

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALIĞINDA TIRNAK KIVRIMI
KAPİLLER SİSTEMİNİN VİDEODERMATOSKOP
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zahide Sevil AYTEKİN

Samsun-2011

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALIĞINDA TIRNAK KIVRIMI
KAPİLLER SİSTEMİNİN VİDEODERMATOSKOP
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zahide Sevil AYTEKİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet Yaşar TURANLI

Samsun-2011

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Yaşar TURANLI ve Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Yüksel BEK'e teşekkür ederim. Tıp ve uzmanlık tahsilim boyunca sabır ve desteğini esirgemeyen aileme de ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-IV
TABLO DİZİNİ	V
ŞEKİL DİZİNİ	VI
KISALTMALAR	VII-VIII
ÖZET	IX-XI
ABSTRACT	XII-XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Behçet Hastalığı	
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	2-3
2.1.4. Etyopatogenez	
2.1.4.1. Genetik faktörler	3-4
2.1.4.2. Enfeksiyöz faktörler	4-5
2.1.4.3. İmmünolojik değişiklikler	5-8
2.1.5. Klinik özellikler	
2.1.5.1. Deri ve mukoza belirtileri	8-11
2.1.5.2. Göz tutulumu	11-12
2.1.5.3. Eklem tutulumu	12
2.1.5.4. Vasküler tutulum	12-13
2.1.5.5. Kardiyak tutulum	13
2.1.5.6. Pulmoner tutulum	13
2.1.5.7. Nörolojik tutulum	13-14
2.1.5.8. Gastrointestinal tutulum	14
2.1.5.9. Renal tutulum	14
2.1.5.10. Çocukluk çağı Behçet Hastalığı	14-15
2.1.5.11. Gebelikte Behçet Hastalığı	15

2.1.5.12. Behçet hastalığında klinik aktivite belirteçleri	15
2.1.6. Laboratuvar bulguları	16
2.1.7. Histopatoloji	16-17
2.1.8. Tanı	17-18
2.1.9. Ayırıcı tanı	
2.1.9.1. Oral ülserlerde ayırıcı tanı	18-19
2.1.9.2. Genital ülserlerde ayırıcı tanı	19
2.1.9.3. Diğer deri lezyonlarında ayırıcı tanı	19
2.1.10. Tedavi	
2.1.10.1. Topikal tedavi	20-21
2.1.10.2. Sistemik tedavi	21-23
2.1.10.3. Cerrahi tedavi	23
2.1.11. Klinik seyir ve prognoz	24
2.2. Kapilleroskopi	
2.2.1. Tanım	24
2.2.2. Tarihçe	24-25
2.2.3. Kapilleroskopi aletleri	25
2.2.4. Uygulama tekniği	25-26
2.2.4. Kapilleroskopik paternler	
2.2.4.1. Normal patern	26
2.2.4.2. Patolojik paternler	26-27
2.2.5. Kapilleroskopinin klinik uygulamaları	27-29
2.3. Dermatoskopi	
2.3.1. Tanım	29
2.3.2. Tarihçe	29-30
2.3.3. Dermatoskopi aletleri	30
2.3.4. Dermatoskopi tekniği	30
2.3.5. Dermatoskopinin klinik uygulamaları	30-31

	<u>SAYFA NO</u>
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Hasta seçimi	32
3.2. Çalışma protokolü	32
3.2.1. Kapilleroskopik görüntüleme	32-33
3.2.2. Kapilleroskopik bulguların değerlendirilmesi	33
3.2.3. Kapilleroskopik bulgular ile demografik ve	34
kliniک özellikler arasındaki ilişkinin	
değerlendirilmesi	
3.3. İstatistiksel yöntemler	34
4. BULGULAR	
4.1. Hastaların kliniک özellikleri	34-36
4.2. Kapilleroskopik değerlendirme sonuçları	36-44
5. TARTIŞMA	45-55
5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları	56
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58-75
8. EKLER	76-77

TABLO DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo 1	Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri	18
Tablo 2	Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	35
Tablo 3	Hastaların klinik özellikleri	36
Tablo 4	Hasta ve kontrol grubunda kapilleroskopik değerlendirme sonuçları	37
Tablo 5	Hastalarda kapiller morfoloji bulguları	37
Tablo 6	Kapilleroskopik bulguların cinsiyete göre dağılımı	40
Tablo 7	Kapiller morfolojik bozukluk saptanan hastalarda semptom başlangıç yaşı	40
Tablo 8	Behçet hastalığı ile ilgili sistemik tedavi alan ve almayan hastalarda saptanan kapilleroskopik bulgular	41
Tablo 9	Behçet hastalığı mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları olan ve olmayan hastalarda saptanan kapiller yoğunluk ve dizilim bulguları	43
Tablo 10	Behçet hastalığı mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları olan ve olmayan hastalarda saptanan kapiller morfoloji bulguları	44

ŞEKİL DİZİNİ

		<u>SAYFA NO</u>
Şekil 1	Tırnak kıvrımının normal kapilleroskopik görünümü	38
Şekil 2	İki ayrı hastada izlenen kapiller dilatasyon	38
Şekil 3	İki ayrı hastada izlenen kapiller hemoraji odakları	39
Şekil 4	Kapiller kayıp ve dilatasyonların izlendiği kapilleroskopik görünüm	39

KISALTMALAR

BH	Behçet Hastalığı
TKK	Tırnak Kıvrımı Kapilleroskopisi
RF	Raynaud Fenomeni
KDH	Konnektif Doku Hastalıkları
SSk	Sistemik Skleroz
HLA	Human Lökosit Antijeni
TNF	Tümör Nekroze Edici Faktör
İL	İnterlökün
FVL	Faktör V Leiden
HSV-1	Herpes Simpleks Virüs-1
DNA	Deoksiribonükleik Asit
İŞP	Isı Şok Proteini
kD	kilodalton
İFN	İnterferon
CD	Diferansiasyon Grubu
Th	Yardımcı T hücre
LT	Lökotrien
OÜ	Oral Ülserasyon
GÜ	Genital Ülserasyon
PpL	Papülopüstüler Lezyon
ENBL	Eritema Nodosum Benzeri Lezyon
YT	Yüzeyel Tromboflebit
PR	Paterji Reaksiyonu
GT	Göz Tutulumu
ET	Eklem Tutulumu
VT	Vasküler Tutulum
PT	Pulmoner Tutulum
NT	Nörolojik Tutulum
C	Kompleman
Ig	İmmünglobulin

RAS	Reküran Aftöz Stomatit
µm	mikrometre
mm	milimetre
SP	Skleroderma Paterni
DMy	Dermatomyozit
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
HSP	Henoch-Schönlein Purpurası

ÖZET

Aytekin ZS, Behçet Hastalığında Tırnak Kıvrımı Kapiller Sisteminin Videodermatoskop ile Değerlendirilmesi.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Samsun 2011.

Amaç: Behçet hastalığı, deri ve mukoza belirtilerine ek olarak çok sayıda organ tutulumuna neden olabilen, alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyreden, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Sistemik vaskülitler arasında sınıflandırılan hastalıkta immün aracılı otoinflamasyon sonucu ortaya çıkan endotel hücre hasarı patogeneizde önemli rol oynamaktadır. Hastalığın seyri sırasında, kapiller damarlardan pulmoner arterler gibi büyük damarlara kadar değişen spektrumda her çapta vasküler yapı etkilenebilmektedir. Kutanöz vaskülopati dermis ve subkutiste tüm çaptaki damarları etkileyebilir. Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi, mikroanjiopati ile karakterize hastalıklarda vasküler hasarın boyutu ile ilgili önemli ipuçları veren non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Literatürde Behçet hastalarında tırnak kıvrımının kapilleroskopi ile değerlendirildiği çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmada, Behçet hastalığında mikrovasküler hasarın göstergesi olarak tırnak kıvrımı kapiller anormallikleri görülme sıklığının ve bu anormalliklerin hastalığın demografik (semptomların başlangıç yaşı, cinsiyet) ve klinik (tedavi alıp almama, Behçet mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları, kapilleroskopi günü mevcut olan bulgular) özelliklerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya klinik olarak Behçet hastalığı tanısı almış 40 hasta (15 kadın, 25 erkek; ortalama yaş $34,40 \pm 10,05$ yıl) ve yaş-cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı kontrol alındı. Hasta ve kontrol grubunda; Raynaud fenomeni, sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, mikst konnektif doku hastalığı gibi konnektif doku hastalıkları; ayrıca diğer sistemik vaskülitler, romatoid artrit, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipo-hipertiroidizm gibi kapiller anormalliğe sebep olabilecek hastalıkların olmaması koşulu arandı. Hastaların demografik (yaş, cinsiyet, başlangıç yaşı ve belirtisi, aile öyküsü) ve klinik (öyküde mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları, kapilleroskopi günü var olan muayene bulguları, tedavi alıp almadıkları) özellikleri ile ilgili veriler kaydedildi. Her olgunun tüm el parmaklarının

tırnak kıvrımları Molemax II™ marka videodermatoskop ile değerlendirildi. Kapilleroskopik değerlendirme parametrelerinin belirlenmesinde Maricq sınıflandırma kriterleri esas alındı. Her bir tırnak kıvrımında kapiller yoğunluk, kapiller dizilim düzeni ve kapiller morfolojisi incelendi. Cihazın milimetrik cetveli kullanılarak tırnak kıvrımının distal sırasındaki kapillerler sayıldı. Her 1 mm'de en az 6 kapiller olması normal kapiller yoğunluk olarak; 6'dan daha az sayıda olması yoğunlukta azalma olarak tanımlandı. Kapiller dizilim, kapillerlerin tırnak kıvrımı boyunca homojen ve birbirine paralel bir şekilde dağılıp dağılmamasına göre düzenli veya düzensiz dağılım şeklinde değerlendirildi. Kapillerlerin morfolojik değerlendirmesi kapiller dilatasyon, hemoraji odakları, kapiller kayıp ve/veya avasküler alanlar, torsiyon, dallanma veya çalı benzeri görünüm varlığı açısından yapıldı. Kapiller seyir boyunca homojen veya lokal genişleme kapiller dilatasyon olarak tanımlandı. Tek bir kapiller etrafında en az iki kanama alanı hemoraji odağı olarak kabul edildi. Tırnak kıvrımının distal sırasında ardışık en az 2 kapiller kıvrımın izlenmemesi kapiller kayıp olarak değerlendirildi. Kapilleroskopik bulgular açısından hasta ve kontrol grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Ayrıca hastalarda kapilleroskopik bulgularla demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişki de istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 25'inde (%62,5) tırnak kıvrımı kapillerleri doğal iken, 15 hastada (%37,5) kapiller anormallikler saptandı. Saptanan temel morfolojik anormallik kapiller dilatasyon (14 hastada, %35) olmakla birlikte, kapiller hemoraji 6'sında (%15), kapiller kayıp 3'ünde (%7,5) tespit edildi. Kapiller yoğunluk hastaların 3'ünde (%7,5) azalmış, 37'sinde (%92,5) normal idi. Kapiller dizilim 5 (%12,5) hastada düzensiz, 35 (%87,5) hastada normal idi. Morfolojik değerlendirmede kapiller dilatasyon, mikrohemoraji, kapiller kayıp ve anjiogenez bulgularının sıklığı her hasta için ayrı ayrı hesaplandı. Hastaların hiçbirinde kapiller dallanma, çatallanma, çalı benzeri görünüm, torsiyon gibi anjiogenez bulguları saptanmadı. Kontrol grubu olarak değerlendirilen olgularda kapiller değişiklik tespit edilmedi. Hastalarda izlenen kapilleroskopik bulgular kontrol grubu ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel açıdan da anlamlı bulundu ($P<0,001$). Elde edilen bulgular erkek hastalarda, oral-genital ülserasyon ve Paterji negatifliği olan olgularda daha sık izlenmekle birlikte klinik özellikler ile bulgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Behçet hastalarında videodermatoskopik yöntemle; sağlıklı kontrollerde görülmeyen ancak hastalığa spesifik olmayan tırnak kıvrımı kapiller anormallikleri tespit edilmiştir. Hastalıkta mikrovasküler hasarın değerlendirilmesi amacıyla; geleneksel kapilleroskopi cihazlarına kıyasla zaman kaybına yol amayan, daha düşük maliyetli ve kullanımı pratik olan videodermatoskopi cihazları rutin klinik uygulamalarda tercih edilebilir. Kapilleroskopinin Behçet hastalığındaki tanısal değerinin anlaşılması için, daha fazla sayıda hasta ve kapiller sistemin daha detaylı analizine olanak sağlayan donanımlı cihazlarla yapılan klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, kapilleroskopi, videodermatoskop

ABSTRACT

Aytekin ZS, Evaluation of nailfold capillary system with videodermatoscope in Behçet's disease.

Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology, Samsun 2011.

Introduction: Behçet's disease is a chronic inflammatory disease which can cause multiorgan involvement besides mucocutaneous manifestations with a variable course of remissions and exacerbations. Categorized in systemic vasculitides, endothelial cell damage due to the immune-mediated autoinflammation plays an important role in the pathogenesis of the disease. Blood vessels of all different sizes ranging from capillaries to large vessels like pulmonary arteries can be involved during the course of the disease. Cutaneous vasculopathy can effect all sizes of vessels in dermis and subcutis. Nailfold capillaroscopy is a non-invasive imaging technique that provides important clues about the degree of vascular damage in diseases characterized with microangiopathy. There are few studies in the literature concerned with capillaroscopic assessment of nailfolds in Behçet patients. In this study, it is aimed to investigate the frequency of capillaroscopic abnormalities as an indicator of microvascular damage in Behçet's disease and the association between these abnormalities and the demographic (gender, age at disease onset) and clinical (ongoing systemic treatment, mucocutaneous and systemic manifestations, mucocutaneous and systemic findings on the day of capillaroscopy) features of the disease.

Materials and Methods: Forty patients (15 women, 25 men, mean age $34,40 \pm 10,05$ years) who are clinically diagnosed as Behçet's disease and age-sex matched 40 healthy controls were included in the study. In the patient and the control group, it was taken into consideration that they do not have any connective tissue diseases like Raynaud phenomenon, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, mixed connective tissue disease, and diseases like other systemic vasculitides, rheumatoid arthritis, arterial hypertension, diabetes mellitus, hypothyroidism which all can cause capillary abnormality. The data about the demographic (age, gender, age and symptom at disease onset) and clinical

(mucocutaneous and systemic manifestations of Behçet's disease, findings on the day of capillaroscopy, any systemic treatment) features of the patients was saved. The nailfolds of all fingers of each case were evaluated with videodermatoscope Molemax II™. The identification of the capillaroscopic evaluation parameters was based on the classification criterias of Maricq. Capillary density, capillary arrangement and capillary morphology were examined in each nailfold. Capillary density was assessed by counting the capillaries in the distal row of the nailfold using the milimetric grid of the device. Presence of minimum six capillaries for every 1 mm was defined as normal capillary density, however lower than six capillaries per 1 mm was defined as decreased capillary density. Capillary arrangement was described as regular or irregular according to their homogenous and parallel distribution along the nailfold. Capillary morphology was evaluated in terms of capillary dilatation, hemorrhages, capillary loss and/or avascular areas and tortuosity, ramifying or bushy capillaries. Homogenous or local enlargement of the capillary was identified as dilatation, minimum two bleeding focuses around the capillary was identified as hemorrhage and nonvisualization of at least two consecutive capillaries in the distal row of the nailfold was accepted as capillary loss. Two groups were compared statistically in the respect of capillaroscopic findings. Furthermore, the association between the capillaroscopic findings and the clinical features of Behçet patients were assessed statistically.

Results: Nailfold capillaries were normal in 25 (%62,5) of our patients while capillary abnormalities were detected in 15 (%37,5) of our patients. The basic morphologic abnormality was mainly capillary dilatation (14 of patients, %35), however capillary hemorrhages and capillary loss were detected in 6 (%15) and 3 (%7,5) of our patients, respectively. Capillary density was decreased in 3 (%7,5), and normal in 37 (%92,5) of the patients. Capillary disarrangement was found in 5 (%12,5) of the patients, while in 35 (%87,5) of the group it was regular. For the evaluation of capillary morphology, the frequency of the capillary dilatation, hemorrhages, capillary loss and the signs of neoangiogenesis was calculated for each patient. None of the patients had the signs of neoangiogenesis like branching, ramifying, bushy capillaries or tortuosity. We didn't find any capillaroscopic abnormality in the control group. The difference between the patient and the control group as they were compared according to the capillaroscopic findings, was significant as statistically ($P<0,001$). The

association between the capillaroscopic findings and the demographic-clinical features of the patients was not found significant statistically as well as capillary dilatation and hemorrhages were more frequent in male gender, and patients having oral-genital ulceration and negative Pathergy reaction.

Conclusion: By videodermatoscopic technique, nailfold capillary abnormalities have been detected in Behçet patients, but not in healthy controls. Videodermatoscopy devices are not time-consuming and expensive besides having practical utility when compared with conventional capillaroscopy devices; and they can be used in routine clinical applications for evaluating microvascular damage in the disease. To understand the diagnostic value of capillaroscopy in Behçet's disease, further clinical studies with larger series of patients and more equipped devices that permit detailed analysis of nailfold capillaries are needed.

Key words: Behçet's disease, capillaroscopy, videodermatoscope

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), deri ve mukoza belirtilerine ek olarak multiorgan tutulumu ile seyredabilen, alevlenme ve remisyon dönemleri olan, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Temel patolojisi vaskülit olup, immün aracılı inflamasyon sonucu ortaya çıkan endotel hücre hasarının patogeneizde önemli yeri vardır. Mikrovasküler hasarın anahtar rol oynadığı BH'nda; kapiller sistemden pulmoner arterler gibi büyük damarlara kadar tüm çaptaki vasküler yapılar etkilenebilmektedir (1).

Tırnak Kıvrımı Kapilleroskopisi (TKK), derideki mikrodolaşımın invivo değerlendirilebilmesini sağlayan, uygulaması kolay, non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir. Mikrovasküler tutulumun görüldüğü hastalıklarda, özellikle Raynaud Fenomeninde (RF) oldukça sık kullanılan bir yöntem olup primer RF'nin altta yatan skleroderma spektrumundaki hastalıkların eşlik ettiği sekonder formdan erken dönemde ayırt edilmesine yardımcı olur (2). Klinik pratikte en sık RF ve konnektif doku hastalıklarının (KDH) tanı ve takip aşamalarında kullanılan tırnak kıvrımı kapilleroskopisi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda mikrovasküler hasarın değerlendirilmesinde giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Değerlendirme için; videokapilleroskop, oftalmoskop, dermatoskop, steromikroskop gibi cihazlar kullanılabilmeyle birlikte günümüzde altın standart kabul edilen yöntem videokapilleroskopidir (2,3). Dermatroskopi, pigmente deri lezyonlarının invivo gözlenebilmesini sağlayarak detaylı değerlendirme olanağı sunan bir görüntüleme yöntemidir. Bu amaçla farklı büyütme kapasiteleri olan çeşitli portatif el dermatoskoplari ve videodermatoskoplar (bilgisayarlı dermatoskop) kullanılmaktadır. Son zamanlarda bu diagnostik araç, pigmente lezyonların dışında çeşitli inflamatuvar, vasküler ve paraziter hastalıklarda görüntüleme yöntemi olarak kullanılmakta, RF ve Sistemik Skleroz (SSk) grubu hastalıklarda tırnak kıvrımı kapillerlerinin değerlendirilmesinde uygulama kolaylığı nedeni ile kullanım alanı giderek genişlemektedir (4).

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran Behçet hastalarında videodermatoskop kullanılarak tırnak kıvrımı kapiller değişikliklerinin görülme sıklığının ve hastalığın demografik-klinik özellikleriyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Behçet hastalığı alevlenme ve remisyonlarla seyreden, nedeni bilinmeyen, klinik olarak deri ve mukoza belirtilerine ek olarak, göz, eklem, vasküler, gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilen sistemik bir vaskülitir (1,5).

2.1.2. Tarihçe

Behçet hastalığı semptomlarının ilk tanımı beşinci yüzyılda Hippocrates dönemine dayanır. Onsekizinci yüzyıl ile 20. yüzyıl arasında Neumann, Christlieb, Reis, Blüthe, Gilbert, Adamantiades, Shigeta, Pils adlı araştırmacılar tarafından Behçet hastalığına benzer semptom ve bulguları olan olgular bildirilmiştir. 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan Doktor Hulusi Behçet 21, 7 ve 3 yıl boyunca takip ettiği üç hastasında tekrarlayan oral aft, genital ülser (GÜ), hipopiyonlu üveitten oluşan üç majör bulguyu tanımlamış, bu bulguların yeni bir hastalığın semptomları olduğunu düşünerek *Dermatologische Wochenschrift* dergisinde yayınlamıştır. Birkaç yıl sonra bulgulara “üçlü semptom kompleksi” adını vermiştir. Bu tanımlamalardan sonra farklı ülkelerden benzer olgular bildirilmeye başlanmış, yapılan çalışmalarda hastalığın bu üç bölge ile sınırlı kalmayıp artiküler, pulmoner, gastrointestinal, kardiyak, vasküler ve nörolojik tutulum (NT)’ları ile sistemik bir seyir gösterdiği ortaya çıkmıştır. Hastalık, 1947’de düzenlenen Uluslararası Cenevre Tıp Kongresi’nde “Morbus Behçet” (Behçet Hastalığı) olarak adlandırılmıştır (5,6).

2.1.3. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı başta Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde görülmesi nedeni ile “İpek Yolu Hastalığı” olarak da adlandırılmaktadır. Bu ülkelerde hastalık endemik olarak görülmekte, kuzey Avrupa ülkelerinde, Orta ve Güney Afrika’da, Amerika’da ve Avustralya’da nadir rastlanmaktadır (1). Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında Türkiye 80-370/100000 değeri ile en yüksek prevalansa sahip ükedir. Bu rakam Japonya’da 10/100000, Birleşik Krallık’ta 0.64/100000 ve Birleşik Devletler’de 0.12/100000 olarak bildirilmektedir (7). Hastalığın ortalama

başlangıç yaşı 20-30 yaşlar arasındadır ve genç erişkinlerde daha sık görülmektedir (8). Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23,3 yıl iken Almanya'da 26, Japonya'da ise 35,7 olarak bildirilmektedir (9). Kadın erkek dağılımı ile ilgili sonuçlar değişkendir. Akdeniz ülkelerinde erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte, kadın erkek oranı aynı olan bildiriler de bulunmaktadır (1). Erkek olgularda hastalık daha erken yaşlarda başlamakta olup göz tutulumu (GT) ve görme kaybı, kardiyovasküler, NT riski daha fazladır. Sonuçta erkek olgularda hastalığın klinik seyri daha kötü olmaktadır. Ailesel olgular tüm hastaların % 2-5 ini kapsamakta , ancak Türkiye, İsrail ve Kore gibi Orta Doğu ülkelerinde bu değer % 18'lere varmaktadır (6). Juvenil Behçet hastalığı ile ilgili farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ortalama başlangıç yaşı 7 yıl olarak bildirilmektedir (10). Juvenil olgularda sistemik tutulumun ilk 5 yıl içinde ortaya çıktığı ve nörolojik ve gastrointestinal tutulumun daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (9, 11).

