

ORAL ÜLSERLER

En sık ağız mukozasının herhangi bir yerinde lokalize, GİS ve ürogenital bölgede de görülebilen, değişik çap ve görünümde olabilen mukoza epitelinin bazen alt dokulara uzanan kaybı ile karakterize lezyonları oral ülser olarak tanımlanır. En sık görülen oral ülser tekrarlayıcı alevlenme ve remisyonlarla seyreden aftöz ülserlerdir.

Oral ülser nedenleri;

- Aftöz ülserler; Basit aft, RAS, Kompleks aftozis
- Travmatik ülser
- Vincent hastalığı (aku nekrotizan ülseratif gingivostomatit)
- Enfeksiyonlar
 - HSV, VZV, Herpanjina, El-ayak-ağız hastalığı
 - Etyopatogeneizde en sık Streptokokal enfeksiyona karşı gelişen bir hipersensitivite olarak düşünülmektedir
 - Sifiliz, Tbc, derin mikozlar, HIV, Kandidiyazis
- Büllöz dermatozlar;pemfigus vulgaris, paraneoplastik pemfigus, büllöz pemfigoid, edinsel EB
- Eritema multiforme, SJS ve TEN
- İlaçlar
- Oral SCC, tükruk gland karsinomları, intraoral melanom, hodgkin lenfoma ve NHL, langerhans hücreli histiyositozis gibi malign durumlar
- Dermatozlar: DLE, SLE, liken planus, wegner granulomatozis
- Siklik nütropeni
- Sistemik hastalıklar; Behçet hastalığı, İBH, çöliyak hastalığı

Lezyonlar 2-3 hafta içinde geriler, ama rekürrens siktir. Rekürrensler travma, allerji, emosyonel stres, hormonal değişiklikler (menstrüasyon, gebelik, menarş ve menapoz), travma (diş ısırması, diş fırçası, dental girişimler) ile ortaya çıkabilir. Astım gibi allerjik hastalığı olanlarda, gıda veya ilaç allerjisi rekürrense yol açabilir.

Etyopatogeneizde ailesel yatkınlık, mukozal travmalar (*çiğneme, diş fırçalama, dental işlemler*), sigara, mikrobiyal etkenler (*HSV, streptokoklar, H.pylori*), ilaçlar (*kaptopril, penisilamin, altın tuzları, methotreksat, fenobarbital, piroksikam*), gıda hipersensitivitesi (*inek sütü, gluten, fındık, çikolata, peynir*), maligniteler, stres, hormonal faktörler ve atopi suçlanmaktadır. Hüresel ve humoral reaksiyonların rolleri bulunabilir.

Folat ve B₁₂ vitamini yetmezliğinde minör ve herpetiform aftlar görülürken, demir eksikliği anemilerinde majör aftöz ülserler ortaya çıkabilmektedir.

Oral aftlar çaplarına göre üç grupta incelenir:

1. **Minör aft:** Hastaların %85'inde en sık görülen OA'tır. Tek ya da çok sayıda, çapları 1 cm'den küçük ve genellikle 1-2 hafta içinde skar bırakmadan iyileşen, hafif ağrılı yüzeysel ülserlerdir.
2. **Major aft:** Daha az sıklıkta görülürler. Ağrılı, çapları 10 mm'den büyük, tabanı gri-beyaz renkte, daha derin yerleşimli, 2-6 hafta içinde iyileşen ve sikatris ile iyileşebilen lezyonlardır. Bazı vakalarda orofarenkste tıkanma, striktür ve disfajiye yol açabilir.
3. **Herpetiform aft:** Sayıları 100'e ulaşan, 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan aftlardır. Daha nadir görülen herpetiform aftlar genellikle sikatris bırakmadan iyileşir.

REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT (RAS)

RAS kendiliğinden iyileşebilen, tek veya çok sayıda, keskin kenarlı, yuvarlak-oval şekilli, tekrarlayıcı ağrılı ülserlerle karakterize kronik oral mukoza hastalığıdır. Genel popülasyonun %20'sinin hayatlarının herhangi bir döneminde RAS'tan etkilendiği tahmin edilmektedir. Oniki ay içerisinde 3 veya daha fazla aft çıkışı **RAS** olarak değerlendirilmektedir. "**Kompleks Aftozis**" Behçet hastalığının ekarte edilmesiyle tekrarlayan oral aft ve genital ülserlerin ya da sürekli ≥ 3 'den daha fazla sayıda oral aftların varlığı sözkonusudur.

Sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda ve kadınlarda daha sıktır. Sebebi tam olarak bilinmemesi nedeniyle tedavi semptomatik olarak yapılmaktadır.

