

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU**

**BEHÇET HASTALARINDA DERİ BULGULARININ AZİTROMİSİN TEDAVİSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İbrahim BAYSAL
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU**

**KONYA
2009**

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	iii
TABLO, ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ.....	iv
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Behçet Hastalığı.....	2
2.1.1.Epidemiyoloji.....	2
2.1.2.Etyoloji ve Patogenez.....	3
2.1.2.1.Genetik Yatkınlık.....	3
2.1.2.2.İnfeksiyöz Ajanlar.....	4
2.1.2.3.İmmünolojik Değişiklikler.....	6
2.1.2.4.Behçet Hastalığında Otoimmünite.....	7
2.1.2.5.Endotel Disfonksiyonu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri.....	7
2.1.3.Klinik Bulgular.....	8
2.1.3.1.Oral Mukoza Ülserleri.....	9
2.1.3.2.Genital Ülserler.....	9
2.1.3.3.Deri Belirtileri.....	10
2.1.3.4.Göz Bulguları.....	11
2.1.3.5.Kas Eklem Sistemi Bulguları.....	12
2.1.3.6.Vasküler Tutulum.....	12
2.1.3.7.Kalp Tutulumu.....	13
2.1.3.8.Santral Sinir Sistemi Tutulumu.....	13
2.1.3.9.Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	14
2.1.3.10.Böbrek Tutulumu.....	14
2.1.3.11.Epididimit.....	14
2.1.3.12.Çocukluk Çağında Behçet Hastalığı.....	15
2.1.4.Laboratuar Bulguları.....	15
2.1.5.Histopatoloji.....	15
2.1.6.Tanı.....	16
2.1.7.Ayırıcı Tanı.....	16
2.1.8.Prognoz.....	17
2.1.9.Tedavi.....	17
2.2.Azitromisin.....	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
6.ÖZET.....	30
7.ABSTRACT.....	31
8.KAYNAKLAR.....	32
9.TEŞEKKÜR.....	39

KISALTMALAR

ANCA	: Anti nötrofil stoplazmik antikor
ANA	: Anti nükleer antikor
C	: Kompleman
CRP	: C-reaktif protein
HLA	: Human lökosit antijen
HSP	: Isı şoku proteini
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
IF	: İnterferon
IL	: İnterlökin
KIR	: Killer inhibitör reseptör
KD	: Kilodalton
MHC	: Majör histokompatibilite kompleks
NK	: Natural killer
NO	: Nitrik oksit
NSAI	: Steroid olmayan antiinflamatuvar
RF	: Romatoid faktör
Th	: T helper
TNF	: Tümör nekrozis faktör

TABLO, ŞEKİL VE GRAFİK DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma diagramı

Tablo 1. Tedavi ncesi gruplar arası karşılaştırma

Tablo 2. Deri bulgularının toplam sayılarının her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

Grafik 1. Oral aft sayılarının her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

Grafik 2. Genital ülser sayılarının her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

Grafik 3. Papülopüstüler lezyon sayılarının her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

1.GİRİŞ

Behçet hastalığı, tekrarlayan orogenital ülserasyon ve göz bulgularıyla Ord. Prof. Dr. Hulusi BEHÇET tarafından tanımlandığı ilk günden bu yana, dünya tıp literatüründe bir Türk hekiminin adıyla anılarak ülkemiz için bilimsel platformda onur kaynağı olmuştur.

Türkiye’de birçok ülkeye oranla daha sık görülmesi, ülkemiz bilim adamlarının bu hastalıkla ilgili gözlemsel verileri ortaya koymalarının yanı sıra, deneysel araştırmaları da yürüterek hastalıkla ilgili bilgi birikimine önemli oranda katkı sağlamalarına neden olmuştur.

Orogenital ve göz bulguları dışında Behçet hastalığında kas, iskelet, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumları görülebilir. Behçet hastalığının etyoloji ve patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Tanımlandığı günden bu yana etyolojisinde viral ve bakteriyel nedenler ayrıntılı olarak araştırılmasına karşın bugün mikroorganizmaların patogeneze sadece tetiği çeken ve moleküler benzerlik nedeniyle ısı şoku proteinleri gibi self antijenlerle çapraz reaksiyona neden olan faktörler olarak rol oynadıkları kabul edilmektedir.

Behçet hastalığındaki papülopüstüler lezyonlar incelendiğinde hastalığın temel patolojisi olan vaskülit bulguları çeşitli oranlarda gösterilmiştir. Aynı zamanda hastaların püstüllerinden yapılan kültürlerde çeşitli mikroorganizmalar üretilmiştir.

Behçet hastalığının patogenezinde infeksiyonların rolü tam olarak açıklanamasa da tedavide çeşitli antibiyotikler kullanılmıştır. Benzatin penisilin, minosiklin ve azitromisin Behçet hastalığının tedavisinde bugüne kadar denenmiş fakat çok az klinik çalışma yapılmış sistemik antibiyotiklerdir.

Yapılan bu çalışmada da dokularda serum seviyesinden elli kata kadar yüksek seviyede tespit edilen, antibiyotik özelliği yanında antiinflamatuvar etkileri de olan azitromisinin Behçet hastalarında oral aft, genital ülser ve papülopüstüler lezyon üzerine etkisi araştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı; tekrarlayan oral aft, genital ülser, okuler inflamasyonun yanında sıklıkla deri, eklem, merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem tutulumu ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalık 1937 yılında Türk dermatolog Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayan orogenital ülser ve üveit olarak tanımlanmıştır. Hemen hemen her organın arter ve venlerini tutabilen sistemik vaskülit grubu bir hastalık olarak sınıflandırılır(1,2).

2.1.1.EPİDEMİYOLOJİ

Dünyada en sık ülkemizde görülen Behçet hastalığı ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar az sayıdadır(3,4). Başta Akdeniz, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde görülen hastalık bu dağılım nedeniyle ipek yolu hastalığı olarak da adlandırılmaktadır(5). Türkiye’de yapılan çeşitli çalışmalarda Behçet hastalığı prevalansı 8-37/10.000 olarak bulunmuştur(6-8). Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında Türkiye en yüksek prevalansa sahiptir. Prevalans 10.000 de olarak İran’da 1.67, Irak’da 1.7, Suudi Arabistan’da 2, Çin’de 1.4, Japonya’da 2.2, Berlin’de 4.16, İngiltere ve Amerika’da 0.42’dir(9-12).

Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23.3 iken Almanya’da 26, Japonya’da 35.7 olarak bildirilmektedir(11).

Akdeniz ülkelerinde erkek olgularda daha sık olduğu bildirilmekle birlikte, kadın/erkek oranı aynı olan bildiriler de bulunmaktadır. Erkek olgularda püstüler lezyonlar, oküler bulgular, vasküler lezyonlar daha alevli seyrederken, kadın olgularda genital ülser ve eritema nodozum daha sık görülmektedir(13,14).

2.1.2.ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Behçet hastalığının etyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Patogenezde yaygın olarak kabul edilen hipotez, hastalığın genetik olarak duyarlı bireylerde bir infeksiyon ajanının tetiklediği yoğun inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıktığıdır(15).

2.1.2.1.GENETİK YATKINLIK

Behçet hastalığında genetik faktörlerin önemli rolü olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır. Behçet hastalığında belli etnik gruplarla yoğun ilişki görülmesi ve bir coğrafik alandaki aynı etnik grupta prevalansın değişiklik göstermesi hastalığın çevresel faktörlerle tetiklenen genetik geçişli bir hastalık olduğunu düşündürmektedir(16). Vakaların çoğu sporadiktir fakat aile öyküsüne işaret eden çalışmalar da vardır(17). Behçet hastalığının patogenezinde rol oynadığı düşünülen çeşitli genler vardır.

HLA-B51: Behçet hastalığı ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(18). Behçet hastalığında genetik yatkınlıkla ilgili en güçlü kanıt 6p21 kromozomu üzerindeki HLA sınıf I genotip B5'in sub grubu B51 aleli ile ilişkili olarak gösterilmiştir(15,19,20). HLA-B5 lokusu HLA-B51 ve HLA-B52 alelinden oluşur. HLA-B52, Behçet hastalığı ile ilişkisizdir. Behçet hastalığı ile HLA-B51 arasındaki ilişki ipek yolu üzerindeki yaşam alanlarında güçlü olarak gösterilmişken batı ülkelerinde tespit edilmemiştir. Bununla birlikte İngiltere'deki Kafkas kökenli hastalarda HLA-B5701 ile ilişki tespit edilmiştir(21). Yapılan çalışmalarda HLA-B51'in pozitif olduğu durumlarda Behçet hastalığı için karakteristik olan T lenfosit ve nötrofil fonksiyon bozukluğu olduğu ileri sürülmüştür. IL-8 ve TNF alfa sekresyonunda da HLA-B51 pozitifliği ile korelasyon görülmüştür(15,22). HLA-B51 pozitifliğinin hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar olmasına karşın ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır(1,21).

TNF geni: TNF gen polimorfizmlerinin MHC ile ilgili hastalıkların patogenezine katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Behçet hastalığı ile TNF promotor bölgesindeki aleller arasındaki ilişki çalışmalarla gösterilmiştir. Bu genin promotor bölgesinde çok sayıda polimorfizm saptanmıştır(23,24).

MICA geni: MICA geninin antijen sunumunda ve T hücrelerini tanımada önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda MICA gen bölgesinde transmembran içinde üçlü tekrarlayan mikrosatellit polimorfizmi gösterilmiştir. Bu mutasyonla oluşan 16 alel ile Behçet hastalığı arasında belirgin ilişki saptanmıştır(25,26).

İnterlökin-1 genleri: IL-1 genleri 2. kromozomda birbirine yakın bir şekilde yer alırlar. Bir çalışmada IL-1A-889C aleli ve IL-1A-889/IL-1B-5887 haplotipi ile Behçet hastalığı ilişkili bulunmuştur(27).

Faktör V geni: Behçet hastalığında faktör V geninde mutasyonun yüksek olarak görüldüğü tespit edilmiştir. Bu mutasyonların Behçet hastalığına bağlı trombotik göz bulgularıyla da ilişkili olduğu bildirilmiştir(28-30).

ICAM-1 geni: Bu genin multiple skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları yanı sıra Behçet hastalığı ile de ilişkisi bildirilmiştir(31).

Killer inhibitör reseptör (KIR) geni: KIR başlıca NK ve gama delta T hücrelerinde eksprese olur ve bu hücrelere bağlı toksisiteyi baskılar. Behçet hastalığında NK hücrelerindeki KIR ekspresyonunda defekt olduğu gösterilmiştir(32).

NO geni: NO vazodilatasyon ve trombosit agregasyon inhibisyonunda etkilidir. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde NO düzeyinin azaldığı ve antioksidan enzim aktivitesinin tüm Behçet hastalarında normal gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür(33).

Ailesel Akdeniz ateşi geni: Bu gendeki mutasyonlar da Behçet hastalığı ile ilişkilendirilmiştir fakat bu iki hastalığın birlikteliğinin olmadığı söylenmektedir(28).

2.1.2.2.İNFEKSİYÖZ AJANLAR

Birçok hastalıkta olduğu gibi Behçet hastalığının da tetiklenmesi ve gelişmesinde infeksiyöz ajanların sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Oral ve genital ülserlerde inklüzyon cisimciklerinin görülmesi yanı sıra periferik kan mononükleer hücrelerinde HSV I genomu gösterilmesi viral etyolojiyi desteklemiştir. Ayrıca serum HSV I antikoru ve antijen içeren immün komplekslerin Behçet hastalığında kontrol grubuna göre artmış olduğu görülmüştür(16,34).