2.1.4. Etyopatogenez

Hastalığın gelişiminde bugün için üzerinde en çok durulan hipotez; çevresel bir antijenle ve/veya bazı otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir. Patogenezde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin kombinasyonu önemli rol oynamaktadır (12, 13).

2.1.4.1. Genetik faktörler

Yapılan çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü Human lökosit antijen (HLA)-B51 antijenidir. HLA-B51'in değişik allellerinden özellikle HLA-B5101 ve HLA-B5108 ile daha sık birliktelik bildirilmiştir (5,13-15). HLA-B51 dışında BH için yeni yatkınlık genleri bildirilmeye başlanmıştır. Ancak bu yeni genlerin hastalığın gelişimine katkısı tam olarak bilinmemektedir (5,13). Klasik HLA antijenleri dışında yer alan HLA-E ve G antijenlerinin bazı alt tiplerini taşımanın hastalık riskini azalttığı belirtilmektedir (16).

Son yıllarda, HLA-B51'e yakın komşuluk gösteren Tümör Nekroze Edici Faktör (TNF) alfa (TNF- α) geni ve majör histokompatibilite kompleksi sınıf I zincir-ilişkili gen ile ilgili polimorfizm üzerinde durulmaktadır (13). Yapılan çalışmalar TNF- α gen polimorfizminin HLA-B51'den bağımsız bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir

(17-19). Majör histokompatibilite kompleksi sınıf I zincir-iliskili gen ile ilgili yapılan çalışmaların bir kısmında saptanan polimorfizm ile hastalık arasında güçlü ilişki tespit edilirken, bir kısmında ise bu ilişki ya düşük bulunmuş ya da benzer bir ilişkiye rastlanmamıştır (20-22). Bu genlere ek olarak BH'nın patogeneğinde rol oynayan interlökin (İL)-1, İL-8, İL-10, İL-12 gibi TNF- α dışındaki proinflatuar sitokinlerin ve immün yanıtta önemli yeri olan Sitotoksik T lenfosit antijeni-4, vasküler endotelial büyüme faktörü, intersellüler adhezyon molekülü-1, endotelial nitrik oksit sentaz, nükleer faktör kappa B1 gibi moleküllerin gen polimorfizmleri ile BH arasında ilişki kuran sonuçlar bildirilmiştir (23-32). Anjiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizmi ve Faktör V Leiden gen mutasyonu ile BH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda anjiotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin BH patogeneğinde rol oynamadığı sonucuna varılırken (33); özellikle vasküler ve oküler tutulumlu Behçet hastalarında anlamlı oranda Faktör V Leiden gen mutasyonu tespit edilmiştir (34). Ailevi Akdeniz Ateşi genleri ile ilişkilendirilen genler, majör histokompatibilite kompleksi dışındaki grupta yer almakta olup bu genlerdeki çeşitli mutasyonlar son yıllarda bazı Behçet hastaları için de bildirilmektedir (35,36).

2.1.4.2. Enfeksiyöz faktörler

Viral ve bakteriyel enfeksiyonların genetik olarak yatkın kişilerde immunregulatuar bir hatayı tetikleyerek hastalığın başlamasına neden olan immünopatolojik yolları aktive ettiği düşünülmektedir (1,37).

BH ile Herpes Simpleks Virus tip 1 (HSV-1) arasındaki ilişkiden pek çok çalışma bahsetmektedir. Behçet hastalarının lökositlerinde insitu hibridizasyon yöntemiyle HSV-1 genomu tespit edilmiş, ayrıca hastaların kanında HSV-1 antijeni içeren immünkompleksler gösterilmiştir (38). Oral ülserlerden (OÜ) alınan biyopsilerde virüse özgü Deoksiribo-Nükleik Asit (DNA) saptanmazken tükürük, intestinal ve GÜ'lerden alınan örneklerde HSV-1 DNA gösterilmiştir (39,40). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ülsere olmayan deri belirtilerinde, ülsere lezyonlara ve sağlıklı kontrol deri örneklerine göre daha yüksek oranda Parvovirus B19 saptandığı bildirilmiştir (41).

Streptokok suşlarından *S. sanguinis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* ve *S. salivarius* ile BH arasında ilişki kurulmuştur (13). Bazı hastalarda Streptokokkal antijenlerin intradermal olarak enjekte edilmesini takiben deri reaksiyonlarının gözlenebildiğini

bildiren çalışmalar bulunmaktadır (42). Başka bir çalışmada hastalığın mukokutanöz semptomlarının kontrolünde benzatin penisilin ve kolşisin kombinasyonunun daha etkili olduğu gösterilmiştir (43). *Mycoplasma fermentas* lipoproteini olan makrofaj aktive edici lipopeptid-404 Behçet hastalarının serumunda tespit edilmiş, sağlıklı kontrollerde bulunamamıştır. İlginç olarak bu lipopeptid, HLA-B51 tarafından sunulabilen bir peptid motif içermektedir (44).

Mukozal lezyonların enfeksiyöz ajanlarla doğrudan ortaya çıktığı düşünülebilirse de, bu yaklaşım vaskülitik lezyonların nasıl ortaya çıktığını tam olarak açıklayamamaktadır. Mikroorganizma antijenlerinin insan proteinlerine olan benzerliği nedeniyle, gelişen immün yanıtın çapraz reaksiyon sonucu BH lezyonlarına neden olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalarda elde edilen sonuçlar çapraz otoimmün reaksiyonu açıklayan homoloji gösteren yapıların mikrobial 65 kilodalton (kD) Isı şok Proteini (IşP) ve insan 60 kD IşP varlığına işaret etmektedir (45). Bu proteinlerin çok sayıda fonksiyonunun yanı sıra antijen taklit yeteneğinin otoimmün reaksiyonların oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir (13). Etyolojide suçlanan dört Streptokok suşunda da 65-kD'luk IşP'nin bulunduğu gösterilmiş, hastaların serumlarında bu IşP'ne karşı IgA ve IgG alt tiplerinde antikorlar saptanmıştır (46). Mikrobial IşP zerinde T hücrelere bağlanarak onları uyaran bölgenin, bu uyarıyı sadece Behçet hastalarında ortaya çıkardığı gösterilmiştir (38).

2.1.4.3. İmmünolojik Değişiklikler

BH'nda immünolojik patomekanizmalar, vasküler hasarları ve otoimmün yanıtları içerir. Günümüzde BH, primer doğal immün sistem disfonksiyonunun neden olduğu otoinflamatuvar hastalıklar arasında sınıflandırılmaktadır (47).

BH'de inflamasyonda önemli görevleri olan sitokinlerin düzeyi özellikle hastalığın aktif dönemlerinde artmıştır. Çeşitli hücrelerden salınan interferon- gamma (IFN-γ), IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18 ve TNF-α gibi proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler hastaların serumlarında yüksek düzeyde bulunmuştur. Özellikle, IL-8'in önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir, endotel hücreleri tarafından da salınabilen bu sitokinin inflamatuvar yanıt üzerinde güçlü bir etkisi vardır, ve hastalık aktivitesinin duyarlı bir belirtecidir. Hastalık aktivitesine paralel olarak NT'u olan hastaların beyin omurilik sıvısında IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur (47,48). IL-17'nin BH'nin akut ataklarında ve özellikle aktif üveiti olan

hastalarda artmış inflamasyondan sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (49).

BH'nın mukokutanöz belirtileri başta olmak üzere tüm lezyonlarında belirgin nötrofil infiltrasyonu saptanır. Hastalıkta nötrofiller hiperaktiftir, deri lezyonlarında nötrofil kemotaksisi artmıştır. Lökosit adhezyon molekülleri olan L-selektin, makrofaj-1 ve diferansiyasyon grubu (CD) 44'ün periferel lökositlerde ekspresyonundaki artış hücrelerin kemotaksis ve adhezyonunda rol oynar. Ayrıca hastaların serumlarında myeloperoksidaz ve süperoksit gibi aktive nötrofillerden salınan faktörler ve TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi nötrofilleri uyaran sitokinlerin arttığı saptanmıştır. Nötrofillerin yüzeyinde endotel hücrelerine adhezyonu sağlayan CD11a, CD18, endotel hücre yüzeyinde ise intersellüler adhezyon molekül-1 ekspresyonunun artmış olduğu ifade edilmektedir (6,13,47,50). Tüm bu bulgular BH'nda nötrofillerin aktif olduğu, doku hasarına yol açtığı veya katkıda bulunduğuna işaret etmektedir.

Artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olan aşırı sitokin salınımı çoğunlukla T yardımcı hücresi (Th) tip 1 tipinde immün reaksiyona yol açmaktadır. Özellikle Th1 tip immün yanıtın güçlü uyarıcıları olduğu bilinen IL-12 ve IL-18'in BH patogeneğinde belirgin rolü olduğu düşünülmektedir. Bu sitokinler aktif dönemdeki Behçet hastalarının serumlarında yüksek düzeyde tespit edilmiştir (6,13,51). Behçet hastalarında γ - δ tipinde reseptör taşıyan T hücrelerinin oranında artış olduğu (52), mikrobial İŞP'nin T hücre çoğalmasını bu reseptörler üzerinden gösterdiği ve bu hücrelerin mitokondriyel insan İŞP'ne ait homolog peptidlere de reaksiyon verdiği gözlenmiştir. İŞP'ne karşı T hücre yanıtının BH için tanısal bir test olabileceği ileri sürülmüştür (53,54). Son yıllarda özellikle aktif dönemdeki hastalarda artmış inflamasyona neden olan IL-17 salınımından sorumlu olduğu düşünülen Th17 alt hücre grubu tanımlanmıştır. Bu konuda yapılan yakın tarihli başka çalışmalar da bu sitokinin özellikle akut ataklarda önemli role sahip olabileceğini göstermektedir (13,49,55).

Bazı sitokinlerin ana kaynağı olan monositler BH'nda söz konusu kronik inflamasyonda rol oynamaktadır. Monositler tarafından üretilen aşırı miktardaki TNF- α , IL-6 ve IL-8 hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (13,50).

Sistemik bir vaskülit olan BH'nda immün kökenli inflamasyon sonucunda gelişen endotel hücre hasarı söz konusudur. Vasküler endotelyal hücrelerde ekspresyonu aşırı artmış olan adhezyon moleküllerinin, gelişen vaskülitik süreçte

önemli rolü bulunmaktadır. Bu hasar ve aktivasyon, diğer vaskülitlerden farklı olarak BH'nda sık gözlenen artmış tromboz eğiliminden sorumlu tutulmaktadır (13,50). Hastalığın aktif döneminde lenfositlerin endotel hücre kültürleri ile etkileşim gösterdiği saptanmıştır (56). Hastaların serumlarında endotelial α -enolaza karşı oluşmuş IgM tabiatında antikorlar tespit edilmiş, bu antikorların BH'deki trombotik olaylarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (1,50). Hasarlanmış vasküler endotel hücrelerinden sentezi artan plazma endotelin-1 konsantrasyonlarının aktif dönemdeki Behçet hastalarında belirgin biçimde yüksek bulunması, endotelin-1'in BH patogeneğinde vaskülitin gelişmesinde veya ilerlemesinde önemli yeri olduğunu göstermektedir (50).

Behçet hastalarının bir bölümünde damar duvarında depolanan immün komplekslerin yanı sıra dolaşan antikorların saptanması hastalığın otoimmün olarak değerlendirilmesine neden olan önemli faktörlerdir. Tespit edilen otoantijenlerden en önemlisi olan IŞP dışında, son yıllarda alfa-tropomyozin, alfa-enolaz, kinektin gibi çok sayıda otoantijene karşı antikor yanıtı saptanmıştır (57-59). Azathioprin ve siklosporin gibi immünsupresif ilaçların hastalıkta başarıyla kullanılıyor olması otoimmün kökeni düşündüren bir diğer noktadır. Ancak hastalığın diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülmemesi, bu grup hastalıklarda sık rastlanan HLA haplotiplerinin Behçet hastalarında izlenmemesi, kadın cinsiyet hakimiyetinin olmaması ve antinükleer antikor gibi otoantikorların bulunmaması gibi nedenlerle otoimmün bir hastalık olarak tanımlanamayacağı ileri sürülmekte ve otoinflamatuvar hastalıklar grubunda yer alması gerektiği belirtilmektedir. Yine de BH'nı bu iki gruptan yalnızca birine dahil etmek zordur, çünkü hem otoimmün hem de otoinflamatuvar hastalıklarla benzerlikler taşımaktadır (13).

Patogenez çalışmalarında endotel hücre disfonksiyonu ile artmış homosistein düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir. İnaktif dönemdeki hastalar ve kontrol grubu ile kıyaslandığında aktif dönemdeki hastalarda serum homosistein düzeyinde belirgin artış saptanmış; hiperhomosisteinemisinin BH seyrinde sadece vasküler ve oküler tutulumlar değil, vaskülit ile ilişkili olarak ortaya çıkan tüm bulguların gelişiminde bir risk faktörü olduğu tanımlanmıştır. Serum homosistein düzeyinin güvenilir bir aktivasyon belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (60-62). Ayrıca hasta serumlarında, endotel hücre hasarını gösteren E-selektin ve beta-2 mikroglobulin düzeylerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu belirtilmektedir (63). Bir diğer çalışmada kolşisin kullanımını

takiben, LTC4 düzeylerinde anlamlı bir düşüş ve hastalarda mukokutanöz bulgulara azalma rapor edilmiştir (64).

2.1.5. Klinik özellikler

BH'nin oldukça geniş spektruma sahip klinik bulguları vardır. Tekrarlayan OÜ, tekrarlayan GÜ, diğer deri belirtileri, göz lezyonları ve artrit/artropati en sık gözlenen klinik belirtilerdir. Ayrıca vasküler, gastrointestinal, nörolojik, psikiyatrik, pulmoner, renal ve kardiyak belirtiler, epididimit ortaya çıkabilir. Hastalık akut multisistemik tutulum şeklinde ortaya çıkabileceği gibi yıllar boyunca uzun seyirli bir gelişim de söz konusu olabilir (1,65).

2.1.5.1. Deri ve mukoza belirtileri:

Deri ve mukoza lezyonları BH'nın en sık görülen bulguları olup hastaların büyük bölümünde sistem tutulumlarından önce ortaya çıkarak erken tanı ve tedavide büyük önem taşır. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerinde yer alan 5 bulgunun 4 tanesini deri ve mukoza lezyonları oluşturur. Hastalıkta en sık gözlenen mukokutanöz bulgular; OÜ, GÜ, papülopüstüler lezyonlar (PpL), eritema nodozum benzeri lezyonlar (ENBL) ve yüzeysel tromboflebit (YT)'tir (65).

2.1.5.1.1. Oral aftöz ülserler:

BH seyri boyunca olguların hemen tamamında görülen ve büyük bir kısmında hastalığın başlangıç belirtisi olan OÜ; sıklıkla dudaklar, yanak mukozası, dilin ventral yüzeyleri gibi mukozanın keratinize olmayan bölgelerinde ortaya çıkan yuvarlak veya oval, etrafı eritemli hale ile çevrili, üzeri kirli sarı-beyaz renkte bir psödomembran ile örtülü, keskin sınırlı yüzeysel ülserasyonlardır (1,7,65). Bu lezyonlar 3 değişik şekilde görülürler:

a. Minör aftlar: %80 oranla en sık görülen aft tipidir. Büyüklükleri 1 cm'den küçük olup 5-10 gün içinde skar bırakmadan iyileşirler.

b. Majör aftlar: %15 oranında görülürler. Çapları 1 cm'den büyük olup oldukça ağrılıdırlar, minör aftlara göre çok daha geç iyileşirler (2-6 hafta), iyileştiklerinde yerlerinde skar kalabilir.

c. Herpetiform aftlar: %5 oranında görülür, en az rastlanan tiptir. Grup halinde yerleşim gösteren, çok sayıda (10-100), her biri 1-3 mm çaplı küçük ülserlerdir (6,65).

OÜ, %75-90 olguda hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda tanı konmasını sağlayan ek belirtilerin gelişmesi için ortalama 4-8 yıl arasında bir süre geçtiği gösterilmiştir (65,66). BH'de görülen oral aftlar, rekurren aftöz stomatit (RAS) görülen aftlarla aynı klinik özellikleri gösterir. Kompleks aftozis sık tekrarlayan oral aftlar ve GÜ ile seyreden bir antite olarak tanımlanmış olup, olgularda deri bulguları veya sistemik tutulum bulguları yoktur. Bu tanım daha çok Amerika ve Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır. Ancak ülkemiz gibi BH prevalansının çok yüksek olduğu bölgelerde hastalığın sıklıkla oral aft ve GÜ ile başladığı ve diğer bulguların zaman içinde ortaya çıktığı unutulmamalı ve böyle olgular yakından takip edilmelidir (65).

2.1.5.1.2. Genital ülserler:

Hastalarda %60-90 oranında bulunan GÜ, oral aftlardan sonra en sık görülen ikinci bulgudur. Morfolojik olarak oral lezyonlara benzemekle birlikte çoğunlukla daha büyük ve ağrılıdır, daha az sıklıkta tekrar eder ve daha derin yerleşimli olduklarından genelde skar bırakarak iyileşirler. Erkeklerde en sık skrotum, nadiren perianal bölge ve penis lokalizasyonları görülür. Kadınlarda ise sıklıkla labium major ve minör yerleşimi gösterirler. İç genital mukozada yerleşen ülserler akıntı, ağrı ve dispareniye neden olabilirler. Derin lezyonlarda nadiren vulvar defektler, rektum, mesane veya üretra arasında fistül oluşumu gibi komplikasyonlar gelişebilir. GÜ olmayan erkek hastalarda steril prostatit ve epididimit gelişebilir (1,7). GÜ'lerin skar bırakma eğilimi nedeniyle hastalarda aktif lezyonlar kadar skarların da araştırılması gerekmektedir (5-7,65).

2.1.5.1.3. Papülopüstüller lezyonlar:

Oral ve genital aftöz ülserlerden sonra en sık görülen deri lezyonlarıdır (66). Eritematöz bir zeminde ortaya çıkan bir papül şeklinde başlayarak 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşen steril follikülit veya akne benzeri oluşumlardır. Sıklıkla ekstremitelere yerleşmekle birlikte gövde, yüz ve boyunda da lokalize olabilirler. Yüksek sensitivite ve spesifisite değerlerine sahip bu lezyonlar Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu sınıflandırma kriterleri içerisinde yer almıştır. Ancak klinik açıdan bakteriyel follikülit ve akne vulgaris lezyonlarına benzemesi, BH'nın sık görüldüğü 20-30'lu yaşlar akne vulgarisin de sık görüldüğü bir dönem olduğundan bu tablolar arasında ayırım yapmak son derece önemlidir. Bu nedenle özellikle tanı aşamasında üst ve alt ekstremiteler gibi

seboreik olmayan deri bölgelerinde lokalize olan ve foliküler yerleşim göstermeyen PpL'in BH için daha spesifik kabul edilmesi doğru olacaktır (65).

2.1.5.1.4. Eritema nodozum benzeri lezyonlar:

Olguların yaklaşık yarısında (%15-78) izlenir ve kadın hastalarda daha sıktır (66-68). Daha çok alt ekstremitelere yerleşmekle birlikte gluteal bölge, üst ekstremiteler, yüz, boyun gibi diğer vücut alanlarında da ortaya çıkabilir. Eritemli, ağrılı nodüler lezyonlar şeklinde izlenir ve ülserasyon eğilimi görülmez. 10-20 gün içinde skar bırakmadan, bazen rezidüel pigmentasyonla gerilerler. Klinik olarak diğer hastalıklarda gözlenen eritema nodozumdaki ayırtetmek zordur, ayırım ancak histopatolojik olarak vaskülitik bulguların görülmesi ile yapılabilir. Ancak bu durumda da nodüler vaskülitlerle karışabilmektedir (7,65,68).

2.1.5.1.5. Yüzeyel Tromboflebit:

Hastaların %10-20'sinde izlenen YT, dermatolojik muayene sırasında saptanan bir bulgu olmakla birlikte aslında vasküler tutulum (VT) göstergesidir ve derin ven trombozu ile yakın ilişkilidir (66,68,69). Subkutan tromboflebit olarak da adlandırılan tablo Behçet hastalarında en sık rastlanan venöz tutulum tipidir (67). Erkek olgularda daha sık ortaya çıkar. Sıklıkla bacaklarda ven trasesi boyunca lineer uzanım gösteren eritemli, ağrılı bir endürasyon şeklinde izlenir. En sık vena safena magna etkilenmektedir. Palpasyonla ven içindeki trombus hissedilir. YT saptanan hastaların vasküler tutulum yönünden dikkatli takibi gerekir (7,65).

2.1.5.1.6. Ekstragenital ülserasyon:

Hastaların yaklaşık %3'ünde izlenen bu lezyonlar klinik olarak aftöz ülserlere benzemekle birlikte, GÜ'ler gibi skar bırakarak iyileşme eğilimindedirler. En sık inguinal ve aksiller bölgeler, memeler, boyun ve ayak parmak aralarının birbirine bakan yüzlerinde yerleşirler (65,67).

2.1.5.1.7. Sweet sendromu benzeri lezyonlar:

Bu lezyonlar ilk olarak Mizoguchi ve arkadaşları tarafından bildirilmiş olup (70), sonraki yıllarda benzer lezyonların izlendiği Behçet hastaları ile ilgili literatür verileri mevcuttur (71-75). Ateş ve lökositozun eşlik ettiği lezyonlar yüz, boyun ve ekstremitelerde eritemli plak ve nodüller şeklinde izlenir. Histopatolojik bulguları da Sweet sendromuna benzerlik gösterir (65).

2.1.5.1.8. Diğer deri bulguları:

Behçet hastalarında daha nadir olarak pyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar, nekrotizan vaskülit bildirilmiştir (75). Ayrıca literatürde hastalarda pernio benzeri deri lezyonları, poliarteritis nodoza benzeri deri lezyonları, subungual infarktlar, hemorajik büller, akral purpurik papülonodüler lezyonların saptandığı olgular rapor edilmiştir (76,77).

2.1.5.1.9. Paterji reaksiyonu (PR):

Deriye intradermal pikür yapılmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon bölgesinde etrafı eritemli papül ve/veya püstülün gelişmesi ile karakterize PR, spesifik olmayan deri hiperreaktivitesini gösteren bir test olarak kullanılmaktadır. Test pozitifliği BH'nin aktif döneminde artmaktadır. İğne kalınlığı, iğne ucunun travmatizasyon gücü, pikür sayısı, bölgeye test öncesi antisepsi uygulanması gibi bazı faktörler de pozitiflik oranlarını etkilemektedir (6,7,65). Ayrıca hastalarda paterji pozitiflik oranlarında etnik farklılıklar gözlenir. Japonya, Türkiye ve Doğu Akdeniz ülkelerinde %50-88 oranlarında daha sık oranda pozitif bulunurken, İngiltere ve Amerika'da bu oran %20'nin altına düşmektedir (65). Günümüzde testin uygulanış şekli ile ilgili standart bir yaklaşım olmamakla birlikte en çok tercih edilen yöntemin 20 gauge iğne kullanılarak her iki önkol fleksör yüzde 45 derecelik açı ile oblik olarak oluşturulan en az 2 pikür olduğu görülmektedir. Pozitif PR, iğne batırılan lokalizasyonlarda 24-48 saat içinde eritematöz bir papül (> 2 mm) veya püstül gelişmesidir. İnfiltrasyon olmadan ortaya çıkmış eritem durumunda test negatif kabul edilir. Pozitif PR, BH'de görülen bir bulgu olmasına rağmen patognomonik değildir, piyoderma gangrenozum, Sweet sendromu, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, eritema elevatum diutinum ve genital herpes enfeksiyonunda da ortaya çıkabilir (1,8,75,78,79).

