğu bildirilmektedir (50). Ancak primer plevral vaskülitte bağlı olması da olasıdır. Çünkü histopatolojik olarak plevrada inflamasyon rapor edilmiştir (44).

Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Kalp Yetmezliği

Plöro-pulmoner tutuluşlu Behçet olgularında sağ kalp kateterizasyonu yapılırsa sıklıkla pulmoner hipertansiyon saptanır (29,34,35,42). Klinik olarak da pulmo-

ner hipertansiyon bulguları vardır (41). Bunun nedeni pulmoner vasküler sistemde oluşan tromboz veya tromboembolizmdir.

Diğerleri

Daha nadir olarak Behçet hastalarında gerek klinik, gerek histopatolojik olarak pulmoner ödem (32), fibrozis (32,38,42,80), alveoler hemorajiler (45,50,80), ateletazi (74), akciğer absesi (32), obstrüktif hastalık (28,51,52), amfizem (32) gibi plöropulmoner patolojiler bildirilmektedir.

İLERİ İNCELEMELER

Behçet hastalığının tanısının klinik bulgulara dayalı olduğundan bahsetmiştik. Major ve minör bulguları ortaya koymaya yönelik değişik organ ve sistemlerle ilgili ileri incelemeler yanında; sedimentasyon, hemogram (81), pathergy testi (82), HLA antijenleri (83,84) ve benzerleri gibi genel bazı laboratuvar incelemeleri vardır ki konumuz harici olduğu için bunlardan bahsetmeyeceğiz. Plöro-pulmoner hastalığın tanısına yönelik düz göğüs radyografileri, pulmoner perfüzyon sintigrafileri, pulmoner anjiyografiler ve toraks BT'den ise daha önce söz etmiştik. Bunlara ilaveten burada bronkoskopiden bahsedeceğiz.

Bronkoskopik inceleme hemoptizi etyolojisinin araştırılmasında, kanama odağının saptanması ve tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (85-90). Ancak Behçet olgularında bu inceleme oldukça risklidir. Çünkü daha önce söz edildiği gibi damar duvarını haraplayan inflamasyon komşu bronşu erode ederek hemoptizilere yol açmaktadır. Bronş duvarındaki bu erozyonu kapayan trombüsün bronkoskopi sırasında, yerinden oynatılması ya da bronşial duvardaki dilate damarların travmatize edilmesiyle ani massif hemorajiler oluşabilir. Radyografilerde izlenen nodüllerden transbronşial veya transdermal iğne biyopsileri yapmak da anevrizmayı rüptüre etme riski taşır. Bu tür girişimler Behçet hastalarına uygulanmamalıdır.

Bronkoskopi yapıldığında bu hastalarda bronşial mukozada oral mukozadaki gibi aftöz ülserler (34,38-40) ve/veya bronşial duvarda inflamasyona ait bulgular (38,46) saptanabilir. Ancak bunların tanıya katkısı yoktur.

Plöro-pulmoner tutuluşlu Behçet olgularında solunum fonksiyon testleri ve arteriyel kan gazı analizleri yapılsa hafif düzeyde bir restriktif bir defekt ve PaG-2'de azalma saptanabilir (29,30,37).

PLÖRO-PULMONER BEHÇET'İN HİSTOPATOLOJİSİ

Behçet hastalığında temel patolojinin nonspesifik bir vaskülit olduğunu belirtmiştik. Sistemik damarlarda

olduğu gibi bu vaskülit pulmoner dolaşımında da hem arterleri hem venleri hem de kapillerleri tutmaktadır (29,34,38,50).