RAS/kompleks aftozis nedenleri;

- Behçet hastalığı, Sweet sendromu
- Reiter sendromu (artrit, konjoktivit, üretrit)
- Gastrointestinal hastalıklar; Crohn ve ÜK, çölyak, malabsorbsiyon
- Marshall sendromu (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit: PFAPA): aftlar 5 yaşından önce başladığı durumlarda akla gelmelidir.
- Akatalazy; yine çocukluk çağında oral ülserde katalaz enzim eksikliği düşünülmelidir. Akatalazyada ülserlerin çıkışı pubertada sona erer.
- MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage)
- Fe, Ferritin, folik asit, B1, B2, B6, B12, çinko, kalsiyum ve C-vit eksikliği

- Travma, stres, enfeksiyonlar, sigara, premenstruel dönem, SLE gibi kollajen DH, HIV, ilaçlar, Miyelodisplaziler, siklik nötropeni.

Tanı anamnez ve klinik muayene bulgularına göre konulur. Tanı için klinik veya laboratuvar yöntemi yoktur. Biopsi tanıda değerli değildir. Ancak şüpheli durumlarda, malignite ve vezikülobüllöz bir hastalık düşünüldüğünde yapılabilir.

Tedavi: Hiçbir tedavi yöntemi spesifik değildir. Ağız hijyeninin sağlanması önemlidir. **Antienflamatuvar ve analjezik gargaralar** (Difenhidramin HCl-Benadryl elixir, Tantum verde, hexoral gargara), mukozaya yapışan bazda **topikal steroidler** (%0.1 triamsinolon asetonid-Kenakort-A-orobase), %2 xylocaine solüsyon, uygulanabilir. Ağrı geçirici ve iyileşmeyi hızlandıran yöntem olarak **tetrasiklin** 250 mg toz ile 5 ml su karıştırılıp 2 dakika gargara yapıldıktan sonra yutulur. Az sayıda lezyon varsa ıslak gazlı bez üzerine dökülen 250 mg toz tetrasiklin ülser üzerine pansuman şeklinde 5 dakika tutulur. Kolşisin, dapson, pentoksifilin, talidomid ve ağır olgularda sistemik steroid veya immunsupresif tedavi denenebilir.

BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı (BH) ataklarla birlikte kronik seyir gösteren, oral aftlar, genital ülserler, kutanöz lezyonlar, oküler, gastrointestinal, artiküler, pulmoner, vasküler ve nörolojik semptom ve bulguların görüldüğü, birden fazla organ ve sistemi tutabilen bir hastalıktır. İlk Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığı en sık tarihi İpek Yolu boyunca dağılım gösteren, Akdenizden Uzakdoğuya kadar uzanan geniş bir coğrafyada görülmektedir. Behçet Hastalığı dünyanın her yerinde görülmekle birlikte; Türkiye, İsrail, Yunanistan ve Kıbrıs gibi Akdeniz ülkeleri, Irak ve İran gibi Ortadoğu ülkeleri ile Japonya, Kore, Çin gibi Uzakdoğu ülkelerinde daha sık görülmektedir. En sık 2. ve 4.dekatlar arasındaki genç yetişkinlerde görülür. Çocuklarda ve 50 yaşından sonrada nadir görülür ancak herhangi bir yaşta başlayabilir. Familial formu vakaların %2-5'inde görülürken Ortadoğu ülkelerinde bu oran %10-15 civarındadır. Behçet hastalığında erkeklerin kadınlardan daha sık etkilendiği bildirilmiştir, ancak çalışmalar arasında farklı oranlar saptanmıştır.

ETYOPATOGENEZ

Behçet hastalığı'nın etyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. **Genetik yatkınlık, mikrobiyal etkenler, immün disregülasyon ve inflamatuvar mediatörler, ısı şok proteinleri, oksidatif stres ve çevresel faktörlerin** kombinasyonu sonucu ortaya çıkan bir hastalık

olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca artmış düzeyde dolaşan immün kompleksler, kompleman ve akut faz proteinleri, lenfosit kemotaksisinde bozukluk ve aşırı B hücre stimülasyonu da suçlanan diğer faktörlerdir.

Genetik yatkınlık olmasına rağmen hastalık için belli bir kalımsal geçiş gösterilememiştir. Bugüne kadar en anlamlı ilişki HLA B51 ile gösterilmiş, ancak HLA-B51'in hastalığın patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılammıştır. Behçet hastalığı ile HLA-B5 ilişkisi ortalama %60-80 arası sıklıkta tesbit edilmiştir. **HLA-B51 antijeninin Behçet hastalığına yakalanma riskini arttırdığı görülmüş** ve bu geni taşımanın Behçet hastalığı açısından relatif riskinin Japonya' da 6, Türkiye' de 13 ve İsrail' de 18 olduğu gösterilmiştir.

Behçet hastalığı gelişiminin MICA (major histokompatibilite antijen kompleks sınıf I ilişkili) gen ve HLA-Cw1602 genleri ile ilişkili olduğu da ileri sürülmüştür.