2.1.5.2. Göz tutulumu:

Behçet hastalarında GT sıklığı yaklaşık %50 civarında olup körlüğe kadar ilerleyebilen belirgin morbidite nedenidir. Genç ve erkek hastalarda bu oran %70-80'e kadar yükselirken ileri yaşlarda ve kadın hastalar arasında %30'a kadar gerilemektedir (6,80). Genç yaş ve erkek cinsiyet daha ağır klinik ve prognoz ile ilişkilidir. GT, sıklıkla bilateral ve BH semptomlarının başlangıcından genellikle 2-3 yıl sonra

ortaya çıkar; hastaların %10-20'sinde başlangıç belirtisi olabilmektedir (80-82). Hipopiyonlu anterior üveit oküler BH'nın karakteristik göz bulgusudur ancak olguların yaklaşık üçte birinde görülmektedir (82,83). GT'nun diğer bulguları iridosiklit, episklerit, sklerit, vitrit, vitröz hemoraji, retinal vaskülit, retinal ven oklüzyonu, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörittir. Hastalarda görme bulanıklığı, fotofobi, lakrimasyon, hiperemi, periorbital veya genel göz ağrısı gibi semptomlar bulunur (84). Tekrarlayan inflamasyon ataklarına bağlı olarak posterior ve anterior sineşiler, iris atrofisi, katarakt, sekonder glokom, retina atrofisi, optik atrofi, maküla ödemi, maküla dejenerasyonu, retinal ven oklüzyonu, koryoretinal skar oluşumu gibi komplikasyonlar gelişebilir (1,82,85).

2.1.5.3. Eklem tutulumu:

Hastalarda %45-60 oranında görülmektedir (6). Eroziv olmayan, deformite bırakmayan monoartiküler veya oligoartiküler tutulum en sık görülen şeklidir. Sıklıkla artrit şeklinde karşımıza çıkmakta ve simetrik yerleşim görülebilmektedir. En çok diz, dirsek, el ve ayak bilek eklemleri tutulmakla birlikte, poliartrit şekli daha çok periferik küçük eklemleri tutar. Eklem bulguları genelde birkaç hafta içinde kendiliğinden iyileşir ve nadiren deformite ve radyolojik erozyonlara yol açar (1,6,7,86). Psödogut, osteonekroz, popliteal kist rüptürü ve miyozit diğer nadir muskuloskeletal seyir formlarıdır. Spondilit ve sakroileit seyrek görülen belirtiler olup bazı yayınlarda Behçet hastalarında ankilozan spondilit ve sakroileit sıklığının arttığı bildirilirken, artmadığı yönünde çalışmalar da bulunmaktadır (86,87).

2.1.5.4. Vasküler tutulum:

BH, hem arteriyel hem de venöz sistemi etkileyen sistemik bir vaskülitir. Kapiller sistemden büyük çaplı damarlara kadar oldukça geniş spektrumda vasküler yapıyı etkiler. Kötü prognoz göstergelerinden biri olan VT, erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. İnflamasyon çoğunlukla küçük boy damarlarda gözükmeyle birlikte büyük boy damarlar da %25-30 oranında etkilenir. Venler arterlere oranla daha sık tutulur. Venöz sistemde daha çok oklüzyon ve trombotik olaylar ön planda iken arterlerde anevrizmalar daha çok görülür. Hastaların üçte birinde sıklıkla alt ekstremitte venlerinde derin tromboflebit veya YT ortaya çıkar. İliak venler, dural sinüs ve inferior,

superior vena kavalarda tromboz gelişebilir. Tromboflebit sıklığı yüksek olmasına rağmen, hastalarda tromboembolizmin nadir görülmesi muhtemelen trombüsün etkilenmiş damara sıkıca yapışık olmasına bağlıdır (6,8,86). Aort, anevrizmaların en sık görüldüğü arterdir. Aort dışında karotis arterler, femoral, popliteal, nadiren de koroner arterler tutulabilir. Pulmoner arter anevrizmaları BH'nin hayatı tehdit eden majör komplikasyonlarından olup çoğunlukla erkek hastalarda gözlenir (88). Anevrizma ana pulmoner arter ve lobar dallarında izlenir. Hemoptizi ana yakınmadır. Özellikle çapı 3 cm'den büyük anevrizmaların mortalitesi yüksektir (8).

2.1.5.5. Kardiyak tutulum:

BH'nin kardiyak tutulum belirtileri koroner arterit, myokard infarktüsü, aortik ve mitral regurjitasyon gibi kapak hastalıkları, ventriküler endomyokardial fibrozis, miyokardit, intrakardiyak trombüs ve tekrarlayan ventriküler aritmilerdir (1,7,47).

2.1.5.6. Pulmoner tutulum (PT):

BH'nda pulmoner tutulumun temel özelliği pulmoner arter anevrizmasıdır, klinikte öksürük ve hemoptizi ile kendini gösterir (1,88). Bunun dışında trakeobronşial ülserasyonlar, plörezi, embolizm, parankim değişiklikleri, fibrozis gibi bulgular da izlenebilir (8,50).

2.1.5.7. Nörolojik Tutulum:

Hastaların yaklaşık %5-10'unda ortaya çıkmakta olup yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Santral sinir sistemi daha sık tutulur Hastaların çoğunda (%80) parankimal beyin hastalığına (Nöro-Behçet) bağlı piramidal ve ekstrapiramidal, serebellar, duysal semptom ve bulgular, sfinkter kusurları, davranış değişiklikleri izlenir. Parankimatöz tutulum kötü prognoz göstergesidir (89,90). İntrakranial hemorajiler ve serebral anevrizmaların görüldüğü hastalar bildirilmiştir (47). Nonparankimatöz değişiklikler arteriyel vaskülit, aseptik menenjit ve dural sinüs trombozuna bağlı intrakraniyal hipertansiyonu içerir ve baş ağrısı, papilödem gibi belirtiler verir. Dural sinüs trombozu parankim tutulumuna göre nispeten daha benign prognozludur (8). Diğer belirtiler arasında kranial sinir paralizileri, beyin sapı lezyonları (yutma güçlüğü, gülme ve ağlama bozuklukları) sayılabilir (7). Ayrıca hastalığın seyri

boyunca hastaların en az %50'sinde psikosomatik bozukluklar ve depresyon görülmektedir (50). Bu semptomlar NT'un belirtileri olabilir (1).

2.1.5.8. Gastrointestinal tutulum:

Tutulum, barsak duvarının küçük damarlarında çok sıklıkla da venlerinde vaskülit oluşumu nedeni ile gelişir ve tüm trakt boyunca ülserasyonlarla karakterizedir. Sıklıkla terminal ileum ve çekum bölgesi etkilenmekle birlikte ağızdan anüse kadar herhangi bir yerde izlenebilir (91). Hastalarda anoreksi, kusma, dispepsi, şiddetli karın ağrısı, diyare gibi semptomlar gözlenir ve tablo peritonit, akut apandisit, peptik ülserle karışabilir. Ülserler nadiren perforasyon ile sonuçlanabilir. Perforasyon dışında fistül, kanama, peritonit gibi komplikasyonlar özellikle derin ülserlerde siktir. Hastalarda inflamatuvar barsak hastalıkları dışlanmalıdır. Budd-Chiari sendromu gelişmediği sürece hepatik sorunlar Behçet hastalarında nadir görülür (8,47,50).

2.1.5.9. Renal tutulum:

Behçet hastalarında minimal değişiklik hastalığından proliferatif glomerülonefrit ve hızlı ilerleyen kresentik glomerülonefrite kadar değişen renal tutulum tabloları izlenebilir. Bazı glomerülonefrit olgularında immün kompleks depolanmasının patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir.(1) Hastalarda proteinüri, mikroskopik hematüri saptanabilir (47). Sistemik amiloidoz ve BH birlikteliğinin rapor edildiği yayınlar vardır.(92).

2.1.5.10. Çocukluk çağı Behçet Hastalığı:

Hastalığın çocuklardaki sıklığı ile ilgili veriler az sayıdadır. Hastaların %1-2'sini çocukların oluşturduğunu bildiren yayınlar yanında Türkiye ve İtalya gibi BH prevalansının yüksek olduğu ülkelerde bu oranın %5,3 ile %7,6 arasında olduğunu bildiren yayınlar da bulunmaktadır (11,93,94). Hastalığın başlangıç yaşı ortalama 7 yıl civarında olup tanı kriterlerini tamamlama yaşı ise ortalama 11-13 yıl arasında bildirilmiştir (11,93,95,97). Çocukluk çağı Behçet hastalığında en sık rastlanan bulgular azalan sıklık sırasıyla OÜ, GÜ, eritema nodozum, PpL, ET, paterji testi pozitifliği, GT, tromboflebit, NT, VT ve gastrointestinal tutulumdur (11). Çocuk hastalarda üveitin

erişkin gruba göre daha az sıklıkta ancak daha şiddetli seyrettiği belirtilmektedir ve erkeklerde prognoz daha ciddi olduğu vurgulanmaktadır (11,93,95).

2.1.5.11. Gebelikte Behçet Hastalığı:

Gebelik ve BH ilişkisinin analiz edildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Bazı yayınlarda gebelik döneminde hastalığın klinik seyrinde alevlenmeler görüldüğü bildirilirken (98,99); başka çalışmalarda hastalığın remisyona girdiği ifade edilmektedir (100,101). Alevlenme görülen hastaların hemen hepsinde OÜlerin sıklığı ve sayısında artış söz konusudur. Hastalığın gebeliğin seyrine ve fetusa etkilerini araştıran çalışmalarda abortus, konjenital anomali, perinatal ölüm gibi maternal ve fetal komplikasyonların gelişme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kabul edilen genel görüş Behçet hastalarında gebelik seyrinin ve fetal prognozun sağlıklı gebelerden farklı olmadığı yönündedir (98).

2.1.5.12. Behçet Hastalığında Klinik Aktivite Belirteçleri:

Hastalığın aktivitesini tanımlamak zordur. Önceki çalışmalarda aktif fazı tanımlamak için çeşitli klinik bulguların varlığı ile sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein artışının eşlik etmesi göze alınırken, son çalışmalarda hastalık aktivasyon indeksleri ve total aktivasyon skorlarının kullanılmaya başladığı gözlenmektedir (102). Bu indekslerden ilk geliştirileni “Türk Behçet Hastalığı Aktivite İndeksi” olup Yazıcı ve arkadaşları tarafından 1984 yılında tanımlanmıştır. Daha sonra 1991’de İran Behçet Hastalığı dinamik aktivite değerlendirmesi ve Avrupa hastalık aktivite indeksi çalışmaları yapılmıştır. 1994 yılında İngiltere’de yapılan BH toplantısında her iki şema kombine edilip “Avrupa Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu” olarak yeniden tanımlanmıştır (103). Bu formun yeterliliği de daha sonra farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarla test edilmiştir (104-108). Bu aktivite indekslerinde tüm hastalık aktivite skorlamaları klinik bulguların temelinde yapılmaktadır. BH’de şu an için klinik aktivite ile ilişkili laboratuvar belirteç bulunmamaktadır. Klinik özelliklerin öyküsüne dayanan standardize bir form olan Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu rutin takip için kullanışlı görünmektedir (103).

2.1.6. Laboratuvar bulguları:

Hastaların bir kısmında laboratuvar anormallikler saptanabilmektedir ancak bulgular hastalığa özgü değildir. Orta derecede kronik hastalık anemisi, lökositoz, trombositoz, kriyoglobulinemi, eozinofili, hastalığın aktif dönemlerinde eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein gibi akut faz reaktanlarında genelde orta derecede yükselme görülebilir, ancak bu yükseklik hastalık aktivitesi ile tam olarak paralellik göstermez. Yine alevlenme dönemlerinde serum TNF- α , IFN- β , IL-1 , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinler; kompleman (C) 3, C4, C9, immünglobulin (Ig) G, IgA, IgM ve α 2-globulin düzeylerinde artış görülebilir.

2.1.7. Histopatoloji:

BH histopatolojik olarak vaskülit ve tromboz ile karakterizedir. Kutanöz vaskülopati dermis ve subkutiste tüm çaptaki damarları etkileyebilir. Vaskülopati, eritrosit ekstrasvazasyonu ve lökositoklazingin eşlik ettiği, damar merkezli nötrofilik infiltratlar ile karakterize bir nötrofilik vasküler reaksiyon olarak ortaya çıkabildiği gibi, mural tromboz ve nekrozun katıldığı bir lökositoklastik vaskülit tablosu olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Hakim olan histopatolojik bulgunun nötrofilik vasküler reaksiyon olduğu belirtilmektedir. Lenfositik infiltratlar eski lezyonların karakteristiğidir. Kutanöz lezyonların histopatolojisi, örneklenen lezyonun kısmen yaşına da bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir, bazı yazarlar vaskülitin gözlenen yoğun inflamasyona sekonder olabileceğini ileri sürmektedir. Bu histopatolojik bulgular BH'nin patogeneğinde immün kompleks aracılı vaskülitin rol oynadığı teorisi ile paralellik göstermektedir (1,7,47).

1. Oral ve genital ülserler: Mukozada lenfosit, nötrofil ve histiositlerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenir. İnfiltrasyonun yoğun olduğu yerlerde fokal lökositoklastik vaskülit ve lenfositik vaskülit bulguları saptanabilir. Ekstragenital ülserasyonlarda da benzer bulgular izlenir (65,67).

2. Papülopüstüler lezyonlar: Bu lezyonlarda sıklıkla nötrofil karyoreksisi, eritrosit ekstrasvazasyonu ve postkapiller venüllerde fibrinoid nekrozla tipik lökositoklastik vaskülit bulguları , lenfositik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon saptanır.

3. Eritema nodozum benzeri lezyonlar: Subkutan dokuda nötrofilden zengin yoğun inflamasyon izlenir. %50 olguda arteriyol ve venülleri etkileyen nötrofilik veya lenfositik vaskülit saptanır. (7,65,109). Vaskülit bulgusu BH'de gözlenen ENBL'ları diğer hastalıklarda görülen eritema nodozumdan ayırır ancak ayırıcı tanıda nodüler vaskülitin düşünülmesi gerekir (109).

4. Yüzeyel tromboflebit: Ven içinde organize olmuş trombüs saptanır. Ven lümeninde fibröz kalınlaşma, mononükleer hücre infiltrasyonu izlenebilir (65). Vasküler trombozlar nadir değildir ve altta yatan bir koagulopati açısından uyarmalıdır. Vasa vasorumların vaskülitisi sonucunda büyük arterlerde anevrizmalar gelişebilir (7).

5. Sweet sendromu benzeri lezyonlar: Bulgular Sweet sendromuna benzer. Dermiste perivasküler ve periadnksial alanlarda yoğunlaşan nötrofil, lenfosit ve histiositlerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenir. Vaskülit saptanan olgular da bildirilmiştir (65,73).

6. Paterji reaksiyonu: Lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik reaksiyon gözlenir. Pozitif PR lezyonunun 48. saatinde yapılan immünohistopatolojik incelemede ise dermisin derinlerine uzanan perivasküler ve periadnksial alanlarda yoğunlaşan mononükleer hücre infiltrasyonu dikkati çeker (110).

2.1.8. Tanı:

Hastalığın spesifik laboratuvar ve histopatolojik bulguları olmadığından tanı klinik özelliklere dayanmaktadır. Bu amaçla kullanılan değişik kriterlerin ortak özelliği, tanının deri ve mukoza bulguları üzerine kurgulanmasıdır. Bu amaçla bugüne kadar 1969'da Mason ve Barnes, 1972'de Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi, 1974'te O'Duffy, 1980'de Zhang, 1986'da Dilsen ve ark. tarafından çeşitli klinik kriter grupları oluşturulmuş ve kullanılmıştır (6,47,111). Bugün çok yaygın kullanılan ve kabul gören tanı kriterleri ise 1990 yılında yapılan bir çalışma ile "Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu" tarafından tanımlanan esaslara göre belirlenmiştir (112) (Tablo 1).

Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri

Tekrarlayan oral ülser	Doktor veya hasta tarafından gözlenen, 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan minör, majör veya herpetiform aftlar
Tekrarlayan genital ülser	Doktor veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya skatris
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre; veya oftalmolog tarafından saptanan retinal vaskülit
Deri lezyonları	Doktor veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum, doktor tarafından saptanan psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar, veya kortikosteroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform nodüller
Pozitif Paterji testi	24-48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması

Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için, hastada tekrarlayan OÜ'lere ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin bulunması gereklidir (112).

2.1.9. Ayırıcı tanı:

2.1.9.1. Oral ülserlerde ayırıcı tanı:

BH'ında görülen OÜ'lerin ayırıcı tanısında kimyasal maddeler, ısı ve dişlerle ile oluşabilen travmatik ülserler, RAS, HSV enfeksiyonları (113,114), koksaki virusların neden olduğu el-ayak-ağız hastalığı ve herpanjina (115), enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirus enfeksiyonları (113,115,116), sifiliz şankrı (117), gonore (115,116), eritema multiforme (113,115,118), anemiler, lösemi, lenfoma, multipl myelom ve siklik

nötropeni gibi hematolojik hastalıklar (113,116,119), inflamatuvar barsak hastalıkları, Reiter sendromu (120), ilaca bağlı OÜ (114,118), otoimmün büllöz hastalıklar (116), fungal enfeksiyonlara bağlı ülserler, oral skuamöz hücreli kanser (113,114,116) düşünülmelidir.

2.1.9.2. Genital ülserlerde ayırıcı tanı:

Ayırıcı tanıda öncelikle rekurren herpes genitalisin düşünülmesi gerekir. Erken dönemde grup halinde veziküller şeklinde başlayıp küçük yüzeysel ülserlere dönüşen herpes lezyonları BH'nın daha az sayıda ve zımba ile delinmiş izlenimi veren GÜ'lerinden klinik olarak farklı görünse de geç dönemde ayırmak zor olabilir. Bunun dışında sifiliz başta olmak üzere şankroid, lenfogranuloma venereum, insan immünyetmezlik virüsü enfeksiyonu gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklar, fiks ilaç reaksiyonu, eritema multiforme, otoimmün büllöz hastalıklar, travmatik ülserler, skuamöz hücreli karsinom, piyodermiler Behçet GÜ'lerinin ayırıcı tanısında düşünülmelidir (65,67,111,119,121).

2.1.9.3. Diğer deri lezyonlarında ayırıcı tanı:

PpL'nın enfeksiyöz folikülitler ve akne lezyonlarından ayırımı güçtür. Omuzlar, sırt, gövde proksimali ve yüz gibi seboreik bölgelerde ortaya çıkan lezyonların klasik akne vulgaristen ayırımı zor olabilir, bu yüzden üst ve alt ekstremiteler gibi seboreik olmayan deri bölgelerinde lokalize olan ve foliküler olmayan lezyonların BH için daha spesifik kabul edilmesi doğru olacaktır (67). ENBL, diğer hastalıklarda görülen veya idiyopatik olarak ortaya çıkan eritema nodozuma klinik olarak büyük benzerlik gösterdiğinden ayırmaları zor olabilir. Histopatolojik olarak BH'de gözlenen ENBL'da %50 oranında arteriyol ve venülleri tutan nötrofilik veya lenfositik vaskülit saptanması ayırıcıda yardımcıdır ancak bu kez de tablo nodüler vaskülitlerle karışır. BH eritema nodozum lezyonlarının ülserleşme eğilimi göstermemesi sıklıkla ülsere olan nodüler vaskülit lezyonlarından ayrılmasına yardımcı olur (65). YT lezyonlarını, kısa bir ven segmenti etkilendiğinde klinik olarak eritema nodozum lezyonlarından ayırmak güç olabilir (109).

BH'nin diğer sistemik tutulum bulguları değerlendirilirken reaktif artrit, seronegatif artropatiler, inflamatuvar artropatiler, inflamatuvar barsak hastalıkları, multipl skleroz, diğer sistemik vaskülitler gibi hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (8).

2.1.10. Tedavi:

Tedavinin temel amaçları semptomları azaltmak, inflamasyonu hızla baskılamak, doku hasarını önlemek veya sınırlamak, atak sıklığı ve şiddetini azaltmak ve komplikasyonları önlemektir (122). Tedavide çok sayıda ilaç kullanılmaktadır, ancak bu alandaki kontrollü çalışmaların az sayıda olması, var olanlarda ise olgu sayısının yetersizliği, hastalık seyrinin ataklar ve iyilik dönemleri içermesi çalışmalarda tedavi etkinliğinin gerçek anlamda değerlendirilmesini de zorlaştırmaktadır (123,124). BH'nin tedavisi topikal ve sistemik tedavi yaklaşımları olarak iki başlık altında incelenebilir.

2.1.10.1. Topikal tedavi:

Kortikosteroidler: Antiinflamatuvar etkinlikleri ile hem OÜ hem de GÜ tedavisinde oldukça faydalıdır. Özellikle inflamasyonun yoğun olduğu erken dönemde (ilk 5 gün) kullanılmaları gerekir, geç dönemde yara iyileşmesini geciktirirler (123,124). Plastibaz içinde hazırlanmış triamsinolon bu amaçla oldukça sık tercih edilir. Triamsinolonun burun spreyleri, prednizolonun 5 mg'lık tabletleri ve 20 ml su ile hazırlanan gargara günde 4 kez kullanılabilir. İntralezyonel triamsinolon (5-10 mg/ml) uygulaması özellikle büyük ve derin ülserlerde yapılabilir. Potent topikal kortikosteroidler GÜ'lerde etkilidir, antibiyotik ve steroid kombinasyonları da etkili olabilir. Ön üveit ataklarında da kortikosteroidli damlalar kullanılır (125).

Antimikrobiyal ajanlar: Klorheksidin, heksetidin gibi antiseptikler OÜ'lerde ağrı semptomuna etkilidirler. Beş ml su içinde 250 mg tetrasiklin kapsüllerinin çözülmesi ile oluşturulan gargaralar kullanılabilir, antimikrobiyal etkisinin yanında kemotaksisi de baskılamaktadır. Uzun süreli kullanımı fungal enfeksiyonlara zemin hazırladığından önerilmemektedir (124).

Sukralfat: RAS, kemoterapiye bağlı oral mukozit ve peptik ülserde etkinliği gösterilmiş bir preparattır Ülsere dokuyu kaplayıp bariyer oluşturarak ağrı şiddetini azaltır ve yara iyileşmesini hızlandırır.

Antiinflamatuvar preparatlar: Diklofenak, benzydamin gibi ilaçların topikal kullanımı geçici analjezik etkileri sayesinde ağrı hissini azaltır.

Anestezikler: OÜ'lerin neden olduğu ağrı ve rahatsızlık hissini giderirler. Bu amaçla lidokain, tetrakain jel veya mukozal merhemler şeklinde kullanılabilir.