Behçet hastalığında virüslerin rolü hastalığın tanımlandığı dönemde daha çok primer etyolojik ajan olarak araştırma gündemine gelmişse de günümüze kadar uzanan çalışmalar böyle bir ilişkinin varlığını saptamamıştır. Genelde genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici rol oynayabileceği ve immün mekanizmalarda gelişen bozukluklarda yer alabileceği düşünülmektedir(35). Behçet hastalığının meydana gelmesinde mikrobiyal ajanlar üzerinde yapılan çalışmalar son zamanlarda streptokoklar üzerinde odaklanmıştır. Diş tedavisinden sonra oral bulguların artması, streptokokal deri testlerinde hipersensitivite, atipik streptokok suşlarının oral florada artmış görünümü, antibiyotik tedavilerinden hastaların fayda görmesi Behçet hastalığında streptokokların rolü olduğunu düşündürmüştür. Özellikle *Streptococcus sanguis*, Behçet hastalarında kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur(34,36). Behçet hastalarında bulunup sağlıklı insanlarda bulunmayan *Streptococcus sanguis* subtiplerinin trombositlere selektif bağlanma yeteneği bulunmuştur ve bunun vaskülitte neden olduğu iddia edilmiştir(37). Ayrıca benzatin penisilin ile yapılan proflaksinin hastalık aktivitesini baskılamadaki etkisinin gösterilmesi de indirekt olarak Behçet hastalığı etyopatogenezinde streptokokların rolü olduğu görüşünü destekler(21). *E.coli* ve *Staphilococcus aureus* da Behçet hastalığında lenfositleri aktive ederek IF gama ve IL-6 salgılanmasına neden olduğu gösterilmiştir(38). Son yıllarda mikoplazmanın patogeneizde etkili olduğu ileri sürülmesine rağmen hakim olan görüş viral ve bakteriyel antijenlerin doğrudan Behçet hastalığına neden olmadığıdır(28,30).

Behçet hastalığına neden olduğu öne sürülen farklı ajanların ortak noktası ısı şoku proteinleri(Heat Shock Proteins, HSP)dir. Mikrobiyal ve insan HSP aminoasitlerinin dizilimleri arasında belirgin bir benzerlik vardır. HSP'ler ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. Bunlar infeksiyon, hipoksi, travma ve toksik ilaçlar gibi proteinlerin parçalanmasına neden olan durumlarda ortaya çıkan atıkların temizlenmesinde rol oynarlar. HSP'ler Behçet hastalığı patogenezinde suçlanan streptokok ve mikobakteriler gibi mikroorganizmalar ile ortak antijenik epitoplara sahiptir. Mikobakterinin 65 KD ağırlıklı HSP'si bu bakterinin en baskın peptidi olup insandaki karşılığı 60 KD ağırlıklı HSP'dir(20). HSP 60'ın Behçet hastalığında eritema nodozum benzeri lezyon ve mukokutanöz ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde eksprese olduğu gösterilmiştir(39). Genel olarak kabul edilen görüş mikrobiyal ve insan HSP arasındaki çapraz reaksiyonun olasılıkla infeksiyon ve otoimmünite arasındaki bağlantıyı

sağladığıdır(40). Hayvan modellerinde HSP'nin sıçanlara subkutan inokulasyonunun diğer semptomlar olmaksızın üveite neden olduğu gösterilmiştir(41). Ayrıca bu peptitlerin oral yolla uygulanmasında benzer şekilde üveit bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür(42). Bu gözlemler stresin mukozal defansın kırılmasında ve anti HSP reaktivitesinde önemli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu verilere dayanarak Behçet hastalığı patogenezinde T hücre antijeni olarak HSP 65'in olası rolünü gösteren immünolojik model öne sürülmüştür(34). HSP 60 self antijen olarak timusta bulunduğu için düşük affinite ile pozitif seleksiyona uğrar ve anerjik formda dolaşımda bulunur. Mukoza ve deride minör yaralanmalar ve oral ülserler geliştikten sonra streptokok ve insan HSP 60 ekspresyonu artar ve self HSP 60 reaktif klonlarını stimüle eder. Daha sonra T hücreleri okuler kompartmana geçerek retinal HSP ile aktive olur ve Th1 tip sitokin aktivitesi ile karakterize kronik okuler inflamasyona neden olur(34,43).

Küçük bir stres proteini olan alfa B kristalin hakkında yapılan araştırmalarda parankimal beyin tutulumu olan Behçet hastalarında serebrospinal sıvı ve serumda alfa B kristalin antikoru yüksek bulunmuştur ve etyolojide etkili olduğu düşünülmüştür(44).

2.1.2.3.İMMÜNOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Son yıllarda özellikle moleküler biyolojideki gelişmeler sonucunda, immün sistem elemanlarının yapı ve görevleri hakkında elde edilen yeni bilgiler, immün sistemin hastalığın başlangıcında veya seyrinde önemli bir rol üstlendiğine işaret etmektedir. Behçet hastalığında bugüne kadar gösterilmiş bir dizi immünolojik bozukluk tespit edilmiştir. Bunlardan en tipik olanı nonspesifik bir hiperreaktivite olan paterji fenomenidir. Bu minör travmaya veya diğer uyaranlara karşı olan artmış cevap deri ile sınırlı olmayıp diğer vücut bölgelerinde de artmış inflamatuvar yanıt olarak karşımıza çıkar(45). Günümüze kadar TNF alfa, IF gama, IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, soluble IL-2R, gama delta T hücrelerdeki geç faz antijen ekspresyonu ve defektif T hücre immünitesi ile bozulmuş B hücre aktivasyonu üzerinde araştırmalar yapılmıştır(2). Özellikle IL-8'in önemli rol oynadığı görülür ve hastalık aktivitesini gösterir(16). Sakane ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastalığının inaktif fazında bu hastaların monositlerinde lipopolisakkarit stimülasyonu ile kontrollere göre daha fazla miktarda

IL-1, IL-6, TNF alfa ve IL-8 salındığı gösterilmiştir(46). Sitokin artışı tutulmuş organa bağlı olabilir. Nörolojik tutulumu olan hastalarda serebrospinal sıvıda IL-6 artışı gösterilmiştir(47). Göz tutulumu olan hastalarda CD4 hücrelerden IL-2 üretiminde artış tespit edilmiştir(16). Behçet hastalığı patogeneğinde T hücresi tarafından yönlendirilen immün cevabın temel rol oynadığı düşünülür. Histopatolojik çalışmalarda dokularda perivasküler infiltratta T hücre hakimiyeti görülmüştür(48). Hastalığın aktif dönemlerinde IL-2 ve IF gama üreten Th1 hücreleri oranında artma gözlenmiştir. Periferal kanda IL-2 ve IF gama üreten T hücrelerine paralel olarak saptanan yüksek serum IL-12 düzeyleri de güçlü Th1 immün cevabın olduğunu düşündürmektedir(49). Bu verilerin aksine hastalarda IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi Th2 kaynaklı sitokinlerin arttığını rapor eden çalışmalar da vardır(50). Ancak Th2 sitokinlerdeki bu artış Th1 cevabını dengeleme çabaları olarak yorumlanmaktadır(51). Behçet hastalığı olanlarda B hücrelerinde toplam sayı normal kalmakla beraber bir takım fonksiyonel değişiklikler saptanmıştır(48). Behçet hastalığında nötrofil hiperreaktivitesi sonucu süperoksit artışı, aşırı lizozomal enzim üretimi ve kemotaksis artışı ile doku hasarına yol açıldığı düşünülmektedir(16).

