

# Behçet Hastalığı

## BEHÇET'S DISEASE

Ercan ARCA\*, Ali Rıza GÜR\*\*

\* Yrd.Doç.Dr., GATA Dermatoloji AD,

\*\*Prof.Dr., GATA Dermatoloji AD, ANKARA

### Özet

Behçet hastalığı etiyojisi bilinmeyen kronik, immüno-inflamatuar multisistemik bir hastalıktır. Özellikle ülkemizde, Akdeniz ülkelerinde ve Japonya'da sık görülür. Etiyopatogeneizde genetik, çevresel, viral, bakteriyel ve immünolojik faktörlerin üzerinde durulmaktadır. Klinikte tekrarlayan orogenital ülserasyonlar ve deri lezyonları, oküler belirtiler, artrit, vaskülit ve bazı olgularda nörolojik ve büyük damar tutulumu ile karakterizedir. Tedavide kolşisin, steroid, talidomid, ve immünosüpresif ajanlar hastalığın şiddeti ve organ tutulumuna bağlı olarak kullanılmaktadır. Bu makalede, dermatoloji, romatoloji, göz hastalıkları, fizik tedavi klinikleri gibi bir çok bilim dalını ilgilendiren Behçet hastalığının etiyopatogeneizde rolü olduğu düşünülen etkenleri, değişik klinik belirtileri ve tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Behçet hastalığı, etiyojisi, Klinik belirtiler, Tedavi

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:261-268

### Summary

Behçet's disease is a chronic, immuno-inflammatory, and multisystemic condition. It is mainly observed in Turkey, other Mediterranean areas, and Japan. Viral, bacterial, genetic, immunologic, and environmental factors have been implicated in the pathogenesis of the disease. It is clinically characterized by recurrent oral and genital ulceration and skin eruptions, inflammatory ocular involvement, and in some cases, by arthritis, vasculitis, inflammatory bowel disease, and neurological manifestations. Treatment is challenging, must be tailored to the pattern of organ involvement, and the severity of disease for each patient, and colchicines, steroids, thalidomide, and immunosuppressive drugs can be used. In this article, a list of currently suspected etiological factors, the different clinical features of the disease are discussed and the treatment modalities are summarized.

**Key Words:** Behçet's disease, Etiology, clinical manifestations, Therapy

T Klin J Med Sci 2003, 23:261-268

Behçet hastalığı (BH), nedeni bilinmeyen, kompleks bir multisistem hastalığıdır. İlk olarak 1937 yılında bir dermatolog olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayan oral aft, genital ülserasyon ve hipopyonlu iridosiklit ile karakterize, viral olması muhtemel bir trisemptom kompleks olarak tanımlanmıştır (1,2). Günümüzde bu sendromun, çok sayıda klinik belirtilerin daha bulunduğu, derinin yanı sıra venler, arterler, gastrointestinal sistem, pulmoner sistem, kardiyovasküler sistem, romatolojik, renal ve merkezi sinir sistemi bulgularının da rastlanabildiği kronik, immünoinflamatuvar, vaskülitik bir multisistemik hastalık olduğu anlaşılmıştır (3,4).

### İnsidans ve Epidemiyoloji

BH'nin prevalansı Japonya, Güney Asya, Orta Doğu ve Güney Avrupa (Akdeniz bölgesi) bölgelerinde yüksektir. Kuzey Avrupa ve Amerika'da sık değildir (5).

Ülkemizde erişkin kişilerde yapılan iki bölge çalışmasında prevalans oranları 80/100000 ve 370/100000 olarak bulunmuştur (6). Bu oran Japonya'da 7-8.5/100000, Amerika'da 0.3/100000 ve İngiltere'de 0.6/100000 olarak bildirilmiştir (1,5,7).

Hastalık en sık 20-40 yaşları arasında gözlenir. Çocukluk çağında ve 50 yaş üzerinde görülmesi nadirdir. Erkek/kadın oranı 3/2 oranındadır (3,7). Ancak geniş serilerde bu oran 1/1 olarak bildirilmektedir (8,9).

### Etiyoloji ve Patogenez

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen BH'nin etiyopatogeneizinde genetik yatkınlık, mikrobiyal etkenler, çevresel faktörler ve immün regülasyonda bozukluk üzerinde durulmaktadır (10,11). Ancak üzerinde en çok durulan hipotez hastalığın viral, bakteriyel ya da diğer bir antijen ile tetiklenen ve genetik olarak predispozisyon

gösteren kişilerde ortaya çıkan bir multisistemik hastalık olduğudur (12-14).

Bazı ailelerde ve bazı bölgelerde özellikle HLA-B51 olmak üzere HLA-B5 ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (3,15-18). Özel bir coğrafik dağılım göstermesi, ailevi olguların varlığı, Uzak Doğu ve doğu Akdeniz ülkelerinde insidansının yükseldiği ve HLA-B5 birlikteliğinin BH'nin etiolojisinde çevre ve genetik faktörlerin önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada 2147 Behçet hastası arasında %7.3 oranında ailevi olgu saptanmıştır (12).

BH'da viral etioloji ilk olarak Hulusi Behçet tarafından ileri sürülmüş, ancak daha sonraki çalışmalarda belli bir virüs izole edilememiştir (19). 1980 yılında Behçet hastalarında HSV proliferasyonuna karşı bir interferans olduğu gözlenmiştir. Daha sonraki yıllardaki çalışmalarda PCR ile HSV-1 DNA fragmenti tespit edilmiştir. Bugün için BH'da HSV'nin rolü, virüsün direkt etkisinden daha çok T-hücre immün regülasyonuna olan etkisiyle açıklanmaktadır (4,7,20). Vaskülitik hastalıklarda hepatit A, B, ve C virüslerinin etiolojide rolleri olduğu bilinmesine rağmen Behçet hastalığında gösterilememiştir (21).

