

Behçet Hastalığında Kas, İskelet Sistemi ve Damar Tutulumu

Musculo-Skeletal and Vascular Involvement in Behcet's Disease

Meryem Can, Haner Direskeneli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Etyopatogenezi üzerine araştırmaların devam ettiği Behçet hastalığının hem doğal, hem de edinsel immün sistemin aktive olduğu, nötrofilik ve lenfo-histiositik inflamasyonun birlikte gözlemlendiği kompleks bir sistemik vaskülit olduğu kabul edilmektedir. Ancak spondilartropati özellikleri de gösteren Behçet hastalığında artrit %40-70 sıklığında gözükür, çoğunlukla mono veya oligoartritler, asimetrik ve büyük eklemleri tutan bir artrit şeklinde gözükmektedir. En sık tutulan eklem dizdir. Genelde deformite ve erozyon bırakmadan iyileşir. Entezit, spondilit ve sakroileit seyrek görülen diğer romatizmal belirtilerdir. Tedavide non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve intra-artiküler kortikosteroidler birinci seçenektir. Metotreksat ve salazoprinin etkili olduğu birçok klinisyen tarafından kabul edilse de kontrollü çalışmaları yoktur. Behçet hastalığında, serilere göre değişmekle beraber, %25-30 oranında her çap ve büyüklükte, değişik yerleşimde damar tutulumları görülür. Hem arteryel, hem de venöz sistem tutulabilir, ancak en sık venöz yapılar etkilenir. Daha çok genç erkeklerde görülür ve mortaliteyi etkiler. Etyopatogenezinde en önemli unsurun endotel fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Alevlenme ve suskunluk dönemleriyle seyreden ve hastanın yaşı ilerledikçe aktivitesinde azalma eğilimi gözlenen vasküler tutulumda tıbbi tedavinin amacı, özellikle hastalığın ilk yıllarında, inflamasyonun baskılanması ve gelişebilecek komplikasyonların önlenmesidir. Büyük damar tutulumu tedavisinde siklofosamid ve yüksek doz kortikosteroidler, küçük damar tutulumunda ise azatiopürin tercih edilmektedir. (*Türkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 54-60*)

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, kas iskelet sistemi, artrit, vaskülit

Summary

As a complex vasculitis of unknown etiology, both innate and adaptive immune systems are activated in Behcet's disease (BD), together with neutrophilic and lympho-histiocytic inflammation. With some features also resembling spondyloarthropathies, arthritis is one of the most frequent manifestations of BD and its prevalence ranges from 40-70%. The most frequently affected joint is knee. Patients generally present with non-erosive, recurrent, asymmetric mono or oligoarthritis. Enthesitis, spondylitis and sacroiliitis are seen less frequently. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and intra-articular corticosteroids are the first choice of treatment. Although controlled-trials are lacking, most clinicians also use sulphasalazine and methotrexate in refractory cases. BD, with a prevalence of 25-30%, also involves vessels of all sizes, both arterial and venous. It most commonly affects young males as an important cause of mortality. Endothelial dysfunction is thought to be the major etiopathogenetic factor of vessel involvement. As the disease course continues with remission and relapses and disease activity abating in older ages, controlling inflammation and the prevention of complications at the early phases of the disease is the main aim of treatment. For major vessel involvement cyclophosphamide and high-dose corticosteroids are used, azathiopurine is recommended for small-vessel disease. (*Türkderm 2009; 43 Suppl 2: 54-60*)

Key Words: Behcet's disease, musculo-skeletal involvement, arthritis, vasculitis

Klinik Özellikler

Hulusi Behçet üçlü triadı tanımladıktan bir yıl sonra Behçet hastalarında ilk defa romatizmal ağrıdan bahsetmiştir¹. Behçet Hastalığında artrit ya da artralji şek-

linde eklem sorunları, her ne kadar Uluslararası Çalışma Grubu (UÇG) kriterleri içinde yer almasa da, hastaların yaklaşık yarısında görülen ana bir bulgudur². Prospektif çalışmalarda artrit sıklığı %40-70 arasında değişmektedir. İlk semptom olarak %9 oranında bulunur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Haner Direskeneli, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: hanerdireskeneli@gmail.com

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



Erkeklerde sıktır, genellikle monoartiküler (%68) ya da oligoartiküler tutulum görülmekte ancak simetrik seyir de olabilmektedir³⁻⁴. İki büyük retrospektif çalışmada 309 ve 340 Behçet hastasında monoartrit %12-17, oligoartrit %12-14 ve poliartrit %17-19 oranında saptanmıştır⁵. Çocuklarda artrit daha fazla gözükmekte, poliartrit şeklinde de prezente olmaktadır. Dizler en sık tutulan eklem olmakla birlikte el ve ayak bilekleri, kalça ve dirsek eklemleri de tutulur. Poliartrit şekli daha çok periferik küçük eklemleri tutmaktadır³⁻⁴. Genelde birkaç hafta içinde kendiliğinden iyileşir ve nadiren deforme ve radyolojik erozyona yol açar³. Eroziyon değişiklikler daha çok aksiyel eklem ve entezit bölgelerinde saptanır^{3,4,6,7}. El ve ayak küçük eklemlerinde erozyon saptanırsa romatoid artrit (RA) ayırt edilmesi güçtür. Pseudo-gut, osteonekroz, popliteal kist ruptürü ve miyozit (lokal ya da generalize) diğer nadir muskulo-skeletal seyir formlarıdır⁸. Entezit, spondilit ve sakroileit seyrek görülen diğer romatizmal belirtilerdir⁹. 1974 yılında Moll ve ark. ilk yayını sonrası Behçet hastalığının spondilartropati (SpA) spektrumunda yer aldığı öne sürülmüştür¹⁰. BH'de sakroileit ve ankilozan spondilit (AS) sıklığı yayınlarda oldukça değişkendir. Bazı yayınlarda sakroileit sıklığının BH'de arttığı gözlenirken, artmadığı yönünde çalışmalar da bulunmaktadır^{7,11,12}. Behçet hastalığı oküler, muko-kutanöz ve gastro-intestinal belirtileri ile SpA'ler ile benzerlik göstermektedir. BH, AS ve SpA sınıflandırma kriterlerini ortak dolduran vakalar yayınlanmıştır ve inflamatuvar barsak hastalığı (IBD), Reiter ve BH'nin bazı klinik bulguları örtüşmektedir¹³. Dilşen ve ark. 334 Behçet hastasında yüksek oranda AS ve SI (%10 ve %34) bildirirken, benzeri Türk popülasyonunda yapılan diğer bir çalışmada 114 hastanın sadece bir tanesininde AS saptanmıştır^{11,12}. Oliveri ve ark. sakroiliak BT'nin görüntüleme hataları azaltılabileceğini belirtmişlerdir¹⁴. Direkt grafide orta ve ileri sakroileiti saptamada herhangi bir zorluk yokken, ana sorun minimal ya da düşük dereceli sakroileiti saptamada yaşanmaktadır¹³. Yazıcı ve ark. sakroileit çalışmalarındaki uyumsuzluğun nedeninin okuyucu-arası (inter-observer) farklılıklardan kaynaklandığını düşünmektedirler¹⁵. Behçet hastalığı ve SpA'larda ana genetik risk faktörlerinin HLA-sınıf bir antijenleri olması (HLA-B51 ve HLA-B27) ve her iki hastalığın da anti-TNF ilaçlara iyi yanıt vermesi ortak patofizyolojik yolları desteklemektedir.

