

Behçet Hastalığı

Emre Aytuğar¹, Filiz Namdar Pekiner²

¹Özel Medicana Diş, Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi, İstanbul-Türkiye

²Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji AD, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Filiz Namdar Pekiner,

Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji AD, Büyükciftlik Sk. No: 6 34365 Nişantaşı, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-231-9120 Faks / Fax: +90-212-246-5247 Elektronik posta adresi / E-mail address: fpekiner@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 12 Mayıs 2011 / May 12, 2011

ÖZET:

Behçet hastalığı

Behçet Hastalığı (BH) ilk olarak 1937 yılında Türk Dermatolog Hulusi Behçet (1889-1948) tarafından tanımlanan kronik vasküler-enflamatuvar multisistemik bir hastalıktır. Oto-immün olduğu düşünülen hastalık, ataklarla seyreden oral ve genital aftlar, artrit, kutanöz lezyonlar, göz lezyonları, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistem tutulumuyla karakterizedir. BH'nin etyolojisi günümüzde hala bilinmemekle birlikte olası etyolojik faktörler arasında enfeksiyöz, psikolojik, genetik ve immünolojik faktörler sayılabilmektedir. Bu derleme BH'yi epidemiyolojik, klinik belirtiler, diagnoz, prognoz ve etyopatogenetik bakımdan güncellemektedir.

Anahtar sözcükler: Behçet hastalığı, epidemiyoloji, etyopatogenez

ABSTRACT:

Behçet's disease

Behçet's Disease (BD) is a chronic multisystem vascular-inflammatory disorder, firstly described by the Turkish dermatologist Hulusi Behçet (1889-1948) in 1937. It is thought to be auto-immune and characterized by attacks of oral and genital ulcers, arthritis, cutaneous lesions, ocular lesions, involvement of the gastrointestinal tract and central nervous system. However the etiology of BD is still unknown, infectious, psychological, genetic and immunological factors can be counted as the possible etiologic factors. This review updates the BD in point of epidemiology, clinical symptoms, diagnosis, prognosis and etiopathology.

Key words: Behçet's disease, epidemiology, etiopathology

GİRİŞ

İlk olarak 1937 yılında Türk dermatoloğu Hulusi Behçet tarafından ayrı bir hastalık belirtisi olarak tanımlanan hipopiyonlu iridosiklit, ağızda aftöz lezyonlar ve genital ülserasyonların majör semptomlar olarak değerlendirildiği bu klinik tablo, daha sonraları bütün dünyada önce Behçet'in 3'lü semptom kompleksi daha sonra Behçet Hastalığı (BH) adı ile tanınmıştır (1-7).

EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada ve hemen hemen her ırkta görülebilen BH, kuzey yarım kürede ve dikkat çekici bir şekilde tarihi 'İpek Yolu' üzerinde bulunan ülkelerde oldukça sık görülmektedir. Türkiye, İran ve Uzak Doğu (Japonya, Çin, Kore) ülkeleri hastalığın en sık görüldüğü ülkeler iken, Güney

Avrupa (İtalya, Portekiz) ve Kuzey Afrika (Cezayir, Tunus, Fas) ülkelerinde daha az sıklıkla görülmektedir (2,5,8). Kuzey Avrupa, Amerika ve Britanya'da seyrek olarak görülür (9,10).

Yapılan çalışmalarda hastalığın prevalansı Japonya'da 1/10.000, İngiltere'de 1/100.000, İran'da 1.67/10.000, Irak'ta 1.7/10.000, Suudi Arabistan'da 2/10.000 ve Çin'de 1.4/10.000 olarak bildirilmektedir (2,5,9,11,12). Etnik köken ya da genetik faktörler dışında, çevresel faktörler de BH sıklığını etkilemektedir (5). BH'nin sık görüldüğü Japon nüfusunun yoğun olarak bulunduğu Hawai'de yapılan bir çalışmada bu gruptaki bireylerde BH saptanmamıştır (13). Etnik kökenleri değişik gruplarda, hastalık sıklığının farklı oluşunda sadece çevresel faktörlerin sorumlu olmadığı genetik faktörlerin de rolü olduğu bildirilmektedir (2). Ülkemizde BH ile ilgili ilk epidemiyolojik çalışma 1981 yılında Demirhindi ve ark.(14) tarafından yapılmış ve BH'nin sıklığı

8/10.000 olarak saptamışlardır. Daha sonra Yurdakul ve ark. (15) Ordu ili ve çevresinde yaptıkları alan taramasında hastalığın sıklığını 37/10.000 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda BH prevalansı, Silivri ve çevresinde 8/10.000, Fatsa ve Ordu çevresinde 37/10.000, Ankara çevresinde 11/10.000, İstanbul çevresinde 42/10.000 ve Havsa, Edirne 2/10.000 olarak bildirilmiştir (2). Etnik ve çevresel faktörler, BH'nin prevalansını etkilediği gibi, klinik bulguları ve prognozu da etkilemektedir. BH'nda rekürrent oral aftöz ülserasyon sıklığı bölgesel olarak çok farklılık göstermemekte ve olgularda %96-100 oranında saptanmaktadır. İngiliz ve Amerikalı olgularda artritis, santral sinir sistemi (SSS) vaskülit ve diğer vaskülitik problemler Akdeniz kökenli hastalardan daha azdır. İngiliz hastalara göre Japon hastalarda göz tutulumu daha şiddetli seyretmektedir. Japon BH olgularında gastrointestinal sistem (GİS) tutulum sıklığı hemen hemen 1/3 oranında iken, bu oran Akdeniz ülkelerinde ve Türkiye'de oldukça azdır. Sıklığın yanında, GİS tutulumunun tipi de bölgesel farklılıklardan etkilenmektedir. SSS tutulumu Türkiye'de BH'li olguların %2.2-7.3'ünde görülürken bu oran Suudi Arabistan'da %44, Tunus'ta %31, Lübnan'da %14, İsrail'de %28 ve Japonya'da %11'dir. Özellikle Orta Doğu kaynaklı verilerde SSS tutulumu Türkiye'den oldukça fazladır (2,5,13,16,17).