Gümüş nitrat: Uzun yıllar gümüş nitrat kalemleri tedavi amacıyla kullanılmıştır, ancak hastaların çoğunda rahatsızlık hissine yol açar. Son zamanlarda %5'lik solüsyonları pamuk uçlu çubuklarla kullanılmaktadır.

ENBL'da ve YT'te ıslak pansumanlar, istirahat, elevasyon etkilidir. PpL ve ekstrasjenital ülserasyonlarda antibakteriyel ilaçlar tek başına ya da kortikosteroidlerle kombine edilerek kullanılabilir. Medikal tedavi dışında hastalar oral hijyenin önemi konusunda bilgilendirilmeli, asitli, kabuklu, sert, acılı ya da tuzlu yiyecekler gibi irrite edici ajanlardan kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır (123,124).

2.1.10.2. Sistemik tedavi:

Kolşisin: Sistemik tedavide oldukça yaygın olarak kullanılır. Mikrotübül formasyonu ile etkileşerek nötrofil kemotaksisini inhibe eder ve TNF- α , LT-B4, siklooksijenaz-2 aktivitesini ve prostaglandin-E2'yi baskılayarak etkisini gösterir (123,126). Yapılan son plasebo kontrollü çalışmada kolşisinin kadın hastalarda GÜ, ENBL ve artrit sıklığını azaltırken, erkek hastalarda sadece artrit üzerine etkili bulunduğu sonucuna varılmıştır (127). İlacın dozu 0,5-2 mg/gün'dür. Benzatin penisilin ve kolşisin kombinasyonunun tek başına kolşisin kullanımına göre daha etkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (128,129).

Kortikosteroidler: BH'nin birçok belirtisinin tedavisinde tek başına veya immüsupresiflerle birlikte uzun yıllardan beri yaygın olarak kullanılan bir seçenektir. Özellikle deri ve mukoza belirtilerinde, akut üveitte, gastrointestinal, kardiyovasküler ve NT'da oldukça etkilidir. Akut inflamasyonun baskılanmasında oldukça başarılı olmasına rağmen, tek başlarına kullanımları çoğunlukla hastalık ataklarını önleyememektedir. Bu yüzden sıklıkla diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılır. Kombinasyon aynı zamanda kullanılan kortikosteroid dozunun azaltılmasını ve dolayısıyla yan etkilerinden korunmayı sağlar (130). Sıklıkla başlangıç dozu 20-60 mg/gün oral prednizolondur. Nörolojik ve büyük damar tutulumunda pulse şeklinde tedavi sık uygulanır (124). Düşük doz depo steroidin (3 haftada bir 40 mg metil prednizolon) kolşisine benzer şekilde kadın hastalarda ENBL kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir (131).

Azatioprin: Hücresel ve humoral immüniteyi baskılayarak antiinflamatuvar etkinlik gösteren ilacın 2,5 mg/kg/gün dozunda üveit ataklarını azalttığı, GT'nu önlediği

gösterilmiştir, ayrıca tedavi süresince OÜ, GÜ, artrit ve derin ven trombozunu baskılamaktadır (123,124).

Siklosporin-A: Üveitte kullanılan en etkili seçeneklerden biridir. Retinal vaskülit, progresif üveit ve görme keskinliğinin azaldığı durumlarda endikedir. Kolşisine oranla üveit ataklarını daha iyi baskıladığı bildirilmiştir. OÜ, GÜ, deri belirtileri, tromboflebit, ET ve nörolojik belirtilerin tedavisinde standart tedavi (tek başına steroid veya azatioprin ile kombine) yaklaşımlarından daha etkili olduğu belirtilmektedir. 2-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır (84,123,124,132).

Talidomid: Monositlerden TNF- α sentezini inhibe ederek immünmodulator etki gösterir. OÜ, GÜ ve PpL'ların kontrolünde etkili olduğu ve tedavi süresince yeni lezyon oluşumunu önlediği, buna karşın ENBL sayısında artışa yol açtığı bildirilmiştir). Tedavinin kesilmesiyle birlikte, etkinliği hızla kaybolur (133).

Antibiyotikler: Benzatin penisilin (3 haftada bir kez 1,2 MÜ) ve kolşisin kombinasyonunun (128), minosiklin ve azitromisinin tedavide etkili bulunduğu çalışmalar bildirilmiştir (134,135).

Siklofosfamid: Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid özellikle GT, büyük damar tutulumu ve NT'da monoterapi şeklinde veya kortikosteroidlerle kombine kullanılır. Günlük dozlarda (2-3 mg/kg/gün) veya aylık yüksek doz pulse tedavi şeklinde verilir. Doz bağımlı yan etkileri nedeni ile diğer tedavilere dirençli olgularda tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir (122-124).

İnterferon- α : Dolaşan $\gamma\delta$ -T hücrelerini azalttığı, Behçet hastalarında periferik monositlerde HLA-1 ekspresyonunu arttırdığı ve endotelial hücrelere T lenfosit adhezyonunu in vitro inhibe ettiği gösterilmiş olan İFN- α (84) BH'nin tedavisinde ilk olarak HSV tip 1'e karşı antiviral etkinliğinden dolayı kullanılmıştır (124). İFN başlıca GT olan olgularda etkilidir. Haftada 3 kez 3-12 MİÜ arasında değişen dozlarda ve farklı sürelerde kullanılmaktadır. Hastaların büyük bölümünde deri ve mukoza belirtileri, eklem ve göz belirtilerinde belirgin bir iyileşme bildirilmiştir (136,137).

Sulfasalazin: Prostaglandin ve lökotrien sentez inhibisyonu, lökosit adhezyonu ve fonksiyonlarında bozulma, serbest radikal temizliği gibi antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri bulunur, gastrointestinal tutulumu olan hastalarda kullanılmaktadır (6).

Dapson: Nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etki gösterir. Dapsonun 100-150 mg'lık dozları etkili bulunmuştur, ancak ilacın kesilmesiyle birlikte yeni ataklar ortaya çıkmaktadır. OÜ, GÜ, ENBL ve PpL'larda plaseboya göre anlamlı derecede etkili olduğu bildirilmiştir (138).

Pentoksifillin: TNF- α 'yı da içeren bazı sitokinlerin sentezini inhibe ederek etki gösterir, OÜ ve GÜ tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Günde 3 kez 400 mg dozunda kullanılır (139).

Levamisol: İmmünmodulator etkisi nedeniyle kullanılan bir antihelmintik ajandır. Özellikle OÜ, GÜ, ENBL ve PpL, artrit ve üveit üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (123,124).

Metotreksat: NT'un yanı sıra şiddetli mukokutanöz belirtilerde ve anterior üveit tedavisinde haftalık 7,5-20 mg dozlarda, 4 hafta ve üzeri kullanımda etkili bulunmuştur (84,140).

TNF- α inhibitörleri: TNF- α antagonistleri hastalığın hemen hemen tüm semptomlarını hızlı ve etkili biçimde baskılamaktadır, ancak BH tedavisinde bu ilaçlarla deneyimler sınırlıdır. Özellikle infliksimab ve etanersept kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. İnfliksimabın çok sayıda çalışma ile göz (141-145), gastrointestinal (146), serebral vaskülit (147), ET (148) ve mukokutanöz belirtilerde (149,150) etkili olduğu, etanerseptin OÜ, ENBL, PpL ve artrit ataklarının sayısını azalttığı gösterilmiştir (151). Elde edilen veriler infliksimabın daha etkili olduğunu göstermektedir. Kullanıldığı sürece etkilidir, tedavi kesildiğinde yeni ataklar gözlenmektedir. Diğer bir sorun da son derece pahalı olmalarıdır. Mayıs 2006'da yapılan Behçet Hastalığı Uzlaş Toplantısı'nda TNF- α antagonistlerinin bu alanda yeterince güçlü, randomize ve kontrollü çalışmalar yapılana kadar, yalnızca şiddetli olgularda ve dikkatle kullanılması gerektiği kararına varılmıştır (152).

2.1.10.3. Cerrahi tedavi:

Arteriyel anevrizmalar, gastrointestinal perforasyon, büyük damar trombozları, kardiyak tutulumun olduğu olgularda tek tedavi seçeneği cerrahi müdahale olabilir (122,124).

2.1.11. Klinik seyir ve prognoz:

BH relaps ve remisyonlarla karakterize oldukça değişken bir seyre sahiptir. Genç ve erkek hastalarda, kadın ve daha yaşı hastalara göre göz, vasküler ve NT daha sık görülmekte, dolayısıyla mortalite ve morbidite oranlarında belirgin artış sonucu daha ağır seyretmektedir (8). Büyük damar tutulumuna bağlı pulmoner veya intrakranial kanama veya barsak perforasyonuna neden olan gastrointestinal tutulum gibi tablolarda mortalite çok yüksektir. Erkek cinsiyet, hastalığın erken yaşlarda başlaması, HLA-B51 pozitifliği, oküler, nörolojik ve gastrointestinal tutulum, derin ven trombozu ve anevrizma varlığı prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda düzenli takip ve tedavinin hastalığın seyrinde önemli bir etken olduğuna işaret edilmekte ve multidisipliner yaklaşımın önemi vurgulanmaktadır (6,153,154).

2.2. KAPİLLEROSKOPİ

2.2.1. Tanım

Kapilleroskopi, mikrovasküler yapıyı oluşturan kapiller damarların in vivo değerlendirilmesine olanak sağlayan, kolay uygulanabilen ve invaziv olmayan tanısal bir görüntüleme yöntemidir (2, 155).

2.2.2. Tarihçe

Kapiller yapıda ortaya çıkabilen değişiklikler ilk olarak 200 yıl önce İtalyan hekim Giovanni Rasori (1766-1837)'nin dikkatini çekmiştir (156). Daha sonra 20. yüzyıl başlarında Hutchinson tarafından, saptanan mikrovasküler değişikliklerin varlığına göre primer ve sekonder RF arasında yapılabilen ayırmadan bahsedilmiştir (2). Lombard, 1912 yılında periungual alandaki kapillerlerin bölgeye yağ damlatılmasını takiben mikroskopla gözlenebildiğini fark etmiş; 1916'da Weiss tarafından kapilleroskopik teknik standardize edilerek kapiller yapının fotoğrafları çekilebilmiştir. Dokuz yıl sonra Brown ve O'Leary tarafından SSk hastalarındaki RF atağı sırasında mikrovasküler tutulumu karakterize eden bulguları analiz etmek için kapilleroskopi kullanılmıştır (156). Otuz yıl önce Maricq ve LeRoy tarafından SSk'da spesifik kapilleroskopik paternlerin tanımlandığı ilk yayının sunulmasıyla kapilleroskopinin özellikle RF kliniğinde kullanımı tekrar gündeme gelerek yaygınlaşmıştır. Bu yayından sonra 2000 yılında Cutolo ve arkadaşları tarafından sklerodermik mikroanjiopatinin

görünümü ve progresyonunun değerlendirilmesinde oldukça faydalı olan 3 majör tırnak kıvrımı videokapilleroskopi paterni yeniden sınıflandırılmıştır (2). Son 20 yılda özellikle Romatoloji alanında tırnak kıvrımı kapilleroskopisi kullanımı giderek yaygınlaşmış, romatolojik olmayan hastalıklarda da kullanım alanı oluşmaya başlamıştır (155).

2.2.3. Kapilleroskopi aletleri

Bu muayene için sıklıkla doğal ışık mikroskobu ya da videokapilleroskopik mikrokamera kullanılır. Genel olarak kapilleroskopik cihazlar, değerlendirilen alanın 10-1000 kat arasında büyütülerek incelenmesine olanak sağlar. Videokapilleroskopik yöntem, günümüzde mikrovasküler yapıyı araştıran en gelişmiş teknik olarak kabul edilmektedir. Bu cihazlar ile kapiller sistemin dizilim, yoğunluk ve morfoloji gibi kalitatif özellikleri oldukça detaylı incelenebilmekte; damar uzunlukları, çapları hesaplanabilmekte; mikrodamar seviyesindeki kan akımı dahi değerlendirilebilmektedir. Videokapilleroskoplar dışında oftalmoskop, dermatoskop (manuel, videodermatoskop) ve stereomikroskop gibi cihazlar da kapilleroskopi amacıyla kullanılabilir. Dermatoskoplarda görüntü 10-60 kat büyürken, videokapilleroskoplarda 200-1000 kat büyütme elde edilebilmektedir (2,155,156).

2.2.4. Uygulama Tekniği

Mikrovasküler yapıda morfolojik değerlendirme, tırnak kıvrımı, konjunktivalar, dudak mukozası ve gingivalarda yapılabilmeyle birlikte deri kapillerlerinin muayenesi, genellikle, değerlendirilme kolaylığı ve kapiller damarların ana ekseninin burada deri yüzeyine paralel seyretmesi (diğer bölgelerde deri yüzeyine diktir) nedeni ile tırnak kıvrımında yapılmaktadır. Değerlendirmenin yapılacağı oda ısısı 21-24 °C arasında tutulmalı ve her olgu muayeneden önce en az 15 dakika beklemelidir. Genel kural olarak her iki elin tüm parmaklarında proksimal tırnak kıvrımları muayene edilmeli, yakın zamanlı travmaya maruz kalmış alanlar değerlendirilmemelidir. İncelenecek olan bölgeye görüntü kalitesini arttırmak amacıyla sıvı maddeler sürüldükten sonra değerlendirme yapılır. Muayeneyi yapan kişi ve hasta karşılıklı oturur pozisyonda iken, hastanın her iki eli kalp seviyesinden aşağıda olmayacak şekilde bir tablanın üzerine yerleştirilir. Cihaza ait prob parmak uzun eksenine dik olacak şekilde ve kapiller görünürlüğü engelleyecek bası uygulamadan proksimal tırnak kıvrımına yerleştirilerek

kapillerler görüntülenir. Genelde en iyi morfolojik değerlendirme sonuçları derinin burada daha saydam olmasından dolayı 4 ve 5. parmaklarda alınır. Kapilleroskopik muayenede kapiller yoğunluk, kapillerlerin dizilimi ve morfolojileri, cihaza göre değişmekle birlikte, kapiller akım özellikleri ve kantitatif özellikler değerlendirilir (2,155-157).

2.2.4. Kapilleroskopik paternler

Vücuttaki en ince kan damarları olan kapillerler arteriyol ve venülleri birbirine bağlayarak bir mikrodolaşım oluşturmuştur. Çapları yaklaşık 7 mikrometre (μm)'dir. Deride, epidermis yüzeyine paralel seyreden subpapiller pleksus damarlarından ayrılarak dermal papillanın içine doğru, oradan da deri yüzeyine doğru seyrederler. Mikroskopik incelemede tırnak kıvrımı bölgesinde küçük kırmızı noktacıklar şeklinde izlenen yapılar kapiller kıvrımların tepe noktasına karşılık gelir. Kapillerlerin uzun eksenini deri yüzeyine paralel hale geldikçe, firketeye benzetilen kıvrım görünümü daha da belirginleşir (158).

2.2.4.1. Normal patern

Her bir kapiller, bir arteriyel (afferent) ve bir venöz (efferent) bacak ve bunları birbirine bağlayan distal apikal kısımdan oluşur. Kapillerlerin firkete benzeri veya "U" harfi şeklindeki görünümü karakteristiktir. Kişiler arasında ve hatta aynı bireyin farklı parmakları arasında bile normal kapiller görünüm varyasyonları olabilmekle birlikte bazen etnik faktörlere bağlı olarak periungual bölgenin koyu pigmentasyonu nedeni ile kapillerler görülemeyebilir. Normal kapilleroskopik incelemede, kapillerlerin periungual alanda düzenli ve homojen bir şekilde sıralandığı görülür. Bu bölgedeki kapiller sayısını ifade eden kapiller yoğunluk, ortalama 9-13/milimetre (mm)'dir. Kantitatif analiz yapabilen cihazlarla ölçülebilen kan sütunu çapları, arteriyel bacakta 5-16 μm , venöz bacakta 7-18 μm arasındadır. Kapiller sistemin görülebilen ortalama uzunluğu yaklaşık 400 μm 'dir (155,158).

2.2.4.2. Patolojik paternler

Temel patolojik görünüm; kapiller dizilim bozukluğu, vasküler bacakların çapında artış (dilatasyon), kapiller yoğunlukta azalma, neoanjiogenez (torsiyon, dallanma), mikrokanama/mikrotromboz, kan akım hızında azalma ile ilişkilidir.

Sağlıklı olgularda torsiyozite, mikrokanama ve damar çaplarında çok hafif bir artış söz konusu olabilmekle birlikte bu bulgular spesifik kabul edilmemektedir (2,155,157).

Dilatasyon: Kapiller damar çapındaki artıştır. Şekline göre homojen veya düzensiz olabilir. Düzensiz dilatasyonda kapiller çapı yalnızca belirli lokalizasyonda artmıştır (mikroanevrizma). Homojen olarak damar çapının 20 µm'yi aşması 'dilatasyon', 50 µm'yi aşması 'megakapiller' olarak tanımlanır. Kapiller dilatasyonun damar duvarı hasarının ilk göstergesi olduğu düşünülmektedir. Özellikle megakapiller oluşumuna rastlanması, olası bir romatolojik mikroanjiopati açısından uyarıcı olmalıdır (2,3,155-157).

Mikrohemoraji odakları: Hasarlanmış damar duvarından ekstrasvaze olan eritrositlerin neden olduğu kanama odakları erken vasküler hasarın bir göstergesidir. Bu odakların görünümü farklı şekillerde olabilmektedir (2,157).

Ödem: Hasarlı damarlardan lokal olarak sızan plazmanın neden olduğu ödem, kapillerler etrafında sisli bir görünümün ortaya çıkmasına neden olur (2).

Kapiller kayıp/avasküler alanlar: Kapiller sayısında azalma ile karakterizedir. Tırnak kıvrımının distal sırasındaki kapiller sayısı her 5 mm için 30'un altında ise kapiller kayıp var demektir. Tırnak kıvrımının distal sırasında ardışık iki kapillerin izlenememesi de kapiller kayba işaret etmektedir. Pek çok avasküler alanın birleşmesiyle 'çöl benzeri alanlar' oluşur. Sekonder RF için oldukça spesifik kabul edilen bir bulgudur (2,155,156).

Dallanmış/çalı benzeri kapillerler (anjiogeneze): Etraflarında birkaç normal kapillerle çevrili, oldukça kıvrıntılı ve dallanmış görünümde olan kapiller kümeleri anjiogenezin karakteristik özelliğidir. Kapiller kaybı kompanse etmek için gösterilen bir çaba olarak kabul edilebilir (2).

Kapiller dizilimde bozulma: Normal yapısal dizilimde değişiklikler olması SSk ve diğer KDH'nın geç döneminde ortaya çıkan bir bulgudur (2).

2.2.5. Kapilleroskopinin klinik uygulamaları

Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi, klinikte en çok RF ve başta SSk olmak üzere KDH'nın tanı ve takip aşamalarında kullanılmaktadır (2,155-159).

Raynaud fenomeni: RF, SSk başta olmak üzere bazı KDH'nda mikrovasküler tutulumun en önemli klinik göstergesidir (3,156,157,160). Primer ve sekonder RF'nin

erken ayırıcı tanısında kapilleroskopik değerlendirme oldukça faydalı bilgiler verir. Primer RF’de tırnak kıvrımı boyunca düzenli dizilim gösteren kapiller kıvrımlar izlenirken, sekonder RF’de kapiller dilatasyon, dev kapillerler, hemorajiler, kapiller kayıp, neoanjiogenez, kapiller dizilim bozuklukları gibi özelliklerden bir ya da birden fazlası tespit edilir (157). Bunlar arasında özellikle dev kapillerler, avasküler bölgeler ve düzensiz kapiller dizilim bulgularının, gelişebilecek bir KDH’nı öngörmekte olduğu bildirilmiştir (157,161). Ayrıca primer RF hastalarında da zamanla kapilleroskopik bulguların ortaya çıkabildiği, yani sekonder forma geçiş olabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden primer RF hastalarının düzenli olarak her 6 ayda bir detaylı kapilleroskopik muayeneden geçmesi gerektiği belirtilmektedir (161,162).

Sistemik skleroz: SSk hastalarında mikroanjiopatinin tipik kapilleroskopik görünümü olan “Skleroderma Paterni” (SP) izlenir. Bu patern, genişlemiş veya dev kapillerler, mikrokanamalar, avasküler alanlar, bozulmuş kapiller dizilim ve dallanmış kapillerler ile karakterizedir. Dev kapillerler patognomonik bulgudur. Yapılan son klasifikasyonlarda skleroderma mikroanjiopatisi “erken”, “aktif” ve “geç” olmak üzere üç ana paternde sınıflandırılmaktadır. Erken SP; nispeten iyi korunmuş kapiller dağılımı, birkaç adet genişlemiş ya da dev kapiller varlığı, birkaç adet kapiller hemoraji odağı varlığı ve kapiller kayıp bulgusunun olmaması ile karakterizedir. Daha sık izlenen kapiller dilatasyon, dev kapillerler ve hemoraji odakları, hafif derecede kapiller dizilim bozukluğu, orta şiddette kapiller kayıp, dallanmış kapillerlerin izlenmemesi veya hafif derecede olması aktif SP bulgularıdır. Geç patern ise şiddetli kapiller kayıp ve yaygın avasküler alanlar, tümüyle bozulmuş kapiller dizilim, çok sayıda dallanmış çalı benzeri kapillerler ile tanınır. Geç dönemde kapiller dilatasyon ve hemoraji odakları ya çok az ya da hiç yoktur. Bu paternler erken dönemde mikrovasküler hasarla başlayıp geç evrelerde fibrozis ve neovaskülarizasyon şeklinde seyreden sklerodermik mikroanjiopati sürecini çok iyi yansıtmaktadır (2,155,157,159,160,163). Ayrıca kapilleroskopik paternlerin SSk hastalarında klinik bulgular ve otoantikorlarla korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Anti-Scl 70 otoantikorunun aktif ve geç skleroderma kapilleroskopi paterni gösteren kişilerde daha sık saptandığı bildirilmiştir (164). SP; dermatomiyozit (DMy), mikst KDH, çakışma sendromları ve presklerodermik RF gibi hastalıklarda da izlenmektedir (155,157,160,). Skleroderma kapilleroskopi paternleri için kantitatif

skorlama skalaları geliştirilmiş, saptanan her bir parametre skorlanarak hastaların takip sürecinde bu değerlerde belirgin değişiklikler olduğu bildirilmiştir (165).

Dermatomiyozit: DMy hastalarında iyi tanımlanmış kapilleroskopik bir patern mevcuttur. En az 2 parmakta kapiller dilatasyon, kapiller kayıp, normal dizilimde bozulma, çalı benzeri kapiller, kapiller hemoraji bulgularından 2 ya da daha fazlasının bulunması ile karakterizedir. SP ile sıklıkla ilişkili olup “skleroderma benzeri patern” olarak da isimlendirilmiştir (157,160). SSk ile karşılaştırıldığında DMy hastalarında dallanmış kapiller yapıların daha fazla saptandığı belirtilmektedir (155).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE): SLE hastalarında kapilleroskopi normal olabileceği gibi bazı hastalarda tanısal değeri belli olmayan anormallikler tanımlanmıştır. Bunlar; torsiyon ve kapiller uzunlukta artış ve dallanma olarak bildirilmiştir. Kapiller anormalliklerin bulunması daha şiddetli klinik seyir ile ilişkilendirilmiştir (2,157,160,166) . Skleroderma benzeri kapilleroskopi paterni tespit edilen hastalarda, bulguların RF ve anti-U1-ribonükleoprotein otoantikoru ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (167).