İki ayrı çalışmada HLA-B27 sıklığının BH'de, özellikle artritli grupta arttığı gözlenmiştir^{7,16}. Ancak artış saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır¹⁷. Artritli Behçet hastalarında akneiform lezyonlar daha sık olmaktadır¹⁸. Akne-ilişkili artrit ilk defa Window ve ark. tarafından 1961'de tanımlanmıştır¹⁹. Akne fulminans, akne konglobata ve hidradenit süpürativa artrit ile ilişkili en yaygın lezyonlardır. Klinik özellikleri büyük eklemleri tutan oligoartiküler kronik periferik artrit, aksiyel tutulum ve entezopati şeklindedir²⁰. Radyolojik özellikleri psoriatik artrit ve reaktif artrit ayırt edilemez²¹. HLA-B27 ile ilişki saptanmamıştır²⁰. Patogeneizde "reaktif artrit" benzeri bir mekanizma ile bakteriyel antijenlere karşı yetersiz yanıtla birlikte genetik ve otoimmün mekanizmaların varlığı ileri sürülmüştür²². Behçet hastalığında püstüller akneiform lezyonlar steril değildir²³. Penisilin ile tedavinin muko-kutanöz tutulum ve artrit ataklarında etkili olduğu gözlenmiştir²⁴. Sakroileit olmadan entezopati de BH'de bildirilmiştir. Chang ve ark. Elli sekiz hastanın ikisinde, Hamza ve ark. ise 174 hastanın beşinde fizik muayene ve radyolojik olarak entezopatiyi göstermişlerdir^{6,13}. En yüksek sıklık ise Caporn ve ark. tarafından 14 hastanın beşinde

bildirilirken¹⁷, Yurdakul ve ark. 47 hastada iki aşıl tendiniti saptamışlardır³. Kim ve ark. 59 eklem tutulumu olan Behçet hastasının sadece üçünde entezopati göstermişlerdir⁴. Bütün bu çalışmalarda entezopatiyi göstermek için fizik muayene ve direkt grafi kullanılmıştır. Daha duyarlı bir yöntem olan ultrason'u kullanan Gülen ve ark. ise, artritli olan ve olmayan akneli Behçet hastalarını karşılaştırdıklarında, artritli olan grupta entezopati oranını daha yüksek saptamışlardır²⁵.

Patogenez

Behçet hastalığının etyopatogenezi tam anlaşılamamıştır; ancak hem doğal, hem de edinsel immün sistemin aktive olduğu, nötrofilik ve lenfo-histiositik inflamasyonun birlikte gözleendiği kompleks bir sistemik vaskülit olarak kabul edilmektedir⁹. Cilt hasarı, infektif ajanlar ve stres gibi ekzojen faktörlerin inflamasyon ve hastalık aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir⁹. Normal doğal immün inflamatuvar cevap hızlı, non-spesifik ve kendini sınırlayıcıdır, ancak Behçet hastalığında inflamasyon kontrolsüz seyretmekte ve konakçıya zarar vermektedir. Hastalığın tipik bir özelliği olan nötrofil hiperaktivasyonu patogeneizde doğal immün sistemin rolünü desteklemektedir²⁶. Bulguların deri ve mukoza ağırlığı, patern-tanıma reseptörlerinin (özellikle toll-benzeri reseptörler) nötrofil ve monositlerde artışı ve ısı-şok proteinlerine nötrofil ve CD8⁺ T hücre yanıtı bu yönde diğer göstergelerdir. IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokin ve kemokinler BH'de artmıştır. İnfamasyon ataklarının tamamen doğal sistem ağırlıklı mı (oto-inflamasyon), yoksa edinsel yanıtla beraber mi seyrettiği tartışmalıdır²⁷. BH'de patogenez açısından yarar sağlayacak dokü çalışmalarını eklemlerde sınırlı sayıdadır. Vernon-Roberts ve ark. 6 hastayı kapsayan ilk çalışmada sinovyumda nötrofillerin çoğunlukta olduğu karışık bir hücre infiltrasyonu göstermişlerdir²⁸. Yine Gibson ve ark. 7 behçet ve erken romatoid artrit hastasını karşılaştırdıklarında BH'de sinovyumda nötrofil ağırlığı gözlemişlerdir²⁹. Yeni yapılan bir çalışmada ise Juan Canete ve ark. erken dönemde ve tedavi almayan Behçet hastaları ile psoriatik artrit sinovyal dokularını karşılaştırdıklarında BH'de nötrofil ve T lenfositlerinin sinovyumda daha yoğun olduğunu göstermişlerdir⁹. Nötrofillerin yine cilt ve merkezi sinir sisteminde arttığı ve hiperaktif oldukları saptanmıştır³⁰⁻³¹. Paterji reaksiyonu ile sinovyal patofizyolojinin benzer olduğu öne sürülmüştür ancak sinovyal dokuda vaskülit ya da başka bir damar patolojisi gösterilememiştir. Bu bağlamda sinovit lökositoklastik vaskülit gibi deri lezyonlarından farklıdır^{9,32}. Pay ve ark. sinovyal MMP-1 düzeylerinin RA ve BH'de arttığını, osteoartrozda ise değişmediğini göstermişlerdir³³. Eklem tutulumu olanlarda HLA-B51 pozitifliği de daha fazladır. Tekrarlayıcı artrit atakları sinovyal hipertrofiye ve kontraktüre neden olabilir^{3-5,17}. Sinovyal sıvı inflamatuvar karakterde ve yüksek viskozitedir. İyi bir musin pıhtısı ve 5000-50000 arasında çoğunluğu nötrofilik lökositler, normal protein ve glukoz düzeyleri gözlenir³⁶.