Bölgesel farklılıklar hastalığın şiddetini de etkilemektedir (28,56). Paterji reaksiyonunun pozitiflik oranı; Türkiye, Orta Doğu ve Japon kökenli hastalarda oldukça yüksek olmasına karşın (5,18) Koreli hastalarda sadece %15-30'dur. Batı Avrupa ve ABD kökenli hastalarda ise paterji reaksiyonu ancak %5 oranında pozitifdir (2,5,18). Türkiye'den bildirilen çalışmalarda paterji pozitifliği %42-83 arasında değişmekte iken, güncel bir çalışmada bu oran sadece %8 olarak bildirilmiş ve tedavi olmamış olgularda paterji pozitiflik oranının tedavi olanlardan daha yüksek olduğu belirtilmiştir (10,16,19).

Bölgesel ve etnik faktörler hastalığın tanı süresini etkilemekte ve genellikle BH prevalansının düşük olduğu bölgelerde hastalığın tanısı geç dönemde konulmaktadır. Başlangıç yaşı Kore, Çin gibi Asya ülkelerinde 30'un üzerinde, Türkiye ve Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde ise 30'un altındadır (5). Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23.3 iken Almanya'da 26 ve Japonya'da ise 35.7 olarak bildirilmektedir (20). Behçet hastalığının ileri yaşlarda ortaya çıkması nadirdir (5). Sarıcaoğlu ve ark.'nın (21) yaptıkları bir çalışma-

da, 439 Behçet hastasında 50 yaş üstü Behçet hastalarının özellikleri incelenmiş ve 9 ileri yaş Behçet hastasının klinik bulgularının sık görülen yaş grubu ile benzer özellikler taşıdığı belirtilmiştir. Behçet hastalığının erkeklerde daha sık olduğu bilinirken, yapılan son çalışmalarda hastalığın kadınlarda da erkeklere benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (2,5). Ancak bölgesel farklılıklar cinsiyet dağılımını anlamlı olarak etkilemektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Brezilya, Çin, Singapur ve Kore kaynaklı çalışmalarda, hastalığın kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Ortadoğu, Akdeniz ve Avrupa kaynaklı çalışmalarda ise genellikle, erkek üstünlüğü ön plandadır (2,5,22,23). Ülkemizde yapılan bir çalışmada erkek/kadın oranı 1.03 olarak bulunmuştur (7). Erkek olgularda papülopüstüler lezyonlar, göz bulguları ve vasküler lezyonlar daha şiddetli seyrederken, kadın olgularda genital ülser ve eritema nodozum daha sık gözlenmektedir. BH'de, erken yaşta hastalık başlangıcı ve erkek cinsiyetin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu ve hastalıkla ilişkili mortalite ve morbiditenin genç erişkin erkeklerde belirgin olarak arttığı da belirtilmiştir (24-27).

ETYOPATOGENEZ

BH'nin etyolojisi halen günümüzde tam olarak aydınlatılmamıştır (2). Genel olarak yaş, cinsiyet, enfeksiyöz, psikolojik, genetik ve immunolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (2,13,28).

1. Yaş ve Cinsiyet

Genelde 30-40 yaşları arasında görülmektedir. Çocukluk çağına BH'ına rastlandığı nadir de olsa bildirilmekte ve bu olgularda göz tutulumunun sıklığından bahsedilmektedir (5). BH'nin daha çok erkek bireyleri etkilediği bildirilmesine rağmen güncel epidemiyolojik çalışmalar cinsiyet dağılımının sanılandan daha dengeli olduğunu ancak kadın-erkek dağılımında bölgesel farklılıklar gözlendiğini göstermektedir (29,30).

Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda erken yaş ve erkek cinsiyetinin daha şiddetli hastalık seyri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,31,32). Hastalık seyrinin, kadınlarda daha sık gözlendiği Kore'de de erkeklerde daha ağır seyrettiği bildirilmektedir (9). Ortadoğu ülkelerinde erkek, Avrupa ve A.B.D'de kadın hasta oranı daha yüksektir (29,30).