Diğer: Sjögren sendromu (166), antifosfolipid antikor sendromu (168), romatoid artrit (155), psoriasis ve psoriatik artrit (155), akrosiyanoz (155), mikst kriyoglobulinemi (169), Behçet Hastalığı (170-172), Henoch-Schönlein Purpurası (HSP) (173), ailesel Akdeniz ateşi (174), arteriyel hipertansiyon (155), diyabetes mellitus (155), akromegali (175), hipertiroidizm (176) gibi hastalıklarda tipik olmamakla birlikte çeşitli kapiller anormalliklerin izlendiği bildiren çalışmalar mevcuttur.

2.3. DERMATOSKOPI

2.3.1. Tanım

Dermatoskopi, pigmente deri lezyonlarının invivo değerlendirilmesini sağlayan, epidermis, dermoepidermal bileşke ve papiller dermisteki yapıların daha net görüntülenmesine yardımcı olan tanısal bir yöntemdir (4,177,178).

2.3.2. Tarihçe

Dermatoskopi tarihi, ilk olarak 1663 yılında J.C.Kohlhaus'un mikroskopta tırnak matriksindeki vasküler yapıyı incelemesine dayanır. 1893 yılında G.Unna 'diaskopi'

terimini ilk kullanan hekim olmuştur. 1916 yılında C.Zeis binoküler dermatoskopu üretmiştir. Takip eden yıllarda edinilen tecrübeler ışığında 1994 yılında W.Stolz ve arkadaşları tarafından dermatoskopi için ABCD kuralı geliştirilmiş; 1998 yılında ise Argenziano ve arkadaşları melanom için yedi nokta kontrol sistemini tanımlamıştır (177,178).

2.3.3. Dermatoskopi aletleri

Uygulamalar el dermatoskopu, dermaphot, steromikroskop, Kreush steromikroskop ve videodermatoskop ile yapılabilir. Bu cihazların görüntüyü büyütme güçleri farklılık gösterir. Bunlar arasında el dermatoskopları ve videodermatoskop (bilgisayarlı dermatoskop) daha sık kullanılmaktadır.

Videodermatoskop: Çözünürlüğü oldukça yüksek makrokamera ve videomikroskop problemleri, renkli monitör ve sisteme bağlanmış bilgisayar donanımından oluşur. Bilgisayar sayesinde dijital kayıt imkanı sağlar. Görüntü büyütme kapasitesi makrokamera için 12 kat, videomikroskop için 30-60 kattır. Görüntü depolama kapasitesi çok iyidir, hafızasındaki görüntülerle karşılaştırma yapılabilir. (177-179).

2.3.4. Dermatoskopi tekniği

Dermatoskopi tekniği, spesifik kontakt lens içeren ve deri yüzeyine belirli bir açı ile ışık demeti düşüren otoskop benzeri bir aletin deriye direkt temas ederek lezyonun görüntülenmesi esasına dayanır. Pek çok dermatoskopta kullanılan ve deri lezyonu üzerine sürülen su, alkol, jel, yağ, gliserin gibi sıvı madde sistemleri yüzeyden ışık yansımalarını önler ve stratum korneumun transparan bir hal almasını sağlayarak derinin farklı tabakalarındaki melanin, hemoglobin varlığından kaynaklanan dermatoskopik özelliklerin görülebilmesine izin verir. Sıvı sistemlerine ihtiyaç duymayan yeni polarize ışık dermoskopları da mevcuttur. Kullanılan dermatoskopa bağlı olmakla birlikte görüntü 4-1000 kat büyütülebilmektedir. En yaygın kullanılan el dermatoskoplarında 10 kat, videodermatoskoplarda 30-60 kat büyütme sağlanır (4).

2.3.5. Dermatoskopinin klinik uygulamaları

Dermatoskopi, rutin olarak konjenital ve edinsel melanositik nevuslar, melanom gibi lezyonlara ek olarak seboreik keratoz, bazal hücreli karsinom, hemanjiom gibi

melanositik olmayan lezyonların tanı, ayırıcı tanı ve takip aşamalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (177). Pigmente deri lezyonlarının ayırıcı tanısında oldukça önemli bilgiler sağlayan dermatoskopi ile ilgili klinik uygulamalar arttıkça bu konuda edinilen deneyimler de artmaktadır. Son zamanlarda pigmente lezyonların ayırıcı tanısındaki yaygın kullanımına ek olarak skabies, kutanöz larva migrans, baş ve pubik bölge pedikülozu gibi paraziter enfestasyonlarda etkenin kendisi ve/veya komponentlerinin görüntülenmesi (180-183); skarlı alopesiler, alopesi areata, trikotillomani, androjenik alopesi gibi saç hastalıklarında kıl foliküllerinin ve atrofi varlığının değerlendirilmesi (184,185); porto şarabı lekesi, anjioma serpijinozum, Kaposi sarkomu gibi vasküler lezyonlarda lazer veya medikal tedaviye yanıtın değerlendirilmesi (186-188); psoriasis, liken planus gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda sırasıyla vasküler özelliklerin ve dermatoskopik-histopatolojik korelasyonun değerlendirilmesi (189,190) gibi yeni kullanım alanları oluşmaya başlamıştır. Son 20 yılda kullanımı giderek yaygınlaşan ve mikroanjiopati ile seyreden pek çok hastalığın tanı ve takip aşamasında oldukça değerli bilgiler sağlayan tırnak kıvrımı kapilleroskopisinde kullanılan geleneksel kapilleroskopik cihazların ulaşamadığı merkezlerde, kapiller değişikliklerin tespitinde bu cihazlarla benzer sonuçlar elde etme gücü sayesinde dermatoskopların da kullanımından bahsedilmektedir. Uygulama kolaylığı ve nispeten daha ucuz ve daha az zaman alıcı olması gibi özelliklerinden dolayı dermatoskopların kapilleroskopik uygulamalarda rutin kullanılan cihazlar haline gelebileceği vurgulanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Bu çalışmaya Haziran 2009- Şubat 2010 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri esas alınarak Behçet Hastalığı tanısı alan veya bu tanıyla izlenen toplam 40 hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı kontrol alındı. Çalışmaya kabul edilme kriteri olarak hastalarda RF, SSK, SLE, DMy, mikst KDH, Sjögren sendromu, antifosfolipid sendromu gibi hastalıklar ve hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipo-hipertiroidizm gibi kapiller anormalliklere sebep olabilen hastalıkların olmaması koşulu arandı. Ayrıca periungual bölgede koyu deri pigmentasyonu vb. nedenlerle proksimal tırnak kıvrımı kapiller sistemi gözlemlenemeyen olgular çalışmaya dahil edilmedi. Tüm katılımcıların çalışma konusunda aydınlatılmış onamları alındı.

3.2. Çalışma protokolü

Çalışmamız Behçet hastalarında mikrovasküler hasarın bir göstergesi olarak tırnak kıvrımı kapiller anormallikleri olup olmadığının saptanmasına yönelik olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından 28.05.2009 tarihinde onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen her hastanın ismi, cinsiyeti, yaşı, iletişim bilgileri, eşlik eden sistemik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, RF öyküsü, BH aile öyküsü, hastalık süresi, başlangıç belirtisi ve yaşı, başlangıç belirtisi ile tanı arasında geçen süre, tanı anındaki yaşı, BH ile ilgili tedavi alıp almadığı, sistemik tutulum bulguları sorgulandı. Dermatolojik muayenesi yapıldı. Elde edilen bilgiler Hasta Takip Formu'na kaydedildi (Ek 1). Hastalar ve sağlıklı olguların her iki el tırnak kıvrımı kapillerleri dermatoskopi ile değerlendirildi ve bulgular hasta takip formuna kaydedildi.

3.2.1. Kapilleroskopik görüntüleme

Tüm olguların tırnak kıvrımı kapilleroskopik incelemesi rutin olarak pigmente deri lezyonlarının invivo değerlendirilmesinde kullanılan Molemax II (Derma® Medical Systems, Vienna, Austria) model videodermatoskop ile yapıldı. Değerlendirmenin

yapıldığı işlem odası ısısı 21-24 °C arasında tutuldu ve kapilleroskopik muayene öncesinde hastalar işlem odasında en az 15 dk bekletilerek ortam ısısına adaptasyonları sağlandı. Kapilleroskopiye yapan araştırmacı ve hasta karşılıklı oturarak hastanın elleri arada bulunan kalp seviyesindeki masa üzerine koyuldu. Her iki elin tüm parmaklarında proksimal tırnak kıvrımlarının dermatolojik muayenesi yapılarak bu bölgede yakın zamanlı travma bulgusu tespit edilen parmaklar değerlendirmeye alınmadı. Tırnak kıvrımı bölgelerinin önce 12X zoomlu, 9 lens elementli makro videokamera ile, ardından 30X sabit odaklı 4 lens elementli mikro videokamera ile mikroskopik görüntüleri alınarak cihazın bağlı bulunduğu bilgisayara otomatik olarak kaydedildi. Mikroskopik görüntüleme sırasında her bir proksimal tırnak kıvrımı üzerine jel sürülüp videokamera probu bölge üzerine dik bir şekilde koyularak tırnak kıvrımı kapillerleri görüntülendi. Bu sırada kapillerlerin solmasına neden olabilecek baskı uygulamaktan kaçınıldı.

3.2.2. Kapilleroskopik bulguların değerlendirilmesi

Her olgunun sağ ve sol el parmaklarına ait tırnak kıvrımı kapillerlerinin mikroskopik görüntüleri aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi. Kapilleroskopik parametreler Bergman ve arkadaşları tarafından modifiye edilen Maricq kriterleri kullanılarak belirlendi. Bu kriterlere göre tırnak kıvrımı kapiller sistemi; kapiller yoğunluk, kapiller dağılım düzeni ve kapiller morfoloji açısından değerlendirildi. Kapiller yoğunluk ölçümü cihazın milimetrik cetveli kullanılarak yapıldı, her 1 mm'de en az 6 kapiller olması normal yoğunluk olarak; 6'dan daha az sayıda olması yoğunlukta azalma olarak kabul edildi. Kapiller dizilim, kapillerlerin tırnak kıvrımı boyunca homojen ve paralel bir şekilde dağılıp dağılmamasına göre düzenli veya düzensiz dağılım şeklinde değerlendirildi. Kapillerlerin morfolojik değerlendirmesi kapiller dilatasyon, mikrohemoraji odakları, kapiller kayıp ve/veya avasküler alanlar, torsiyon, dallanma veya çalı benzeri görünüm varlığı açısından yapıldı. Kapiller seyir boyunca homojen veya lokal genişleme kapiller dilatasyon olarak tanımlandı. Tek bir kapiller etrafında en az iki punktat kanama alanı hemoraji odağı olarak kabul edildi. Ardışık en az 2 kapiller kıvrımın izlenmemesi kapiller kayıp olarak değerlendirildi (Ek 1).

3.2.3. Kapilleroskopik bulgular ile demografik ve klinik özellikler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Hastaların demografik özelliklerinden cinsiyet ve semptom başlangıç yaşları ile klinik özelliklerden sistemik tedavi alma durumu, Behçet hastalığı mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları, kapilleroskopi günü saptanan mukokutanöz lezyonlar ile kapilleroskopik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel yöntemler

İstatistiksel analizlerde SPSS (versiyon 15.0, Release 15.0.0, lisans kodu GS-35F-5899H; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel parametre olarak ortalama±standart sapma yanında ortanca (minimum ve maksimum) değerleri kullanıldı.

Bulguların hasta ve sağlıklı grup arasındaki sıklığının karşılaştırılmasında ve kapiller değişikliklerin Behçet hastalığı demografik ve klinik özellikleri ile ilişkisinin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare ya da Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Klinik olarak Behçet hastalığı tanısı alan hastalarda, videodermatoskop kullanılarak tırnak kıvrımı kapiller anormalliklerinin varlığını araştıran bu çalışmada, hastaların %37,5'inde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan belirgin olan kapiller anormallikler tespit edilmiştir. Tespit edilen kapiller anormallikler çoğunlukla kapiller dilatasyon olup bunu kapiller hemorajiler ve kapiller kayıp izlemektedir. Hastalarda anjiogenez bulguları izlenmemiştir. Kapilleroskopik anormallikler, erkek cinsiyette ve OÜ-GÜ olan hastalarda daha sık saptanmakla birlikte kapiller değişiklikler ve klinik özellikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada saptanan bulgular Behçet hastalarında kapiller değişikliklerin standart kapilleroskopik cihazlarla araştırıldığı çalışmalarda elde edilen bulgulara benzerlik göstermektedir.

4.1. Hastaların klinik özellikleri

Çalışmamıza katılan toplam 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrolün 15'i kadın (%37,5), 25'i erkekti (%62,5). Yaş ortalaması hasta grubunda 34,4 yıl; kontrol grubunda ise 31,9 yıl idi. En genç hasta 19, en yaşlı hasta 56 yaşındaydı. Her iki grupta

da RF, KDH, sistemik vaskülit, diyabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü olan kişi yoktu. Hasta grubunda 1 kişide koroner arter hastalığı (%2,5) eşlik etmekteydi. Ortalama hastalık süresi 8,15 yıl, semptomların başlangıç yaşı ortalama 26,2 yıl idi. BH, hastaların 37'sinde (%92,5) OÜ, 1'inde (%2,5) GÜ ve 2'sinde (%5) üveit ile başlamıştı. Hastaların tanı aldıkları yaş ortalama 29,4 yıl idi. Tanı konduğunda en genç olan hasta 15 yaşında, en yaşlı olan ise 56 yaşında idi. BH mukokutanöz bulgular sorgulamasında tekrarlayan OÜ hastaların tamamında (%100), GÜ 37'sinde (%92,5), ENBL 13'ünde (%32,5), YT 5'inde (%12,5), PpL 23'ünde (%57,5) mevcuttu. PR hastaların 23'ünde (%57,5) pozitif, 17'sinde (%42,5) negatif. GT hastaların 11'inde (%27,5), ET 6'sında (%15), NT 1'inde (%2,5), büyük damar tutulumu 1'inde (%2,5) mevcuttu. Gastrointestinal ve kardiyak tutulum hiçbir hastada yoktu. 40 hastanın 7'si (%17,5) yeni tanı alan ve BH ile ilgili sistemik tedavi görmeyen kişilerdi. Bir hasta birden fazla ilaç kullanabilmekle birlikte, hastalardan 34'ü (%85) kolşisin, 5'i (%12,5) sistemik kortikosteroid, 2'si (%5) siklosporin, 6'sı (%15) azathioprin, 5'i (%12,5) antikoagülan ajan kullanmakta idi. Hastaların 6'sında (%15) birinci derece akrabalarında BH öyküsü mevcuttu. Kontrol grubundaki olgularda sistemik ilaç kullanımı ve ailede BH öyküsü yoktu. Çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri, hastaların klinik özellikleri tablolarda gösterilmiştir (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Demografik özellik	Hasta grubu		Kontrol grubu	
Kadın/Erkek (%)	15/25 (%37,5/62,5)		15/25 (%37,5/62,5)	
	Ort±SS	Ortanca (min,maks)	Ort±SS	Ortanca (min,maks)
Yaş (yıl)	34,40±10,05	33,50 (19,56)	31,90±4,79	30,00 (24,45)
Hastalık süresi (yıl)	8,15±6,06	7,00 (1,25)		
Başlangıç yaşı (yıl)	26,27±8,44	24,50 (14,51)		
Tanı aldığı yaş (yıl)	29,40±8,84	27,50 (15,56)		

Tablo 3. Hastaların klinik özellikleri

Behçet hastalığı bulguları		Hasta grubu			
		bulgular öyküde mevcut		bulgular muayenede mevcut	
		sayı	%	sayı	%
Mukokutanöz tutulum	Oral ülserasyon	40	%100	22	%55
	Genital ülserasyon	37	%92,5	9	%22,5
	Eritema nodozum	13	%32,5	0	%0
	Papülopüstüler lezyon	23	%57,5	3	%7,5
	Yüzeyel tromboflebit	5	%12,5	1	%2,5
Paterji pozitifliği		23	%57,5	0	%0
Göz tutulumu		11	%27,5	0	%0
Eklem tutulumu		6	%15	0	%0
NT		1	%2,5	0	%0
Büyük damar tutulumu		1	%2,5	0	%0

Kapilleroskopik değerlendirme esnasında yapılan dermatolojik muayenede aynı hastada birden fazla muayene bulgusu saptanabilmekle birlikte hastaların 13'ünde (%32,5) dermatolojik muayene normaldi. Dermatolojik muayene bulgusu saptanan 27 (%67,5) hastanın 22'sinde (%55) OÜ, 9'unda (%22,5) GÜ, 3'ünde (%7,5) PpL ve 1'inde (%2,5) YT tespit edildi.

4.2. Kapilleroskopik değerlendirme sonuçları

Çalışmaya alınan sağlıklı kontrollerin tamamında yoğunluk, dizilim ve morfolojik açıdan kapiller anormallik saptanmadı. Toplam 40 hastanın 15'inde (%37,5) kapiller anormallikler tespit edildi, 25'inde (%62,5) ise kapilleroskopik bulgular normaldi (Şekil 1). Kapilleroskopik anormallik tespit edilen hastalarda değerlendirme parametreleri izole olarak bulunabildiği gibi, birden fazla bulgu saptanan hastalar da vardı. Kapiller yoğunluk hastaların 3'ünde (%7,5) azalmış, 37'sinde (%92,5) normal idi. Kapiller dizilim 5 (%12,5) hastada düzensiz, 35 (%87,5) hastada normal idi. Morfolojik

değerlendirmede kapiller dilatasyon, mikrohemoraji, kapiller kayıp ve anjiogenez bulgularının sıklığı her hasta için ayrı ayrı hesaplandı. Buna göre kapiller dilatasyon hastaların 14'ünde (%35), kapiller hemoraji 6'sında (%15), kapiller kayıp 3'ünde (%7,5) tespit edilirken hastaların hiçbirinde kapiller dallanma, çatallanma, çalı benzeri görünüm, torsiyon gibi anjiogenez bulguları saptanmadı. Aynı olguda birlikte saptanan kapilleroskopik morfolojik bulgular, 6 (%15) hastada dilatasyon, 6 (%15) hastada dilatasyon ve hemoraji, 2 (%5) hastada dilatasyon ve kapiller kayıp, 1 (%2,5) hastada kapiller kayıp şeklinde idi (Şekil 2, 3 ve 4). Hasta ve kontrol grubu arasında kapiller dilatasyon ve hemoraji sıklığı açısından saptanan fark istatistiksel açıdan da anlamlı bulunurken ($P<0,05$), kapiller kayıp, yoğunluk ve dizilim yönünden anlamlı fark tespit edilmedi ($P>0,05$) (Tablo 4 ve Tablo 5).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunda kapilleroskopik değerlendirme sonuçları

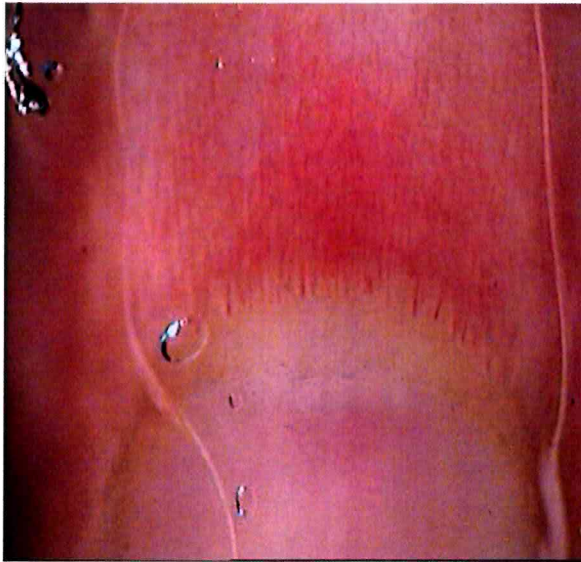
Kapilleroskopik parametre			Hasta grubu		Kontrol grubu	
			sayı	%	sayı	%
Kapiller yoğunluk	normal		37	%92,5	40	%100
	azalmış		3	%7,5	0	%0
Kapiller dizilim	düzenli		35	%87,5	40	%100
	düzensiz		5	%12,5	0	%0
Kapiller morfoloji	normal		25	%62,5	40	%100
	anormal	dilatasyon	14	%35	0	%0
		mikrohemoraji	6	%15	0	%0
		kapiller kayıp	3	%7,5	0	%0
		dallanma,torsiyon	0	%0	0	%0

Tablo 5. Hastalarda kapiller morfoloji bulguları

	Kapiller morfolojik bulgu				
	normal	dilatasyon	dilatasyon ve hemoraji	dilatasyon ve kapiller kayıp	kapiller kayıp
Hasta sayısı (%)	25 (%62,5)	6 (% 15)	6 (%15)	2 (%5)	1 (%2,5)



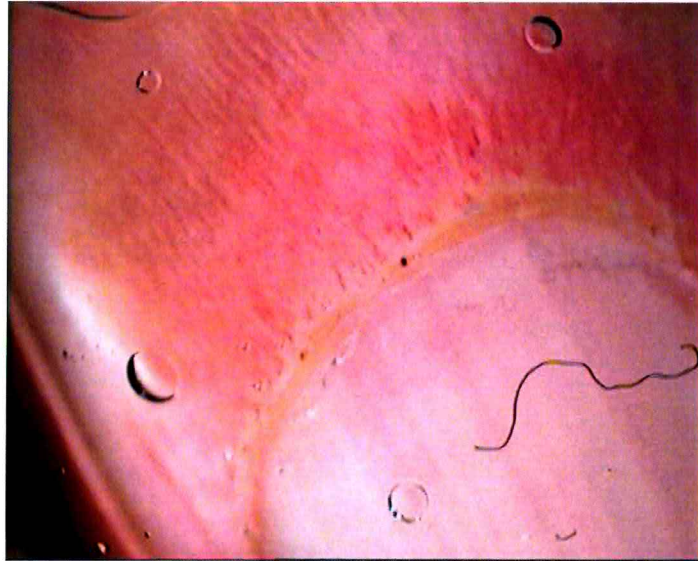
Şekil 1. Tırnak kıvrımının normal kapilleroskopik görünümü