Tedavi

Behçet'e bağlı eklem sorunlarının non-eroziyon ve rekürren seyri nedeniyle ile tedavide non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAII) ve intra-artiküler kortikosteroidler birinci seçenektir. Ancak NSAII'lerle yapılan tek kontrollü çalışmada azapropazone etkisiz bulunmuştur³⁴. Kolsişin ve azatiopürin ise kontrollü çalışmalarda artrit üzerine her iki cinste etkilidir³⁵⁻³⁷. Kortikosteroidlerin çok yaygın olarak kullanılmasına rağmen kontrollü verileri azdır. Parenteral 40 mg metilprednizolon asetatla yapılan 27 haftalık bir çalışmada sadece eritema nodosum lezyon-

larını kontrol edebildiği gösterilmiştir³⁸. Çok ciddi vakalarda kısa süreli 20-30 mg/gün prednizolon kullanılmaktadır. Metotreksat ve sülfasalazin etkili olduğu birçok klinisyen tarafından kabul edilse de kontrollü çalışmaları yoktur. Dirençli artrit olgularında interferon- α ve anti-TNF ajanların etkinliğini bildiren vaka serileri vardır. Çalgüneri ve ark. temel tedaviye (DMARD)-dirençli artritli Behçet hastalarında IFN- α 2a'nın tüm hastalarda remisyona sağladığını bildirmektedirler³⁹. Kötter ve ark. yaptıkları sistematik analizde IFN- α 2a kullanılan artrit olgularında %60 tam remisyona, %35 parsiyel remisyona, %3 stabil seyir ve yalnızca %1 hastada progresyona saptamışlardır⁴⁰. Anti-TNF ajanlar içinde infliksimab'ın artrit, üveit ve mukokutanöz bulgular için etanersepte göre daha etkili olduğu bildirilmiştir⁴¹. Etanersept ile paterji pozitif, mukokutanöz tutulumu ve aritri olan 40 erkek hastada yapılmış olan tek plasebo-kontrollü çalışmada mukokutanöz lezyonların gerilediği gözlenirken artritte yanıt görülmemiştir⁴². Adalimumab ile ilgili veri bulunmamaktadır⁴¹.

Behçet Hastalığında Vasküler Tutulum

BH'de vasküler tutulum ağırlıkla "vaskülopati" olarak seyrederek. Damar duvarı tutulumu olmadan perivasküler mono-nükleer hücre infiltrasyonu yaygın olarak birçok lokalizasyonda görülebilmektedir. İnflamasyon çoğunlukla küçük boy damarlarda gözükmeyle beraber büyük boy damarlar da 1/4-1/3 oranında etkilenmektedir⁴³. İlk vasküler olay sonrası diğer vasküler olaylar için de risk artmaktadır. Vasküler tutulum kötü prognoz kriterlerindedir, ancak kontrollü çalışmaların yetersizliği tedavi kararlarını güçleştirmektedir⁴⁴.

BH'de gözüken tromboz ve anevrizmalar ateroskleroz ve diğer hastalıklardan farklı davranışa sahiptir. BH'de gözüken hiperkoagülabilenin ana nedeni intravasküler pro-koagülan faktörler olarak gözükmemektedir. Arteriyel alanda görülen inflamatuvar olay akut ve destruktiftir. Yüksek kanama ve ruptür riski olan gerçek ve/veya yalancı anevrizma oluşumuna neden olur. Damar oklüzyonu ise emboli riski düşük trombus oluşumu sonrası gelişir. Cerrahi ve invazif işlemler sonrası damar duvarında paterji fenomenine benzer şekilde anevrizma, pseudo-anevrizma ve pıhtı oluşumu da gözlenir. Büyük damar tutulumu BH'de sistemik semptomlara yol açan ve akut faz yanıtı yaratan ana nedenlerden biridir⁴⁵. BH'de damar tutulumu etnik farklılıklar göstermektedir. Şimdiye kadar en fazla damar tutumlu seri Cezayir'den (%62), en az ise Japonya'dan (%8) bildirilmiştir⁴⁶⁻⁴⁷. Türkiye'den yakın zamanda yapılan ve 5970 Behçet hastasını kapsayan retrospektif bir çalışmada %15 hastada büyük damar tutulumu saptanmıştır. Bu hastaların %87'sinde venöz (DVT %78) ve %13'ünde arteriyel tutulum gözlenmiştir. İlk vasküler olayın %76 oranında ilk 5 yılda geliştiği ve %30 oranında tanı kriterlerinden önce oluştuğu saptanmıştır⁴⁸. Aorta ve periferik arter tutulumu pulmoner arter anevrizması ve venöz tutulumu göre daha ileri yaşta ortaya çıkmakta ve pulmoner arterdeki kadar venöz tutulumla birliktelik göstermemektedir. BH'nin daha çok venöz damarları tutması ve ileri yaşta birlikte aktivitenin genelde sönmesinin, aterosklerozun bu hasta grubunda RA gibi diğer inflamatuvar hastalıklara göre daha az görülmesine neden olduğu öne sürülmüştür⁴⁹⁻⁵⁰.