Damar duvarını transmural olarak tutan ya da sadece subintimal veya adventitsiyel yerleşmiş lenfositler, plazma hücreleri, eozinofiller, makrofajlar ve PML'den oluşan bir inflamatuvar infiltrasyon vardır (29). İntimal şişme ve kalınlaşma (38,44) ile perivasküler infiltrasyon (80) gözlenir. Damar duvarlarında nekroz ve erozyon (38) vardır. Mediadaki elastik lifler haraplanmaktadır (34). Tutulan damarlarda fokal tromboz yaygındır (38). Septal kapillerlerdeki vaskülit nedeniyle septalarda yer yer distorsiyon ve infiltrasyon ile çevre alveollerde proteinden zengin eksuda ve alveol içlerinde yer yer hemosiderin içeren makrofajlar görülmektedir (9). Bazı alveollerde nekroz ve organize olan fibrin gözlenmektedir (44). Pulmoner parankimde diffüz fibrozis (80) ve hafif amfizem (9) bulguları ile infarktüs alanları (44) rapor edilmiştir. Plevral yüzeylerde hafif fokal fibrozis, follikül oluşturan lenfosit birikimi (44) ile subplevral damarlarda dolgunluk (38) gözlenmiştir. Behçet hastalığındaki pulmoner vaskülit; trombozis, pulmoner infarktüs, pulmoner hemoraji ve anevrizma oluşumuyla komplikedir (29). Vaskülit komşu bronşlara yayılabilir (38,44). Peribronşial dokuda ve bronşial duvarda dilate damarlar (38) izlenmektedir. Anevrizmatik dilatasyona komşu akciğer alanları hemorajik, nekrotik ve kompresedir. Eski tromboze pulmoner arter anevrizmaları içerisinde rekanalizasyon görülmektedir (38).

TEDAVİ

Behçet hastalığında antikoagülan ve fibrinolitik tedaviden söz etmiştik. Bunlardan başka bu hastalarda kan transfüzyonları (23), transfer faktör (91), levamisol (92), talidomid (93,94), kolşisin (95,95), salazoprin (97), plazmaforezis (98), kortikosteroidler (99), siklofosfamid (52), klorambusil (100), azotioprin (101), siklosporin (37) tedavileri uygulanmıştır.

Plöro-pulmoner tutuluşlu olgularda kortikosteroidlerin tek başına veya siklofosfamid ile kombinasyonu en çok tercih edilen tedavi şeklidir (29,34). Hastalığın epizodik karakterinden ve spontan remisyonların varlığından (34) dolayı tedavinin sonucunu değerlendirmek zordur.

PROGNOZ

Pulmoner tutuluş Behçet hastalarında kötü prognozun göstergesidir. Maalesef olguların %80'i iki yıl içinde hemoptizi nedeniyle kaybedilmektedir. Ancak tedaviyle veya spontan remisyonlar -nadiren- bildirilmiştir (30,34,37,39,56).