Şekil 2. İki ayrı hastada izlenen kapiller dilatasyon



Şekil 3. İki ayrı hastada izlenen kapiller hemoraji odakları



Şekil 4. Kapiller kayıp ve dilatasyonların izlendiği kapilleroskopik görüntü

Tespit edilen kapilleroskopik bulgular hastaların demografik ve klinik özellikleri ile karşılaştırılarak, cinsiyet, olgunun Behçet hastalığı ile ilgili tedavi alıp almaması, semptomların başlangıç yaşı ve BH sistemik tutulum bulguları ile arasındaki ilişki değerlendirildi (Tablo 6 ve Tablo 7). Kapiller yoğunlukta azalma saptanan 3 hastanın 1'i (%33,3) kadın, 2'si (%66,7) erkek; kapiller dizilim bozukluğu tespit edilen 5 hastanın 1'i (%20) kadın, 4'ü (%80) erkek; dilatasyon saptanan 14 olgunun 5'i (%35,7) kadın, 9'u (%64,3) erkek; hemoraji izlenen 6 olgunun 2'si (%33,3) kadın, 4'ü (%66,7) erkek; kapiller kaybın izlendiği 3 hastanın 1'i (%33,3) kadın, 2'si (%66,7) erkek idi. Cinsiyetler arasında kapilleroskopik bulguların izlenme sıklığındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 6 . Kapilleroskopik bulguların cinsiyete göre dağılımı

Kapilleroskopik bulgu		Cinsiyet				Toplam	
		Kadın		Erkek			
		sayı	%	sayı	%	sayı	%
Kapiller yoğunluk	normal	14	%37,83	23	%62,17	37	%100
	azalmış	1	%33,3	2	%66,7	3	%100
Kapiller dizilim	düzenli	14	%40	21	%60	35	%100
	düzensiz	1	%20	4	%80	5	%100
Kapiller morfoloji	dilatasyon	5	%35,7	9	%64,3	14	%100
	hemoraji	2	%33,3	4	%66,7	6	%100
	kapiller kayıp	1	%33,3	2	%66,7	3	%100
	torsiyon, dallanma	0	%0	0	%0	0	%0
		p>0,05					

Tablo 7. Kapiller morfolojik bozukluk saptanan hastalarda semptomların başlangıç yaşı

Kapiller morfolojisi	Semptom başlangıç yaşı (yıl)	
	Ort±SS	Ortanca (min,maks)
Dilatasyon	26,71±7,80	23,50 (19,45)
Mikrohemoraji	26,50±6,15	23,50 (22,37)
Kapiller kayıp	26,00±7,81	22,00 (21,35)

Behçet hastalığı ile ilgili sistemik tedavi alan ve almayan hastalar kapilleroskopik bulgular açısından karşılaştırıldı. Kapiller yoğunlukta azalma gözlenen toplam 3 hasta tedavi alan grupta idi. Tedavi almayan grupta kapiller yoğunluk azalması saptanan hasta yoktu. Kapiller dizilim açısından karşılaştırıldıklarında tüm hasta grubunda toplam 5 kişide izlenen düzensiz dağılımlı kapiller yapı tedavi almayan grupta 1 (%20) hastada, tedavi alan grupta ise 4 (%80) hastada tespit edildi. Kapiller dilatasyon saptanan toplam 14 hastanın 3'ü (%21,4) tedavi almayan, 11'i (%78,6) tedavi alan grupta yer almakta idi. Kapiller mikrohemorajilerin görüldüğü toplam 6 hastanın 1'i (%16,7) tedavi almayan, 5'i (%83,3) tedavi alan gruptaydı. Kapiller kayıp tedavi almayan hastalarda tespit edilmedi, kapiller kayıp izlenen toplam 3 hasta da tedavi almakta olan eski olgulardı (Tablo 8). Tedavi alan ve almayan gruplar arasında kapilleroskopik bulgu sıklığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 8. Behçet hastalığı ile ilgili sistemik tedavi alan ve almayan hastalarda saptanan kapilleroskopik bulgular

Kapilleroskopik bulgu			Hasta grubu					
			Tedavi almayan (yeni tanı)		Tedavi alan (eski tanı)		Toplam	
			sayı	%	sayı	%	sayı	%
Kapiller yoğunluk	normal		7	%18,9	30	%81,1	37	%100
	azalmış		0	%0	3	%100	3	%100
Kapiller dizilim	düzenli		6	%17,14	29	%82,8	35	%100
	düzensiz		1	%20	4	%80	5	%100
Kapiller morfoloji	dilatasyon	var	3	%21,4	11	%78,6	14	%100
		yok	4	%15,4	22	%84,6	26	%100
	hemoraji	var	1	%16,7	5	%83,3	6	%100
		yok	6	%17,6	28	%82,4	34	%100
	kapiller kayıp	var	0	%0	3	%100	3	%100
		yok	7	%18,9	30	%81,1	37	%100
Toplam			7	%17,5	33	%82,5	40	%100
			p>0,05					

Hastalarda tespit edilen kapilleroskopik bulguların Behçet hastalığı mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları ile ilişkisi değerlendirildi. Anormal kapiller morfolojik bulgulardan kapiller dilatasyon ve hemoraji, OÜ ve GÜ ve Paterji negatifliği olan hastalarda daha sık saptanmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı olan bir ilişki tespit edilmedi. Diğer kapilleroskopi bulguları ve klinik bulgular arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Hastalarda kapilleroskopi esnasında saptanan dermatolojik bulgular ile kapiller anormallikler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 9 ve Tablo10).

Tablo 9. Behçet hastalığı mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları olan ve olmayan hastalarda saptanan kapiller yoğunluk ve dizilim bulguları

Behçet hastalığı mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları		Kapilleroskopik bulgu saptanan hastalar						Toplam			
		Kapiller yoğunluk				Kapiller dizilim					
		normal		azalmış		düzenli				düzensiz	
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
OÜ	var	37	%92,5	3	%7,5	35	%87,5	5	%12,5	40	%100
	yok	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0	0	%100
GÜ	var	35	%94,6	2	%5,4	34	%91,8	3	%8,2	37	%100
	yok	2	%66,7	1	%33,3	1	%33,3	2	%66,7	3	%100
PR	pozitif	21	%91,3	2	%8,7	20	%87	3	%13	23	%100
	negatif	16	%94,1	1	%5,9	15	%88,2	2	%11,8	17	%100
ENBL	var	12	%92,3	1	%7,7	12	%92,3	1	%7,7	13	%100
	yok	25	%92,6	2	%7,4	23	%85,2	4	%14,8	27	%100
PpL	var	21	%91,3	2	%8,7	19	%82,6	4	%17,4	23	%100
	yok	16	%94,1	1	%5,9	16	%94,1	1	%5,9	17	%100
YT	var	4	%80	1	%20	4	%80	1	%20	5	%100
	yok	33	%94,3	2	%5,7	31	%88,6	4	%11,4	35	%100
GT	var	10	%90,9	1	%9,1	10	%90,9	1	%9,1	11	%100
	yok	27	%93,1	2	%6,9	25	%86,2	4	%13,8	29	%100
ET	var	4	%66,7	2	%33,3	3	%50	3	%50	6	%100
	yok	33	%97,1	1	%2,9	32	%94,1	2	%5,9	34	%100
NT	var	1	%100	0	%0	1	%100	0	%0	1	%100
	yok	36	%92,3	3	%7,7	34	%87,2	5	%12,8	39	%100
PT	var	0	%0	1	%100	0	%0	1	%100	1	%100
	yok	37	%94,9	2	%5,1	35	%89,7	4	%10,3	39	%100
VT	var	0	%0	1	%100	0	%0	1	%100	1	%100
	yok	37	%94,9	2	%5,1	35	%89,7	4	%10,3	39	%100
		p>0,05				p>0,05					

Tablo 10. Behçet hastalığı mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları olan ve olmayan hastalarda saptanan kapiller morfoloji bulguları

Behçet hastalığı mukokutanöz ve sistemik tutulum bulguları		Kapilleroskopik anormallik saptanan hastalar						Toplam	
		Kapiller morfoloji							
		dilatasyon		hemoraji		kapiller kayıp			
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
OÜ	var	14	%35	6	%32,6	3	%52,5	40	%100
	yok	0	%0	0	%0	0	%0	0	%0
GÜ	var	11	%29,7	5	%13,5	2	%5,4	37	%100
	yok	3	%100	1	%33,3	1	%33,3	3	%100
PR	pozitif	8	%34,8	2	%8,7	2	%8,7	23	%100
	negatif	6	%35,3	4	%23,5	1	%5,9	17	%100
ENBL	var	1	%7,7	1	%7,7	1	%7,7	13	%100
	yok	13	%48,1	5	%18,5	2	%7,4	27	%100
PpL	var	8	%34,8	3	%13	2	%8,7	23	%100
	yok	6	%35,3	3	%17,6	1	%5,9	17	%100
YT	var	1	%20	1	%20	1	%20	5	%100
	yok	13	%37,1	5	%14,3	2	%5,7	35	%100
GT	var	5	%45,5	2	%18,2	1	%9,1	11	%100
	yok	9	%31	4	%13,8	2	%6,9	29	%100
ET	var	3	%50	2	%33,3	2	%33,3	6	%100
	yok	11	%32,4	4	%11,8	1	%2,9	34	%100
NT	var	1	%100	1	%100	0	%0	1	%100
	yok	13	%33,3	5	%12,8	3	%7,7	39	%100
PT	var	0	%0	0	%0	1	%100	1	%100
	yok	14	%35,9	6	%15,4	2	%5,1	39	%100
VT	var	0	%0	0	%0	1	%100	1	%100
	yok	14	%35,9	6	%15,4	2	%5,1	39	%100
		p>0,05							

5. TARTIŞMA

Behçet hastalarında videodermatoskop kullanılarak tırnak kıvrımı kapiller değişiklikleri sıklığının araştırıldığı bu çalışmada toplam 40 hasta ve yaş-cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı olgu değerlendirilmiştir. Sağlıklı olguların tamamında ve hastaların 25'inde (%62,5) normal kapilleroskopik bulgular saptanırken, 15 hastada (%37,5) kapiller değişikliklerin tespit edildiği çalışmamız, literatürde Behçet hastalığında tırnak kıvrımı kapilleroskopik bulguları konusunda videodermatoskop kullanılarak yapılmış ilk çalışma niteliğini taşımaktadır.

Behçet hastalığı, etyolojisi bilinmeyen, tekrarlayan OÜ ve GÜ, deri lezyonları, oküler lezyonlar ve diğer organların tutulumuna ait belirti atakları ile karakterize sistemik inflamatuvar bir vaskülitir. Relaps ve remisyonlarla giden değişken bir seyre sahip hastalıkta prognoz klinik tutulumla bağlıdır. GT'na bağlı görme kaybı ve NT önemli morbidite nedenleri olup mortalite genellikle büyük damar tutulumuna bağlı tromboz, anevrizma rüptürü ve kanamaya bağlı ortaya çıkmaktadır (1,6). Etkilenen organlarda ven, arter ve kapillerlerin nonspesifik vaskülit hastalığın patolojik sürecinde anahtar rol oynamaktadır (47,191). Histopatolojik incelemelerde baskın olan bulgu fibrinoid nekrozun olmadığı, nötrofilden zengin hücre infiltrasyonunun ve eritrosit ekstrasvazasyonunun izlendiği nötrofilik vasküler reaksiyondur. Lezyonların erken döneminde belirgin lökositoklastik vaskülit özellikleri izlenirken, eski lezyonlarda lenfositlerin hakim olduğu vaskülit tablosu saptanır. Bu histopatolojik bulgular BH patogenezinde immün sistem aracılı vaskülitin önemli rol oynadığı teorisi ile uyumluluk göstermektedir (7,47).

Derideki kapiller damarların morfolojilerinin invivo değerlendirilmesi, muayeneye elverişli bir bölge olması ve kapiller ana eksenlerinin diğer bölgelerde deri yüzeyine dik iken burada yüzeye paralel olması nedeniyle genellikle tırnak kıvrımında gerçekleştirilmektedir. Tırnak kıvrımı kapiller mikroskopisi, tırnak kıvrımındaki mikrodolaşımın incelenmesine olanak veren ve kapiller damarlardaki ultrastrüktürel değişikliklerin büyütülerek görüntülenmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. Değerlendirme için fotomakrografi sistemleri, oftalmoskop, dermatoskop, steromikroskop, geleneksel mikroskop, videomikroskop gibi cihazlar kullanılmakla birlikte günümüzde kapilleroskopi için altın standart kabul edilen yöntem videokapilleroskopidir (2,159). Görüntüleri 100-200 kat büyütebilme ve kapiller

sistemdeki yapısal değişiklikleri detaylı bir şekilde saptamanın yanı sıra kapiller çap, uzunluk ve akım değerleri gibi kantitatif ölçümler yapabilme kapasitesi sayesinde fonksiyonel özellikleri de değerlendirebilen tırnak kıvrımı videokapilleroskopisi, günümüzde mikrosirkülasyonu invivo değerlendirebilen en iyi non-invaziv tanısal görüntüleme tekniklerinden biri olarak kabul edilmektedir (2,155).

Rutin uygulamalarda KDH ve RF hastalarında daha çok kullanım alanı bulan tırnak kıvrımı kapilleroskopisi; SSk'da tanımlanan erken kapilleroskopik patern değişikliklerinin saptanmasıyla primer ve sekonder RF arasında ayırım yapılmasını sağlayan en güvenilir yöntemlerden birisi olup hastaların tanı ve takip aşamalarında oldukça önemli bir yere sahiptir (2,156,192,193). Herhangi bir hastalığın eşlik etmediği RF hastalarında kapilleroskopik anormallik tespit edilmezken; RF nedeni ile değerlendirilen bir hastada saptanan kapilleroskopik anormalliklerin; klinisyeni, altta yatan olası bir KDH açısından uyarması gerektiği ileri sürülmektedir. Değerlendirme esnasında KDH tanı kriterlerini tam olarak karşılanmadığı ancak kapilleroskopik incelemelerde kapiller değişikliklerin izlendiği RF hastalarında %15-20 oranda birkaç yıl içinde bu spektrumdaki hastalıklardan birisini gelişeceği veya primer RF tablosundan sekonder RF'ne geçiş olan hastalarda bu değişimin kapilleroskopik inceleme ile yakalanabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle kapilleroskopik değerlendirmenin bu hastalarda belirli aralıklarla tekrar edilmesi gerektiği önemle vurgulanmaktadır (2,156,157). Başta SSk olmak üzere, DMy, SLE, mikst KDH gibi otoimmün hastalıklarda spesifik mikrovasküler değişiklikler tanımlanmış, izlenen kapiller anormallikler arasında skleroderma hastalarında tespit edilenler kapilleroskopik bulguların prototipini oluşturmuş ve SP olarak literatürde yerini almıştır. Bu kapilleroskopik patern SSk hastalarında %95 gibi yüksek oranda spesifisiteye sahip olmakla birlikte mikst KDH, DMy ve SLE hastalarında da gözlenebilmektedir (3,157,160,194,195).

Kapilleroskopik bulgular patofizyoloji, ayırıcı tanı ve tedavi takibinde yararlı bilgiler sağladığından mikrovasküler tutulumun beklendiği tüm hastalıklarda kapilleroskopik incelemenin endike olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Son 20 yılda tırnak kıvrımı videokapilleroskopisinin geleneksel olarak romatolojik hastalıklarda mikrodolaşımı değerlendirmek amacıyla giderek yaygınlaşan kullanımı nedeni ile bu konuda edinilen tecrübeler oldukça artmış, son zamanlarda romatolojik olmayan çeşitli

hastalıklarda mikroanjiopatinin değerlendirilmesine yönelik kapilleroskopik uygulamalar ilgi görmeye başlamıştır (155). Bu alanda yapılan çok sayıda çalışma mevcut olup halen kapilleroskopinin bu hastalıklardaki yararı ile ilgili yoğun araştırmalar devam etmektedir.

Geleneksel tırnak kıvrımı kapilleroskopisinde altın standart yöntem olan videokapilleroskopi, sıklıkla hastayı bu alanda uzmanlaşmış bir merkeze yönlendirmeyi zorunlu kılan özel bir donanım gerektirmektedir. Son zamanlarda bazı yazarlar tarafından oftalmoskop ve dermatoskop gibi basit ve kolay ulaşılabilir cihazların tırnak kıvrımındaki vasküler değişikliklerin incelenmesi için kullanımından bahsedilmektedir (3,4,194,196-197). Bunun yanında görüntüyü en az 30-50 kat büyütme yeteneği olan cihazların morfolojik kapiller özellikleri yeterli ölçüde değerlendirebildiği vurgulanmakta, daha düşük çözünürlüğe sahip cihazlar rutin romatolojik pratikte pek kullanılmamaktadır (156). Bu cihazlar arasında dermatoskopi, pigmente deri lezyonlarının invivo değerlendirilmesi amacıyla kullanılan, non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir. Son zamanlarda melanositik ve melanositik olmayan pigmente deri lezyonlarına ek olarak inflamatuvar dermatozlar, paraziter enfestasyonlar ve vasküler lezyonların da incelenmesi için kullanılmaya başlanmış (4); özellikle sekonder RF ve SSk hastalarında tırnak kıvrımı kapiller değişikliklerinin değerlendirilmesinde standart kapilleroskopi cihazlarıyla benzer bulgular saptayabildiği gösterilmiştir (3,194,196,199-201).

Kapilleroskopi amacıyla dermatoskopun kullanıldığı ilk çalışma Bauersachs ve Löbner tarafından 1997 yılında yayınlanmıştır. Dermatoskopinin tırnak kıvrımı kapillerlerinin muayenesi için yeni bir tanısal teknik olarak kullanılıp kullanılamayacağının araştırıldığı çalışmada 7'si skleroderma, 3'ü SLE, 2'si romatoid artrit, 5'i herhangi bir hastalığın eşlik etmediği RF olmak üzere toplam 18 RF hastasında tırnak kıvrımı kapillerleri 12 kat büyütme modifiye el dermatoskopu ve referans teknik olarak 60-240 kat büyütme standart steromikroskop ile incelenmiş; her iki cihazla saptanan bulgular karşılaştırılmıştır. Değerlendirme sonucunda steromikroskopik yöntemle 6 hastada dilatasyon, 6 hastada dev kapillerler, 7 hastada avasküler alanlar, 8 hastada kapiller dallanma, 7 hastada mikrohemorajiler tespit edilmiş; dermatoskopiyle aynı kapiller anormallikler aynı sayıda hastada gözlenmiştir. Bu çalışma ile geleneksel kapilleroskopik cihazların ulaşamadığı durumlarda, yüksek

ekonomik maliyetli ve zaman alıcı olmaması gibi özellikleriyle dermatoskopinin rutin klinik uygulamalarda kapilleroskopik değerlendirme amacıyla yeterli tanısal etkinliğe sahip olduğu vurgulanmıştır (196).

Dermatoskopun kapilleroskopideki etkinliğini değerlendiren bir başka çalışma 2003 yılında Bergman ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Modifiye edilmemiş 10 kat büyütme klasik el dermatoskopu kullanılarak 27 skleroderma, 11 DMy, 8 MKDH, 22 SLE, 38 RF tanılı toplam 106 hasta ve 170 sağlıklı olguda tırnak kıvrımı kapilleroskopisinin yapıldığı çalışmada skleroderma-DMy paterni araştırılmış ve dermatoskopi ile elde edilen bulguların diğer kapilleroskopik cihazlarla yapılan çalışmalarda tanımlanan sonuçlarla kıyaslanabilir düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak klasik el dermatoskopunun skleroderma-DMy paternini saptayabilen ve KDH'nın klinik tanı aşamasında dermatologlara yardımcı olabilen kapilleroskopik bir cihaz olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (194).

Baron ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise oftalmoskop ve el dermatoskopunun SSk hastalarında tırnak kıvrımı kapiller değişikliklerini saptamada güvenilirliği değerlendirilmiştir. Farklı iki koldan yürütülen çalışmada oftalmoskop ve dermatoskopik değerlendirmeler farklı romatologlar tarafından yapılmış, olguların tırnak kıvrımı kapillerleri aynı zamanda standart kapiller mikroskopla da incelenmiştir. Saptanan bulgular yönünden gözlemciler arasındaki uyum istatistiksel olarak yorumlanmış, avasküler alanlar açısından gözlemciler arasındaki fikir birliğinin zayıf olduğu bulunmakla birlikte dilate ve dev kapillerlerin tespitinde her iki cihazın tatmin edici oranda güvenilir olduğu sonucuna varılmıştır (201).

Kapilleroskopik değerlendirme amacıyla videodermatoskopun ilk kez kullanımını 2007 yılında yaptıkları bir çalışma ile Beltrán ve arkadaşları yayınlamıştır. Raynaud fenomeni hastalarında videodermatoskopun kapilleroskopik bir cihaz olarak kullanımının değerlendirilmesi amacıyla 5'i sekonder, 51'i primer olmak üzere toplam 56 RF hastası ve 10 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. Sistematize bir protokol izlenerek tırnak kıvrımı kapiller değişiklikleri 30 büyütme videodermatoskop ile dağılım ve morfoloji açısından değerlendirilmiş, daha önceki çalışmalarda tanımlanan kapilleroskopik paternler dikkate alınarak bulgular sınıflandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda dermatoskopi ile tespit edilen sklerodermik

kapilleroskopik paternin SSk hastalarında %76,9 sensitivite ve %90,9 spesifisite gösterdiği belirtilmiştir. Videodermatoskopik tekniğin KDH ile ilişkili kapilleroskopik paternleri saptamaya olanak sağladığı, aynı zamanda primer ve sekonder RF arasında ayırım yapmaya izin verdiği vurgulanmış, sonuçların standart kapilleroskopik cihazlarla yapılan çalışmalarda elde edilen bulgularla benzerlik gösterdiğinin altı çizilmiştir (3).

Dermatoskopun skleroderma hastalarında tırnak kıvrımı kapiller değişikliklerini yüksek sensitivite ve spesifisite değerleri ile saptadığını bildiren bir başka çalışma 2010 yılında Muroi ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Toplam 83 SSk hastası ve 68 sağlıklı kontrolün alındığı çalışmada kapiller dilatasyon ve hemoraji açısından olgular polarize ışık sistemi ile çalışan 10 büyütme manuel dermatoskoplara değerlendirilmiş, en az iki parmakta iki ve daha fazla sayıda dilate kapiller varlığının SSk için %83,1 sensitivite, %100 spesifisite gösterdiği bulunmuştur. Sonuçta dermatoskopun SSk hastalarında tırnak kıvrımı kapiller anormalliklerini kolaylıkla ve fazla zaman kaybına neden olmadan saptayabildiğini ve bu nedenle bu hastalarda rutin olarak kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (199).

KDH'nda saptanan kapiller anormalliklerin yanında sklerodermoid tip graft-versus-host hastalarında dermatoskopi kullanılarak tespit edilen kapiller değişikliklerden bahseden kapilleroskopi çalışması 2010 yılında ülkemizden Akay ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Onsekiz sklerodermoid tip ve kontrol grubu olarak 15 likenoid tip graft-versus-host hastasının tüm parmakları kapiller anormallikler açısından 10 büyütme dermatoskoplara değerlendirilmiş, likenoid tip olgularında bulgu saptanmazken sklerodermoid tip hastalarının 15'inde kapiller değişiklikler tespit edilmiştir. Hastalarda SSk'a benzer şekilde kapiller dilatasyon ve hemorajiler, avasküler alanlar, kapiller dağılım bozuklukları ve neovaskülarizasyon bulguları saptanmış, kapilleroskopik sonuçlarla klinik ve laboratuvar bulgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiştir (202).