BH'da etiolojide streptokokların rolü üzerinde de araştırmalar yapılmaktadır. BH'luların lenfositlerinin streptokokal antijenlerle inokülasyonu ile interferon gamma, IL-1, IL-6, IL-8 gibi PMNL aktive edici faktörlerin salgılandığı gösterilmiştir. Streptokokus sanguis ve S.salivariusda etiolojide suçlanmıştır. Farklı tip streptokokların hepsinde bulunan ortak bir antijenik determinantın hastalıktan sorumlu olabilecekleri ileri sürülmüştür, ancak böyle bir ortak determinant son yıllarda gösterilebilmiştir (4,22,23). Bazı hastalarda streptokokal antijenlerin intradermal enjeksiyonu ile hastalığın aktive olduğu ve bir deri reaksiyonunun gözleendiği bildirilmiştir (4). Calgüneri ve ark. yaptıkları bir çalışmada benzatin penisilin ve kolşisin tedavi kombinasyonunun hastalığın mukokutanöz belirtilerini kontrol etmede oldukça iyi geldiğini belirtmişlerdir (24).

BH'nin patogenezinde suçlanan HSV ve çeşitli streptokoklar gibi farklı mikroorganizmalar arasındaki ortak antijenik paydayı ısı şoku proteinlerinin oluşturabileceği ve insan ile ısı şoku proteinlerinin çapraz reaksiyonunun patogenezinde sorumlu olabileceği iddia edilmektedir (25).

Behçet hastalığında temel patolojinin sistemik bir vaskülit olduğu düşünülmektedir. Endotel hücrelerinin IL-1, TNF ve liposakkaritler ile uyarılması sonucu meydana gelen nötrofil adhezyonu, Behçetli hastalarda sağlıklı bireylere göre daha fazladır. Aynı şekilde IL-8 ve diğer sitokinlerin de nötrofil aktivasyonundan sorumlu olduğu dikkat çekilmiştir. Dermal endotelial ve infiltrate

hücrelerdeki nitrik oksit (NO) sentetaz ekspresyonu çok büyük miktarlarda NO üretimine neden olmaktadır. Behçet hastalığında da NO düzeylerinin yüksek olduğunu saptayan çalışmalar vardır (26,27). Endoteli etkileyen faktörlerin en önemlileri perivasküler yerleşimli mononükleer hücrelerden salınan sitokinler ve nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleridir. BH'da nötrofillerin endotel hücre yüzeyine daha fazla tutunduğu bildirilmektedir. E-selektin endotel hasarının bir göstergesidir. BH'da E-selektinin yüksek olduğu gösterilmiştir (28).

Behçet hastalığında çeşitli immünolojik bozukluklar bildirilmiştir. Bunlar serumda dolaşan immünkomplekslerin varlığı, akut faz proteinleri ve C9'un serum düzeylerinin yüksekliği, oral mukozaya karşı otoantikorların varlığı, kemotaksisin azalması, periferik lenfositlerin alt gruplarında dengesizliğin olması, periferik 'naturel killer' hücre aktivasyonunun eksikliği ve B-hücre stimülasyonunun fazlalığıdır (29). BH'da beta-2 mikroglobulin seviyeleri de artmıştır (28).

Ayrıca BH'da anti-sitoplazmik antikorlar (ANCA) da araştırılmış, ancak ANCA'ların BH etiopatogenezinde rol oynamadığı bildirilmiştir (30). Aynı şekilde antikardiyolipin antikorları üzerinde de durulmuş, ancak bunlarda da bir ilişki belirlenmemiştir (31).

Aktif BH'da monositlerden spontan TNF $\alpha$ , IL1, IL-6 ve IL-8 sekresyonunun sağlıklı kontrollerden ve Ailevi Akdeniz Ateşi olan hastalardan anlamlı olarak artmış olduğu görülmüştür. Hastaların % 64'ünde plazma IL-10 düzeyleri artmış bulunmuştur (4,22,32). BH'da incelenen sitokinler, patogenezinde ağırlıklı olarak Th1 lenfositlerin rol oynadığını göstermektedir. Aktif dönemdeki BH'larında spontan olarak salgılanan B hücrelerinin sayısı artmaktadır. Serumda IgA konsantrasyonu artmakla beraber, tükürükte IgA azalmış bulunmuştur (22). Serumda 65-kilodalton ısı şoku proteinlerine veya streptokoklara karşı IgA sınıfı antikorlar bulunabilir (7). Behçet hastalarında Mycobacterium tuberculosis 65 kilo-dalton ısı şoku proteini 111-125, 154-172 ve 311-326 peptidlere karşı IgA ve Ig G sınıfı antikorların seviyeleri kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (22).

Behçet hastalarında nötrofil kemotaksisi artmıştır. Aktif BH'da nötrofillerin spontan olarak artmış oranda süperoksit ürettiği görülmüştür. BH'larda kontrollerden daha fazla süperoksit üretimine neden olmaktadır (10). Nötrofil ve makrofajlardan üretilen süperoksitlerinde TBARS (tiyobarbitürik asit reaktif substans) düzeylerinde artma ve SOD (süperoksit dismutaz) ile GSH-Px (glutatyon peroksidaz) gibi antioksidan enzim seviyelerinde azalma olduğu bildirilmektedir (33-39).