BH her iki cinsi eşit olarak etkilese de erkeklerde daha ağır seyretmekte ve mortalite daha yüksek görülmektedir. Üveite bağ-

lı görme kaybı, DVT, periferik ve pulmoner anevrizmalar erkeklerde daha fazladır⁹. Kanayan pulmoner arter anevrizması ve santral sinir sistemi tutulumu BH'de mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Seyahi ve ark'ının yaptıkları bir çalışmada 20 yıllık izlemi olan 387 Behçet hastasının takibinde 42 hastada mortalite gözlenmiştir. Bu hastaların 3'ü kadın, 39'u erkek ve 17'sinin ölüm sebebi ana vasküler, 5'inin ise merkezi sinir sistemi tutulumudur⁴⁴. Büyük damar tutulumu aynı hastada her iki sistemi de tutabilir. Damar tutulumu olan hastalarda paterji pozitifliği, yüzeysel tromboflebit, eritema nodosum, nörolojik ve GIS tutulumları daha fazla gözükürken, üveitli hastalarda daha az damar tutulumu olmaktadır. Damar tutulumu olanların yaklaşık 1/4'ünde 5 yıl içinde yeni bir vasküler olay görülmektedir (Tablo 1)⁴⁵.

Venöz Oklüzyon

Yüzeysel tromboflebit tekrarlayıcı ve gezici karakterde olduğu zaman BH'nden şüphelenilmelidir. Venöz ponksiyon sonrası ve heparin infüzyonu alanlarda da görülebilir. Derin ven trombozuyla ilişkili olabilir ve her iki durumda kaval tromboz ve arteriyel hastalık da daha sık gözlenir⁵¹. Subkutan venöz inflamasyon eritema nodosum benzeri lezyonlara neden olabilir, bu olgularda histolojik incelemede vaskülit saptanır⁵². Hastalığın başlangıcından ortalama 7 yıl sonra derin ven trombozu gözlenmektedir⁴⁵. Oküler tutulum ve paterji testiyle ilişkisi bildirilmiştir⁵³. Daha çok alt ekstremitelerde oluşmasına rağmen diğer venöz yapılar da görülebilir. Geç dönemde kronik venöz yetmezlik bulguları alt ekstremitelerde siktir⁵⁴. Vena kava sendromlarının ülkemizde en yaygın nedenlerinden biri BH'dir. Tromboz damarın kendisinde başlayabileceği gibi proksimal büyük damarlarda da başlayabilir. Yeterli kollateral gelişimi varsa hasta yıllarca kronik kaval oklüzyonu tolere edebilir. Mortalite yaygın tromboz, hemoptizi, diğer vasküler olaylar (nadiren pulmoner emboli) ya da tedavi komplikasyonları sonucunda olmaktadır⁴⁵. İnför vena kavadaki trombozun hepatik vene yayılması sonucu Budd-Chiari sendromu gelişir. Bu hastalarda sağ üst kadran ağrısı, asit ve hepatosplenomegali görülür⁵⁵. Hepatik ven trombozunun bir yıllık sağkalım oranı ancak %50'dir. Hastaların 1/3'ü hızlı seyrederek ve haftalar içinde hepatik yetmezlik nedeniyle ölürlere. Bazen spontan iyileşme olsa da bu hastalarda kronik karaciğer yetmezliği, portal basınçta artma ve özofajial varis gelişme riski vardır. Eğer inferior vena kava tıkalı değilse "portokaval shunt" denenir. Bu hastalarda transplantasyon ve transkutanöz intrahepatik porto-sistemik shunt ile ilgili yeterli deneyim yoktur⁵⁶. Sağ ventrikül trombozu daha çok pulmoner anevrizmalarla ilişkili olarak bulunmakta ve tedaviyi zorlaştırmaktadır. Dört kardiyak boşlukta da trombusu ve perikarditi olan bir vakada siklofosfamid ve kortikosteroid sonrası 6 ay içinde trombuslar tamamen yok

Tablo 1. Behçet hastalığında vasküler tutulum⁴⁵

1. Sistemik arteriyel vaskülit: anevrizma, stenoz/oklüzyon
2. Pulmoner arteriyel vaskülit: anevrizma, stenoz/oklüzyon
3. Venöz oklüzyon: yüzeysel venöz tromboz, derin ven trombozu, vena kava trombozu, serebral ven trombozu, Budd-Chiari trombozu, portal ven trombozu, sağ ventrikül trombozu, pulmoner emboli
4. Varisler

olmuştur⁵⁷. Başka bir vakada büyük atriyal trombus streptokoz ile tedavi edilmiş ve idame tedavisinde steroidle beraber anti-koagülan tedavi verilmiştir⁵⁸. Yine başka bir vakada pulmoner emboli, sağ ventrikül trombozu ve F5 Leiden mutasyonu varlığında klinik anti-koagülan tedaviyle düzelmiştir⁵⁹. Endomiyo-kardiyal fibrosis nadir olarak bildirilmektedir. Miyokard enfarktüsü vaskülitte sekonder olarak gelişebilmekte ve bu hastaların koroner anjiyografileri normal olarak saptanabilmektedir⁶⁰. Serebral ven trombozu kafa içi basıncında artışa yol açmaktadır. Serebrospinal sıvı basıncı ve protein miktarı artmaktadır. MRI ve venöz anjiyografi tanıyı doğrulamak için yapılır. Nörolojik şikayetler birkaç hafta içinde çoğunlukla sekelsiz kaybolur. Tunç ve ark. dural sinus trombozu olan hastalarda parankim tutulumu olanlara göre daha fazla periferik tromboflebit olduğunu göstermişlerdir (%64 vs. %19)⁶¹.

Patogenez

Behçet Hastalığında koagülasyon, anti-koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerde tüm çalışmalarda ortak gözlenen genel bir patoloji halen saptanamamıştır. Oküler tutulumu olan bazı hastalarda F8, F9 ve fibrinojen düzeylerinin arttığı, bazı hastalarda ise doğal anti-koagülanlardan antitrombin 3, protein C ve S'nin eksik olduğu bildirilmiştir^{46,62}. Endotel hücrelerine karşı saptanan IgM yapısını antikorların endotel hücrelerinde ICAM-1 ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır^{63,64}. Ayrıca hasta serumunda anti-lenfosit antikorlar da gözlenmiştir^{63,65}. Vasküler tutulumda oksidatif streslerin de rolü olduğu düşünülmektedir⁶⁶. Antifosfolipid antikorların Behçet trombozuyla ilişkisi gösterilememiştir⁴⁵.