KAYNAKLAR

1. Behçet H. Über rezidivierende Aphtöse durch ein virus verursachte Geschwüre, am Mund, am Auge und an der Genitalien. *Derm Woch* 1937; 105:1152-7.
2. Strausst L, Lieberman KV, Churg J. Pulmonary vasculitis. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Disease and Disorders*. USA: Mc Graw-Hill Book Company, 1988; 2:1127-56.
3. Fulmer JD, Kaltreider HB. The pulmonary vasculitides. *Chest* 1982; 82:615-24.
4. Sezer FN. The isolation of a virus as the cause of Behcet's disease. *Am J Ophthalmol* 1953; 36:301-15.
5. Saito T, Honma T, Sato T, Fujioka Y. Auto-immune mechanisms as a probable aetiology of Behcet's syndrome, an electron microscopic study of the oral mucosa. *Virchows Archiv Abt A Path Anat* 1971; 353:261-72.
6. Shimizu T, Katsuta Y, Oshima Y. Immunological studies on Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1965; 24:494-500.
7. Williams BD, Lehner T. Immune Complexes in Behcet's syndrome and recurrent oral ulceration. *Brit Med J* 1971; 1:1387-9.
8. Lehner T, Path MC. Behcet's syndrome and auto-immunity. *Brit Med J* 1967; 1:465-7.
9. Gamble CN, Wiesner KB, Sharpiro RS, Boyer WJ. The immune complex pathogenesis of glomerulonephritis and pulmonary vasculitis in Behcet's disease. *Am J Med* 1979; 66:1031-9.
10. Woodrow JC, Graham DR, Evans CC. Behcet's syndrome in HLA-identical sibilings. *Brit J Rheum* 1990; 29:225-7.
11. Bilgiç I, Uçan ES. Kalıtsal özellikler gösteren bir Behçet hastalığı olgusu. *Solunum* 1986; 9:195-9.
12. Dündar SV. Familial Behçet sendromu olguları. In: Saylan T, ed. *II. Behçet Günü 8 Mart 1984*. İstanbul: İstanbul Üniv. Yayınları, s:54-60.
13. Mason RM, Barnes CG. Behcet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969; 28:95-103.
14. Ergin S. Behçet hastalığında eklem bulguları. *Türkiye Klinikleri* 1985; 5:441-4.
15. Kansu E, Özer FL, Akalın E, Güler Y, Zileli T ve ark. Behcet's syndrome with obstruction of the venae cavae. A report of seven cases. *Quarterly J Med New Series* XLI 1972; 162:151-68.
16. Carr GR. Cellulitis and thrombophlebitis in Behcet's syndrome. *Lancet* 1957; 24:358-9.
17. Enoch BA, Castillo-Olivares JL, Khoo TCL, et al. Major vascular complications in Behcet's syndrome. *Postgrad Med J* 1968; 44:453-9.
18. Ateş M, Erdirinç E, Uçan ES, Akkoçlu A. Behçet hastalığında vena kava superior sendromu. *Ege Üniv Tıp Fak Dergisi* 1985; 24:795-803.
19. Hills EA. Behcet's syndrome with aortic aneurysms. *Brit Med J* 1967; 4:152-4.
20. Enoch BA. Gangrene in Behcet's syndrome. *Brit Med J*, 1969; 3:54.
21. Sigel N, Larson R, Calig F. Behcet's Syndrome. *Arch Intern Med* 1965; 115:203-7.
22. Bloustein PA. The colitis of Behcet's disease. *Lab Invest* 1978; 38:335.
23. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet disease (Behçet syndrome). *Semin Arth Rheum* 1979; 8:223-60
24. Wolf SM, Schotland DL, Phillips LL. Involvement of nervous system in Behcet's syndrome. *Arch Neurol* 1965; 12:315-25.
25. Kansu E, Deglin S, Cantor R, et al. The expanding spectrum of Behçet syndrome. *JAMA* 1977; 25:1855-6.
27. Rosenthal T, Weiss P, Gatni J. Renal involvement Behcet's syndrome. *Arch Intern Med* 1978; 138:1122-4.
28. Rosenthal T, Bank H, Aladjem M. Sistemik amyloidosis in Behcet's disease. *Ann Intern Med* 1975; 38:220-3.
29. Raz I, Okan E, Chajek-Shaul T. Pulmonary manifestations in Behcet's syndrome. *Chest* 1989; 95:585-9.
30. Cadman EC, Lundberg WB, Mitchell MS. Pulmonary manifestations in Behçet syndrome. *Arch Intern Med* 1976; 136:944-7.
31. Düşen N, Konice M, Gazioğlu K ve ark. Pleuro-pulmonary manifestation in Behcet's disease. *Excerpta Medica International Congress series* 1979; 467:163-7.
32. Lakhanpol S, Tanı K, Katoh K, et al. Pathologic features of Behcet's syndrome: A review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985; 16:790-5.
33. Boe J, Dalgaard JB, Scott D. Mucocutaneous ocular syndrome with intestinal involvement. A clinical and pathological study of four fatal cases. *Am J Med* 1958; 25:857-67.
34. Efthimiou J, Johnston C, Spiro SG, Turner-Warwick M. Pulmonary disease in Behcet's syndrome. *Quarterly J Med New Series* 1986; 58:259-80.
35. Aumann JLT, Van den Bosch JMM, Westermann CJJ, Wagenai SS. Syndrome of Hughes-Stovin and pulmonary Behçet. *The Lung and the Environment*. 6th Congress of the European Society of Pneumology. Amsterdam: Free University 31st August-5th September 1987 (Abst 502):199.
36. Akkaynak S. Enacar N, Çobanlı B ve ark. Behçet hastalığı ve akciğer tromboembolizmi. *Tüberküloz ve Toraks* 1973; 21:353-76.
37. Vansteenkiste JF, Peene P, Verschakelen JA, Van de Woestijne: Cyclosporin treatment in rapidly progressive pulmonary thromboembolic Behcet's disease. *Thorax* 1989; 45:295-6.
38. Davies JD. Behcet's syndrome with haemoptysis and pulmonary lesions. *J Pathol* 1973; 109:351-6.
39. Fairley C, Wilson JW, Baraclough D. Pulmonary involvement in Behcet's syndrome. *Chest* 1989; 96:1428-9.