Günümüze kadar BH etyopatogenezinde sorumlu olabileceği öne sürülen enfeksiyon ajanları ise Herpes virüsler (tip1,2,3,6) Streptokoklar (S. sangius, S. feacalis, S. pyogenes, S salivarius), Parvovirus B19, Helikobakter pilori, Borrelia burgdorferi, Staphylococcus aureus, Escherichia coli ve Hepatit A,B,C,E'dir.

KLİNİK BULGULAR

Deri ve mukoza belirtileri BH'nı karakterize eden en önemli bulgulardır. Bunlar hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan belirtilerdir. Oral aftlar (OA) (%92-100), genital ülserler (GÜ) (% 57-93), deri belirtileri (%38-99), göz belirtileri (%29-100) ve eklem bulguları (%16-84) en sık saptanan bulgulardır.

Oral Aft

Hastaların %97- 99'unda bulunmaktadır. Ağrılı ve tekrarlayıcı özellikteki OA hastalığın en önemli semptomudur. Oral aft bir veya birden fazla sayıda olabilir. Genellikle bir kaç hafta içinde iyileşir, gün ya da aylar içinde tekrarlama özelliği gösterir. Uzun yıllar hastalığın tek belirti olarak kalabilir ve bazen diğer belirtiler remisyona girse bile çıkmaya devam ederler. Klinik olarak RAS ile benzer olmakla birlikte, daha sık tekrarlama ve yaygın seyretme eğilimi gösterir. Oniki aylık süre içerisinde en az 3 kez tekrarlayan OA tanıda en önemli kriter olarak kabul edilir.

Genellikle dudak ve yanak mukozasına, yumuşak damağa, dilin ventral yüzüne yerleşirken sert damak, diş etleri ve dilin dorsal yüzü daha az sıklıkla tutulur. Tonsil ve farenks yerleşimi nadirdir. Ağrı en önemli semptomdur ve beslenme güçlüğüne yol açabilir. Oral aftlar oval-yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili lezyonlar şeklinde başlar ve 48 saat içerisinde gri-sarı renkte fibrinöz tabanlı, 1-3 cm çapında, tek veya multipl, yüzeysel veya derin ülserlere dönüşebilir. Lezyonlar tedavisiz spontan olarak 1-2 hafta içinde iyileşir. Fakat

yüksek oranda tekrarlama eğilimi gösterirler. Ataklar arası süre birkaç gün, ay veya daha uzundur. Lezyon çevresinde belirgin eritemli halka ve yumuşak damak ve orofarenks tutulumu RAS'dan ayırımında önemli farklardır.

Genital Ülserler

Genital ülserler BH'nın ikinci en sık başlangıç semptomu olup hastaların %80-90'ında gözlenir. Oral aftlar kadar sık tekrarlamaz ve genellikle hastalık süresi boyunca sadece birkaç kez ortaya çıkar. Her bir atak sırasında soliter veya az sayıda lezyon bulunur. Genellikle papülopüstül bazen vezikülopüstüleri veya nodüller şeklinde başlar ve hızla ülser olurlar. Zimba ile delinmiş gibi görünümde, kenarları ödemli ve zemini nekrotik veya sarımtırak bir membranla kaplı ülserlerdir. Derin yerleşimli ülserler sikatrisle sonlanabildiğinden, GÜ olmasa bile önceki lezyonlara ait sikatris izleri araştırılmalıdır.

Erkek hastalarda lezyonlar en sık (%90) skrotumda görülür. Daha az sıklıkla glans ve korpus peniste yerleşim gösterir. Kadınlarda ise en sık lokalizasyon labiumlardır, ancak vulva, vajen ve serviks lokalize olabilirler. Lezyonlar tedavi uygulanmasa bile çoğunlukla 3-6 hafta içinde sekonder infeksiyon oluşmaksızın kendiliğinden geriler.

Deri Belirtileri

Behçet hastalığı'nda deri lezyonları % 80 oranında görülmektedir. Eritema nodozum (EN) benzeri lezyonlar ve papulopüstüleri lezyonlar (PPL) hastalığın en sık gözlenen deri belirtileridir. Bunun dışında yüzeysel tromboflebit (TF), ekstragenital ülser (EÜ), paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir.

1. Papülopüstüleri Lezyonlar

Klinikte en sık gözlenen deri belirtisi olup, eritemli zeminde yerleşmiş folikülit veya akneye benzer steril püstüllerle karakterizedir. Papül halinde başlayan lezyonlar, 24-48 saat içinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla sırt, göğüs ön yüzü, alt ekstremiteler ve yüze lokalizedirler. Foliküler yerleşim göstermeyen ve özellikle gövde ve ekstremitelere lokalize olan PPL'lerin BH'nın spesifik bulgusu olduğu ileri sürülmüştür.

2. Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar

Kadınlarda daha sık gözlenen bu belirti, değişik çalışmalarda hastaların %15-78'inde bildirilmiştir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar özellikle alt ekstremitelere, daha az olarak yüz, boyun, ense ve kalçalarda yerleşen, subkutan yerleşimli, akut gelişen, yuvarlak veya oval, fındık ile ceviz arasında değişen boyutlarda, parlak, kırmızı-pembe, ağırlı nodüllerdir. Eritemli lezyonlar lokal ısı artışı gösterir ve ortalama 10-15 gün içerisinde, ülserleşmeden iyileşirler. Lezyonlar yerlerinde hafif bir pigmentasyon bırakarak kaybolur.

3. Yüzeyel Tromboflebit

Behçet hastalığı'nda vasküler tutulum oranı %7.7-60 arasında değişmektedir. En sık gözlenen venöz damar tutulum şekli yüzeyel tromboflebittir (%47.3). Hastalar eritemli, hassas ve lineer bir dizilim gösteren subkutan nodüler veya boncuk dizisi şeklinde lezyonlara sahiptir. Nodüller çoğunlukla tek taraflıdır ve bir ven trasesini takip eder. Vena safena magna en sık tutulan vendir.

4. Ekstragenital Ülser

Hastaların %3'ünde gözlenmektedir. Lezyon klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına benzer. Kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemli, çevresi eritemli, tabanı sarı renkte, derin ülserlerdir. Bacaklar, koltuk altları, meme, ayak parmak araları, inguinal bölge ve boyun gibi alanlara lokalize olabilirler. Tekrarlayıcı özellik gösteren EÜ'ler genellikle atrofik skar bırakarak iyileşir.

5. Paterji Testi

Derinin aseptik nonspesifik hiperreaktivitesini gösterdiği düşünülen paterji testi, papülopüstüler belirtilerin travma yoluyla oluşturulması esasına dayanır. Behçet hastalığı'nın aktif döneminde %50-80 oranında pozitif ve özgünlüğü çok yüksektir. Paterji testi steril koşullar altında, avasküler ön kol ekstansör yüzüne 20-gauge enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. Reaksiyonun gelişebilmesi için pikürün dermise kadar inecek derinlikte (5mm) ve 45 derecelik açı ile uygulanması gerekmektedir. Paterji testi pikür alanına serum fizyolojik veya otolog serum enjekte edilerek de yapılabilir. Pikür alanında 24. saatte başlayan ve 48. saatte maksimum olan 2 mm'den daha büyük eritemli papül veya püstül oluşumu pozitif reaksiyonu gösterir. Genellikle 3 veya 4 gün içinde düzelir. Sweet sendromu ve Pyoderma gangrenozum gibi reaktif dermatozlarda da belirli oranda pozitif olabilmektedir.

6. Diğer Deri Belirtileri

Sweet sendromu benzeri, pyoderma gangrenozum benzeri, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, furonkül ve abseler diğer deri belirtileri arasında yer almaktadır.

GÖZ TUTULUMU

En önemli organ tutulumlarından biri olan ve körlüğe kadar gidebilen göz tutulumu %40-70 oranında görülmektedir. Erkeklerde ve genç erişkinlerde göz tutulumu daha sık ve seyri daha ağırdır. Göz lezyonları genellikle BH'nın ilk bulgularından ortalama 2-3 yıl sonra ortaya çıkar, fakat bu süre 14 yıla kadar uzayabilmektedir. Olguların yaklaşık %20'sinde ilk belirti olarak ortaya çıkabilir. Tutulum sıklıkla bilateraldir, ancak başlangıçta tek taraflı olabilir.

Hastalığın gözdeki doğal seyri alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. İki-dört hafta içinde tedavi edilmede de kendiliğinden geriler. Hastalar bulanık görme, periorbital veya global ağrı, fotofobi, lakrimasyonda artma ve periglobal hiperemi gibi semptom ve şikayetlerle başvurabilirler. Behçet hastalığı'nın en sık karşılaşılan göz bulgusu bilateral, tekrarlayıcı, granüloamatöz olmayan iridosiklittir. En karakteristik göz bulgusu posterior üveit olup, en sık körlük nedenidir. Hipopiyonlu üveit BH için karakteristik bir bulgu olsa da, günümüzde erken tedavi nedeniyle nadir olarak görülmektedir. Göz tutulumu bulunan hastaların ancak %10-20'sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur. Hastalığın seyri ve prognozu değişkendir. Anterior üveitin baskın olduğu olgularda prognoz daha iyidir. Göz tutulumu morbiditeyi en fazla etkileyen faktördür.