Özellikle damar tutulumu ile ilgili olarak BH'de etnik ve coğrafik lokalizasyonlara göre epidemiyolojik, klinik ve genetik özellikler farklı olmaktadır. Örneğin Faktör 5 Leiden mutasyonu ve tromboz ilişkisi tartışmalıdır. Türkiye'den yapılan bir çalışmada trombozu olan hastalarda %33 oranında Faktör 5 Leiden mutasyonu saptanmıştır. İtalya'dan yapılan 118 hastalık bir çalışmada ise trombozla Faktor 5 Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonları arasında ilişki bulunmamıştır. Arka üveit ve retinal vaskülitli olan hastalarda da protrombin mutasyonları sıklığında artış saptanmıştır^{67,68}. Faktor 5 Leiden mutasyonu İngiltere'de izlenen 53 behçet hastasında retinal vasküler oklüzyonlarla ilişkili bulunmazken, Türkiye'de ilişki gözlenmiştir^{69,70}. HLAB5 (*51) İsrail'de tromboflebit için risk faktörü olarak değerlendirilirken diğer etnik kökenlilerde risk saptanmamıştır⁷¹. Atagündüz ve ark. yaptıkları kontrollü çalışmada MEFV mutasyonu Behçet'li hastalarda %26 oranında gözlenmiş ve trombozla ilişkili saptanmıştır⁷². Hiperhomosisteineminin Behçet trombozunda rolü olduğuna dair ise yine tartışmalı veriler bulunmaktadır. Türkiye'den yapılan bir çalışmada hiperhomosisteinemi varlığının Vit-B12 ve folat düzeyleri düşük olan hastalarda tromboz ve oküler bulgular artmış gözlenmiştir⁷³. Bazı hastalarda von Willebrand Faktörü ve trombomodulin düzeyleri de artmış olarak saptanmıştır^{62,74-75}. Trombositler üzerinde yer alan platelet aktive edici faktör ve P-Selektin düzeylerinin trombozlu hastalarda artmış olduğu da gösterilmiştir⁷⁶. Çoğu vaskülitik patolojide olduğu gibi vasküler yataktaki inflamatuvar süreç endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak tromboza katkıda bulunabilir. Behçet hastalığında doğal ve edinsel immün sistemlerin aktivasyonu sonucu pro-inflamatuvar ve Th1tip (IL-2, IFN γ) sitokin profili belirginleşmektedir^{28,32,77-78}. Bazı hastalarda ise immün kompleks depolanması izlenmiştir.

Tedavi

2008'de Avrupa Romatoloji Derneği (EULAR) uzmanlar komitesinin BH için kanıta dayalı önerileri yayınlanmıştır⁷⁹. Buna göre arteryel, büyük damar tutulumlu olgularda siklofosamid ve kortikosteroidler, derin ven trombozu olanlarda ise azatiopürin ve siklofosamid önerilmiştir.

BH'de özellikle rekürren ve progresif trombus varlığında immünsupresif (İS) tedavi şarttır⁸⁰. Akut dönemde yüksek doz kortikosteroid başta olmak üzere venöz trombozla ilişkili durumlarda antikoagülanlar, diğer İS ajanlar, kolsişin ve anti-agreganlar değişik kombinasyon şekillerinde kullanılmıştır. Ancak tedavi kararlarını belirleyecek kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

BH'de anti-koagülan kullanımı özellikle tartışmalıdır⁸¹⁻⁸². Pıhtı damar duvarına yapışık olduğundan pulmoner emboli riski düşüktür. Venöz trombozlu Behçet hastalarında İS ve antikoagülan tedaviyi karşılaştıran bir çalışmada 3 ayrı alt-grup incelenmiştir⁸³. Birinci grupta İS ve anti-koagülasyon verilen olgular, ikinci grupta sadece immünsupresyon alan hastalar, üçüncü grupta sadece anti-koagülasyon verilen hastalar yer almıştır. Venöz tromboz rekürrensi İS ve anti-koagülasyon birlikte alan grupta daha az görülmeye rağmen, tek başına İS alan grupta istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir. Tek başına anti-koagülasyon ise rekürrensleri önlemekte yetersizdir.

Damar tutulumu olarak sadece DVT olan olgularda immünsupresif olarak en çok azatiopürin (2-2,5 mg/kg/gün) kullanılır. Daha ağır seyreden SVC, IVC ve Budd-Chiari trombozları için erken dönemde aylık parenteral 1 gr. siklofosamid tercih edilmektedir. Azatiopürinle tedavi edilen olgularda uzun dönemde vasküler lezyonların daha az görüldüğü bilinmektedir. Azatiopürinle beraber düşük doz aspirin de önerilmektedir⁸⁴. Serebral ven trombozu olan hastalar kortikosteroid ve anti-koagülan tedavilerle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Ancak bu hastalarda da antikoagülan tedavinin yararı tartışmalıdır⁸⁵.

Arteryal Vaskülit

Arteryel komplikasyonlar (%1-7) venöz problemlere göre daha az görülür⁴⁵. Erkekler daha sık etkilenirler ve sigara önemli bir risk faktörüdür⁸⁰. Arteryel lezyonlar çoğunlukla izole olarak bildirilse de multipl ve venöz trombozlarla birlikte olabilirler⁸⁶. Kollateral dolaşıma bağlı olarak asemptomatik seyir ya da iskemik semptomlar gözlenebilir. Arteryel anevrizmalar vasa vasorumlarda başlar. Aorta anevrizmalarının en sık görüldüğü yerdir. Akut aortit ve dilatasyon cerrahi müdahale gereken aort kapak disfonksiyonuna neden olabilir⁸⁷. Femoral arter sıklıkla tutulmasına rağmen, koroner arterler, inferior mezenterik arter, ekstremiteler arterleri ve viseral arterlerin tutulduğu olgular da bildirilmiştir. Anevrizmalar, arteryel ponksiyon, cerrahi müdahale ve anjiyografi sonrası da olabilmektedir⁴⁵.