2. Çevresel ve İnfeksiyöz Faktörler

Son yıllarda hastalığın tetiklenme ve gelişmesinde de çevresel faktör olarak infeksiyöz ajanların etkili olduğuna ilişkin görüşler yoğunluk kazanmıştır. Tetikleyici olduğu düşünülen infeksiyöz ajanların başında herpes simpleks tip I virüsü, bazı streptokok suşları (*S. pyogenes*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. faecalis*, *S. salivarius*), hepatit A, B, C, E virüsleri, helikobakter pilori, parvovirüs B19, borelia burgdorgferi, mikobakteriler gelmektedir. Bu infeksiyöz ajanların ortak özelliği antijenik yapılarının benzerliğidir (33,34). İnfeksiyöz ajanların BH'nin patogenezinde rol aldığı histopatolojik ve istatistiksel olarak gösterilmesine rağmen bu infeksiyöz ajanlardan hiçbiri BH nedeni olarak izole edilememiş ve kanıtlanmamıştır (35). Bugün için genel görüş BH'nin direk olarak infeksiyon sonucunda ortaya çıkan bir hastalık olmadığı; ancak viral veya bakteriyel antijenlerin etkisiyle oluşan immun disregülasyona bağlı olabileceği yönündedir.

3. Psikolojik Etkenler

BH'de depresyon ve anksiyetenin sık görüldüğü bildirilmekte, ancak depresyon ve anksiyete'nin BH'nin etkeneği değil, ortaya çıkışını kolaylaştırıcı psikolojik faktörler olarak bakılması gerektiği vurgulanmaktadır (2,3,32,36,37).

4. Genetik Faktörler

HLA Doku Antijenleri

BH'nin özel bir coğrafi dağılım göstermesi, sınıf I HLA antijeni ile birlikteliği ve ailesel birikimin olması BH'nin patogenezinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (12,38). BH'de aile öyküsü Japon hastalarda %2-3, Türk ve Orta Doğu'lu hastalarda %8-34 arasında olduğu bildirilmiştir. Gül ve ark. (16) yaptıkları bir çalışmada BH'nin kardeşlerde görülme oranı %4.2 olarak saptanmıştır. İlk kez Japonya'da Ohno ve ark. (39), histokompatibilite antijeni sınıf I HLA-B5 ile BH arasındaki genetik ilişkiyi bildirmiştir. HLA-B51 antijeni etnik gruplar arasında farklı olmakla birlikte, sağlıklı bireylerde de yaklaşık %20 oranında bulunmaktadır (38-41). BH'nin coğrafi dağılımı ile HLA-B51 antijeninin dağılımı kısmen uyum göstermekte ve BH'nin sık görüldüğü toplumlarda, Behçet hastalarında HLA-B51 pozitiflik oranı %50-80 arasında değişmektedir (38-41).

HLA-B51 genotipinin posterior üveit ya da nörolojik tutulumu olan hastalarda daha sık olmasından dolayı BH'nin şiddetini etkilediği ve HLA-B51 antijen pozitifliğinin daha ağır bir BH kliniğine neden olduğu kabul edilmektedir (42,43).

HLA-B51'in yanı sıra diğer HLA-B genlerinde BH ile olası korelasyonu araştırılmıştır. Gül ve ark. (43) HLA-B2702 ile BH arasında zayıf bir ilişki olduğunu saptarken, İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada ise HLA-B5701 lokusu BH olgularında yüksek oranda saptanmıştır (27). HLA-B12 mukokutanöz form, HLA-B5 ve HLA-DR7 oküler form, HLA-B27 eklem tutulumu ile ilişkili olduğu ve HLA-B15'in ise cinsiyete spesifik etkisinin olabileceği belirtilmektedir (9). HLA-DR1 ve HLA-DQ1 pozitifliğinin ise BH'na karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (44).

Hücre ve Hümorale İmmünoloji

1. Sitokinler

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidler olan sitokinler, enflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuar olayları düzenlerler. Sitokinler hormona benzemekle beraber tam hormon değildirler (45).

T hücresi büyüme faktörü de denilen (TCGF) IL-2, T lenfositlerinin hücre siklusunun G1 fazından S fazına ilerlemesinden sorumlu olan sitokindir (45,46). İstirahat halindeki T hücreleri IL-2 mRNA'sı ihtiva etmez iken bu hücrelerin IL-2 meydana getirebilmeleri için antijen veya poliklonal T hücre aktivatörleri ile uyarılması gerekmektedir. IL-2 daha çok CD4 hücrelerinden salgılanmaktadır. IL-2, IL-2 reseptörlerine bağlanarak etki eder. T hücresinin IL-2'ye cevap vermesi için önce bir antijen veya mitojenle uyarılması gereklidir ve bu şekilde T hücresi G0 fazından G1 fazına girer. Bu sırada yüzeyinde IL-2 reseptörü meydana gelir ve hücre aynı zamanda IL-2 salgılar. Meydana gelen IL-2 hücreye otokrin olarak etki ederek hücrenin proliferasyonuna neden olur. IL-2'nin moleküler fonksiyonu sitokin aktivitesi ve IL-2 reseptör bağlanmasıdır. IL-2 immün yanıtta önemli bir yer teşkil etmektedir (39). Akar hücre ölçer ile yapılan intrasitoplazmik sitokin ekspresyonu analizlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, aktif BH olgularında IL-2 salgılayan Th1 hücre sıklığının arttığı saptanmış ve bunun sonucunda IL-2 miktarının arttığı ve IL-2'nin BH patogenezinde etkili olduğu düşünülmüştür (47). Buna karşın BH ve IL-2 arasında anlamlı ilişki tespit edilemeyen çalışmalar da bulunmaktadır.

dır (48,49).