2.1.2.4.BEHÇET HASTALIĞINDA OTOİMMÜNİTE

Behçet hastalarının serumlarında oral mukozaya, miyeline ve intermediate filamentlere karşı otoantikorlar saptandığı bildirilmektedir. Ayrıca immünflorasan yöntemleri ile yapılan çalışmalarda lezyon bölgesindeki damarların çevresinde immünglobulin ve kompleman birikiminin gösterilmesinin yanı sıra, serum immünglobulin ve kompleman düzeylerinde de artış saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada da Behçet hastalığı olanlarda ANA, düz kas antikoruna, antikardiyolipin antikoruna gibi otoantikorların pozitifliği kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanılarak hastalık etyopatogeneğinde otoimmünitenin rol oynayabileceği ileri sürülmüştür(52).

2.1.2.5.ENDOTEL DİSFONKSİYONU, KOAGÜLASYON VE FİBRİNOLİTİK SİSTEM ANORMALLİKLERİ

Behçet hastalığı başlıca venöz olmak üzere vasküler tutulum ile karakterizedir. Vaskülit, Behçet hastalığı olan hastalarda gözlenen tüm patolojilerden sorumlu

tutulmaktadır. Vasküler tutulum Behçet hastalığının önemli bir özelliğidir ve hastaların yaklaşık %40'ında izlenir. Behçet hastalığı başlıca venöz sistem tutulumu ve tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden farklılık gösterir. Behçet hastalığında gözlenen tromboz inflamasyonla damar duvarına yapışık tarzdadır ve pulmoner tromboemboli riski çok düşüktür. Behçet hastalığında tromboza eğilimin nedenini açıklayabilmek için çok sayıda araştırma yapılmıştır. Çalışmalarda endotel aktivasyonunu gösteren endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodülin ve E-selektin serum düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır(51). Koagülasyon yolunun aktivasyonunu gösteren faktörlerden trombin–antitrombin 3 kompleksi ve protrombin fragman 1+2'nin yüksek saptanması Behçet hastalığı olanlarda intravasküler trombin yapımının arttığını gösterir. Yapılan araştırmaların sonuçları farklı olmakla birlikte protein C, protein S, antitrombin 3 yetersizlikleri, faktör 5 ve protrombin 2 mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi bilinen tüm kalıtsal ve kazanılmış prokoagülan durumların Behçet hastalığında gözlenen tromboz eğilimine katkılarının olduğu bildirilmiştir. Behçet hastalığında koagülasyon sisteminde olduğu gibi plazmin, antiplazmin kompleks gibi fibrinolitik sistem aktivitesini gösteren mediatörler de yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Sonuç olarak Behçet hastalığı olanlarda endotel fonksiyonu, koagülasyon ve fibrinolitik sistemi araştıran çalışmalarda farklı düzeyde dengesizlikler olduğu ortaya konmuştur. Ancak Behçet hastalığında immün yanıtla bağlı inflamasyon sonucu oluşan endotel disfonksiyonunun tromboza eğilimin majör belirleyicisi olduğu, Behçet hastalığına spesifik diğer bir bozukluğun olmadığı yukarıda bahsedilen faktörlerin çoğunun ikincil olarak ortaya çıktığı ve diğer benzer patolojilerde de izlendiği kabul edilmektedir(28,53).

2.1.3.KLİNİK BULGULAR

Klinik özellik olarak geniş bir spektruma sahip olan Behçet hastalığı önceden tahmin edilemeyen alevlenme ve düzelmelerle karakterizedir. Hastalığın klinik görüntüsü coğrafik alanlara ve etnik gruplara göre farklılık gösterir(54). Başlıca semptomlar oral aft, genital ülser, üveit ve deri lezyonları şeklindeyken gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve vasküler tutulum daha az sıklıkta görülür(55).

2.1.3.1.ORAL MUKOZA ÜLSERLERİ

Genellikle ilk ve en karakteristik klinik özelliştir(56). Hastaların %97-100'ünde görülür(20). Başlıca dudak, dil, damak, yanak mukozası ve tonsillalarda görülür. Farenks ve nazal mukozada da olabilir. Tek yada çok sayıda olabilen ülserler 2-10mm veya daha büyük boyutlara ulaşabilir. Yuvarlak, merkezi kirli gri ve çevresi kırmızı halo ile çevrili, ağrılı lezyonlardır. Genellikle birkaç haftada iyileşip gün yada aylar içinde tekrarlama özelliği gösterir. Bir yıl içinde en az 3 kez yineleme özelliği gösteren oral ülserler tanıda en önemli kriterlerden biri olarak kabul edilir. Diğer belirtiler olmaksızın tek başına yıllarca sürebilir. Bu nedenle özellikle Akdeniz ve Uzak Asya ülkelerinde tekrarlayan oral aftları olan hastalar Behçet hastalığı gelişme olasılığı nedeniyle dikkatli bir şekilde izlenmelidir(57).

Oral mukoza ülserleri çaplarına göre 3 grupta incelenir:

Minör ülserler: Çok sık görülen, çapları 1cm den küçük, tek yada çok sayıda, skarsız iyileşen yüzeyel ülserlerdir.

Majör ülserler: Çapları 1cm den büyük 10-40 gün veya daha uzun sürede skarla iyileşen ülserlerdir.

Herpetiform ülserler: Sayıları 100'e ulaşan 1-2mm çaplı yüzeyel, birleşme eğilimi olan ülserlerdir. Nadirdir ve skarsız iyileşirler(1,57).

2.1.3.2.GENİTAL ÜLSERLER

Hastalıkta ikinci sıklıkta görülen bulgudur. Behçet hastalarında %64-88 oranında görülür(20,21). Ağrılı seyreden bu lezyonlar erkekte skrotum, penis, inguinal bölge, pubis, kadında vulva, labium majus ve minus, serviks ve vajinada yerleşir. Derin yerleşimli olan bu ülserler skarla iyileşir ve aktif ülser olmadığında skarın görülmesi hastalık için delil kabul edilir(54,56). Lezyon başlangıçta papül veya püstül şeklinde başlar ve zamanla ülserleşir. İyi sınırlanmış, tabanı sarı fibrin içeren, skarla iyileşme özelliği gösteren ülserlerdir(1,54). Vajinal ülserler mesane veya üretraya açılan fistüllere sebep olabilir(58).