Sonuç olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde, çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle, bazı enfeksiyöz ajanların tetiklediği, hücrel ve humoral immünitede meydana

gelen bozukluklar ve bunun sonucunda efektör mekanizmalarla gelişen immünolojik inflamasyon BH'nin patogenezinden sorumlu gözükmektedir.

### Klinik Bulgular

#### A-Mukokutanöz lezyonlar

1-Oral aftlar: En önemli bulgusudur. Hemen hemen her hastada bulunur. Aftlar sıklıkla hastalığın ilk belirtisi olmaktadır (1,3). BH, olguların %99'da oral mukozada nükslerle seyreden aftöz ülserlerle başlar (40). Balabanova ve ark. yaptıkları bir çalışmada 108 BH'lı olgunun 107'sinde oral ülserasyon gözlemlenmiştir (41). Aftlar genellikle ayda bir veya birkaç kez tekrar edebilir. Sıklıkla yanak mukozası, dil, diş eti, ve yumuşak damakta görülür. Minör, majör ve herpetiform olarak üç tip oral aft gözlenir. Minör ülserler, en sık görülen aft lezyonu olup, 2-4 mm yuvarlak veya oval, üzeri gri-sarı renkli psödömembran ile örtülü, etrafı eritemli, ödemli yüzeysel ülserlerdir. Aftöz ülserlerin %80'ini oluştururlar (42-44). Minör aftlar 1-2 gün içinde gelişir ve iz bırakmadan 10-15 günde iyileşirler (40,44). En çok dudak, yumuşak damak ve farenkste yerleşen majör ülserler çapları 10 mm'den büyük olup, etrafı eritemli, ortasında gri yeşilimsi nekroz bulunan lezyonlardır. Daha derin ve ağrılıdır. Skatris bırakarak iyileşirler. Tüm aftların %10'unu oluştururlar. Herpetiform olanlar, klinik görünümü nedeniyle bu isimle tanımlanmış olup, sayıları 100'e ulaşan, çapları genellikle 2-3 mm olan gruplar halinde ufak ülserler şeklindedir. BH'da en nadir görülen aftöz ülserlerdir (40).

Aftöz ülserlerde, oral mukozaya yapılan travmalar, emosyonel stres, hormonal değişiklikler, viral enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları, bakteriyel enfeksiyonlar gibi etkenler nükslere neden olmaktadır. BH genellikle oral ülserlerle başlamaktadır, ancak bu her oral ülserli olguda BH gelişeceği anlamı taşımamalıdır. Gürler ve ark. yaptıkları bir çalışmada 912 rezidivan aftöz stomatitli olguların ancak 23'ünde (%2.52) BH gelişmiştir (45).

2-Genital ülserler: BH'da genital ülserler, kaşıntı ile başlar, zamanla eritem, ödem, takiben önce papül veya papülo-püstüller lezyonlar oluşur, kısa zamanda kenarları keskin, normal deriden kabarıp, ortası sarı renkli membran ile örtülü, zımba ile delinmiş gibi görünüm veren, son derece ağrılı, ülsere lezyonlar şeklindedirler. Ortası çökük, kenarı hafif kabarıp ve keskin, depigmente lezyonlar şeklinde skatris bırakarak iyileşirler (40). Erkeklerde prepisyum ve skrotumda, kadınlarda vulva, vajina ve serviks uteri üzerinde bulunurlar (7,43). Oral aftlara benzer, ancak daha derin ve skatris bırakırlar (4).

BH'da genital bölge dışı ekstragenital ülserler de izlenmektedir. İnguinal sulkuslar, anal bölge çevresi, rektum, aksiller bölge, kadınlarda meme altında gelişir.

Genital bölge dışında gelişen ülserlerin çapları daha küçük ve daha erken sikatris bırakarak iyileşirler (40,46,47).

3-Eritema nodozum benzeri lezyonlar: Genellikle alt ekstremitelerde oluşur. Subkutan indürasyon ve hassasiyet ile birlikte, deriden kabarıp, 1-5 cm çapları arasında değişen, normal deri renginde veya açık kırmızı renkte, ağrılı, eritem alanları şeklindedir. İyileşince pigmentasyon bırakırlar (46).

4-Akneiform erüpsiyonlar: İki tip papülopüstüller lezyon görülmektedir. Birinci tip, yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapuler bölgelerde görülen, akne lezyonlarına benzeyen 0.5-1 cm çapında üzerinde püstül olmayan papüller şeklindedir. İkinci tip lezyonlar genellikle ekstremitelerde yerleşen papüllerdir ve 2-4 gün içinde üzerinde küçük steril püstüller oluşur. Papüller iyileşirken hafif bir pigmentasyon bırakırlar. Olguların %60-85'inde gözlenir (4,7,46).

5-Paterji testi (Derinin nonspesifik hipersensitivitesi): Kan almak için iğne batırma gibi minör travmanın indüklediği bir inflamatuvar reaksiyondur. Behçet hastalarının önkol derisine steril bir iğne batırılarak aranır. 24-48 saat sonra steril bir püstülün gelişmesi şeklinde gözlenir. Histopatolojik olarak polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu gözlenir. Olguların yaklaşık %40'ında özellikle aktivasyon döneminde gözlenir (4,7,46,48).

Paterji, BH için oldukça spesifiktir, bundan dolayı tanı kriterleri arasında sayılmaktadır. Ancak pozitif paterji testi, normal bireylerde de, nadiren spondiloartropatilerde ve interferon alfa ile tedavi edilen kronik myelositer lösemili olgularda da görülebilir. Ayrıca Türk ve Orta Doğu'lu olguların %60'ndan fazlasında ve Japon olguların %44'ünde paterji pozitifliği gözlenirken, İngiltere ve Amerika'da yaşayan olgularda da oranlar kadar sık görülmemektedir. Bu nedenle paterji pozitifliğinin tanı değerini düşürmektedir (44,49).