İnterlökin 6 (IL-6) ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Epstein Barr virüsüne transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucu IL-6'nın mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edildiği saptanmıştır (27). IL-6'nın moleküler fonksiyonu; IL-6 reseptörü ve protein bağlanması ile sitokin aktivitesidir ve immün yanıtta önemli bir yere sahiptir (45). Yapılan bir çalışmada; Behçet olgularında, T hücrelerinin çeşitli antijenlere aşırı duyarlı oldukları ve bu T hücrelerinin antijenler tarafından uyarıldığında IL-6 fonksiyonlarını artıran peptidleri salgıladıkları saptanmıştır (50). Bununla birlikte IL-6 düzeyi ile BH'ı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (49,51).

2. T Regülatör hücreler

Son yıllarda önce otoimmünite ile ilgili konularda daha sonra da vasküler gelişme dahil bir çok alanda önemli görevleri ve yaptırımları olduğu düşünülen T regülatör hücreler (Treg hücreler) üzerine yapılan çalışmalar immün sistem mekanizmaları hakkındaki bilgilerimize daha farklı yaklaşımlarda bulunmamızı sağlamıştır (52-55). Sakaguchi ve ark. (56) CD25 pozitifliği gösteren CD4+ hücrelerin oto reaktif T hücreleri baskılayabildiğine dair yaptıkları yayın bu hücrelere ilgi duyulmasına neden olmuştur. Bu hücrelerin moleküler özellikleri, işlevleri açısından çok önemlidir. Yapılan araştırmalarda Treg hücrelerin otoimmün hastalıkları baskıladıkları, hatta bazı hastalık modellerinde tedavi edici oldukları öne sürülmektedir (2,31,52,54,57). Foxp-3 adı verilen transkripsiyon faktörünün timusta Treg yönlenmesinde etkin olduğu düşünülmektedir (24). Moleküler düzeydeki etkisi hakkında henüz tam olarak bilgili olmadığımız Foxp-3'ün hücre içinde ekspresyonu, insan Treg hücreleri için de en özgül belirteç olarak kabul edilmekle beraber son yıllarda bu varsayımı desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (58,59). Ayrıca FOXP-3 CD4+ hücrelerden IL-2 üretimini baskılamaktadır (58).

BH olgularında oluşan aftöz ülserasyonların histopatolojik incelemelerinde T hücresinden zengin infiltrasyon izlenmesi, Th1 sitokin ekspresyonunun hastalık aktivitesi ile ilişkili artması ve siklosporin-A gibi T lenfosit fonksiyonlarını baskılayan ilaçların BH üveitinde etkili olması BH patogene-

zinde T hücresine bağlı immün yanıtın önemli olduğunu göstermektedir. Birçok araştırmacı BH olgularında CD4+ T hücrelerinde azalma ve CD25 gibi aktivasyon belirteçlerinde ekspresyon tespit etmişlerdir (52,60). Hamzaoui ve arkadaşları (61) Behçet hastalığının aktif fazında hastalığın hafifleme fazına ve sağlıklı kontrol grubuna göre T regülatör hücrelerin anlamlı bir şekilde arttığını belirtmişlerdir. Fakat bunun aksine CD4+ T hücrelerinin Behçet hastalığında anlamlı bir şekilde azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (17,38).

DIAGNOZ

BH tanısı klinik bulgularla koyulmaktadır. Tanıda yardımcı spesifik laboratuvar bulgusu yoktur. BH tanısı için birçok araştırmacı çeşitli tanı kriterleri önermiş ve 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu tarafından bu tanı kriterleri belirlenmiştir (57,62).

Uluslararası Çalışma Grupları Tanı Kriterlerine göre (1990):

Oral aftöz ülserlere ek olarak (12 ayda en az 3 defa herhangi bir şekil, boyut ve sayıda) aşağıdaki 4 majör belirtiden en az 2 tanesi:

1. Genital ülserler (anal ülserler, genital bölgede lekeler, erkeklerde büyümüş testisler ve epididimitis)
2. Deri lezyonları (Papülo-püstüller, folikülit, eritema nodosum, kortikosteroidlere bağlı olmayan ergenlik sonrası dönemdeki akne)
3. Göz enflamasyonları (İritis, üveitis, retinal vaskülit, vitreus)
4. Paterji reaksiyonu bulunmalıdır (62).

PROGNOZ

BH'nda erkek cinsiyetinin, erken başlayan sistemik bir bulgunun ve HLA-B51 pozitifliğinin kötü prognostik faktörler olduğu belirtilmekte ve mortalitenin erkeklerde (%14) kadınlara (%2) göre fazla olduğu, bu hastalarda daha fazla göz, büyük damar ve nörolojik tutulum olduğu saptanmıştır. Ayrıca başlıca ölüm sebeplerinin ise büyük damar tutulumu (%40) ve parankimal nörolojik tutulum (%12) olduğu da bildirilmiştir (63). Behçet hastalarının uzun süreli ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan ilaç yan etkileri de prognozu önemli ölçüde etkilemektedir (64).