2.1.3.3.DERİ BELİRTİLERİ

Behçet hastalığında deri belirtileri hastalığın tanısında son derece önemlidir ve büyük çeşitlilik gösterir. Bunlar arasında eritema nodozum benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstra genital ülserler, paterji reaksiyonu, Sweet sendromu benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpable purpuralar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve apseler sayılabilir(58).

Papülopüstüler lezyonlar: Hastaların %80'inde görülür(20). Bu lezyonlar eritemli zeminde folikülit veya akne benzeri lezyonlardır. Papül şeklinde başlayıp 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler. Birçok yazar, papülopüstüler lezyonlara nonspesifik olduğu ve klinik olarak akne vulgaristen ayırt edilemediği için güvenmez.

Eritema nodozum benzeri lezyonlar: Behçet hastalığında tanımlanan eritema nodozum benzeri lezyonlar daha çok bacak ön yüzünde görülen hassas kırmızı nodüller şeklindedir. Hastaların %50'sinde görülür(20). Bu nodüller birkaç hafta içinde skar bırakmadan geriler. Vücudun diğer bölgelerinde de çıkabilir. Tekrarlama özelliği gösterir ve yerinde hiperpigmentasyon bırakabilir. Kadınlarda daha sık görülür(59,60). Subkutan yerleşimli, üzerinde ısı artışı olan bu lezyonları klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt etmek zordur. Nodüllerin birleşip plak yapabilmesi ve ülserleşebilmesi klinik farklılıklardandır(20,58). Histolojik olarak da klasik eritema nodozumda vaskülit görülmezken Behçet hastalığındaki eritema nodozum benzeri lezyonlarda çoğunlukla vaskülit tespit edilmiştir. Vaskülit bulguları dışında septal ve lobüler pannikülit, yağ nekrozu ve mikroapse formasyonu diğer histolojik bulgulardır(61,62).

Yüzeysel tromboflebit: Klinik olarak eritema nodozum ile karışabilen yüzeysel tromboflebit erkeklerde daha sık görülen bir bulgudur. Hastaların %25'inde görülür(20). Eritemli, hassas, lineer yerleşimli subkutan lezyonlar şeklinde görülür. Önce tromboze olan ven zamanla skleroze olma eğilimindedir(1,58,59). Biyopside merkezi yerleşimli tromboze venin görülmesi ile yüzeysel tromboflebit tanısı kesin olarak konulabilir(28).

Ekstragenital ülserler: Deri tutulumunun bir diğer klinik görünümü olup hastaların %3'ünde gözlemlendiği bildirilmiştir. Lezyon klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına

benzer. Kenarları zımba ile delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemlidir. Çevresi eritemli, tabanı sarı renkte ve derin ülserlerdir. Tekrarlayıcı niteliktedir ve skarla iyileşebilirler. Bacaklar, koltuk altı, meme ve boyun gibi alanlara yerleşirler(63).

Paterji testi: Hastaların %40-80'inde görülen paterji fenomeni minör kutanöz travmaya hiperreaktif cevap olarak tanımlanır(64). Behçet hastalığı için önemli bir tanı kriteri olan paterji testinin hastalığın klinik gidişinin şiddetiyle ilişkisi tespit edilememiştir(65,66). Paterji testi steril koşullarda ön kol fleksör yüzüne uygulanır. Testin 20G enjektör iğnesi ile en az iki ayrı noktaya uygulanması önerilir. Reaksiyonun gelişebilmesi için pikürün dermise kadar inecek derinlikte ve 45 derecelik açıyla uygulanması gerekir. Pikür alanında 24 saatte başlayan ve 48 saatte maksimum olan eritemli papül veya püstül oluşumu pozitif reaksiyonu gösterir. Endürasyon olmaksızın görülen eritem negatif kabul edilir. Hücresel immünitinin patogeneizde rol aldığı düşünülür(1,28,58). Paterji pozitifliği Türkiye, İran, Japonya ve İsrail'de yüksek olarak bildirilirken diğer ülkelerde bu yüksek oran tespit edilmemiştir(66). İsrail'de yapılan çalışmalarda hastalarda testin sensitivite ve spesivitesinin yüksek olduğu bildirilmiştir(67). Erkeklerde daha çok görülen paterji pozitifliği kullanılan iğnenin çapı, derinin cerrahi temizliği ve hastalığın aktivitesi ile ilgili olarak değişen oranlarda tespit edilmiştir(28).

Diğer deri belirtileri: Sweet sendromu benzeri, piyoderma gangrenozum benzeri, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpable purpuralar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronkül ve apseler görülebilen diğer deri belirtileri arasındadır. Son yıllarda pernio benzeri deri belirtileri, poliarteritis benzeri lezyonlar ve akral yerleşimli papül ve nodüller olgu bildirimisi şeklinde görülen belirtilerdir. Hastalık için spesifik olan deri belirtilerinin lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon şeklinde histolojik bulguya sahip olmaları gerektiği öne sürülmüştür(58).

2.1.3.4.GÖZ BULGULARI

Göz tutulumu, en ciddi organ tutulumlarından biridir. Hastaların %27-90'ında görülür(20). Genellikle üçüncü dekatta gözlenen tutulum erkeklerde daha siktir ve şiddetli seyreder(68,69). Hastaların yaklaşık yarısında ön üveit ve retinal vaskülit şeklinde tutulum görülür. Tekrarlayan ataklar görmede azalma yada total görme

kaybına neden olabilir(68). Batı Avrupa ülkelerinde hastalığın endemik olarak görüldüğü Türkiye ve Japonya'ya göre yaygın görülmediğinden bu ülkelerde tanı oldukça zordur(70). Hastalığın gözdeki seyri alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Alevlenmeler çoğu kez ön, bazen arka üveit, panüveit ve retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkar(21). Arka üveit, kronik ve şiddetli bir klinik seyir gösterir. Daha çok görme kaybına neden olduğu bildirilmiştir. Retinal vaskülit retinit, vitrit, vitreus hemorajisi, optik nörit, papil ödemi şeklinde görülür. Ön üveit daha iyi prognoza sahiptir. Kadınlarda daha sık görülür. İrit, iridosiklit, hipopiyonlu üveit, sklerit, episklerit, keratit ve konjonktivit şeklinde karşımıza çıkar. Tutulumlarda belirti olarak bulanık görme, periorbital ağrı, fotofobi, göz yaşarması, gözde kızarıklık görülür(15).