B-Göz belirtileri: En önemli organ tutulumlarından biri olan ve körlüğe kadar götürebilen göz belirtileri değişik popülasyonlar arasında %40-70 arasında görülmektedir. Genellikle BH'nin başlangıcından sonraki 2-3 yıl içinde ortaya çıkar ve olguların yaklaşık %20'nde ilk belirti olarak ortaya çıkabilir (44,50). En sık gözlenen belirtiler, hipopiyon, posterior üveit, vitröz birikimleri, koryoidit ve retinitistir. Görme kaybı en ciddi problemdir. BH'lı olgular mutlaka bir oftalmolojist tarafından muayene edilmeli ve floresein anjiyografi, renkli Doppler görüntüleme ve fundoskopik muayenelerle de retinal belirtiler araştırılmalıdır (4,50).

C-Eklem belirtileri: Eroziv olmayan, deformite oluşturmayan artrit BH olguların yaklaşık %50'inde görülebilir. Diz, dirsek, el ve ayak bilekleri gibi periferik eklemleri tutan, atak sırasında daha çok gözlenen geçici artrit veya artralji şeklindedir. BH'nda eklem tutulması

artrit ve artralji yanında sakroileit ya da ankilozan spodilit olarak da ortaya çıkabilir (4,7,44,51).

**D-Damar belirtileri:** BH'da esas lezyon vaskülit olduğundan hem arter hem de ven olarak her boyuttaki damar tutulumu, olguların %9-25'inde görülebilir (52). Venler daha sık tutulur. Tromboflebit genelde hastaların %20-40'ında ve erkeklerde görülür. En sık bacakların yüzeysel veya derin ven tromboflebiti olarak karşımıza çıkar. Vena kava superior ve inferior gibi büyük ven tutulumları da gözlenebilir, vena hepatikaların tıkanmasına bağlı Budd-Chiari sendromu da gelişebilir. (53).

Hastalık arterleri de tutabilmektedir, venöz tutulumu göre daha seyrek olmakla birlikte daha ciddi sonuçlar doğurur. En sık aorta, daha sonra sırası ile pulmoner arterler, femoral, popliteal, subklavia ve karotis arterleri tutulur. Erkeklerde daha sık ve daha şiddetli görülür. Yüksek mortalite riski taşıması nedeni ile pulmoner arter tutulumu önemlidir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Behçet Merkezi'de geriye dönük bir araştırmada 2179 olgudan 24'ünde (%1.1) pulmoner arter tutulumu saptanmıştır (54,55). Kardiyovasküler tutulum kötü prognoza sahiptir. Koroner arter vaskülit, enfarktüse yol açabilir ve genellikle cerrahi tedavi gerektirebilir (4,7).

**E-Nörolojik belirtiler:** BH olgularının yaklaşık %1-5'inde merkezi sinir sistemi tutulumu gözlenir. Hemipleji, kranial sinir felçleri, vaskülitte bağlı periferik sinir tutulumu ve meningoensefalit en sık gözlenen nörolojik bulgulardır (4,56-58).

**F-Gastrointestinal belirtiler:** BH'da gastrointestinal sistem tutulumu dudaklardan anüse dek tüm bölgelerde görülebilir. Gastrointestinal tutulum en sık ileoçekal bölge ve kolonda gözlenir. Tutulum sıklığı değişik ülkelerde farklı oranlardadır. Türkiye (%2.8-5), Hindistan (%5.2) ve İsrail (%0)'de düşük sıklık; Fransa (%14), İngiltere (%14), Kuveyt (%21) ve Amerika (%30)'da orta sıklık; İskoçya (%50) ve Japonya (%50-60)'da yüksek sıklıkta görülmektedir. Klinikte ösfagus ülseri, mide, duodenum, ileum ve jejunumda ülserlerle karakterizedir. Kolonda da hemorajik ülserasyonlar olabilir (59,60).

**G-Diğer belirtiler:** Seyrek olarak böbrek tutulumu, üretrit, epididimit, orşit, sistit ve sekonder amiloidozis gözlenebilir (59). Bazı BH'lı olgularda audio-vestibüler bozuklukların sık gözlemlendiği bildirilmiştir. Bilateral, simetrik, sensörinöral tip işitme kaybı ve tek taraflı periferik vestibüler bozukluk en sık rastlanan bulgulardır (44,61). Kardiyak tutulum BH'da sık değildir, ancak perikardit, kapak tutulumu, koroner tromboz, sağ ventriküler tromboz ve endomyokardiyal fibröz bildirilmiştir (44). Morelli ve ark. yaptıkları bir çalışmada BH olguların %50'sinde mitral kapak prolapsusu, %30'unda proksimal aorta dilatasyonu saptamışlardır (62). Pulmoner tutulum da sık değildir. Pulmoner arter

tutuluma bağlı plörezi, emboli, ve fibrozis görülebilir. Psikiyatrik değişiklikler ve depresyon özellikle aktif dönemlerde en azından olguların %50'sinde gözlenebilir. Sweet-benzeri, piyoderma-benzeri, eritema multiforme-benzeri lezyonlar, purpura, subungual enfarktüsler, hemorajik büller BH'da görülen diğer deri belirtileridir (4). Juvenil BH sık değildir ve olguların ancak %3-7'sini kapsar. Az sayıda neonatal BH olguları bildirilmiştir. Gebelik hastalığın aktivitesini belirgin bir şekilde değiştirmemektedir. BH olan gebe kadınlarda düşük veya gebelik komplikasyonları insidansında bir artma bildirilmemiştir (44).