EKLEM TUTULUMU

Hastalığın ana yakınma ve bulgularından biri olup yapılan prospektif çalışmalarda eklem tutulum insidansı %50-90 arasında bildirilmiştir. Bu tutulma artralji şeklinde olabileceği gibi, daha sıklıkla artrit şeklinde de olabilir. Eklemde hassasiyet, şişme, eklem hareketlerinde kısıtlanma, ısı artışı, sabah tutukluğu ve kızarıklık görülebilen diğer semptom ve bulgulardır. Artritik semptomlar sıklıkla asimetrik monoartrit şeklinde olmakla birlikte oligoartiküler, nadiren poliartiküler olabilir. Diz, ayak bileği, dirsek, el bileği en sık tutulan yerlerdir. Sakroiliak eklem, omurga, kalça, omuz ve el-ayak gibi küçük eklemlerin tutulumu nadirdir. Artrit genellikle 3 gün ile 4 hafta arasında değişen bir sürede iyileşir. Erozyon ve şekil bozukluğu yapmamasına rağmen, tekrarlayıcı karakteri nedeniyle hastayı muzdarip eder ve iş gücü kaybına yol açar.

NÖROLOJİK TUTULUM

Hastaların %5-10 kadarında görülür. Türkiye'de %5.3-7.6 olarak bildirilmiştir. Genellikle hastalığın ilk beş yılında görülür. **Yüksek morbidite ve mortalite riski taşır.** Mortalite oranı %5-10 civarındadır. Nörolojik bulgular parankimal veya parankim dışı bulgular olarak iki grupta incelenebilir. **En sık parankimal tutulum gelişir (%80)** ve sıklıkla beyin sapı, bazal ganglionlar, beyin hemisferleri ve spinal kord tutulumu ile seyredir. Parankimal tutulumlu hastaların prognozu daha kötüdür. Dural sinüs trombozu, aseptik menenjit ve arteriyel vasküitle karakterli nonparankimal tutulum ise nispeten daha iyi prognozludur. Klinik bulgular oldukça değişkendir, en sık bilateral piramidal belirtiler, hemiparezi, davranış bozuklukları, baş ağrısı, dizartri, impotans, sfinkter bozuklukları görülür. Ayrıca meningoensefalit, nöbet, serebral venöz trombozu, kraniyal sinir felçleri, serebellar ataksi, benign intrakraniyal hipertansiyon da görülebilir. Periferik sinir tutulumu nadirdir.

Nörobehçet tanısında MR'nın incelenmesi Bilgisayarlı Tomografi (BT)'ye oranla daha yararlıdır. Lezyonlar en sık beyin parankiminde, daha sonra omurilik, serebellum ve meninkslerde saptanır. Serebral atrofi gelişebilir. Behçet Hastalığı'nda kronik hastalık ve/veya steroid psikoza bağlı psikiyatrik bozukluklar da görülebilir.

VASKÜLER TUTULUM

Behçet hastalığı arter ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Hastalığın patolojisinden sorumlu olan küçük damar vaskülitidir. Behçet hastalığı'nda vasküler tutulum %7-40'unda oranında bildirilmiştir. Venöz lezyonlar arteryel lezyonlardan daha sıktır. Venöz tutulum daha çok alt ekstremitelerde süperfisiyal tromboflebit veya derin ven trombozu (DVT) şeklinde görülür. Geniş serilerde yüzeysel tromboflebitin hastaların yaklaşık yarısında görüldüğü ve DVT'nin habercisi olabileceği belirtilmektedir. Üst ekstremitelerde venlerinde tutulum nadirdir. Üst ve alt vena kava, hepatik ve kranial ven trombozları da görülebilir. Klinikte bu tür venöz tutulum vena kava superior sendromu, vena kava inferior sendromu, Budd-Chiari sendromu ve dural ven trombozuna bağlı kafa içi basınç artışı sendromu olarak karşımıza çıkabilir ve bunlar kötü prognoz ile ilişkilidir.

Behçet hastalığı'nda arteryel lezyonlar arterlerde tıkanıklık, anevrizma oluşumu ve stenoza yol açabilir. Abdominal aorta, karotis, subklavyen, femoral, serebral, popliteal hatta koroner arter tutulumu görülebilir. Renovasküler hipertansiyon, nabızsızlık hastalığı, inme, ekstremitelerde iskemi, femur başı aseptik nekrozu gibi klinik tablolar gelişebilir. Anevrizmalar en sık aortada, takiben pulmoner arterde gelişir ve en önemli mortalite nedenlerindedir. Genel görüş olarak; BH'de, pıhtı damar duvarına sıkıca yapışık olduğundan emboli beklenen bir bulgu değildir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

Behçet hastalığı'nda gastrointestinal tutulum toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Gastrointestinal tutulum özefagustan anüse kadar herhangi bir yerde oluşabilen aftöz ülserasyonlarla karakterizedir ve **en sık olarak ileoçekal bölge ve kolon** tutulur. Yerleşim yerine göre semptom ve bulgular görülür. Hastaların %39'unda apandisit, peptik ülser ve peritonitle karışabilecek şiddetli ağrı, diyare ve karında gerginlik, iştahsızlık, zaman zaman kanlı ishal, kusma, bulantı, disfaji gibi şikayetlere neden olabilir. Aftların perforasyonla sonuçlanması operasyon gerektirebilir.