Klasik poliarteritis nodoza, Churg-Strauss vaskülit, Wegener granulomatozu ve hipersensitivite vaskülit gibi kutanöz küçük damar vaskülitlerinde mikrovasküler değişikliklerin araştırılmasına yönelik olarak yapılan 1991 yılında yapılan videokapilleroskopik çalışmada, hastalıkların özellikle aktif döneminde çoğunlukla hemorajiler olmak üzere kapiller değişikliklerin varlığından bahsedilmiştir (203). Buna benzer nitelikte, 2009 yılında Zampetti ve arkadaşları tarafından HSP tanısı alan

çocuklarda kapilleroskopik incelemenin yapıldığı bir çalışma yayınlanmıştır. Toplam 31 hastaya vaskülitin akut fazında ve 6 ay sonrasında kapilleroskopi uygulanmıştır. Hastaların 12'sinde (%40) kapiller yoğunlukta azalma, 6'sında (%20) avasküler alanlar ve neoanjiogenez, 12'sinde (%40) kapiller uzunluk artışı, 6'sında (%20) kapiller hemorajiler tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde kapiller dilatasyon gözlenmemiştir. Akut fazda hastaların tamamında saptanan perikapiller ödemin, 6 ay sonraki kapilleroskopik incelemede 20 hastada devam ettiği görülmüş, yalnızca 2 hastada kapiller şekil anormallikleri izlenmiştir. Altı ay sonraki incelemede hastaların hiçbirinde hemoraji tespit edilmediği belirtilmiştir. Kontrol değerlendirmede saptanan kapiller değişiklikler, akut fazda gözlenen mikroanjiopatik değişikliklerin klinik remisyonla birlikte tamamen gerileme göstermediğini düşündürmüştür. Kapilleroskopik bulgular açısından akut dönemdeki HSP hastalarında kontrol grubuna göre belirgin farklılık olduğu görülmüştür. Saptanan bulgularla hastaların klinik özellikleri arasındaki korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (173). HSP hastalarında akut fazda ve 16 ay sonra kapilleroskopinin yapıldığı bir başka çalışmada ise benzer şekilde akut fazda saptanan kapiller morfolojik değişikliklerin takip döneminde de devam ettiği gözlenmiş, hastalıktaki kalıcı mikrovasküler inflamatuvar sürecin klinik tablodan daha farklı bir değişim döneminden geçtiği sonucuna varılmıştır (204).

Sistemik bir vaskülit olarak kabul edilen BH'de mikrovasküler anormalliklerin değerlendirildiği az sayıda kapilleroskopik çalışma mevcuttur. Behçet hastalarında tırnak kıvrımı kapiller değişikliklerinin bildirildiği ilk çalışma 1984 yılında Wechsler ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Toplam 30 Behçet hastasının videokapilleroskop ile değerlendirildiği çalışmada mikrovasküler tutulumun direkt bulguları olarak damar duvarı değişiklikleri ve bu değişikliklerin sonucu olarak ortaya çıkan ödem, hemoraji, kapiller dilatasyon, venöz pleksusta anormal görünüm gibi indirekt bulgular tanımlanmış, hastaların 8'inde normal bulgular saptanırken, 22'sinde kapiller anormallikler tespit edilmiştir. Yirmi iki hastanın 13'ünde damar duvarı değişiklikleri, 2'sinde skleroderma hastalarına benzer şekilde megakapiller formasyonu, 9'unda hemorajiler izlendiği belirtilmiş; hiçbir hastada kapiller kayıp saptanmamıştır. Tespit edilen kapilleroskopik bulgularla hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve etnik kökeni gibi demografik özellikleri arasında bir ilişki kurulamazken, kutanöz mikrovasküler anormallikler ile değerlendirme günü hastalarda varolan aftöz ülser lezyonların korele

olduğu belirtilmiştir. Tespit edilen bulgular non-spesifik kabul edilmekle birlikte, kapiller değişikliklerin Behçet hastalığının vasküler tutulum eğiliminin işareti olduğu düşünülmüştür (205). Bizim çalışmamızda ise hasta ve sağlıklı olguların hiçbirinde megakapiller formasyonu izlenmemiş, 3 hastada kapiller kayıp tespit edilmiştir. Wechsler ve arkadaşlarının çalışmalarında olduğu gibi demografik özellikler ile kapilleroskopik değişiklikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bulunan bir ilişki tespit edilememiştir. Hastalarda gözlenen OÜ-GÜ ve Paterji negatifliği ile kapiller dilatasyon ve mikrohemorajiler arasında paralellik saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Behçet hastalarında tırnak kıvrımı kapiller değişiklikleri sıklığının ve klinik-laboratuar parametreleri ile korelasyonunun araştırıldığı, Vaiopoulos ve arkadaşları tarafından 1995 yılında yayınlanan başka bir çalışmada 33 hasta ve 40 sağlıklı olguda tırnak kıvrımı kapillerleri steromikroskopla değerlendirilmiş, bulgular Fagrell klasifikasyon sistemine göre evre 0, A, B, C olarak gruplandırılmıştır. Tanımlanan sınıflandırma sisteminde evre 0, kapilleroskopik değişikliklerin izlenmediğini; evre A, damarlarda nokta veya virgül şeklinde görünüm ve/veya dilatasyon olduğunu; evre B, ödem, skleroz ve/veya kapiller hemoraji izlendiğini; evre C ise kapillerlerin çok az görüldüğünü ya da hiç izlenemediğini ifade etmiştir. Sağlıklı olguların %7'sinde A evresine uyan değişiklikler, hastaların %75'inde ise evre A,B,C ile uyumlu değişiklikler tespit edildiği belirtilmiştir. Saptanan kapiller anormalliklerin deri belirtileri, ET ve paterji testi ile istatistiksel açıdan anlamlı bulunan bir korelasyon gösterdiği görülmüştür. Evre C ile uyumlu kapiller değişikliklerin izlendiği hastalarda evre 0'daki hastalara göre hastalık süresinin daha uzun olduğu görülmüş ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (170). Kapiller değişikliklerin sınıflandırılması için bu çalışmada kullanılan Fagrell klasifikasyonu, kapiller anormalliklerin detaylıca tanımlanmaması nedeni ile bizim çalışmamızda kullanılmamıştır. Bu klasifikasyonun C evresine uyan kapiller yapının görülememesi veya çok az değerlendirilebilmesi durumu çalışmamızın başlangıç aşamasında dikkate alınarak kapiller dağılım ya da morfolojilerinin değerlendirilemediği hastalar araştırma dışı bırakılmıştır.

Bugüne kadar tırnak kıvrımı kapilleroskopisinde altın standart yöntem olan videokapilleroskopi ile Behçet hastalarının değerlendirildiği ilk çalışma Pasqui ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yayınlanmıştır. Sistemik tedavi almayan, BH tanısı

yeni konmuş toplam 16 hasta ve yaş-cinsiyet uyumlu 16 sağlıklı olgunun alındığı çalışmada 200 büyütme videokapilleroskop cihazı ile değerlendirme yapılmıştır. Kapilleroskopik inceleme konjunktival ve periferik alan olarak tanımlanan el-ayak tırnak kıvrımları, gingival kenar ve labial mukozada gerçekleştirilmiştir. Her iki bölgede benzer olan morfolojik parametreler ve farklı özellikler gösteren ölçümsel yöntemler tanımlanmıştır. Periferik alanlarda ve konjunktival bölgede kapiller distrofiler, kapiller dağılım değişiklikleri, kapiller sayı anormallikleri, avasküler alanlar, megakapiller formasyonu, damar duvarında testere dişi görünümü, hemoraji gibi morfolojik özellikler değerlendirilirken; periferik bölgelerdeki kantitatif ölçümlerde kapiller yoğunluk, kapiller yapının afferent-efferent-apikal bacak uzunlukları, çapları, çentiklenme ve tortulanma skorları; konjunktivalarda ise bunlara ek olarak iris etrafındaki damarların açılanmaları ve damar duvarlarında testere dişi görünümünün olduğu alan hesaplamaları yapılmıştır. Periferik alanlarda yapılan videokapilleroskopide hastaların önemli bir bölümünde kapiller distrofi, kapiller sayı anormallikleri, hemorajiler ve avasküler alanlar tespit edilmiş, kantitatif ölçümlerde kapiller yoğunlukta belirgin azalma, damar duvarındaki değişiklikleri ifade eden çentiklenme skoru ve kan akım dinamiklerindeki bozulmayı yansıtan tortulanma skorlarında belirgin artış gözlenmiştir. Ayrıca hasta grubunda periferik bölgelerde kontrol grubuna göre kapiller apikal bacak uzunluğunun daha fazla olduğu bulunmuş, kapiller kıvrımlara uzamış görünüm veren bu değişikliğin BH'nın şiddetli ve tipik bir kapilleroskopi bulgusu olabileceği öne sürülmüştür. Konjunktival alanda saptanan damar duvarında testere dişi görünümü, periiridal damarlarda değişiklikler ve arteriol/venül çapları arasındaki korelasyon kaybının BH'de saptanan belirgin anormallikler olduğu vurgulanmıştır. Yazarlar bu çalışma ile videokapilleroskopik yöntemin, BH'de vasküler hasarın sistemik yaygınlığı ve damar duvarı değişikliklerinin tanımlanmasında sağladığı kalitatif ve kantitatif bilgiler sayesinde diagnostik ve prognostik önemi olabileceği sonucuna varmışlardır (171). Bu çalışmada kullanılan kapilleroskopik cihazın yüksek görüntü büyütme kapasitesi ve her bir kapillerin kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesini olanaklı kılan donanım özellikleri, hastaların yeni tanı almış olmasından dolayı farmakolojik etkilerin yokluğu gibi faktörler Behçet hastalarında oldukça detaylı bir kapilleroskopik analiz yapılmasını sağlamıştır. Bizim çalışmamızda videodermatoskopun kapiller sayı anormallikleri dışında yalnızca morfolojik incelemeler yapabilme özelliğinden dolayı kantitatif

parametreler değerlendirilememiştir. Ancak Pasqui ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan kapiller morfolojik değişikliklerine benzer şekilde çalışmamızda hastaların %35'inde kapiller dilatasyon izlenmiş, ancak az sayıda hastada kapiller kayıp, kapiller dağılım anormallikleri tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde megakapiller oluşumu gözlenmemiştir.

Behçet hastalarında kapilleroskopik değişiklikler olduğunu bildiren en son çalışma Movasat ve arkadaşları tarafından 2009 yılında yayınlanmıştır. Toplam 128 Behçet hastasında x3.2 mikroskop ile gerçekleştirilen kapilleroskopik inceleme kapiller morfolojik parametreler göz önünde bulundurularak yapılmış, hastaların 77'sinde (%60) patolojik bulgu tespit edilmemiştir. Toplam 51 (%40) hastada anormal kapiller morfolojik bulgular izlenmiş, 33 (%26) hastada kapiller dilatasyon, 21 (%16) hastada kapiller hemoraji, yalnızca 1 (%0,8) hastada kapiller kayıp saptanmıştır. Lojistik regresyon analizlerinde kapiller dilatasyonun erken başlangıç yaşı, hipertansiyon, YT ve negatif paterji testi ile ilişkili olduğu gözlenirken; mikrohemorajilerin ET ile ilişkili olma eğiliminde olduğu izlenmiştir. Behçet hastalarında özellikle kapiller dilatasyonun sık görüldüğü vurgulanmış, saptanan bulguların hastalığın YT gibi vasküler özellikleri ile ilişkili olabileceği ancak diğer klinik belirtiler açısından özel bir risk taşımadığı sonucuna varılmıştır (172). Biz de videodermatoskopla yaptığımız kapilleroskopik çalışmada hastaların her iki el parmaklarının kapiller yoğunluk, dağılım ve morfoloji açısından değerlendirip, Movasat ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer bulgular elde ettik. Morfolojik değerlendirmelerde benzer oranda saptanan kapiller dilatasyon ve hemoraji bulgularının, çalışmamızda farklı olarak klinik bulgularla anlamlı ilişkisi tespit edilemedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da paterji negatifliği ve OÜ-GÜ bizim çalışmamızda da kapiller dilatasyon ve hemorajiler ile ilişkili bulundu. Yine anlamlı korelasyon saptanmasa da kapiller değişikliklerin erkek hastalarda daha fazla izlendiği görüldü.

Kapiller sistemde erken mikrovasküler hasarın göstergesi olarak kapilleroskopiye yansıyan bulgu olan kapiller dilatasyon, kapillerde homojen genişleme şeklinde olabileceği gibi bölgesel mikroanevrizmalar şeklinde de görülebilir. Sekonder RF ve KDH'lerinde homojen dilatasyon ve megakapiller oluşumuna daha sık rastlanmaktadır. Daha çok sayıda eritrosit içermesinden dolayı normal kapillere göre daha kırmızı görünen dilate kapillerlerin, doku hipoksisine sekonder gelişen lokal

otoregülatuar yanıtı temsil ettiği ileri sürülmektedir (2,155,157). Çalışmamızda Behçet hastalarının 14'ünde kapiller dilatasyon tespit edilmiş, hiçbir hastada megakapiller oluşumu izlenmemiştir. Behçet hastalarında kapilleroskopi ile ilgili çalışmalarda daha benzer oranlarda kapiller dilatasyon saptanmış (171,172), bazılarında (205) megakapiller oluşumu bildirilmiştir.

Kapillerlerin morfolojik anormalliklerinden olan hemorajiler de dilatasyonlar gibi erken vasküler hasar göstergesidirler. Hasarlı damar duvarından ekstrasvaze olan eritrositler farklı şekillerde hemoraji görünümüne neden olur. Kapilleroskopik çalışmaların bazılarında saptanan punktat hemorajilerin her parmakta 2 ve daha az sayıda gözlenmesi “mikrohemoraji” olarak, 2’den daha fazla sayıda olması ise “makrohemoraji” odakları olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada 40 Behçet hastasının 6’sında (%15) saptanan kapiller hemorajiler incelenen tırnak kıvrımlarında kapiller dilatasyona eşlik etmekteydi. Hastalarda OÜ ve GÜ, Paterji negatifliği ile kapiller hemoraji arasındaki korelasyon istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı.

Tırnak kıvrımının distal sırasında her 1 mm için 5’ten az sayıda kapiller damar saptanması olarak tanımlanan kapiller kayıp, mikroanjiopatinin ileri dönemlerinde izlenebilen bir bulgudur. Özellikle SSK hastalarında kapiller sayıda ileri derecede azalma olması sonucunda birleşen avasküler bölgelerin, “çöl benzeri alanlar” oluşturduğu bilinmektedir. Kapillerlerdeki progresif kaybın, daha şiddetli kutanöz tutulum ve zayıf prognoz ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Hastalarımızın yalnızca üçünde (%7,5) kapiller kayıp tespit edilmiş olup, daha önceki çalışmalarda tanımlanan çöl benzeri alanlara rastlanmamıştır.

Kapiller hasarın geç döneminde gözlenen bir diğer bulgu dallanmış, çalı benzeri görünüme sahip kapiller damarlar ile karakterize neoanjiogenezdır. Kapiller neoformasyona işaret eden anahtar bulgu, heterojen morfolojiye sahip tortuöz kapiller kümeleri ve çalı görünümünde dallanma gösteren kapillerlerdir. Neoanjiogeneze bulguları, kapilleroskopik anormalliklerin referansı olarak kabul edilen SP’nin geç döneminde ileri derecede kapiller kayıp ve fibrozisle birlikte saptanmaktadır (2,157,159). Mikrodolaşım hasarının ileri dönemlerini yansıtan bu bulgular hastalarımızın hiçbirinde gözlenmemiştir.

BH, multisistem tutulumu ile seyredabilen, önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilen sistemik bir vaskülitir. Hastalığın çok sayıda organ sistemini etkileyen

belirtilerinin olması ve spesifik laboratuvar ve histopatolojik tanı testlerinin yokluğu, tanının klinik temeller üzerine kurulması esasına dayanmaktadır. Tanı kriterlerini karşılayacak tüm belirtilerin zaman içinde gelişmesi nedeni ile, başlangıçtan tanı aşamasına kadar çoğu hastada yıllarla ifade edilen bir süreç yaşandığı görülmektedir. Bu nedenle erken tanı, morbidite ve mortalite oranlarının önemli ölçüde azalmasına yol açacaktır. Mikrovasküler tutulumla seyreden hastalıklarda kapilleroskopinin erken tanı ve takip aşamalarında sağladığı yarar dikkate alındığında bu tekniğin Behçet hastalarında da yararlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda; Behçet hastalarında kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde farklılık gösteren, hastalığa spesifik olmayan ve tanısal önemini tespit edemediğimiz kapiller anormallikler saptanmış, klinik özellikler ile kapiller değişiklikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamamıştır.

5.1. Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir kapilleroskopik bulgunun tespit edilmemesi iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı karşılaştırma yapılamamasına neden olmuştur. Hastaların çoğunluğunda BH tanısının yeni olmaması ve hastaların sistemik tedaviler alıyor olması, hastalığın patogenetik mekanizmaları üzerine farmakolojik faktörlerin etkili olabilmesinde ve kapiller değişikliklerin diğer çalışmalarla kıyaslandığında daha az sayıda saptanmasında belirleyici rol oynamış olabilir. Kapilleroskopik değerlendirme amacıyla kullanılan videodermatoskop cihazının, görüntüleri en fazla 30 kat büyütebilmesi; morfolojik parametrelerin detaylandırılmamasına neden olmuş, her bir kapillerdeki morfolojik değişiklikler ayrıntılı bir şekilde incelenememiştir. Cihazın teknik donanımından dolayı kantitatif ölçümlerin yapılamaması, kontrol grubu ile kıyaslandığında hastalarda var olabilen; ve belki de BH'ye spesifik kabul edilebilecek bulguların değerlendirilememesine ve atlanmasına neden olmuştur.

6. SONUÇLAR

Sonuç olarak Behçet hastalarında mikrovasküler tutulumun göstergesi olarak tırnak kıvrımı kapiller değişikliklerini değerlendirdiğimiz kapilleroskopinin; spesifik laboratuvar ve histopatolojik tanısal testi olmayan Behçet hastalığının tanı aşamasında önemli bir yardımcı teknik olabileceği düşünülmüştür. Kapilleroskopinin Behçet hastalığı tanı-takip aşamalarında diagnostik ve prognostik öneminin anlaşılabilmesi için aktif tutulum bulgusu olan, sistemik tedavi almayan daha fazla sayıda hasta ve kapiller yapının daha detaylı incelenmesine olanak veren donanımlı cihazlarla yapılmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Zouboulis CC. The Skin in Inflammatory and Other Vascular Disorders. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine (eds. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ). Volume two. Seventh Edition. New York, Mc Graw Hill. 2008; 1620-1626.
2. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. Best Practice&Research Clinical Rheumatology 2008;22(6):1093-1108.
3. Beltran E, Toll A, Pros A, Carbonell J, Pujol RM. Assessment of nailfold capillaroscopy by x30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. British Journal of Dermatology 2007;156:892-898.
4. Micali G, Lacarrubba F. Possible applications of videodermatoscopy beyond pigmented lesions. International Journal of Dermatology 2003;42:430-433.
5. Alpsoy E. Behçet Hastalığı. Türkderm (ed. Alpsoy E) 2009;43(özel sayı 2):21-23.
6. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, Valente J. Behçet's disease—a contemporary review. Journal of Autoimmunity 2009;32:178-188.
7. Moschella SL, Davis MDP. Urticarias, Erythemas and Purpuras. Dermatology (Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP). Volume one. Second Edition. London, Mosby Elsevier. 2008;386-389.
8. Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet's syndrome. Best Practice&Research Clinical Rheumatology 2008;22(5):793-809.
9. Önder M. Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji. Türkderm (ed. Alpsoy E) 2009;43(özel sayı 2):28-31.
10. Kitaichi N, Ohno S. Behçet Disease in Children. International Ophthalmology Clinics 2008;48(3):87-91.
11. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, Usta A, Kandi B, Durusoy C, Seyhan M, Utaş S, Sarıcaoglu H, Özden MG, Uzun S, Tursen U, Cicek D, Donmez L, Alpsoy E. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol 2008;58:579-584.

12. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1903-1922.
13. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Güncel Bilgiler. *Türkderm* (ed. Alpsoy E) 2009;43(özel sayı 2):32-38.
14. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E, Marcomichelakis N, Palimeris G, Kaklamanis P, Kaklamani E: HLA-B51 in Greek patients with Behçet's disease. *Hum Immunol* 1998;59:250-255.
15. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y, Yabuki K, Ando H, Shiina T, Nomura E, Onari K, Ohno S, Inoko H. HLA-B51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B5101 with Japanese patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2001;58:181-184.
16. Park KS, Park JS, Nam JH, Bang D, Sohn S, Lee ES. HLA-E*0101 and HLA-G*010101 reduce the risk of Behcet's disease. *Tissue Antigens* 2007;69:139-144.
17. Ahmad T, Wallace GR, James T, Neville M, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, ArmuzziA, Crawshaw J, Fortune F, Walton R, Stanford MR, Welsh KI, Marshall SE, Jewell DP. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003;48:807-813.
18. Akman A, Sallakç N, Coflkun M, Bacanlı A, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. TNF-alfa gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *British Journal of Dermatology* 2006;155:350-356.
19. Krause I, Weinberger A. Behçet's disease. *Current Opinion in Rheumatology* 2008;20:82-87.
20. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, Yamazaki M, Watanabe K, Goto K, Nakamura S, Bahram S, Inoko H. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1298-1303.
21. 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 Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1999;42:1961-1966.
22. Wallace GR, Verity DH, Delamaine LJ, Ohno S, Inoko H, Ota M, Mizuki N, Yabuki K, Kondiatis E, Stephens HA, Madanat W, Kanawati CA, Stanford MR, Vaughan RW. MIC-A allele profiles and HLA class I associations in Behcet's disease. *Immunogenetics* 1999;49:613-617.
 23. Coskun M, Bacanli A, Sallakci N, Alpsoy E, Yavuzer U, Yegin O. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet' disease. *Experimental Dermatology*. 2005;14:124-129.
 24. Akman A, Ekinci NC, Kacaroglu H, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1alpha and -1beta in Turkish patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2008;300:19-26.
 25. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology* 2003;42:860-864.
 26. Duymaz-Tozgir J, Yilmaz V, Uyar FA, Hajeer AH, Saruhan-Direskeneli G, Gul A. Polymorphisms of the IL-8 and CXCR2 genes are not associated with Behçet's disease. *J Rheumatol* 2005;32:93-96.
 27. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Mizuki N, Oguma K, Kaneko F. Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades-Behçet's disease susceptibility: An involvement of Th1 immunoreactivity against *Streptococcus Sanguinis* antigen. *J Invest Dermatol* 2006;126:1444-1447.
 28. Sallakci N, Bacanli A, Coskun M, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. CTLA-4 gene 49 A/G polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:546-550.
 29. Nam EJ, Han SW, Kim SU, Cho JH, Sa KH, Lee WK, Park JY, Kang YM. Association of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms With Behçet Disease in a Korean Population. *Human Immunol* 2005;66:1068-1073.
 30. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, Govoni M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E,

- Macchioni L. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's Disease. *J Rheumatol* 2001;28:1283-1287.
31. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, Govoni M, Trotta F, Filippini D, Paolazzi G, Nicoli D, Farnetti E, Macchioni P. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002;29:535-540.
 32. Yalcin B, Atakan N, Alli N. The functional role of nuclear factor kappa-kappaB1 -94 ins/del ATTG promotor gene polymorphism in Behçet's disease: an exploratory study. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:629-633.
 33. Dursun A, Dursun HGD, Dursun R, Baris S, Akduman L. Angiotensin-converting enzyme gene and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease with or without ocular involvement. *Inflamm. Res* 2009;58:401-405.
 34. Cebeci F, Topçu E, Onsun N, Su Ö. Behçet Hastalığında Sistemik Tutulum ve Faktör V Leiden Gen Mutasyonu Arasındaki İlişki. *Türkderm.* (Ed. Onsun N.) 2009;43(1):21-24.
 35. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 2005;34:56-58.
 36. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behcet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:35-37.
 37. Zoubolis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Med Microbiol Immunol* 2003;528:161-171.
 38. 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.
 39. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991;34:39-43.
 40. Lee ES, Lee S, Bang D, Sohn S. Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behcet's disease. In: *Melasma*

- Hamza, ed. Proceedings of the 7th International Conference on Behcet's Disease. Tunis, Tunisia: Pub Adhona 1997;71-74.
41. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, Adim SB, Goral G, Dilek K, Tunali S. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:186-190.
 42. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K et al. Induction of Behcet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;15:1029-1030.
 43. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum like eruptions in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1985;113:303-312.
 44. Kaneko F et al. The role of infectious agents in the pathogenesis of Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:181-183.
 45. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behcet's disease. *Infect Immun* 1991;59:1434-1441.
 46. Isogai E, Ohno S, Takehashi K. Close association of Streptococcus sanguis uncommon serotypes with Behcet's disease. *Bifidobact Microflora*. 1990;9:27-41.
 47. Gbate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *Journal of the Am Acad of Dermatol* 1999;40(1):1-18.
 48. Katsantonis J et al: Adamantiades-Behcet's disease: Serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology* 2000;201:37-39.
 49. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, Huang X, Kijlstra A. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3058-3064.
 50. Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *European Academy of Dermatology and Venereology* 2001;15:126-136.