### Laboratuvar

BH'na özgü bir laboratuvar bulgusu için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Etiyolojide bahsedilen çalışmalardan halen hastalığa özgü bir bulgu saptanamamıştır (4). Hastalığın aktif döneminde, eritrosit sedimentasyon artışı, C-reaktif protein seviyesinde yükselme, C3, C4, C9 ve faktör B gibi plazma komleman komponentlerinde yükselme olabilir (7,44,63). Paterji testi, bölgesel farklılıklar göstermesine rağmen tanıda yardımcı olan bir kriterdir (7).

### Histopatoloji

BH'da bir çok organ tutulumu bulunmaktadır. Ancak tüm organ sistemlerinde ortak histopatolojik bulgu bir lenfositik perivaskülitir. Gözlenen esas histopatolojik bulgular; lenfomononükleer hücrelerden oluşan perivasküler infiltrasyon; küçük damarlarda parsiyel obliterasyona yol açan endotel hücre proliferasyonu; ve fibrinoid dejenerasyondur (7,64).

### Tanı ve Ayırıcı Tanı

BH'nın tanısı, sık görülen bulgulardan birkaçının birlikte olduğu olgularda klinik olarak kolay konabilir. Günümüze kadar çeşitli çalışma grupları tarafından değişik klinik tanı kriterleri bildirilmiştir (65,66). Genelde daha çok epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak üzere tanıdan çok sınıflandırma amaçlı 'Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanımladığı tanı kriterleri kullanılmaktadır (67). Bu kriterler Tablo 1'de gösterilmiştir.

BH'daki klinik belirtilerin gösterilmesi için ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene önemlidir. Rekürren oral ve genital ülserasyonlar, sarkoidoz, Reiter sendromu, Stevens-Johnson sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı, multiple skleroz, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (44,68).

**Tablo 1.** Behçet hastalığında Uluslar arası Çalışma Grubu Kriterleri\*

Oral ülserasyon	Bir yıllık periyod içerisinde hekim ya da hasta tarafından gözlenen en az üç kere atak geçirmiş olma
Genital ülserasyon	Aşağıdaki bulgulardan en az iki tanesi
Göz lezyonları	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen aftöz ülser veya skatris
Deri lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya biomikroskopik muayenede vitreusta hücre; veya hekimin saptadığı retinal vaskülit
Pozitif paterji testi	Hekim ya da hastanın tanımladığı eritema nodozum, hekimin saptadığı psödofollikülit veya püstüler lezyonlar; veya steroid tedavisinde olmayan erişkin hastalarda akneiform nodüller
	24-48 saatte hekimin gözlediği

\*Bulgular diğer klinik hastalıklarla açıklanmadığında uygulanır.

### Tedavi

Hastalığın etiyojisinin bilinmemesi, patogenez üzerinde yapılan çalışmaların kesin sonuç vermemesi, otoimmünite ile ilgili olup olmadığının henüz kesinlik kazanmaması nedeni ile BH'nın spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır (1,69). Tedavide sadece mukokutanöz belirtileri olan hastalar ve beraberinde göz veya nörolojik gibi sistemik bulguları olan hastalar için olmak üzere iki farklı tedavi rejimi uygulanmaktadır.

Mukokutanöz belirtileri olan olgularda, oral aft için günde 2-3 kez topikal antiseptik ve antiinflamatuvar ağız gargaraları (klorheksidin %1-2); topikal kortikosteroid (triamsinolon asetonid pomad); topikal anestetikler (lidokain %2-5) veya tetrasiklinli ağız gargaraları kullanılabilir (4,50,70). Son zamanlarda topikal sukralfat süspansiyonu ile oral ve genital ülserasyonda iyi sonuçlar bildirilmiştir (71).

Daha şiddetli mukokutanöz belirtileri olan olgular ile beraberinde sistemik bulguları olan olgularda ise çok çeşitli sistemik ilaçlar kullanılmaktadır. BH'da kullanılan ilaçlar:

1-Kortikosteroidler: BH'nda özellikle oftalmik, nörolojik, vasküler, gastrointestinal ve mukokutanöz tutulum olgularında yaygın olarak kullanılmıştır. Şiddetli mukokutanöz tutulumlu olgularda günde 1mg/kg prednizolon oral yoldan kullanılabilir (48).

Oküler tutulumlu olgulara, erken dönemde topikal ve sistemik steroidler veya perioküler steroid enjeksiyonları kullanılabilir. Son yıllarda çalışmalar steroidlerin akut atakta etki gösterdikleri, ancak uzun dönemde progresyon üzerinde etkilemediğini ileri sürmektedirler (69).

Kortikosteroidlerin kullanıldığı bir diğer alan da MSS tutulumudur. Piramidosebellar sendrom tedavisinde ve intrakranial basıncın artması halinde iyi yanıt alınabilmektedir. Vasküler tutulumun erken dönemlerinde, özellikle büyük damar oklüzyonlarında, anevrizma tedavisinde sistemik steroidler etkili olabilmektedir. Yine eklem tutulumlu BH'da intraartiküler steroid enjeksiyonu kullanılabilir (69).

2-Kolşisin: Kemotaksis, fagositoz, lizozomal degranülasyon ve buna bağlı enzimatik basamakları baskılayarak inflamatuvar siklusu inhibe eder. BH tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Özellikle oral aft, genital ülserasyon ve eritema nodozum gibi mukokutanöz belirtilerin tedavisinde etkilidir. Göz belirtileri üzerine de etkili olduğu bildirilmektedir. Çocukluk çağı BH'da güvenilir tedavi ajanıdır. Tedaviye günde 0.5mgx3 dozunda başlayıp, klinik duruma göre doz azaltılarak uzun bir süre kullanılabilir (69).