2.1.3.5.KAS-EKLEM SİSTEMİ BULGULARI

Behçet hastalığında özellikle alt ekstremitte büyük eklemlerini tutan gerçek bir artrit gelişebilmektedir. Sıklıkla monoartiküler olan tutulum oligoartiküler de olabilir(20). Diz ve ayak bileği sıklıkla tutulan eklemlerdir. Artrit akut ve rekürren bir seyir izler. Kronik form nadirdir. Poliartrite ve parmak tutulumuna pek rastlanmaz. Sekelsiz olarak iyileşen artrit agresif tedavi gerektirmez. Spondiloartropati ile ilişki yaygın değildir(71). ANA ve RF genelde negatif tespit edilir. Nadir de olsa aseptik nekroz gelişebilir(20). Nonspesifik sinovit tablosu görülebilen Behçet hastalığında hastalığın aktif döneminde inaktif döneme göre artan sinovya NO düzeyi tespit edilmiştir(72). Sinovyal sıvı müsin yapısı iyidir, LDH ve protein düzeyleri osteoartrozlu hastalara göre yüksektir(28,73).

2.1.3.6.VASKÜLER TUTULUM

Genç erkeklerde sık görülen bir bulgudur. Ortalama 10 yıl içinde tutulum gelişir. Hem arteriyel hem venöz her çaptaki damarı tutabilir. Venöz tutulum biçimi yüzeysel tromboflebit yada batın ve göğüs içindeki büyük venlerin tutulumu olarak iki şekilde görülebilir. Alt ekstremitte venleri en sık tutulan venlerdir. Büyük ven tutulumları olabilir. İnférieur ve süperior vena kavada tıkanmaya yol açabilirler. Daha nadir olarak dural sinüsler, aksiler, brakial ve portal venler de hastalıktan etkilenebilir. Yüzeysel tromboflebit genellikle alt ekstremitte klinik olarak tıkanan venlerin üzerinde, deri

altında, ağrılı yüzeyel kordonların palpe edilmesi şeklinde görülür. Bazen eritema nodozum ile karışabilir. Ateş ve halsizlik eşlik edebilir. Yüzeyel tromboflebit ve derin ven trombozu geçiren hastalarda uzun dönemde bacaklarda ödem, staz dermatiti ve bacak ülserleri gelişebilir(28,74). Arteriyel tutulum genellikle anevrizma daha az olarak da tıkanma şeklinde görülür. Anevrizmalar pulmoner arter anevrizması yada periferik arter anevrizması şeklinde olabilir. Pulmoner arter anevrizmasında ilk bulgu hemoptizidir. Hemoptizinin nedeni genişleyen pulmoner arterin bronşa açılmasıdır. Nadiren bronşiyal ülser de hemoptizi yapabilir. Hemoptizi yanında nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, ateş, terleme gibi belirtiler de olabilir. Pulmoner arter tutulumu, anevrizma dışında, tromboz, infarkt ve hemoraji şeklinde karşımıza çıkar(33).

2.1.3.7.KALP TUTULUMU

Behçet hastalığında kalp tutulumu koroner arterit, koroner arter anevrizması, endokardit, ventriküler aritmi, miyokardit, perikardiyal sıvı, kalp içi trombüs, ventriküler anevrizma ve kalp amiloidozu şeklinde karşımıza çıkar.(75,76) On yıldan daha uzun süreli Behçet hastalığı olan kişilerde miyokardiyal perfüzyon sintigrafisinin hastaya önerilmesi tavsiye edilmiştir(77).

2.1.3.8.SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU

%5-10 kadardır ve erkeklerde daha sıktır. Hastalığın mortalite ve morbiditesini artıran santral sinir sistemi tutulumu parankimal yada nonparankimal olabilir. Anormal serebrospinal sıvı bulguları ve parankimal tutulum kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(78). Behçet hastalığındaki baş ağrısı nonparankimal tutulumlu kişilerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(79). Behçet hastalığına ait nörolojik tutulum diyebilmek için nörolojik semptomların bilinen başka bir nörolojik veya sistemik hastalıkla açıklanamıyor olması, objektif muayene bulguları ve/veya nörolojik görüntüleme uyumlu bulgular olması, serebrospinal sıvı bulgularının ya da EMG bulgularının en azından birinin patolojik saptanması gerekir(28).

Baş ağrısı en çok görülen semptomdur. Çoğunlukla vasküler tiptir. Söz konusu baş ağrısı çok şiddetli, daha önceki ağrılara göre farklı ise ayrıca eşlik eden nörolojik

bulgu ve papil ödemi varsa mutlaka ileri incelemelere gidilmelidir. Nörolojik tutulumun, serebellar semptomlarla başlaması ve başından beri ilerleyici klinik seyir göstermesi kötü prognostik göstergedir. Serebral venöz sinüs tutulumu ve tek bir dönemde sınırlı etkilenme ise iyi prognoz lehinedir. MR, MR venografi, anjiyografi kullanılabilen tanı yöntemleridir(56).

2.1.3.9.GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

Gastrointestinal sistem tutulumu hem ülkemizde hem de batıda %1'den az görülür. Uzak doğu ülkelerinde ise %15-45 gibi yüksek oranlarda görülür. Klinikte ishal, karın ağrısı, kabızlık, karında şişkinlik, rektal kanama, bulantı, kusma, ağrılı yutma, ateş, anemi gibi belirtilerle karşımıza gelir(28). Bu bulguların çoğu başlıca terminal ileum ve çekumda lokalize mukoza ülserlerine ikincil olarak gelişir. Özellikle iliyoçekal lezyonlar perforasyon eğilimindedir. Kolon tutulumu nadirdir(80). Ancak özefagus kadar tüm gastrointestinal sistem boyunca ülserler bildirilmiştir. Cinsiyetler arasında tutulum açısından anlamlı farklılık görülmemiştir(58,81).