Tedavi

Tedavide kortikosteroidler ve İS ajanlar tercih edilir⁸⁸. Cerrahi, rüptür riski olan anevrizmalar için seçilebilir⁸⁹, ancak arteryel tamirden sonra greft oklüzyonu ve anastomoz anevrizmaları gelişebilir^{86,88}. Cerrahi komplikasyonları azaltmak için endovasküler cerrahi yöntemleri kullanılmaktadır. Kortikosteroidlerle birlikte immünsupresif ajanların ve antikoagülan-antiagreganların kullanılmasının postoperatif nöksler ve greft oklüzyonlarını azalttığı düşünülmektedir^{86,88,90}.

Pulmoner Arteryal Vaskülit (PAV)

BH'nin hayatı tehdit edici major komplikasyonlarından. Çoğunlukla erkek hastalarda gözükür. Sıklıkla DVT, intrakardiyak trombus ya da sistemik arteryel anevrizmayla ilişkilidir⁹¹. Histopatolojik olarak inflamasyon primer olarak vasa-vasorumda yer alır. Damar duvarında nekroz olmasıyla gerçek anevrizmalar gelişir; ayrılma ya da damar duvarında kanama sonucu yalancı anevrizma oluşur. PAV ve DVT birlikte gözükürse "Hughes-Stovin" Sendromu olarak adlandırılmıştır⁹². Bu tablo kriterleri doldurmayan bir BH olarak da düşünülebilir.

Anevrizmalar ana pulmoner arter ve onun lobar dallarında gözükür. Perihilar ve parankimal multipl ve bilateral nodüler opasiteler direkt grafide saptanabilir⁹³. Üç cm'den büyük pulmoner anevrizmaların mortalite riski yüksektir⁹⁴. Hemoptizi ana yakınmadır ve bu hastalarda genellikle tromboflebit de bulunur. Mikroskopik ya da küçük damar hastalığında direkt grafide herhangi bir patoloji saptanmayabilir. Anjiyografi yerine BT ve MRI tercih edilmektedir.

Tedavi

Endovasküler embolizasyon az sayıda olguda başarılı bir şekilde uygulanmıştır⁹⁵⁻⁹⁶. İS medikal tedavi erken ve agresif olmalıdır, siklofosfamid ve yüksek doz kortikosteroidlerle yapılır^{91,93}. Pulmoner arter anevrizmalarında kanama riskinden dolayı anti-koagülasyon kullanımı kontraendikedir ve yüksek mortalite riskinden dolayı cerrahi tercih edilmez⁹⁷⁻⁹⁸. İntra-arteriyel embolizasyon denenmiştir ancak etkinliği tartışmalıdır⁹⁹. Ruptüre pulmoner anevrizmalarda acil cerrahinin de yüksek mortalite riski vardır⁹⁸. Son 10 yılda etkili tedavi ve erken tanıyla beraber mortalite %50'den %20'ye düşmüştür^{91,97}.

Sonuç olarak, BH damar tutulumu daha çok erkeklerde görülür ve mortalitesi yüksek bir hastalık alt-grubu olarak dikkati çekmektedir. Damar tutulumunun etyopatogenezinde endotel fonksiyon bozukluğunun ana faktör olduğu düşünülmektedir. Büyük damar tutulumu tedavisinde siklofosfamid ve yüksek doz kortikosteroidler, küçük damar tutulumunda ise azatiopürin tercih edilmektedir.

Kaynaklar

- Behçet H, Gözcü N: Üç nahiyede nüksi tavazzuler yapan ve hususi bir virüs tesiriyle umumî intan hasil ettiğine kanaatimiz artan (Entite morbide) hakkında. *Deri hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1938;5:1863-73.
- International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Altaç M, Özyazgan Y, Tüzüner N, Müftüoğlu A: The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983;42:505-15.
- Kim HA, Choi K W, Song YW: Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheum* 1997;26:125-9.
- Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ: Joints manifestations in Behçet's disease: A review of 340 cases. *Rev Rhum* 1998;65:299-307.
- Hamza M. Enthesitis in Behçet's disease: In: Godeau P, Wechler B (eds) *Behçet's disease*, Elsevier, pp; 251-3.
- Chamberlain MA: Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977;36:492-9.
- Yazıcı H, Fresko I, Yurdakul S: Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Prac* 2007;3:148-55.
- Canete D J, Celis R, Noordenbos T, Moll C, Gomez-Puerto J, Pizcueta P, Tak P, Sanmarti R, Baetan D. Distinct synovial immunopathology in Behçet disease and psoriatic arthritis. *Arth Resea Ther* 2009;11:1-7.