3-Azatioprin: Özellikle retinal vaskülitte, prednizolon ile kombine olarak 1-2 mg/kg dozunda etkilidir. Akut arterit ve anevrizma tedavisinde steroidle kombine olarak azatioprin tedavisi ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Mukokutanöz BH'da kolşisinle yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, erken dönemde bir üstünlük sağlamazken, uzun dönemde aftların gelişimi, genital ülser ve göz atakları azatioprin kullanan olgularda anlamlı olarak gerilemiş olarak bulunmuştur (72).

4-Siklosporin-A: BH tedavisinde 1985 yılından bu yana kullanılmaktadır. 5-7mg/kg dozunda kullanıldığında oküler tutulumun yanı sıra mukokutanöz bulgular ve artiküler tutulumun üzerinde de etkili bulunmuştur (73-75).

5-Klorambusil: 1970'li yıllardan beri özellikle arka üveit, retinal vaskülit ve akut MSS tutulumu tedavilerinde kullanılmaktadır. Genel olarak 6-8 mg/gün dozunda kullanılır. Ortalama remisyon süresi 6 aydır ve tedaviye 2 yıl kadar devam edilmesi önerilir. Ancak özellikle kemik iliği depresyonu, sterilite ve sekonder maligniteler başta olmak üzere çok ciddi yan etkileri vardır (69). Bu nedenle son zamanlarda kullanılmamaktadır.

6-Siklofosamid: Özellikle şiddetli göz ve MSS tutulumunda kullanılmaktadır. MSS vaskülitinde en etkili ilacın siklofosamid olduğu görüşü yaygındır. Ciddi yan etkileri göz önüne alınmalıdır (69).

7-Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: Özellikle eklem tutulumu ile seyreden BH'nın akut atakları sırasında etkili olabilmektedir (48).

8-İnterferon-alfa: Son yıllarda BH'da antiviral ve immünomodulator özelliklerinden dolayı kullanılmaya

başlanmıştır. Özellikle deri ve mukoza lezyonları, eklem ve göz bulguları tedavisinde iyi yanıt alındığı bildirilmektedir (76).

9-Talidomid: Özellikle oral ve genital ülserli olgularda etkili olduğu bilinmektedir. Ancak teratojenik olması kullanımını kısıtlamıştır (77).

10-Diğer tedaviler: Dapson, salazopirin, penisilin, metotreksat (78) ve antibiyotikler kullanılmaktadır (69).

11-Antikoagülan ve fibrinolitik tedavi: Derin ven trombozlu olgularda steroidlerle birlikte kullanılabilir, fakat hemoptizi riski nedeniyle pulmoner damar tutulumlu olgularda dikkatli uygulanmalıdır (48).

12-Kombine tedaviler: BH'nın seyri esnasında kombine tedavilerin yeri önemlidir. Bu tip tedaviler çoğunlukla kortikosteroid ve immünsüpresif, kortikosteroid ve siklosporin kombinasyonu şeklinde olabileceği gibi kortikosteroid ve antikoagülan kombinasyonu şeklinde uygulanabilmektedir. Kombine tedaviler en çok sırası ile MSS tutulumu, oküler tutulum, vasküler tutulum, eklem tutulumu ve daha az olarak da mukokutanöz tutulumda uygulanmaktadır (69).

13-Cerrahi tedavi: BH'da cerrahi girişim en çok vasküler tutulumda, sonra gastrointestinal tutulumda, daha az olarak da göz tutulumu sonucu katarakt gelişen olgularda yapılmaktadır (69).

### Seyir ve Prognoz

BH nöksler ve remisyonlarla seyreden bir tablodur. Gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyreder, ancak yaş ilerledikçe remisyonlar uzar, nöksün şiddeti de azalır. BH'nın morbiditesini etkileyen faktörler arasında ırk, bölgesellik, coğrafi ve genetik özellikler üzerinde durulmuştur.

Mukokutanöz tutulumunda prognoz genelde iyidir. Ancak seyrek de olsa pulmoner arter anevrizması rüptürü, ve bazen de amiloidoz sonucu ölüm gözlenebilmektedir. Eskiden beri prognozu etkileyen faktörlerin göz ve MSS'in tutulumları olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda bunlara ek olarak derin ven trombozu, arter, kalp, akciğer, GIS tutulumu ve amiloidozun da prognozu kötüleştirdiğini gösteren çeşitli çalışmalar vardır (65).

BH'da tedavinin, hastalığın gidişini olumlu olarak etkilediğini gösteren çeşitli çalışmalar vardır (65).