2.1.3.10.BÖBREK TUTULUMU

Böbrek tutulumu sık olmamakla birlikte glomerülonefrit gelişebileceği gösterilmiş ve bugüne kadar hızlı ilerleyen glomerülonefrit kliniği gösteren yedi olgu tanımlanmıştır. Böbrek etkilenmesi glomerülonefrit dışında amiloidoz, renovasküler tutulum, interstisyel nefrit ve ilaç yan etkileri şeklindedir. Hastalarda hematüri ve proteinüri görülür(20,28).

2.1.3.11.EPIDİDİMİT

Behçet hastalığında %4.5 ile %11 arasında sıklık bildirilmiştir. 1-2 hafta süren akut ağrı vardır ve tekrarlayıcı özellik gösterir. Epididimiti Behçet hastalığına bağlı kabul etmeden önce travma ve infeksiyöz nedenler dışlanmalıdır(20).

2.1.3.12.ÇOCUKLUK ÇAĞINDA BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalarının %1-2 oranını çocuklar oluşturmaktadır. Majör aft %50-52 gibi belirgin oranda erişkinden fazla bulunmuştur. Genital ülserler daha geniş ve derindir. Yüzeysel tromboflebit ve eklem bulgusu erişkine göre daha az gösterilmiştir(82).

2.1.4.LABORATUAR BULGULARI

Behçet hastalığına özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastaların %15 kadarında kronik hastalık anemisi ve lökositöz gözlenebilir. Sedimentasyon akut tromboflebit ve artritte yükselebilir. CRP bunlara ilaveten eritema nodozum benzeri lezyonlarda da yükselebilir. ANA, RF, ANCA pozitifliğine sık rastlanmaz. IgA düzeyinde artış olabilir(80). Behçet hastalığında PANCA ve CANCA negatifliği HLA ile ilgili olarak açıklanmış ve HLA'nın antikor oluşmasında belirleyici bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür(83).

Etkilenen organa ait fonksiyon testlerinde bozukluk tespit edilebilir. Aktif Behçet hastalarında C3, C4 seviyelerinde artış olabilir(28). Nörolojik tutulumda bilgisayarlı beyin tomografisinde hipodens, MR'da hiperdens görünüm vardır. Endoskopide etrafı sağlam dokularla çevrili üzeri membranla kaplı ülserler dikkat çeker. Göz tutulumu olduğunda fundus florasein anjiyografide venöz göllenme, oklüzyonlar, anevrizmalar, yeni damar oluşumları ve maküler iskemi tespit edilir(15,28,80).

2.1.5.HİSTOPATOLOJİ

Temel histopatolojik bulgu organ hasarından sorumlu olan yaygın vaskülitir. Oral ve genital ülserde histopatolojik olarak nekrotik materyal gösteren nonspesifik ülser vardır. Orta ve hafif düzeyde vaskülit görünümü vardır(21,28).

2.1.6.TANI

Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterleri:

1-Bir yıl içerisinde en az 3 defa tekrarlayan ve hekim tarafından tespit edilen aftöz veya herpetiform lezyonlar.

2-Tekrarlayan genital ülser: ikiden fazla ülser hikayesi veya skar varlığı.

3-Göz bulguları: ön üveit, arka üveit, hipopiyon, retinal vaskülit.

4-Deri bulguları: Eritema nodozum benzeri lezyon, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar, akneiform lezyonlar (post adelesan olmayanlar ve steroid tedavisi olmayanlarda)

5-Paterji pozitifliği (24-48 saatte eritemli papül veya püstül)

Oral ülsere ek olarak diğer klinik bulgulardan en az ikisinin bulunması tanı için yeterlidir. Oral ülser ile birlikte diğer bulgulardan birinin bulunması halinde inkomplet Behçet hastalığından bahsetmek gerekir(84).

2.1.7.AYIRICI TANI

Behçet hastalığında özellikle inkomplet olgularda ayırıcı tanı zordur. Reiter sendromu, Behçet hastalığına benzer bulgular ile seyredebilir. Behçet hastalığında ülselerin daha ağrılı ve sıklıkla skrotumda lokalize olması, Reiterde gözlenen üretrit ve daha çok konjonktivit şeklinde olan göz tutulumunun Behçet hastalığı için tipik olmaması ayırıcı tanıda değerlidir. Büyük damar tutulumu Takayasu arteriti ile karışabilir, ancak hastalık kadınlarda sıktır ve venöz tutulum nadirdir. Tek başına oral ülser ve artrit ile seyredabilen Sweet sendromu ve aft, deri lezyonları ve episklerit ile seyreden Crohn hastalığı da ayırıcı tanıya girer. Ayırıcı tanıda bir başka zor hastalık Behçet hastalığına özgü olabilen bir yada iki lezyonla birlikte seyredabilen multiple sklerozdur(80).

2.1.8.PROGNOZ

Behçet hastalığı erkeklerde her türlü organ tutulumu ve mortalite açısından ağır seyretmektedir. Göz tutulumu en önemli morbidite sebebidir ve genelde hastalıkla birlikte başlar. Damar tutulumu en önemli mortalite sebebidir. Nörolojik tutulum mortalite ve fonksiyon kaybına neden olur. Mukokütanöz bulgular zaman geçtikçe daha az sıklıkta görülmektedir. Behçet hastalığında erkeklerdeki ölümcüllük hızı 10 yılda %9, 20 yılda %14 civarında seyretmektedir.

Gebelikte klinik gidişte kötüleşme bildirilen çalışmalar olsa da özellikle son döneminde lezyonlarda belirgin düzelme olduğu da bildirilmiştir. Progesteronun bu iyileşmede etkili olabileceği ileri sürülmüştür(28,85).

2.1.9.TEDAVİ

Behçet hastalığında tedavide amaç semptomların ortadan kaldırılması, inflamasyonun erken dönemde baskılanması ve kalıcı organ hasarının önlenmesidir.