HİSTOPATOLOJİ

BH'de histopatolojik bulgular nonspesifik olup, özellikle küçük boy damarlar olmak üzere, her tipte, çapta ve lokalizasyonda arter ve venleri tutan bir vaskülit tablosu gözlenmektedir. Lezyonların histopatolojik incelemelerinde karışık bir hücre infiltrasyonu gözlenmekte, lezyon tipi ve dönemi hücre tipini etkilemektedir. Lezyonların erken döneminde yapılan biyopsilerde genellikle lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon saptanmaktadır. Geç dönemde ise hâkim görünüm lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon şeklindedir. Paterji reaksiyonunda ilk 6-8 saat içinde test bölgesinde baskın hücre tipi nötrofiller iken 24 saat sonra monosit ve mast hücreleri ortama göç etmektedir (2,65).

BEHÇET HASTALIĞINDA KLİNİK BELİRTİLER

BH'de 4 tane majör klinik belirti mevcuttur:

1. Rekürrent aftöz ülserasyon (RAÜ)
2. Rekürrent genital ülserasyon
3. Oküler lezyonlar
4. Deri belirtileri

Rekürrent aftöz ülserasyon

RAÜ, BH'nin başlıca semptomlarından biridir. Bu ülserler ağrılı, 1-3 cm çaplarında, sarı fibrin ile kaplıdır ve genellikle skar bırakmadan iyileşirler. BH'da ortaya çıkan oral ülserler de RAÜ'daki gibi her 3 klinik tipte de oluşabilmekte ve oluşan ülserasyonları RAÜ'lardan ayırmak klinik olarak mümkün olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda, genellikle BH'da oluşan RAÜ'lerin minör tipte olduğu belirtilmekte (66), ancak bir başka çalışmada da majör tip ülserlerin BH'da en sık karşılaşılan tip olduğu ifade edilmektedir (67). Günümüzde hala BH ve RAÜ'nun nedeni ve aralarında nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir. Her iki hastalıkta da teşhis, hastanın hikayesine ve klinik belirtilere göre konulmakta ve teşhisi herhangi bir laboratuvar prosedürü ile desteklenmemektedir (4,26,68).

Rekürrent genital ülserasyon

Genital ülserler, BH'nin önemli bulgularından biridir. Özellikle skar gözlenmesi BH'ye özgüdür (2). Hastaların

genellikle %85'inde görülür. Yuvarlak veya oval şekilli olup zımbayla delinmiş gibi görünürler, sarı fibrinli bir tabana otururlar. Erkeklerde genellikle skrotum üzerinde daha az sıklıkla penis, femoral ve perianal bölgede, kadınlarda ise en sık majör ve minör labiumlarda daha az sıklıkla vajinal ve servikal bölgede bulunurlar (13). Genital ülserler eğer sekonder enfeksiyon gelişmezse 10-30 gün içerisinde iyileşebilirler. Histopatolojik olarak da oral ülserden farkı yoktur (65,69).

Oküler lezyonlar

Göz tutulumu BH'nin majör belirtilerindedir. Tüm BH'de görülme sıklığı ortalama %50'dir (33). Erkeklerde kadınlara göre daha sık ve daha şiddetli görülür (2,70). Hastalar gözde kızarma, rahatsızlık ve görme bulanıklığından yakınırırlar. Ataklar ve remisyonlarla seyreden non-granüloamatöz panüveit ve retinal vaskülit olarak tanımlanabilir (13,71). Tekrarlayan her atak görme keskinliğinde biraz daha azalmaya sebep verir. Geçmişte, BH'da göz prognozunun oldukça ağır seyrettiği ve %75'lere varan görme kaybı bildirilmiştir (27,72). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda göz prognozunun geçmişe oranla daha iyi seyrettiği bildirilmektedir. Göz prognozundaki bu gelişme, daha fazla immünsüpresif kullanımına, hastaların artık daha erken doktora başvurmasına ya da zaman içerisinde BH'nin hafiflemesine, yaşam koşullarının düzelmesine bağlanmaktadır (17,25,27).

DERİ BELİRTİLERİ

1. Eritema nodozum benzeri lezyonlar

BH olgularının yaklaşık %15-78'inde ve kadınlarda daha sık görülen bu lezyonlar, klinik olarak genellikle akut gelişen, yuvarlak veya oval, eritemli, lokal ısı artışı olan, ağrılı subkutan nodüller ile karakterizedir (20,52,73). Sayı olarak değişkenlik gösteren nodüller, genellikle alt ekstremitelere ve daha az sıklıkla kalça, kollar, yüz ve boyun bölgesine lokalizedir. Lezyonlar 2-3 hafta içinde ülserleşme göstermeden, yerlerinde pigmentasyon bırakarak kaybolurlar ve sıklıkla tekrarlarlar (20,33,74). Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt edilmeleri oldukça zordur. Ancak eritema nodozum benzeri lezyonların, daha derin yerleşimli olmaları, sınırlarının daha belirsiz olması, birleşerek plak oluşturma ve pigmentasyon bırakarak iyileşme eğilimi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

2. Papülopüstüler lezyonlar

Hastalığın sık gözlenen deri belirtilerinden biridir (%28-66) ve eritemli bir zeminde follikülit veya akneiform steril püstüllerle karakterizedir. Papül şeklinde başlayan lezyonlar 24-48 saat içinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremiteler ve yüz bölgesine yerleşirler (33,73,75). Hastalığın tanı kriterleri arasında sayılan bu püstüllerin steril olması önemli bir özelliktir (2). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu, papülopüstüler ve akneiform lezyonları tanı kriteri olarak kabul etmektedir (62), ancak Alpsoy ve ark. (76) papülopüstüler lezyonların BH'na özgü bir bulgu olmadığını ve ortalama lezyon sayısı ve anatomik lokalizasyonunun (gövde, ekstremiteler) tanıda daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