### KAYNAKLAR

1. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H. Behçet sendromu. In Tüzün Y, Kotogyan A, Aydemir EH, Baransü O, eds. Dermatoloji, 2.baskı, İstanbul: Nobel tıp kitabevleri. 1994: 393-9.
2. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi, 1997; 2(2): 62-5.
3. Jorizzo JL. Behçet's disease. In Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill company. 1999:2161-5.
4. Önder M, Güler MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2001; 15: 126-36.
5. Yurdakul S. Behçet sendromunun epidemiyolojisi. Aktüel Tıp Dergisi, 1997; 2(2): 66-7.
6. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat C, Özyazgan Y, et al. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. Int J Dermatol, 1996; 35: 618-20.
7. Önder M, Güler MA. Behçet's disease: An enigmatic vasculitis. Clinics in Dermatology, 1999; 17: 571-6.
8. Güler A, İdil A, Boyvat A, Çalışkan D. AÜTF İbni Sina hastanesi Behçet merkezine 1976-1997 yılları arasında başvuran 2175 olgunun cinsine göre ilk semptom başlama yaşının değerlendirilmesi. T Klin Dermatoloji, 2000; 10: 83-6.
9. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. Ann Intern Med, 1999; 150: 488-98.
10. Güler A, Boyvat A. Behçet hastalığının immünopatogenezi. II. Ege Dermatoinmunoloji Sempozyumu Kitabı. Eds. Erboz S, Alper S, Özdemir F, Ünal İ, Öztürk G. 6-7 Kasım 1997, İzmir. Sayfa: 29-44.
11. Hegab S, Al-Mutawa S. Immunopathogenesis of Behçet's disease. Clin Immunol, 2000; 96: 174-86.
12. Türsen Ü, Güler A. Behçet hastalığı ve genetik. T Klin Dermatoloji, 2000; 10: 37-43.
13. Fresko İ. Behçet hastalığı ve genetik. Aktüel Tıp Dergisi, 1997; 2(2): 68-9.
14. Alpsoy E, Yılmaz E, Savaş A, Coşkun M, Yeğin O. Behçet hastalarında HLA antijenleri ve linkage disequilibrium. I. Çukurova Dermatoloji Günleri'nde. Ed. Memişoğlu HR, Acar MA, Aksungur VL, Özpoyraz M, Denli YG, Uzun S, Karakaş M. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1998: 179-85.
15. Lehner T. Immunopathogenesis of Behçet's disease. Ann Intern Med, 1999; 150: 483-7.
16. Kötter I, Günaydın I, Stübiger N, Yazıcı H, et al. Comparative analysis of the association of HLA-B\*51 suballeles with Behçet's disease in patients of German and Turkish origin. Tissue Antigens, 2001; 58: 166-70.
17. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, et al. HLA-B\*51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B\*5101 with Japanese patients with Behçet's disease. Tissue Antigens, 2001; 58: 181-4.
18. Paul M, Klein T, Krause I, Molad Y, Narnsky R, Weinberger A. Allelic distribution of HLA-B\*5 in HLA-B5 positive Israeli patients with Behçet's disease. Tissue Antigens, 2001; 58: 185-6.
19. Pişkin G, Güler A. Behçet hastalığında viral etiyoloji. T Klin Dermatol, 1997; 7: 60-4.
20. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A. Natural killer cell activity, interferon gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet's disease. Clin Exp Immunol, 1990; 79: 28-30.
21. İlater N, Şenol E, Güler MA, Öztaş M. Behçet's disease and HCV infection. Int J Dermatol, 2000; 39: 396-7.
22. Gül A. Behçet hastalığının immünolojisi. Aktüel Tıp Dergisi, 1997; 2(2): 76-9.
23. Behçet's disease research committee of Japan. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens in Behçet's disease- a multicenter study. J Rheumatol, 1989; 16: 506-11.
24. Calgüneri M, Ertenli S, Kiraz S et al. Effect of prophylactic