40. Reza MH, Demanes DJ. Behcet's disease: a case with haemoptysis, pseudotumor cerebri and arteritis. *J Rheum* 1978; 5:320-6.
41. Durieux P, Blety O, Huction G, et al. Multiple Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's disease and Hughes-Stovin syndrome. *Am J Med* 1981; 71:736-41.
42. Gibson RN, Morgan SH, Krausz T, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behcet's disease. *Brit J Radiol* 1985; 58:79-82.
43. Yamada H, Masoyama Y, Maesakis S, et al. Observation of bleeding sites by fiberoptic bronchoscopy in a case of vasculo-Behcet's disease with pulmonary involvement. *Nipp Kyobu Shikk Gakk Zasshi* 1991; 29:622-6.
44. Erk M, Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet hastalığında Akciğer tutulması. *Solunum* 1988; 11:86-97.
45. Slavin RE, Groot WJ. Pathology of the lung in Behcet's disease. *Am J Surg Pathol* 1981; 5:779-88.
46. Özlü T, Bayındır Ü, Maden N, Kayık A. Behçet hastalığında pulmoner vasküler patolojiler. *Solunum* 1992; 15:493-501.
47. Morgan P, Turner-Warwick M. Pulmonary haemosiderozis and pulmonary haemorrhage. *Br J Dis Chest* 1981; 75:225-42.
48. Editorial Review. Alveolar haemorrhage. *Lancet* 1985; 1:853-4.
49. Szidon JP, Fishman AP. Approach to the pulmonary patient with respiratory signs and symptoms. In: Fishman AP, ed. *Pulmonary Disease and Disorders*. USA: Mc Graw Hill Book Company, 1988; 1:313-66.
50. Grenier P, Blety O, Cornud F, et al. Pulmonary involvement in Behcet disease. *AJR* 1981; 137:565-9.
51. Ahonen AV, Stenius-Aarniola BSM, Viljanen BC. Obstructive lung disease in Behcet's syndrome. *Scand J Respir Dis* 1978; 59:44-50.
52. Buckley CE, Gills JP, Durham NC. Cyclophosphamide therapy of Behcet's disease. *J Allergy* 1969; 43:273-83.
53. Petty TL, Scoggin CH, Good JT. Recurrent pneumonia in Behcet's syndrome. Roentgenographic documentation during 13 years. *JAMA* 1977; 23:2529-30.
54. Corren J. Acute interstitial pneumonia in a patient with Behcet's syndrome and common variable immunodeficiency. *Ann Allergy* 1990; 64:15-20.
55. Berlin C. Behcet's syndrome with involvement of the central nervous system. *Arch Dermatol* 1944; 49:227-30.
56. Özkul M, Biber Ç, Yılmaz Ü, Erdoğan Y. İki olgu nedeni ile Behçet hastalığında pulmoner arter anevrizması. *Solunum Hastalıkları* 1993; 4:103-12.
57. Kaya S, Özdülger A, Çetin G ve ark. Behçet hastalığında pulmoner tutulum. *Solunum Hastalıkları* 1991; 2:177-81.
58. Türker H, Erk M, Alver M. Behçet hastalığında akciğer tutulması. *Solunum* 1986; 9:209-16.
59. Barbas CSV, Calvarho CRR, Delmonte VC, et al. Behcet's disease. A rare case of simultaneous pulmonary and cerebral involvement. *Am J Med* 1988; 85:576-8.