51. Musabak U, Pay S, Erdem H, et al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease: is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int* 2006;26:545-550.
52. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL-6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. *Cell Immunol* 1992;140:410-419.
53. Fortune F, Walker J, Lehner T. The expression of gamma delta T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1990;82:326-332.
54. 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 Behcet's disease. *J Rheumatol* 1994;21:2301-2306.
55. Sayin N, Alpsoy E, Akman A, Buyukkara Yilmaz S, Yegin O. The role of IL-17 in activity of Behcet's disease. *Journal of Investigative Dermatology* 2009;129(Suppl 2):99.
56. Treudler R, Zouboulis CC, Buttner P, Detmar M, Orfanos CE. Enhanced interaction of patients' lymphocytes with human dermal microvascular endothelial cell cultures in active Adamantiades- Behcet disease. *Arch Dermatol* 1996;132:1323-1329.
57. Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, Nussenblatt RB. Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2005;140:368-375.
58. 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 Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:2025-2035.
59. Lu Y, Ye P, Chen SL, Tan EM, Chan EK. Identification of kinectin as a novel Behcet's disease autoantigen. *Arthritis Res Ther* 2005;7:1133-1139.
60. Sarican T, Ayabakan H, Turkmen S, Kalaslioglu V, Baran F, Yenice N. Homocysteine: an activity marker in Behçet's disease? *Journal of Dermatological Science* 2007;45(2):121-126.

61. Dudman NPB, Temple SE, Guo XW, Fu W, Perry MA. Homocysteine enhances neutrophil-endothelial interactions in both cultured human cells and rats in vivo. *Circulation Research* 1999;84(4):409-416.
62. Kartal Durmazlar SP, Akgul A, Eskioglu F. Homocysteine May Involve in the Pathogenesis of Behçet's Disease by Inducing Inflammation. *Mediators Inflamm* 2008;2008:407972.
63. Karakuzu A, Kot S, Atasoy M, Umudum Z, Şahan F. Behçet hastalığında e-selektin ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri. *Türkderm* 2001;35(3):187-190.
64. Aksoy L, Şentürk N, Cantürk T, Turanlı AY. Deri Hastalıklarında Lökotrienlerin Rolü. *Türkderm* 2001;35(4):337-340.
65. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm* (ed. Alpsoy) 2009;43(özel sayı 2):42-47.
66. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997;38:423-427.
67. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's Disease. *Yonsei Medical Journal* 2007;48(4):573-585.
68. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behçet's disease: a review. *J Dent Res* 2005;84(3):209-222.
69. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behcet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol* 2002;29:2393-2396.
70. Mizoguchi M, Chikakane K, Goh K, Asahina Y, Masuda K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1987;116:727-734.
71. Cho KH, Shin KS, Sohn SJ, Choi SJ, Lee YS. Behcet's disease with Sweet's syndrome-like presentation: a report of six cases. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:20-24.
72. Oguz O, Serdaroglu S, Tuzun Y, Erdogan N, Yazici H, Savaskan H. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) associated with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 1992;31:645-646.

73. Karadogan SK, Bafkan EB, Alkan G, Saricaoglu H, Tunali S: Generalized Sweet syndrome lesions associated with Behcet disease: a true association or simply co-morbidity? *Am J Clin Dermatol* 2009;10:331-335.
74. Lee MS, Barnetson RS: Sweet's syndrome associated with Behcet's disease. *Australas J Dermatol* 1996;37:99-101.
75. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic Manifestations of Behcet's Disease. *Yonsei Med J* 1997;38:380-389.
76. Cantini F, Salvarani C, Nicoli L, Senesi C, Truglia MC, Padula A, Olivieri I. Behcet's disease with unusual cutaneous lesions. *J Rheumatol* 1998;25:2469-2472.
77. Liao YH, Hsiao GH, Hsiao CH. Behcet's disease with cutaneous changes resembling polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol* 1999;140:368-369.
78. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF, Melikoglu M, Arzuhal N, Mat C, Ozyazgan Y, Yazici H. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behcet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:91-95.
79. Hatemi G, Melikoglu M, Sut N, Yazici H. Purified protein derivative reaction is not augmented in Behcet's syndrome patients. *Rheumatology* 2008;47:733-734.
80. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behcet's disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373-380.
81. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-351.
82. Nobuyoshi K, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stansford MR, Chams H. Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1579-1582.
83. Marshall S. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18:291-311.
84. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet's disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
85. Kump LI, Moeller KL, Reed Gf, Kurup SK, Nussenblatt RB, Levy-Clarke GA. Behcet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. *Can J Ophthalmol* 2008;43:468-472.

86. Can M, Direskeneli H. Behçet Hastalığında Kas, İskelet Sistemi ve Damar Tutulumu. *Türkderm* (ed. Alpsoy E) 2009;43(özel sayı 2):54-60.
87. Canete D J, Celis R, Noordenbos T, Moll C, Gomez-Puerto J, Pizcueta P, Tak P, Sanmarti R, Baetan D. Distinct synovial immunopathology in Behcet disease and psoriatic arthritis. *Arth Resea Ther* 2009;11:1-7.
88. Uzun O, Erkan L, Akpolat I, Findik S, Atici AG, Akpolat T. Pulmonary involvement in Behçet's disease. *Respiration* 2008;75(3):310-321.
89. Demir Akman G. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. *Türkderm* (ed Alpsoy E) 2009;43(özel sayı 2):61-64.
90. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171-2181.
91. Örmeci N. Behçet Hastalığında Gastrointestinal Tutulum. *Türkderm* (ed Alpsoy E) 2009;43(özel sayı 2):65-68.
92. Hemmer T, Perez-Canto A, Distler A et al. IgA nephropathy in patients with Behçet's syndrome: Case report and review of the literature. *Br J Rheumatol* 1997;36:696-699.
93. Sarica R, Azizlerli G, Kose A, Disci R, Ovul C, Kural Z. Juvenile Behcet's disease among 1784 Turkish Behcet's patients. *Int J Dermatol* 1996;35:109-111.
94. Ünsal E: Çocukluk çağında Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:47-49.
95. Borlu M, Uksal U, Ferahbas A, Evereklioglu C. Clinical features of Behcet's disease in children. *Int J Dermatol* 2006;45:713-716.
96. Bahabri SA, Al-Mazyed A, Al-Balaa S, El-Ramahi L, Al-Dalaan A. Juvenile Behcet's disease in Arab children. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:331-335.
97. Allali F, Benomar A, Karim A, Lazrak N, Mohcine Z, El Yahyaoui M, Chkili T, Hajjaj-Hassouni N. Behcet's disease in Moroccan children: a report of 12 cases. *Scand J Rheumatol* 2004;33:362-363.
98. Uzun S. Gebelikte Behçet Hastalığının Seyri. *Türkderm* (ed Alpsoy E) 2009;43(özel sayı 2):71-73.
99. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:437-443.

100. Hamza M, Elleuch M, Zribi A. Behcet's disease and pregnancy. *Ann Rheum Dis* 1988;47:350-352.
101. Larsson LG, Baum J. Behcet's syndrome in pregnancy and after the delivery. *J Rheumatol* 1987;14:183.
102. Türsen Ü. Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri. *Türkderm* (ed. Alpsoy E) 2009;43(özel sayı 2):74-86.
103. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatol* 1999;38:728-733.
104. Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, Tenant MJ, Yurdakul S, Akoglu T, Yazici H. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:734-746.
105. Baltaci M. A review on disease activity scores in Behcet's disease. *Arthritis Res Ther* 2005;5:7.
106. Bodur H, Borman P, Ozdemir Y, Atan C, Kural G. Quality of life and life satisfaction in patients with Behcet's disease: relationship with disease activity. *Clin Rheumatol* 2006;25:329-333.
107. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behcet's disease activity index. *Rheumatology* 2004;43:73-78.
108. Monastero R, Camarda C, Pipia C, Lopez G, Camarda LK, Baiamonte V, Ferrante A, Triolo G, Camarda R. Cognitive impairment in Behcet's disease patients without overt neurological involvement. *J Neurol Sci* 2004;220:99-104.
109. Demirkesen C, Tuzuner N, Mat C, Senocak M, Buyukbabani N, Tuzun Y, Yazici H. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:341-346.
110. Gul A, Esin S, Dilsen N, Konice M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1995;132:901-907.
111. Köse O. Behçet Hastalığında Tanı ve Ayırıcı Tanı. *Türkderm* (ed. Alpsoy E) 2009;43(özel sayı 2):87-91.

112. Tunc R, Uluhan A, Melikoglu M, Ozyazgan Y, Ozdogan H, Yazici H. A reassessment of the International study group criteria for the diagnosis (classification) of Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:45-47.
113. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:949-962.
114. Munoz-Corcuera M, Esparza-Gomez G, Gonzalez-Moles A, Bascones- Martinez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologist. Part II. Chronic ulcers. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:456-461.
115. Munoz-Corcuera M, Esparza-Gomez G, Gonzalez-Moles A, Bascones- Martinez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologist. Part I. Acute ulcers. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:289-294.
116. Porter SR, Leao JC. Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:295-306.
117. Escudier M, Bagan J, Scully C. Behcet's disease. *Oral Disease* 2006;12:78-84.
118. Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract* 2003;4:10-31.
119. Bartholomew D. Genital erosions and ulcers in childhood and adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;17:151-153.
120. Liao Ch, Huang JL, Yeh KW. Juvenile Reiter's Syndrome: a case report. *J Microbiol Immunol Infect* 2004;37:379-381.
121. Rosen T, Brown TJ. Genital ulcers. evaluation and treatment. *Dermatol Clin* 1998;16:673-685.
122. Gul A. Standard and novel therapeutic approaches to Behçet's disease. *Drugs* 2007;67:2013-2022.
123. Alpsoy E. Behçet's disease: Treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:532-539.
124. Alpsoy E, Akman A. Treatment of Behçet's disease. *Therapy* 2006;3:139-151.
125. Evereklioglu C. Current concepts in the aetiology and treatment of Behcet's disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
126. Bhat A, Naguwa SN, Cheema GS, Gershwin ME. Colchicine revisited. *Ann N.Y. Acad Sci* 2009;1173:766-773.

127. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686-2692.
128. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, et al. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Dermatology* 1996;192:125-128.
129. Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behcet's disease: a case comparative study. *Dermatol Online J* 2005;11(3):3.
130. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-1662.
131. Mat C, Yurdakul S, Uysal S, et al. A double-blind trial of depot corticosteroids in Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:348-352.
132. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Houman MH, Kotter I, Olivieri I, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Stanford MR, Stubiger N, Yurdakul S, Yazici H. Management of Behcet's disease: A systematic review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1528-1534.
133. Hamuryudan V, Mat C, Sahip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of Behcet's syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443-450.
134. Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T, Direskeneli H. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 2005;34:13-16.
135. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997;38:444-454.
136. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, Basaran E. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138:467-471.

137. Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Gunaydin I, Grimbacher B, Blaschke S, Meyer-Riemann W, Peter HH, Stubiger N. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003;87:423-431.
138. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29:267-279.
139. Liang G, Chang E. Pentoxiphylline use for Behcet's disease: the result of a survey among rheumatologists in North America. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:591-594.
140. Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 1998;159:181-185.
141. Sfikakis PP, Theodossiadi PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 2001;358:295-296.
142. Wechsler B, Sable-Fourtassou R, Bodaghi B. Infliximab in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:14-16.
143. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med* 2004;140:404-406.
144. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behçet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004;31:1362-1368.
145. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. Efficacy of Infliximab in the treatment of uveitis that is refractory to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease. An open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2478-2484.
146. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, et al. Treatment of intestinal Behcet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001;49:725-728.
147. Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-183.

148. Rozenbaum et al. Rosner I, Portnoy E. Remission of Behçet's syndrome with TNF α blocking treatment. *Ann Rheum Dis* 2002;61:283-284.
149. Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behcet's syndrome with infliximab. *Rheumatology* 2001;40:473-474.
150. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:744-745.
151. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
152. Sfrikakis PP, Kaklamanis P, Alpsoy E, et al. Anti-TNF agents in the treatment of Behcet's Disease (BD). Part I: Critical review of the available evidence. XII. International Conference On Behçet's Disease, 20-23 September 2006, Lisbon-Portugal.
153. Seyahi EK, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, et al. 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(1):60-76.
154. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: A multicenter study. XII. International Conference On Behçet's Disease, 20-23 September 2006, Lisbon-Portugal.
155. Gallucci F, Russo R, Buono R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. *Advances in Medical Science* 2008;53(2):149-157.
156. Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud's Phenomenon and the Role of Capillaroscopy. *Arthritis&Rheumatism* 2003;48(11):3023-3030.
157. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(6):1093-1108.
158. Jones BF, Oral M, Morris CW, Ring EFJ. A proposed taxonomy for nailfold capillaries based on their morphology. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20(4):333-341.
159. Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular Involvement in Systemic Sclerosis: Capillaroscopic Findings. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2001;30(6):397-402.

160. Cortes S, Cutolo M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Reum Port* 2007;32:29-36.
161. Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. *Clin Rheumatol* 2006;25:153-158.
162. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Identification of transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon by nailfold videocapillaroscopy: comment on the article by Hirschl, et al. *Arthritis and Rheumatism* 2007;56:2102-2103.
163. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:155-160.
164. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:719-726.
165. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular damages during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008;67(6):885-887.
166. Ohtsuka T. Nailfold capillary abnormalities in patients with Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1997;136(1):94-96.
167. Furtado RN, Pucinelli ML, Cristo VV et al. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus* 2002;11:35-41.
168. Candela M, Pansoni A, De Carolis ST, Pomponio G, Corvetta A, Gabrielli A, Danieli G. Nailfold capillary microscopy in patients with antiphospholipid syndrome. *Recenti Prog Med* 1998;89(9):444-449.
169. Rossi D, Mansuori M, Baldovino S, Gennaro M et al. Nailfold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(9):2245-2249.
170. Vaipoulos G, Pangratis N, Samarkos M, Hatzinicolaou P, Mavropoulos S, Tzonou A, Kaklamanis P. Nailfold capillary abnormalities in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1995;22(6):1108-1111.

171. Pasqui AL, Pastorelli M, Puccetti L, Beerman U, Biagi F, Camarri A et al. Microvascular assessment in Behçet's disease: videocapillaroscopic study. *Int J Tissue React* 2003;XXV(3):105-115.
172. Movasat A, Shahram F, Carreira PE, Nadji A et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet's disease, analysis of 128 patients. *Clin Rheumatol* 2009;28(5):603-605.
173. Zampetti A, Rigante D, Bersani G, Rendeli C, Feliciani C, Stabile A. Longitudinal study of microvascular involvement by nailfold capillaroscopy in children with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol* 2009;28:1101-1105.
174. Dinc A, Melikoglu M, Korkmaz C, Fresko I, Ozdogan H, Yazici H. Nailfold capillary abnormalities in patients with familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:42-44.
175. Schiavon F, Maffei P, Martini C, De Carlo E, Fais C, Todesco S, Sicolo N. Morphology study of microcirculation in acromegaly by capillaroscopy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999;84(9):3151-3155.
176. Pazos-Moura CC, Moura EG, Breitenbach MM, Bouskela E. Nailfold capillaroscopy in hypothyroidism and hyperthyroidism: blood flow velocity during rest and postocclusive reactive hyperemia. *Angiology* 1998;49(6):471-476.
177. Campos-do-Carmo G, Ramos-e-Silva M. Dermoscopy: basic concepts. *Int J Dermatol* 2008;47(7):712-719.
178. Soyer HP, Argenziano G, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions. *Eur J Dermatol* 2001;11:270-276.
179. Menzies SW. Surface microscopy of pigmented skin tumours. *Australas J Dermatol* 1997;38:40-43.
180. Brunetti B, Vitiello A, Delfino S, Sammarco E. Findings in vivo of *Sarcoptes scabiei* with incident light microscopy. *Eur J Dermatol* 1998;8:266-267.
181. Micali G, Lacarrubba F, Lo Guzzo G. Scraping versus videodermatoscopy for the diagnosis of scabies: a comparative study (Letter). *Acta Derm Venereol* 2000;79:396.
182. Lacarrubba F, Musumeci ML, Caltabiano R, et al. High-magnification videodermatoscopy: a new noninvasive diagnostic tool for scabies in children. *Pediatr Dermatol* 2001;18:439-441.

183. Elsner E, Thewes M, Worret W-I. Cutaneous larva migrans detected by epiluminescence microscopy. *Acta Derm Venereol* 1997;77:487–488.
184. D'Amico D, Vaccaro M, Guarneri F, et al. Phototrichogram using videomicroscopy: a useful technique in the evaluation of scalp hair. *Eur J Dermatol* 2001;11:17–20
185. Hoffmann R. TrichoScan: combining epiluminescence microscopy with digital image analysis for the measurement of hair growth in vivo. *Eur J Dermatol* 2001;11:362–368.
186. Procaccini EM, Argenziano G, Staibano S, et al. Epiluminescence microscopy for port-wine stains: pretreatment evaluation. *Dermatology* 2001;203:329–332.
187. Ohnishi T, Nagayama T, Morita T, et al. Angioma serpiginosum. A report of 2 cases identified using epiluminescence microscopy. *Arch Dermatol* 1999;135:1366–1368.
188. Krischer J, Rutschmann O, Hirschel B, et al. Regression of Kaposi's sarcoma during therapy with HIV-1 protease inhibitors: a prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:594–598.
189. Bull RH, Bates DO, Mortimer PS. Intravital video-capillaroscopy for the study of the microcirculation in psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;126:436–445.
190. Vázquez-López F, Manjón-Haces JA, Maldonado-Seral C, Raya-Aguado C, Pérez-Oliva N, Marghoob AA. Dermoscopic features of plaque psoriasis and lichen planus: new observations. *Dermatology* 2003;207(2):151-156.
191. Benedetti R, Brignone A, Vecchi LI, Orlandini F. An atypical vascular case of Behçet's disease and consequent treatment. *Intern Emerg Med* 2009;4:179-180.
192. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994;45:37-42.
193. Blockmans D, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 1996;15:148-153.
194. Bergman R, Sharony L, Schapira D et al. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003;139:1027-1030.

195. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EF, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann Rheum Dis* 1996;55:507-512.
196. Bauersachs R, Lößner F. The poor man's capillary microscope. A novel technique for the assessment of capillary morphology. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997;56:435-437.
197. Sontheimer RD. A portable digital microphotography unit for rapid documentation of periungual nailfold capillary changes in autoimmune connective tissue diseases. *J Rheumatol* 2004;31:539-544.
198. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Nailfold video-capillaroscopy in systemic-sclerosis. *Z Rheumatol* 2004;63:457-462.
199. Muroi E, Hara T, Yanaba K et al. A portable dermatoscope for easy, rapid examination of periungual nailfold capillary changes in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2010 May 27.
200. Moore TL, Roberts C, Murray AK, Helbling I, Herrick AL. Reliability of dermoscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2010;49:542-547.
201. Baron M, Bell M, Bookman A, et al. Office capillaroscopy in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1268-1274.
202. Akay BN, Sanli H, Topcuoglu P, Arat M, Akyol A. Nailfold capillary abnormalities are prevalent in sclerodermoid graft-versus-host disease and readily detected with dermatoscopy. *British Journal of Dermatology* 2010;162:1076-1082.
203. Sendino Revuelta A, Barbado Hernandez FJ et al. Capillaroscopy in vasculitis. *An Med Interna* 1991;8:217-220.
204. Martino F, Agolini D, Tsalikova E et al. Nailfold capillaroscopy in Henoch-Schönlein purpura: a follow-up study of 31 cases. *J Pediatr* 2002;141:145.
205. Wechsler B, Le TH, Mouthon JM, Cabane J, Godeau P. Periungual capillaroscopic aspects in Behçet's disease. Apropos of 30 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1984;111(6-7):543-550.

8. EKLER

Ek 1. Hasta takip formu

HASTA TAKİP FORMU

Adı – Soyadı:

Muayene tarihi:

Cinsiyet:

Yaş:

Dosya no:

Adres:

Telefon:

Eşlik eden hastalık:

Kullandığı ilaçlar:

Raynaud fenomeni:

BEHÇET HASTALIĞI

Hastalık süresi:

Başlangıç belirtisi:

Başlangıç yaşı:

Başlangıç- tanı arasındaki süre:

Aldığı tedavi:

Aile öyküsü:

BEHÇET HASTALIĞI SİSTEM SORGUSU

Tekrarlayan oral ülser:

Genital ülser:

Eritema nodosum benzeri lezyonlar:

Eklemler tutulumu:

Papülopüstüler lezyonlar:

Gastrointestinal tutulum:

Yüzeyel tromboflebit:

Nörolojik tutulum:

Paterji testi:

Pulmoner tutulum:

Göz tutulumu:

Büyük damar tutulumu:

Dermatolojik muayene:

KAPİLLEROSKOPİK BULGULAR:

		Sağ el parmakları					Sol el parmakları				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Kapiller yoğunluk	normal										
	azalmış										

		Sağ el parmakları					Sol el parmakları				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Kapiller dizilim	düzenli										
	düzensiz										

		Sağ el parmakları					Sol el parmakları				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Kapiller morfoloji	dilatasyon										
	hemoraji										
	kapiller kayıp										
	torsiyon,dallanma, çalı benzeri görünüm										