- benzathine penicilline on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology*, 1996; 192: 125-8.
25. Direskeneli H. Stres proteinleri ve Behçet hastalığı. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 72-5.
26. Akoğlu T. Behçet hastalığı patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 80-6.
27. Şahan F, Özdemir Ş, Karakuzu A, Aktaş A, Kızıltunç A. Behçet hastalığında serum nitrik oksit seviyeleri. *T Klin Dermatoloji*, 2001; 11: 77-80.
28. Karakuzu A, Kot S, Atasoy M, Umudum Z, Şahan F. Behçet hastalığında E-selektin ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri. *TÜRKDERM*, 2001; 35: 187-190.
29. Bahadır S, Apaydın R, Çimşit G, et al. The evaluation of T-lymphocytes and subsets, B-lymphocytes, and natural killer cells in Behçet's disease. *T Clin J Dermatol*, 2000; 10: 7-12.
30. Şentürk N, Durupınar B, Yeniğün A, Turanlı AY. Behçet hastalığında antinötrofil sitoplazmik antikorlar. *TÜRKDERM*, 2001; 35: 37-9.
31. Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoğlu T. Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease: a reassessment. *Rheumatol*, 2001; 40: 192-5.
32. Şahin (Özgün) Ş, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazıcı H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol*, 1996; 35: 424-9.
33. Freitas JP, Filipe P, Yousefi A, Emerit I, Guerra Rodrigo F. Oxidative stress in Adamantiades-Behçet's disease. *Dermatology*, 1998; 197:343-8.
34. Niwa Y, Miyake S, Sakane T, Shingu M, Yokoyama M. Auto-oxidative damage in Behçet's disease –endothelial cell damage following the elevated oxygen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp. Immunol*, 1982; 49:247-55.
35. Köse K, Doğan P, Aşçıoğlu M, Erkilic K, Aşçıoğlu Ö. Oxidative stress and antioxidant defences in plasma of patients with Behçet's disease. *Tohoku J Exp. Med*, 1995; 176:239-48.
36. Akar A, Arca E, Serdar MA, Akay C, Aydın A, Taştan HB, Gür AR. Correlation between the erythrocyte antioxidant activity, lipid peroxidation, and disease activity in patients with Behçet's disease. *JEADV*, 2002; (Baskıda).
37. Örem A, Efe H, Değer O, Çimşit G, Uydu HA, Vazınor B. Relationship between lipid peroxidation and disease activity in patients with Behçet's disease. *J Dermatol Sci*, 1997; 16:11-6.
38. Doğan P, Tanrikulu G, Soyuer Ü, Köse K. Oxidative enzymes of polymorphonuclear leucocytes and plasma fibrinogen, ceruloplasmin and copper levels in Behçet's disease. *Clin Biochem*, 1994; 27:413-8.
39. Tüzün A, Aydın A, Turan M. Erythrocyte antioxidant activity and trace element levels in Behçet's Disease. *Biological Trace Element Research*, 1998; 64:169-74.
40. Gürler A. Oral ve genital aftlar. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 87-8.
41. Balabanova M, Calamia KT, Perniciaro C, O'Duffy JD. A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States. *J Am Acad Dermatol*, 1999; 41: 540-5.
42. Odom RB, James WD, Berger TG. Behçet's syndrome (oculo-oral-genital syndrome). *Andrews' diseases of the skin'de. 9ncu baskı. WB Saunders Co. Philadelphia*, 2000: 1008-10.
43. Jorizzo JL, Rogers RS. Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol*, 1990; 23: 738-41.
44. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J*, 2000; 76: 629-37.
45. Gürler A, Ertan C, Kazeruni H, Sayman N. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Hastalığı Merkezinde izlemekte olduğumuz 912 rezidivan aftöz stomatitli olguların klinik gözlemleri. *X. Prof. Dr. A. Lütfi Tat Sempozyumu Kitabı*, 1992: 298-308.
46. Azizlerli G. Behçet hastalığında deri bulguları. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 94.
47. Azizlerli G, Özarmağan G, Övül C, Sarıca R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease extragenital ulcerations. *Acta dermato-venereologica*, 1992; 72: 286.
48. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Eng J Med*, 1999; 341: 1284-91.
49. Akmaz O, Erel A, Güler MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of patergy test in Behçet's disease. *Int J Dermatol*, 2000; 39: 121-5.
50. Ghathe JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol*, 1999; 40: 1-18.
51. Aral O. Behçet hastalığında eklem tutulması. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 99-100.
52. Koç Y, Güllü Y, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol*, 1992; 19: 402-10.
53. İnanç M. Behçet hastalığında venlerin tutulumu. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 95-7.
54. Hamurduyan V. Arter tutulumu. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 97-8.
55. Hamurduyan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: A report of 24 cases. *Br J Rheumatol*, 1994; 33: 48-51.
56. Serdaroğlu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol*, 1998; 245: 197-205.
57. Serdaroğlu P, Akman-Demir G. Behçet hastalığında sinir sistemi tutulumu. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 101-3.
58. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroğlu P, Gürvit H, Yurdakul S, Yazıcı H, Bahar S, Aktin E. Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet's syndrome. *Arch Neurol*, 1996; 53: 691-4.
59. Öcal L. Behçet hastalığında diğer organ tutulumları. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 104.
60. Bayraktar Y, Özarslan E, Van Threl DH. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol*, 2000; 30(2): 144-54.
61. Gül Ü, Eryılmaz A, Samim E ve ark. Behçet hastalığında sensorinöral iştme kaybı. *Lepr Mec*, 1994; 25: 56-61.
62. Morelli S, Perrone C, Ferrante C, et al. Cardiac involvement in Behçet's disease. *Cardiology*, 1997; 88: 513-7.
63. Aksungur VL, Karakaş M, Özpoyraz M, Uzun S, Memişoğlu HR. Behçet hastalığının mukokutanöz alevlenmelerinde eritrosit sedimentasyon hızı değişiklikleri. *TÜRKDERM*, 1994; 28: 205-8.
64. Chen KR, Kawara Y, Miyakawa S, et al. Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: A clinical and histopathological study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 689-96.
65. Dilşen N. Behçet hastalığında tanı, gidiş ve prognoz. *Aktuel Tıp Dergisi*, 1997; 2(2): 108-11.
66. Barnes CG. Behçet's syndrome-classification criteria. *Ann Med Interne*, 1999; 150: 477-82.
67. International Study Group For Behçet's Disease.: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*, 1990; 335: 1078-80.
68. Barnes GC, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Rheumatol*, 1999; 38:1171-6.
69. Gürler A, Boyvat A. Behçet hastalığında tedavi. 13. Prof. Dr.

- A. Lütfü Tat Simpozyumu Kitabı (Ana konular). Ed. Gürgey E. Ankara. Nurol Matbaacılık, 1997: 12-20.
70. Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. How should we treat it? Clin Immunother, 1995; 2: 102-7.
71. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yılmaz E. THA use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet's disease. Arch Dermatol, 1999; 135(5): 529-32.
72. Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan A et al. A controlled trial of azothioprine in Behçet's syndrome. THA New England Journal of Medicine, 1990; 322: 281-5.
73. Avcı O, Gürler N, Güneş AT. Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestation of Behçet's disease. J Am Acad Dermatol, 1997; 36: 796-7.
74. Vansteenkiste J, Van Haecke P, Demedts M. Long-term treatment with cyclosporin A and coumarin in pulmonary thromboembolic Behçet's disease. Monaldi Arch Chest Dis, 1998; 53: 142-3.
75. Süllü Y, Öge İ, Erkan D, Arıtürk N. Cyclosporin-A therapy in severe uveitis of Behçet's disease. Acta Ophthalmol Scand, 1998; 76: 96-9.
76. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. Systemic interferon alfa2b treatment in Behçet's syndrome. J Rheumatol, 1994; 21: 1098-1100.
77. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Özyazgan Y, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med, 1998; 128: 443-50.
78. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vasculae reactions: Cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. J Am Acad Dermatol, 1991; 24: 973-8.

---

**Geliş Tarihi:** 25.06.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Ercan ARCA  
GATA Dermatoloji AD  
06018 Etlik/ ANKARA  
e-posta: earca@gata.edu.tr