60. Salamon F, Weinberger A, Nili M, et al. Massive hemoptysis complicating Behcet's syndrome: The importance of early pulmonary angiography and operation. *Ann Thorac Surg* 1988;45:566-7.
61. Strieker H, Malinverni R. Multiple large aneurysms of pulmonary arteries in Behcet's disease. *Arch Intern Med* 1989; 149:925-7.
62. Vidinel i. Akciğer Hastalıkları. Bornova-İZMİR: Ege Üniversitesi Basımevi, 1989:86.
63. Friederici HHR. Multiple Pulmonary artery aneurysms. *Arch Pathol* 1966; 81:453-7.
64. Hughes JP, Stovin PG. Segmental pulmonary artery aneurysms with peripheral venous thrombosis. *Br J Dis Chest* 1959; 53:19-27.
65. Frater RW, Beck W, Schvive V. The syndrome of pulmonary artery aneurysms, pulmonary artery thrombi and peripheral venous thrombi. *J Thoracic and Cardiovasc Surg* 1965; 49:330-8.
66. Leavitt RY, Fauci AS. Pulmonary vasculitis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:149-66.
67. Teplick JG, Haskin ME, Nedwich A. The Hughes-Stovin syndrome. *Radiology* 1974; 113:607-8.
68. Wolpert SM, Kahn PC, Farman K. The radiology of the Hughes-Stovin syndrome. *AJR* 1971; 112:383-8.
69. Higuchi M, Kitamura S, Terada I. An autopsy case of multiple intrapulmonary artery aneurysms with systemic thromboendophlebitis. The "Hughes-Stovin Syndrome". *Acta Pathol Jpn* 1969; 19:69-79.
70. Chajek T, Fainaru M. Behçet disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54:179-96.
71. Oktay A, Oto A, Dündar S, ve ark. 190 Behçet hastalığı olgusunun retrospektif olarak incelenmesi. İn: Saylan T, ed. *II.Behçet Günü 8 Mart 1984 istanbul: istanbul Üniversitesi Yayınları*, s:1-11.
72. Dündar SV, Yazıcı H. Superior vena cava sendromu ve Behçet Hastalığı. İn: Saylan T, ed. *II.Behçet Günü 8 Mart 1984 istanbul: istanbul Üniversitesi Yayınları*, s:36-42.
73. Dündar S. Behçet hastalığında vasküler sistem. *Türkiye Klinikleri* 1985; 5:435-8.
74. Balduin R, Murer L, Driço R, Glorioso S. Behçet syndrome: a rare case of pulmonary involvement. *Eur J Respir Dis* 1986;69:286-90.
75. Bartlett ST, McCharty III WJ, Palmer AS, et al. Multiple aneurysms in Behcet's disease. *Arch Surg* 1988; 123:1004.
76. Jarret PEM. idiopathic recurrent superficial thrombophlebitis: treatment with fibrinolytic enhancement. *Br Med J* 1977; 1:933-4.
77. Cunliffe WJ, Menon IS. Treatment of Behcet's syndrome with phenformin and ethyloestrenol. *Lancet* 1969; 1:1239-40.
78. Ohta G, Nishino T, Onchi K, et al. An autopsy case of Behcet's syndrome associated with pulmonary arteritis and tuberculosis. *Jpn Circ J* 1974; 38:35-45.