- Dilşen N, Koniçe M, Aral O: Why Behçet's disease should be accepted as a seronegative arthritis. In : Lehner T, Barnes CG, editors. *Recent advances in Behçet's disease*. London: Royal Society of Medicine Services 1986:281-4.
- Yazıcı H, Tuzlacı M, Yurdakul S: A controlled survey of sacroiliitis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1981;40:558-9.
- Moll JMH, Haslock I, Macrae IF, Wright V: Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behçet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974;53:343-64.
- Chang H, Lee H, Jung S, Choi S, Kim J, Choi Y, Baek S, Cheon K, Cho E, Won K: The comparison between Behçet's disease and Spondyloarthritis: Does Behçet's disease belong to the the spondyloarthropathy complex? *J Korean Med Sci* 2002;17:524-9.
- Olivieri I, Gemignani G, Camerini E, Semeria R, Pasero G: Computed tomography of the sacroiliac joints in four patients with Behçet's syndrome: confirmation of sacroiliitis. *Br J Rheumatol* 1990;29:264-7.
- Yazıcı H, Turunc M, Özdoğan H, Yurdakul S, Akinci A, Barnes CG: Observer variation in grading sacroiliac radiographs might be a cause of sacroiliitis reported in certain disease states. *Ann Rheum Dis* 1987;46:139-45.
- Lehner T, Batchelor JR: Classification and immunogenetic basis of Behçet's syndrome. In: Lehner T, Barnes CG, editors. *Behçet's Syndrome*. New York: Academic Press 1979;13-32.
- Caporn N, Higgs ER, Dieppe PA, Whitt I: Arthritis in Behçet's syndrome. *Br J Radio* 1983;56:87-91.
- Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazıcı H: 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;60:1074-6.
- Windom RE, Sanford JP, Ziff M: Acne conglobata and arthritis. *Arthritis Rheum* 1961;4:632-5.
- Levin J, Werth VP: Skin disorders with arthritis (review). *Best Practice Res Clin Rheum* 2006;20:809-26.
- Ellis BI, Shier CK, Leisen JJ, Katan DJ, Mcgoey JW: Acne-associated spondylarthropathy: radiographic features. *Radiology* 1987;162:541-5.
- Thein M, Hogarth MB, Acland K: Seronegative arthritis associated with the follicular occlusion triad. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:550-2.
- Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Goğuş F, Masatlıoğlu S: The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1450-2.
- Çalgüneri M, Kiraz S, Ertenli İ, Benekli M, Kararslan Y, Çelik İ: The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatism* 1996;39:2062-5.
- Hatemi G, Fresko I, Taşçılar K, Yazıcı H: Increased enthesopathy among Behçet's syndrome patients with acne and arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;5:1539-45.
- Takeo M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguci M, Mizushima Y, Kaneoka H, Sakane T: Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 1995;38:426-33.
- Direskeneli H: Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1461-5.
- Vernon-Roberts B, Barnes CG, Revell A: Synovial pathology in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1978;37:139-45.
- Gibson T, Laurent R, Highton J, Wilton M, Dyson M, Millis R: Synovial histopathology of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1981;40:376-81.
- Nijsten TE, Meuleman L, Lambert J: Chronic pruritic neutrophilic eccrine hidradenitis in a patient with Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2002;147:797-800.
- Ekişoğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoğlu T: Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:19-24.
- İlknur T, Pabuççuoğlu U, Akın C, Lebe B, Güneş AT: Histopathologic and direct immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behçet's syndrome. *Eur J Dermatol* 2006;16:146-50.
- Pay S, Erdem H, Serdar M, Dinç A, Şimşek İ, Turan M: Comparison of synovial MMP-1 and TIMP-1 levels in patients with various inflammatory arthritides: is there any difference between rheumatoid arthritis, Behçet's disease and Familial Mediterranean Fever? *Clin Rheumatol* 2002;21:511-5.



34. Moral F, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. Inefficacy of azapropazone in the acute arthritis of Behçet's syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13: 493-5.
35. Aktulga E, Altac M, Muftuoğlu A, Ozyazgan Y, Pazarli H, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980;65:399-402.
36. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, Senocak M, Yazici H: A double blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheumat* 2001;44:2686-92.
37. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A: A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Eng J Med* 1990;322:281-5.
38. Mat C, Yurdakul S, Uysal S, Göğüş F, Ozyazgan Y, Uysal O, Fresko I, Yazici H: A double blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2006;45:348-52.
39. Çalgüneri M, Ozturk MA, Ertenli İ. Effects of Interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behçet's disease: an open study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:492-3.
40. Kotter I, Vonthein R, Ziehut M: Differential efficacy of human recombinant interferon alpha2a on ocular Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Sem Arthritis Rheum* 2004;33:311-9.
41. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, Wechsler B, Zouboulis C, Kaklamanis P, Yazici H: Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007;46:736-41.
42. Melikoğlu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Yazici H: Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
43. Zouboulis CC: Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease: In *Immunology of Behçet's disease*. Edited by Ziehurt M, Ohno S, Amsterdam: Grafisch Produktiebedrijf Gorter 2003:1-16.
44. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H: The long term mortality ve morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:60-76.
45. Calamia K, Schimer M, Melikoğlu M: Major vessel involvement in Behçet disease. *Current Opinion in Rheuma* 2005;17:1-8.
46. Filali-Ansary N, Tazi-Mezalak Z, Mohattane A: Behçet's disease-162 cases. *Ann Med Interne* 1999;150:8:656-7.
47. Masuda K, Inaba G, Misushima Y: A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 1975;19:278-85.
48. Uğurlu S, Melikoğlu M, Taşçılar K, Çağlar E, Seyahi E, Yazici H: Behçet hastalığında büyük damar tutulumu: retrospektif çalışma. 9. Ulusal Romatoloji Kongresi, pp; 2008.
49. Seyahi E, Uğurlu S, Cumali R, Balci H, Ozdemir O, Melikoglu M, Hatemi G, Fresko I, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H: Atherosclerosis in Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:1-12.
50. Uğurlu S, Seyahi E, Yazici H: Prevalence of angina, myocardial infarction and intermittent claudication assessed by Rose Questionnaire among patients with Behçet's syndrome. *Rheumatology(Oxford)* 2008;47:472-5.
51. Tunç R, Keyman E, Melikoğlu M: Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol* 2002;29:2393-6.
52. Demirkenen C, Tuzuner N, Mat C: Clinicopathological evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol* 2001;116:341-6.
53. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D: Current epidemiological data from the German registry of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:43-8.
54. Ateş A, Aydıntuğ OT, Duzgun N: Behçet's disease presenting as deep venous thrombosis and priapism. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:107-9.
55. Bayraktar Y, Balkanci F, Kansu E: Budd-Chiari syndrome: analysis of 30 cases. *Angiology* 1993;44:541-51.
56. Kuniyoshi Y, Koja K, Miyagi K: Surgical treatment of Budd-Chiari syndrome induced by Behçet's disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8:374-80.
57. Okçun B, Baran T, Babalık E: Multichamber masses and constructive pericarditis in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:55.
58. Ozdemir N, Kaymaz C, Özkan M: Thrombolytic treatment of right atrial thrombus in Behçet's disease under guidance of serial transeophageal ecocardiography. *J Heart Valve Dis* 2003;12:377-81.
59. Turnbull JR, Tunsch A, Adler YD: Cardiac manifestations in four Patients with Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:423-26.
60. Schimer M, Weidinger F, Sandhofer A: Valvular disease and myocardial infarctions in a patient with Behçet disease. *J Clin Rheumatol* 2003;3:316-20.
61. Tunc R: Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1693-4.
62. Probst K, Fijnheer R, Rothova A: Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's syndrome. *Am J Ophthalmol* 2004;137:850-7.
63. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoğlu T, Yazici H: Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation, and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1995;14:55-61.
64. Cho HJ, Bang D, Lee S, Lee WS, Lee KH: Signal transduction pathway in activation of endothelial cell antibodies in sera of patients with Behçet's disease (abstract). *Yonsei Med J* 2000;41:26-15.
65. Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoğlu T: Anti-cardiolipin antibodies in Behçet's disease: a reassessment. *Rheumatology* 2001;40:192-5.
66. Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS: Vaskular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome. *J Am Coll Cardio* 2001;37:517-20.
67. Gurgey A, Balta G, Boyvat A: Factor 5 Leiden mutation and PAI-1 gene 4G/5G genotype in thrombotic patients with Behçet's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14:121-4.
68. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L: Factor 5 Leiden and protrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behçet's disease and deep venous thrombosis. *Arthritis Rheumatism* 2004;51:177-81.
69. Chen Y, Stanford MR, Wallace GR: Factor 5 Leiden does not correlate with retinal vascular occlusion in white patients with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1048-4.
70. Batioğlu F, Atmaca LS, Karabulut HG: Factor 5 Leiden and protrombin gene G20210A mutations in ocular Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81:283-5.
71. Krause I, Weinberger A: Vasculo-Behçet's disease. *Isr Med Assoc* 2002;4:636-7.
72. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H: MEFV mutations are increased in Behçet's disease and are associated with vascular involvement. *Clin Expe Rheumatol* 2003;21:35-7.
73. Yeşilova Z, Pay S, Oktenli C: Hyperhomosisteinemia in patients with Behçet's disease: is it due to inflammation and therapy? *Rheum Int* 2004.
74. Nakano H, Oka H, Matsuda T: Behçet's disease with vascular involvement: in contribution of anticardiolipin antibodies and trombomodulin. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:395-8.
75. Espinosa G, Font J, Tassies D: Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and trombomodulin. *Am J Med* 2002;112:37-43.
76. Tunc SE, Aksu K, Keser G: Platelet-activating factor and P-selectin activities in thrombotic and nontrombotic Behçet's patients. *Rheum Int* 2004.
77. Direskeneli H: Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60:996-1002.
78. Cem Evereklioglu: Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease(major review). *Survey of Ophthalmology* 2005; 50:297-350.
79. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain A M, Gül A, Houman M H, Kötter I, Oliveri I, Salvarani C, Sfikakis P P, Siva A, Stanford M R, Stübiger N, Yurdakul S, Yazici H: EULAR recommendations for the management of Behçet's disease: a report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIŞIT). *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62.
80. Calamia K, Cohen MD: Large vessel involvement in Behçet's disease. 8. International congress on Behçet's disease, 1998, Italy.
81. Kaklamani VG, Kaklamanis PG: Treatment of Behçet's disease-an update. *Semin Arthritis Rheumatism* 2001;30:299-312