3. Yüzeysel tromboflebit

BH olgularının %30'unda vasküler tutulum gözlenmektedir. Koç ve ark. (68) venöz sistemin daha sık tutulduğunu (%88) ve en sık gözlenen tutulum şeklinin ise yüzeysel tromboflebit (%47) olduğunu belirtmişlerdir. Yüzeysel tromboflebit genellikle alt ekstremitelerde ve sıklıkla vendede gözlenmektedir. Klinikte hassas, palpe edilebilen, ağrılı, subkutan nodüller veya sicim şeklinde sert lineer kızarıklıklar olarak kendini gösterir ve sıklıkla eritema nodozum ile karıştırılır. Ayrıca ateş, halsizlik ve kırgınlık gibi belirtiler eşlik edebilir (76-78). Özellikle erkek hastalarda sık gözlenen bu tabloda, tromboz ve zamanla skleroz gelişimine eğilim vardır. Ven sisteminin çok sayıda segmenti aynı anda tutulabildiğinden nodüllerin lokalizasyonu günler içinde değişiklikler gösterebilir (66). Ayrıca yüzeysel tromboflebitin görüldüğü hastaların diğer büyük damar tıkanıklıklarına eğilim ve pulmoner arter anevrizması açısından risk altında oldukları belirtilmektedir (65).

4. Paterji Reaksiyonu

Behçet hastalığı için karakteristik olan paterji reaksiyonunun patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir (20). Araştırmacıların çoğu hücreli immünitenin patogenezinde rol oynadığını ve minör travmayı takiben gelişen derinin nonspesifik bir hiperreaktivite yanıtı olduğuna işaret etmektedir (2,20,24,52,63,64,73,79). Paterji reaksiyonunun pozitiflik oranı %6-71 arasında değişmekte ve Japonya ve Akdeniz ülkelerinde test pozitifliği ortalama %60-70 iken batı ülkelerinde bu oran düşmektedir (7,19).

DİĞER BULGULAR

1. Eklem Bulguları

BH'li hastaların %50-60'ında eklem bulgularına rastlanır. Çoğunlukla hastalık başlamasından sonra ortaya çıkmakla birlikte, seyrek de olsa eklem bulguları ilk yakınma olarak diğer bulgulara öncülük edebilir (15,53). Eklem tutulumu; artıralji şeklinde olabileceği gibi daha sık olarak artrit şeklinde en sık diz, el bileği, ayak bileği ve dirsek gibi büyük eklemleri de tutan noneroziv, asimetrik özellik gösterebilir (15,53).

2. Vasküler Bulgular

BH'nda venler arterlerden daha sık tutulur. Tromboflebit görülme sıklığı ise %25 ve erkeklerde daha sıktır. Genellikle bacaklarda derin ven flebiti olarak karşımıza çıkar (70). Tromboflebit sıklığına rağmen pulmoner emboliye genellikle rastlanmaz. Nadiren periferik arterlerde vaskülit sonucu anevrizmalar gelişebilir (12,38,42).

3. Nörolojik Bulgular

Çoğunlukla, erken yaşta erkek hastalarda ve vakaların %10-20'sinde saptanır. Menenjit, meningoensefalit, kranial sinir felçleri ve psikiyatrik semptomlar görülebilir. Stresli hayat ve psikiyatrik problemler hem alevlenmeleri arttırmakta, hem de diğer semptomların gelişimini kolaylaştırmaktadır (26).

4. Gastrointestinal Sistem Bulguları

BH olanların yaklaşık yarısında gastrointestinal sistem semptomları görülür. Bunlar kusma, karın ağrısı, diyare, distansiyon, konstipasyon, disfaji gibi semptomlardır (64). BH'da gastrointestinal problemler, Tayvanlı hastaların üçte birinde tespit edilmişken bu oran İspanya'da dörtte bir, Ürdün, Suudi Arabistan ve Türkiye'de ise çok daha nadir bulunmuştur (11,31,34,80-82).

5. Mukokütanöz lezyonlar

BH'de gözlenen diğer deri belirtileri arasında piyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar, subungual infarktler, hemorajik büller, fronkül ve apseler sayılabilir (11,54,64).

Teşekkür

Bu çalışma Emre Aytuğar'ın "Rekürrent aftöz ülserasyonlu Behçet Hastalığı olan ve olmayan bireylerde olası etyolojik faktörlerden HLA alt tipleri, interlökin-2, interlökin-6 ve Tregü-

latör hücre değerlerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi" başlıklı doktora tezi kaynaklıdır ve Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: SAG-DKR-200407-0078).