79. Bank H. Thrombotic pulmonary manifestations of Behcet's syndrome. *Thorax* 1969; 24:380.
80. Decroix AG. Thoracic manifestations of Behcet's syndrome. *Thorax* 1969; 24:380.
81. Gürler A. Behçet hastalığında tanı kriterleri ve klinik gözlemler. *Türkiye Klinikleri* 1985; 5:403-9.
82. Tüzün Y, Yazıcı H, Pazarlı H, et al. A usefulness of nonspecific skin hyperracutiity (the pahergy test) in Behcet's disease in Turkey. *Acta Derm Venerol* 1979; 59:77-93.
83. Dündar S, Özerkan K. Behçet sendromunda HLA antijenleri. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1980; 11:151-5.
84. Yazıcı H, Chamberlain A, Schreuder I, et al. HLA antigens in Behcet's disease: a reappraisal by a comperative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis* 1980; 39:344-8.
85. Jackson CV, Savage PJ, Quinn DL. Role of fiberoptic bronchoscopy in patients with hemoptysis and a normal chest roentgenogram. *Chest* 1985; 87:142-4.
86. Adelman M, Haponik EF, Bleeker ER, Britt ES. Cryptogenic hemoptysis: clinical features, bronchoscopic findings, and natural history in 67 patients. *Ann Intern Med* 1985; 102:829-34.
87. Poe RH, Israel RH, Marin MG, et al. Utility of fiberoptic bronchoscopy to evaluate hemoptysis in older men with nonsuspicious chest roentgenograms. *Chest* 1989; 95:1043-7.
88. Rohwedder JJ. Enticements for fruitless bronchoscopy (editorial). *Chest* 1989; 96:708-10.
89. Sen RP, Walsh TE. Bronchoscopy: enough or too much (editorial)? *Chest* 1989; 96:710-2.
90. Sokolowski JW, Burgher LW, Jones FL, et al. Gurdelines for fiberoptic bronchoscopy in adults. *Chest* 1989; 96:1055.
91. Wolf RE, Fudenberg HH, Welch TM, et al. Treatment of Behcet's syndrome with transfer factor. *JAMA* 1977; 238:869-71.
92. De Merieux P, Spiller CE, Paulus HE. Treatment of Behcet's syndrome with levamisole. *Arthritis Rheum* 1981; 24:64-70.
93. Saylan T, Saltık I. Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome. *Arch Dermatol* 1982; 118:536.
94. Özarmağan G, Övül C, Azizlerli G, Saylan T. Behçet hastalığında colchicine tedavisi ve sonuçları. İn: Saylan T, ed. II.Behçet günü 8 Mart 1984 istanbul: istanbul Üniversitesi Yayınları,s:101-3.
95. Mizushima Y, Matsumura N, Mori M, et al. Colchicine in Behcet's disease. *Lancet* 1977; 2:1037-8.
96. Marufi M, Köylüoğlu Z, Çıklaçiftçi R, Belkit A. Behçet hastalığında Colchicine tedavisi ve sonuçları. İn: Saylan T, ed. II.Behçet günü 8 Mart 1984 İstanbul: İsfıgbul Üniversitesi Yayınları, s:127-32.
97. Övül C, Azizlerli G, Özarmağan G, Saylan T. Behçet hastalığında levamizol, kolşisin ve salazopirin tedavisi ile elde edilen sonuçlar. İn: Saylan T, ed. II.Behçet Günü 8 Mart 1984 İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları, s:127-32.
98. Övül C, Azizlerli G, Özarmağan G, Saylan T. Behçet hastalığında levamizol, kolşisin ve salazopirin tedavisi ile elde edilen sonuçlar. İn: Saylan T, ed. II.Behçet Günü 8 Mart 1984 İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları, s:11-8.
98. Dündar SV, Karacadağ Ş, Paker Ş. Behçet hastalığında plazmaferezis tedavisi. İn: Saylan T ed. II.Behçet Günü 1984 istanbul: istanbul Üniversitesi Yayınları, s:104-7.
99. James GJ. Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1979; 301:431-2.
100. Dinning WJ, Perkins E. Immunosuppression in uveitis. A preliminary report of experience with chlorambucil. *Br J Ophthalmol* 1975; 59:397-403.
101. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azâthiprine in Behcet's syndrome. *N Eng J Med* 1990; 322:281-5.
102. Tulunay Ö. Behçet Hastalığının Patolojisi ve patogenezi. *Türkiye Klinikleri* 1985; 5:396-402.