DİĞER SİSTEMİK BULGULAR

Epididimit hastaların yaklaşık %5'inde görülür, ataklar ağrılı olabilir veya ağrısız şişme şeklinde görülebilir. Birkaç gün veya hafta sürebilir ve tekrarlama eğilimindedir. **Orşit** ise

ağrılıdır ve her iki testisi etkiler. Üretrit (çok nadir), sistit, boşaltım bozuklukları da görülebilir.

Kardiyak tutulum nadirdir ve kötü prognoza sahiptir. Perikardit, endokardit, miyokardit, pankardit, intrakardiyak trombüs, kapak lezyonları, koroner vaskülit ve buna bağlı miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma, dilate kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir.

Akciğer tutulumunun gerçek prevalansı bilinmemektedir. Hastaların %5'ten azında **pulmoner arter anevrizması**, pulmoner arter veya ven oklüzyonu, pulmoner infarktüs, trakeobronşiyal ülserasyonlar, pnömoni, mediastinit, parankimal fibrozis, arteriobronşiyal fistül, kor-pulmonale, hiler ve mediastinal lenfadenopati, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği, plevral sıvı ve fibrozan alveolit şeklinde pulmoner tutulum görülür. Pulmoner arter anevrizması (özellikle çapı 3cm'den büyük olanlar) yüksek mortalite oranına sahiptir.

Behçet hastalığı'nda görülen en sık semptom hemoptizidir. Balgamda az miktarda kan görülmesinden masif pulmoner hemorajiye kadar değişen derecelerde hemoptizi görülebilir.

Diğer vaskülitlerin tersine BH'da renal tutulum nadirdir. Böbrek tutulumu asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri, minimal değişiklik hastalığından proliferatif glomerulonefrit ve hızlı ilerleyen yarımay glomerulonefritine kadar değişen bir profil sergileyebilir.

Audio-vestibüler; Bilateral sensörinöral tip işitme kaybı, koklear ve periferik vestibüler bozukluk en sık rastlanan bulgulardır.

Psikiyatrik değişiklikler ve depresyon özellikle aktif dönemlerde en azından olguların %50'sinde gözlenebilir. Kişilik bozuklukları, anksiyete, depresyon, demans, kognitif bozukluk, hafıza bozukluğu, bipolar bozukluk gibi durumlar gelişebilir.

Oküler tutulum ve santral sinir sistemi tutulumu Behçet hastalığının esas prognostik özelliğidir. Kardiyovasküler sistem, pulmoner ve gastrointestinal sistem tutulumu ise hastalığın en önemli mortalite nedenlerindedir.

TANI

Patognomonik veya sensitif laboratuvar testlerinin ve histopatolojik bulguların yokluğu BH tanısının klinik kriterler kullanılarak konulmasını gerektirmektedir. Bununla birlikte klinik bulguların asenkronize görülmesi nedeniyle tanı gecikmektedir

Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubu'nun Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri

- **Tekrarlayan oral ülserler:** Doktor veya hasta tarafından gözlenen, 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan minör, major veya herpetiform aft
- **Tekrarlayan genital ülserler:** Doktor veya hasta tarafından gözlenen genital ülserasyon veya skatris

- **Göz lezyonları:** Göz doktorunun saptadığı anterior üveit, posterior üveit, panüveit retinal vaskülit veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre
- **Deri lezyonları:** Doktor veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum benzeri lezyonlar, kortikosteroid tedavisi almayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform papülopüstüler, psödofolikülit veya nodüler lezyonlar
- **Pozitif paterji testi:** Önkolun steril enjektörle delinmesinden sonraki 24. ve 48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması

BH tanısı koyabilmek için; hastada tekrarlayan oral ülser ek olarak, diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir.

TEDAVİ

Behçet hastalığı yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Behçet hastalığı'nda spesifik bir tedavi yoktur. Semptomatik ve ampirik tedavi yapılır. Tedavide temel amaç; mukokutanöz lezyonlarla ilişkili semptomların tedavisi ve kontrolü; ağrı, huzursuzluk ve fonksiyonel yetersizliğin hafifletilmesi; aktif inflamasyonun kontrol ve baskılanması; rekürrenslerin sıklık ve şiddetinin azaltılması; hastalığın özellikle erken ve aktif dönemindeki geri dönüşsüz son-organ hasarını engellemek olmalıdır. Tedavi seçenekleri var olan lezyonların özelliğine göre, tutulum yerine, boyutuna ve şiddetine bağlı olarak belirlenmelidir. Yan etkilerin minimal olduğu, maksimum etkili ilaç kombinasyonları düzenlenmelidir. Hastalığın tedavisini topikal ve sistemik tedavi olarak ikiye ayırmak mümkündür.

TOPIKAL TEDAVİ

Bilindiği gibi BH'nın OA'larının klinik görünümü ve seyri RAS ile benzerdir. Bu nedenle RAS için önerilen tedavi yaklaşımları BH'nın OA'ları içinde geçerlidir.