82. Espinosa G, Cervera R, Reverter JC: Vascular involvement in Behçet's disease. *Isr Med Assoc* 2002;4:614-6.
83. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS: Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008;27:201-5.
84. Kahraman O: Long-term course of deep venous thrombosis in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheumatism* 48(supp)-385.
85. Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC: Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: Clinical study and long-term follow up of 25 cases. *Neurology* 1992;42:614-8.
86. Ceyran K, Akçalı Y: Surgical treatment of Vasculo-Behçet's disease: a review of patients with concomitant multiple aneurysms and venous lesions. *Vasa* 2003;32:149-53.
87. Tsui KL, Lee KW, Chan WK: Behçet's aortitis and aortic regurgitation: a report of 2 cases. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:83-6.
88. Saba D, Sarıcaoğlu H, Bayram AS: Arterial lesions in Behçet's disease. *Vasa* 2003;32:75-81.
89. Erentuğ V, Bozbuğa N, Omeroğlu SN: Rupture of abdominal aortic aneurysms in Behçet's disease. *Ann Vasc Surg* 2003;17:682-5.
90. Tuzun H, Beşirli K, Sayın A: Management of aneurysms in Behçet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery* 1997;121:150-6.
91. Hamuryudan V, Er H, Tanverdi M: Prognosis of pulmonary arterial aneurysms in Behçet's disease. *Am J Med* 2004.
92. Hughes JP, Stovin PGI: Segmental pulmonary artery aneurysms with peripheral venous thrombosis. *Br J Chest* 1959;53:19-27.
93. Sirmali M, Aloğlu HV, Özcakar L: Bilateral giant pulmonary artery aneurysms early in Behçet's disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:1033.
94. Chae EJ, Do KH, Seo JB, Park SH, Kang JW, Jang YM, Lee JS, Song JW, Song KS, Lee JH, Kim AY, Lim TH: Radiologic and clinical findings of Behçet's disease: Comprehensive review of multisystemic involvement. *Radiographics* 2008;28:e31.
95. Kwon Koo B, Shim WH, Yoon YS, Kwon Lee B, Choi D, Jang Y, Lee DY, Chang BC: Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for pseudoaneurysms in patients with Behçet's disease. *J Endovasc Ther* 2003;10:75-80.
96. Candaşdemir M, Kantarcı F: Emergency endovascular management of pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease: report of two cases and a review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:533-7.
97. Tuzun H, Hamuryudan V: Surgical therapy of pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome. *Ann Thoracic Surg* 1996;61:733-5.
98. Hamuryudan V, Yurdakul S: Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48-51.
99. Cil BE, Geyik S, Akmangit I: Embolization of a giant pulmonary artery aneurysm from Behçet disease with use of cyanoacrylate and the bubble technique. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1545-9.