KAYNAKLAR

1. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F: The Diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc. 2003; 134: 200-207.
2. Evreklioglu C: Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. Surv Ophthalmol 2005;50:297-350.
3. Karlıdag R, Unal S, Evreklioglu C, Sipahi B, Er H, Yologlu S. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behcet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003;17:670-675.
4. Al-Otaibi LM, Porte SR, Poite TWJ: Behçet's Disease: A Review. J Dent Res, 2005; 84: 209-222.
5. Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. T Klin J Int Med Sci 2005;1:3-9.
6. Rhee SH, Kim YB, Lee ES: Comparison of Behçet's Disease and Recurrent Aphthous Ulcer According to Characteristics of Gastrointestinal Symptoms. J Korean Med Sci 2005; 20; 971-976.
7. Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, Gharibdoost F, Chams C, Chams H, Mansoori P, Nadji A: Classification tree for the diagnosis of Behcet's disease. In: Wechsler B, Godeau P (eds): Behcet's disease. Excerpta Medica. Amsterdam, 1993; 245-248.
8. Cakir N, Dervis E, Benian O: Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. Clin Exp Rheumatol 2004; 22: 53-5.
9. Kotake S, Namba K, Higashi K: The change of clinical manifestations of patients with Behcet's disease in Japan. Adv Exp Med Biol 2003; 528:83-84.
10. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M: Behçet's disease in the Middle East. Clinics in Dermatology 1999; 17: 209-223.
11. Al-Dalaan AN, al Balaa SR, el Ramahi K, al-Kawi Z, Bohlega S, Bahabri S, al Janadi MA. Behçet's disease in Saudi Arabia. J Rheumatol. 1994;21:658-61.
12. Al-Fahad SA, Al-Araji AH: Neuro-Behcet's disease in Iraq: a study of 40 patients. Journal of the Neurological Sciences, 1999; 170: 105-111.
13. Marshall SE: Behçet's disease. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2004;18: 291-311.
14. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, ve ark. Silivri fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. Cerrahp Tıp Fak Derg. 1981;12:509-514.
15. Yurdakul S, Yazıcı H, Tuzun Y, ve ark. THA arthritis of Behcet's disease: a prospective study. Ann Rheum Dis 1983; 42: 505-515.
16. Gul A, Inanc M, Ocal L: Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. Ann Rheum Dis 2000; 59:622-625.
17. Yazıcı H, Fresko I, Tunc R: Behcet's syndrome: pathogenesis, clinical manifestations and treatment in Vasculitis by Gene V. Ball, S. Louis Bridges ed. Oxford University Press, USA; 2002;1:406-32.
18. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat C, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B, Yazıcı H: Epidemiology of Behçet's Syndrome in Turkey. International Journal of Dermatology 1996; 35: 618-620.
19. Gul A, Esin S, Dilsen N: Immunohistology of skin pathology reaction in Behçet's disease. British Journal of Dermatology 1995; 132: 901-907.
20. Demirkesen C, Tuzuner N, Mat C: Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. Am J Clin Pathol 2001; 116: 341-346.
21. Saricaoğlu H, Karadogan SK, Bayazit N, Yucel A, Dilek K, Tunali S. Clinical features of late onset Behcet's disease: report of nine cases. Int J Dermatol 2006;45:1284-1287.
22. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM: Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population based study. Arthritis Rheum. 2009;61:600-604.
23. Yaylalı GF: Denizli ve Çevresinde Ailesel Akdeniz Ateşi ve Behçet Hastalığı Prevalansı: "Sıfır Hasta" Modelinin uygulanması. Uzmanlık tezi. Denizli, 2003.
24. Ando K, Fujino Y, Hijikata K: Epidemiological features and visual prognosis of Behçet's disease. Jpn J Ophthalmol 1999;43: 312-317.
25. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M: Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behcet's disease. Am J Gastroenterol 1997; 92: 858-86.
26. Benezra D, Cohen E: Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. Br J Ophthalmol 1986;70: 589-592.
27. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y: Prognostic factors of vision in patients with Behcet disease. Ophthalmology 1995;102:317-21.
28. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N: The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore). 2003; 82:60-76.
29. Karaca M: Ailevi Behçet Hastalığı Olgularında Hedef Organ İlişkilerinin Faktör Analizi İle İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2008.
30. Zouboulis C.C: Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. Ann Med Interne 1999; 150: 488-498.