Kortikosteroidler:

Birçok çalışmada hem OA, hem de GÜ için etkili bulunmuştur. Kortikosteroidler (KS) inflamasyonu baskılayarak etki gösterirler, özellikle inflamasyonun yoğun olduğu erken dönemde (tercihen ilk 5 gün) kullanıldıklarında yararlıdır. Genel olarak ağrının şiddetini azaltıp, iyileşmeyi hızlandırır. Ancak OA'ların geç döneminde kullanıldıklarında yara iyileşmesini geciktirerek ülserin iyileşme süresini uzatabilmektedirler. Oral aft için plastibaz içerisinde triamsinolon sık tercih edilen bir seçenektir. Yine triamsinolon'un burun spreyleri bu amaçla günde 4 kez kullanılabilir. Prednizolonun 5 mg'lık tabletleri 20 ml su içerisinde çözülerek günde 4 kez gargara şeklinde de uygulanabilir. Triamsinolon süspansiyonunun intralezyoner uygulanımı (5-10 mg/ml) özellikle büyük çaplı ve derin ülserlerde kullanılabilir. Yine güçlü topikal kortikosteroidli kremler GÜ'de etkilidir. Ayrıca, kortikosteroid ve antibiyotik kombinasyonları GÜ ataklarının şiddetini azaltmada etkili olabilir. Aynı kombinasyon PPL ve

ekstragenital ülserler için de kullanılabilir. Anterior ve intermediate (siklitis) üveitin hafif ataklarında topikal kortikosteroidli damlalar sıkça kullanılır. Yine topikal midriyatikler veya sikloplejik ajanlar irisin arkaya yapışmasını önlemek ve ağrıyı gidermek için kullanılmaktadır.

Topikal kortikosteroid kullanılırken ülser yüzeyi ile temas süresi mümkün olduğunca arttırılmalı ve uygulamadan sonra en az 30 dakika süre ile sıvı/gıda alınmamalıdır. Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri göz ardı edilmemelidir. Nadiren de olsa adrenal süpresyon gözlenebilir. Kandidiyaz gelişimi yönünden hastalar izlenmeli, gerekirse profilaktif olarak antifungaller tedaviye eklenmelidir.

Antimikrobiyal ajanlar:

- **Antiseptikler, antiinflamatuvar gargaralar:** Oral aft'ların ağrısını azaltırlar.
- **Antibiyotikler:**
 - **Tetrasiklin** uzun yıllardan beri OA'ların tedavisi için kullanılmaktadır. Antibakteriyel, antimikoplazmal ve antiviral etkilerinin yanında kemotaksisi de baskılamaktadır. İlacın 250 mg'lık kapsülü 5 ml su içerisinde çözülerek 1-2 dk ağız içerisinde tutulduktan sonra yutulur. Günde 4 kez uygulanabilir.
 - **Sefalekssin:** İlacın 250 mg'lık preparatları 30 ml su içerisinde çözülüp tetrasikline benzer şekilde kullanılabilir.

SİSTEMİK TEDAVİ

Kortikosteroidler: Hastalığın hemen hemen tüm belirtilerinde uzun yıllardan beri ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle deri ve mukoza belirtileri, akut üveit (anterior, posterior veya panüveit) ve nörolojik tutulumda etkin bir seçenektirler. Ancak sistemik kortikosteroidlerin bilinen yan etkileri nedeniyle uzun süreli ve yüksek dozda kullanımları kısıtlı olmakta, üstelik hastalığın ataklarını ve gelişebilecek sekellerini önlemede etkisiz kalmaktadır. Başlangıç dozu 1-2 mg/kg/gün veya 60-120mg/gün prednizolon olup; yemekten sonra tek doz şeklinde verilir. En az 4 hafta süreyle tek başına ya da kolşisin, interferon vb. ilaçlarla kombine edilerek verilebilir.

Kolşisin: Tedavide en yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biri olup; mikrotübül fonksiyonlarının inhibisyonuyla nötrofillerdeki artmış kemotaksis ve fagositik aktiviteyi, lizozomal degranülasyon ve buna bağlı enzimatik basamakları baskılayarak inflamatuvar siklusu inhibe eder. Özellikle oral aft, genital ülserasyon ve eritema nodozum gibi mukokutanöz belirtilerin tedavisinde, artrit, etkilidir. Oküler tutulumda kolşisin 1 mg/gün dozunda anterior üveitte etkili iken ciddi posterior üveitte etkinliği tartışmalıdır. Kolşisin nörobehçet tedavisinde etkili bulunmuştur. Çocukluk çağı Behçet hastalığı'nda güvenilir tedavi ajanıdır. İlacın dozu 0.5-2

mg/gündür. Tedaviye 1.5mg dozunda başlanıp, klinik duruma göre doz azaltılarak uzun süre kullanılabilir.

Dapson: Kolşisine benzer şekilde nötrofillerdeki artmış kemotaksis aktivitesini inhibe ederek etkinlik gösterir. Kolşisine iyi bir alternatif olan dapsonun 100-150 mg'lık dozları hastalıkta etkili bulunmuştur. Ancak ilacın kesilmesini takiben hızla yeni ataklar gözlenmektedir.

Azatiyopürin: İlaç anti-inflamatuvar etkisini hem humoral, hem de hücrel immüniteyi baskılayarak gösterir. Hastalığın prognozunu değiştirebildiği gösterilmiş önemli bir ilaçtır. AZT 2.5 mg/kg/gün dozunda oküler hastalık ve artrit yanında; OA, GÜ ve TF tedavisinde de etkili bulmuşlardır. Özellikle yeni göz yakınmalarının gelişimini önlediği için mukokutanöz belirtilerle başlayan genç erkek hastalarda uygun bir seçenek olarak kullanılabilir.

Siklosporin A: Özgün olarak T lenfosit aktivasyonu inhibisyonu (kalsinörin inhibisyonu, IL-1 ve 2 salınımının ve sentezinin bloku) yapar. Günümüzde özellikle; kolşisin kortikosteroid ve azathiopürin gibi konvasyonel tedavilere dirençli, görmeyi tehdit eden inatçı oküler hastalıkta vakaların %70-80'inde etkili bir seçenektir. Siklosporin 2-5 mg/kg/gün dozunda göz ataklarının sayısı ve şiddetini azaltır, görmeyi düzeltir. Etkisi son derece hızlı başlar. Tedavi süresi 3 ay-3 yıl kadardır. Ancak tedavi kesildiğinde hastalık sıklıkla tekrarlar.

Metotreksat: Nörolojik tutulumun yanı sıra şiddetli deri ve mukoza belirtilerinde haftalık 7.5-20 mg dozlarda, 4 hafta ve daha uzun süreli kullanımda nörobehçet, şiddetli mukokutanöz tutulum ve anterior üveitte yararlı bulunmuştur.

Siklofosfamid: Hızlı etkili alkileyici ajan olup özellikle göz tutulumu ve hastalığın en şiddetli formları olan büyük damar tutulumu ve nörolojik tutulumda kullanılmaktadır. Santral sinir sistemi vaskülitinde en etkili ilaç olduğu görüşü yaygındır. Kortikosteroidlere ve levamizole dirençli BH'nda 2-3 mg/kg/gün dozunda etkili bulunmuştur. Yüksek doz pulse olarak 750-1000 mg dozlarda aylık İV kullanımı iyi tolere edilmekte ve şiddetli posterior üveit veya nörolojik tutulumda önemli iyileşme sağlamaktadır.

İnterferon- α : Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak antiviral ve immünomodülatör etkileri ile BH'nda konvasyonel tedavilere dirençli mukokutanöz, oküler ve artiküler problemlerinde etkili bir ilaçtır. İlaç haftada 3 kez, 3-18 MÜ arasında değişen dozlarda ve farklı sürelerle kullanılmaktadır. Önerilen tedavi dozu haftada 3 kez 9 MÜ 3 ay daha sonra doz azaltılarak haftada 3 kez 3 MÜ uygulanması şeklindedir. Bununla birlikte tedavinin kesilmesiyle nöksler sık görülmektedir.

Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α antagonistleri: TNF- α hastalığın patogenezinde suçlanan, monosit ve lenfositlerce üretilen önemli bir inflamasyon sitokinidir. İmmün yanıtın gelişiminde ve düzenlenmesinde önemli bir görev üstlenen TNF- α özellikle hastalığın aktif döneminde

artmıştır. TNF- α etkisini antagonize eden ilaçlardan özellikle infliksimab, etanersept ve adalimumab son yıllarda giderek artan sıklıkla kullanılmaktadır.

1. **İnfliksimab** nötralizan bir antikor olup, membrana bağımlı ve solübl TNF- α 'ya yüksek bir seçicilikle bağlanarak etkisini engellemektedir. Geleneksel tedavileri tolere edemeyen veya refrakter, göz, gastrointestinal, eklem tutulumları, serebral vaskülit ve deri ve mukoza belirtilerinde etkili olduğu gösterilmiştir.
2. **Etanersept** p75 kd TNF- α reseptörü ve insan IgG1'in Fc kısmının dimerik bir füzyon proteinidir. Yapılan birkaç çalışmada toplam 3 ay süreyle haftada 2 kez 25 mg subkutan etanerseptin kullanımının OA, EN, PPL ve artrit ataklarının sayısını azalttığı gösterilmiştir.

CERRAHİ TEDAVİ

Behçet hastalığı'nda cerrahi girişim en çok GİS perforasyonu, persistan kanama, enterokutanöz fistül oluşumu, spontan arteriyel anevrizma, büyük çaplı damarlarda trombotik obstrüksiyon, göz tutulumu veya kardiyak tutulum gibi ciddi durumlarda gerekmektedir.