31. Gurler A, Boyvat A, Tursen U: Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-427.
32. Yazici H, Fresko I: Behçet's disease and other autoinflammatory conditions: what's in a name? *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 : 1-2.
33. Ilknur T, Pabuccuoglu U, Akin C, Lebe B, Gunes AT. Histopathologic and direct immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behçet's disease. *Eur J Dermatol* 2006;16:146-150.
34. Chang HK, Kim JU, Cheon KS, Chung HR , Lee KW, Lee IH: HLA-B51 and its allelic types in association with Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis in Korea. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 ; 19: 31-35.
35. Yıldırım M, Kılınc Y, Ceyhan MA. Behçet hastalığı patogenezindeki yenilikler S.D.Ü.Tıp Fak.Derg. 2009;16:29-34.
36. Kılınc Y: Behçet Hastalarında Yaşam Kalitesi Anksiyete ve Depresyon, Uzmanlık Tezi, Isparta, 2007.
37. Aslan SH, Soylu MB, Alparslan ZN, Ünal M: Behçet Hastalığında psikososyal etkenler ve ruhsal bulgular. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;1:215-221.
38. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder I: HLA antigens in Behçet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis*. 1980 ;39:344-348.
39. Ohno S, Asanuma T, Sugiura S: HLA-Bw51 and Behçet's disease. *JAMA* 1978; 240: 529.
40. Celenk C, Aydin F, Unsal M: Pulmonary alterations in Behçet's disease. *European Journal of Radiology*, 2009;70:317-319.
41. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder GM: HLA B5 and Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:602-603.
42. Verity DH, Marr JE, Ohno S: Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*. 1999; 54: 213-220.
43. Gul A, Uyar FA, Inanc M: Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology* 2001; 40: 668-672.
44. Muftuoglu AU, Yazici H, Yurdakul S: Behçet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens*. 1981; 17: 226-230.
45. Güner İ, Özmen D, Bayındır O: Sitokinler: Cytokines. *T Klin J Med Sci*, 1997;17:65-74.
46. Houman H, Hamzaoui A, Ghorbal IB, Khanfir M, Feki M, Hamzaoui K: Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *Journal of Autoimmunity* 2004;23: 267-273.
47. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Villiger PM: Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol*. 1997 ; 24 : 128-132.
48. Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, Yeşilot N, Yentür SP, Kürtüncü M, Mutlu M, Saruhan-Direskeneli G: Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine*, 2008; 44: 373-376.
49. Curnow SJ, Pryce K, Modi N, Knight B, Graham EM, Stewart JE, Fortune F, Stanford MR, Murray PI, Wallace GR: Serum cytokine profiles in Behçet's disease: Is there a role for IL-15 in pathogenesis? *Immunol Lett*. 2008;121:7-12.
50. Hamuryudan V, Yurdakul S, Serdaroglu S, Tuzun Y, Rosenkaimer F, Yazici H. Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behçet's syndrome: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:51-54.
51. Mochizuki M, Morita E, Yamamoto S, Yamana S: Characteristics of T cell lines established from skin lesions of Behçet's disease. *Journal of Dermatological Science* 1997; 15: 9-13.
52. Hatemi G, Bahar H, Uysal S: The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1450-1452.
53. Yazici H, Mat C, Deniz S: Sebum production is increased in Behçet's syndrome and even more so in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5: 371-374.
54. Chun SI, Su WP, Lee S: Histopathologic study of cutaneous lesions in Behçet's syndrome. *J Dermatol*. 1990;17:333-341.
55. Soto-Rojas AE, Kraus A: The oral side of Sjögren Syndrome. *Diagnosis and treatment. A review. Archives of Medical Research* 2002;33: 95-106.
56. Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T: Foxp3+CD25+CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunological Reviews*, 2006;212:8-27.
57. Alpsoy E: Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtilerinin tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:66-70.
58. Demirel GY: Treg Hücreler ve Genomiks. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:33-38.
59. Ghate JV, Jorizzo JL: Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
60. Hamzaoui K, Kamoun M, Houman H, Hentati F, Hazma MH, Ayed K, Hamzaoui A: Discrepancies of NKT cells expression in peripheral blood and in cerebrospinal fluid from Behçet's disease. *Journal of Neuroimmunology* 2006; 175: 160-168.
61. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Houman H: CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 ; 24 : 71-78.
62. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *International Study Group for Behçet's Disease. Lancet* 1990; 335:1078-1080.
63. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;332:281-285.
64. Melikoglu M, Uysal S, Krueger JG: Characterization of the divergent wound-healing responses occurring in the pathergy reaction and normal healthy volunteers. *J Immunol* 2006; 177: 6415-6421.
65. Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y: Vasculo-Behçet's disease: a pathologic study of eight cases. *Hum Pathol*. 1991 ;22:45-51.
66. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T: Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35:1178-1180.

67. Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D: Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009;34: 208-212
68. Koç AF, Yerdelen D, Bozdemir H, Erken E: EEG Findings in Behçet's Syndrome. *J Neurol. Sci[Turk]* 2005; 22:176-185.
69. Fukuda Y, Watanabe I, Hayashi H: Pathological studies on Behçet's disease. *Ryumachi*. 1980 ; 20:268-275.
70. Bilgici B, Bedir A, Şentürk N, Alvur M, Aydın F, Turanlı AY: Genotoxicity assessment using comet assay in Behçet's disease patients. *Mutation Research*,2005; 578: 170-174.
71. Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK: Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 423-431.
72. Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P: Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet syndrome. *Arch Neurol*, 1996; 53: 691
73. Diri E, Mat C, Hamuryudan V: Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1074-1076.
74. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, Gaffney K, Mat C, Yazici H, al lalaan A: Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:968-976.
75. Mat C, Yazici H, al lalaan A: Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:968-976.
76. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E: Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002 ;138:467-471.
77. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I, Yurdakul S, Numan F, Yazici H: Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med* 2004;117:867-870.
78. Tunc R, Saip S, Siva A: Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1693-1694.
79. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, ve ark. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 286.
80. A.I-Aboosi MM, al Salem M, Saadeh A, al-Jamal M, Hijawi M, Khammash M, Sharma RV. Behçet's disease: clinical study of Jordanian patients. *Int J Dermatol*. 1996 ;35:623-625.
81. Baixauli A, Calvo J, Tamarit JJ, Campos C, García S, Herrera A. Behçet's disease: retrospective study *An Med Interna*. 2001;18: 405-410.
82. Karaca S, Seyhan M, Senol M, Harputluoglu MM, Ozcan A: The effect of gastric *Helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis. *International Journal of Dermatology* 2008;47:615-617.