Deri ve mukoza tutulumunun tedavisi: Oral aft ve genital ülser hafif olduğunda lokal steroid ve antibiyotikler yararlıdır(86). Antikemotaktik ve antimikrobiyal etkilerinden dolayı tetrasiklin oral ülserlerin tedavisinde topikal olarak kullanılabilir. Tetrasiklin 250mg kapsül 5ml suda eritilip 2 dakika ağızda tutulup yutulur ve günde 4 defa tekrarlanır(87). Plasebo kontrollü üç çalışmada tetrasiklin ve klortetrasiklin rekürren aftöz stomatitli hastaların oral aftlarında ağrı ve lezyon süresini önemli derecede azalttığı fakat sıklığında değişiklik olmadığı gösterilmiştir(88-90). Sefalekssin 250-500mg kapsüller de tetrasiklin gibi kullanılabilir. Sefalekssin ayrıca antiinflamatuvar etki de gösterir. Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada rekürren aftöz stomatitli hastaların oral aftlarına uygulanan 50mg penisilin G potasyum tablet erken aft iyileşmesinde ve ağrının hafiflemesinde etkili bulunmuştur(91).

Sınırlı sayıda çalışmada benzatin penisilin, minosiklin ve azitromisin sistemik tedavi olarak denenmiştir. Kolşisin(1-1.5mg/gün) ve kolşisin+ benzatin penisilin profilaksisi (3 haftada bir intramüsküler olarak 1.2 milyon ünite) karşılaştırılmış. Benzatin penisilin profilaksisi ile 16 ay sonunda oral aft ve eritema nodozum benzeri

lezyon sıklığı ve iyileşme süresi ayrıca genital ülser sıklığının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür(92). 3 ay süren bir çalışmada günde 100mg oral minosiklin Behçet hastalarında folikülit eliminasyonu ve eritema nodozum benzeri lezyon sıklığında etkili bulunmuştur(93). Bir ay boyunca haftada 3 gün, günde 500mg azitromisin Behçet hastalarında papülopüstüler lezyonların azalmasında ve oral ülserlerin iyileşme süresinin kısalmada etkili bulunmuştur(94). Fakat Behçet hastalığında antibiyotik kullanımının rutin uygulamalarda popülaritesinde artış yoktur(95). Elli Behçet hastasında yapılan çalışmada haftada 3 defa 6 milyon ünite interferon alfa 2a tedavisi ile mukokütanöz bulgulara anlamlı derecede azalma tespit edilmiştir(96).

Kadınlarda genital ülser, artrit, eritema nodozum benzeri lezyonlarda, erkeklerde artritte kolşisin kullanımıyla şikayetlerin azaldığı görülmüştür. Şiddetli mukokütanöz bulgulara azatiopirin kullanılabilir(97). Kolşisin ve azatiopirine dirençli olgularda yan etkiler de göz önüne alınarak talidomid, interferon, etanersept kullanılabilir. Etanerseptle 4 haftalık tedavi de oldukça başarılı bulunmuştur(98-102).

Eklem tutulumunun tedavisi: NSAİ ilaçlar ve düşük doz steroidler sıklıkla kullanılmasına rağmen NSAİ ilaçların etkilerinin sınırlı olduğu bilinir. Kolşisin artrit tedavisinde etkili bulunmuştur. Kolşisinle kontrol altına alınamayan vakalarda sulfasalazin ve azatiopirin kullanılabilir. Düşük doz kortikosteroid ve azatiopirin birlikte kullanıldığında da artrit hızla kontrol altına alınmıştır. Dirençli olgularda interferon alfa %93 oranında etkili bulunmuştur(28,103).

Göz tutulumu tedavisi: Retinal tutulum olmayıp sadece hafif panüveit şeklinde olduğunda lokal kortikosteroidler tedavide yeterlidir. Akut optik nörit, maküler ödem ve retinal vaskülit ataklarında sıklıkla lokal ve sistemik steroidler kullanılır. Atak sırasında sineşiyi önlemek ve ağrıyı azaltmak için lokal midriyatikler kullanılabilir. Hafif göz tutulumlarında tek başına azatiopirin, daha şiddetli olgularda siklosporin sık kullanılan ajanlardır(104). Son zamanlarda kullanılan takrolimus, infliksimab ve etanersept ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir(28).

Tromboflebit tedavisi: Antikoagülan tedavinin önerilmediği tromboflebitli hastaların tedavisinde azatiopirin ve aspirin kullanılır(104).

Pulmoner ve periferik arter anevrizmalarının tedavisi: Periferik arter anevrizmalarında cerrahi girişim ve 1-2 yıllık immünsupresif tedavi verilir(105). Temel tedavi yaklaşımı tek başına yada prednizolon ile birlikte siklofosamid kullanımınıdır. Pulmoner arter anevrizmalarında masif veya tedaviye dirençli hemoptizi varsa endovasküler embolizasyon uygulanabilir. Medikal tedavi olarak 3 kez 1gr pulse metilprednisolon, 1mg/kg/gün prednizolon ve aylık 1gr pulse siklofosamid verilir(106-108).

Gastrointestinal sistem tutulumunda tedavi: 2-4gr/gün sulfasalazin ile semptomların kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Azatiopirin ve steroidlerle de hastalar remisyona girmiş ancak hastaların yarısında rekürrens görülmüştür(28).

2.2.AZİTROMİSİN

Azitromisin, eritromisinin lakton halkasına metillenmiş azot sokulmak suretiyle türetilen yarı sentetik eritromisindir. Azitromisinin etki mekanizması, 50S ribozomal alt birimlere bağlanarak ve peptidlerin translokasyonunu önleyerek bakterilerdeki protein sentezinin inhibisyonudur. Oral biyoyararlanımı %40 kadardır ve besinler tarafından önemli derecede azaltılır. Bu nedenle yemeklerden en az 1 saat önce alınmalıdır. Eliminasyon yarılanma ömrü 24-72 saattir. Dokularda uzun süre, plazmadakinden çok daha yüksek konsantrasyonlarda kalır. Farmakokinetik çalışmalar, dokularda plazmadakinden bariz şekilde daha yüksek azitromisin düzeyleri göstermiştir (plazmada gözlemlenen maksimum konsantrasyonun 50 katına kadar) ki bu durum, ilacın yoğunlukla dokuya bağlandığını göstermektedir. Azitromisin karaciğerde metabolize edilir. İlacın %20 si değişmeden idrarla atılır. Bu nedenle renal yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Azitromisinin önemli bir ilaç etkileşimi yoktur. Yan etkileri, bulantı, kusma, pirozis, diyare gibi gastrointestinal şikayetler, ürtiker, anjiyoödem, fotosensitivite, ilaç ateşi, baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, palpasyon, anjina, sarılık, vajinal kandidiyazis, nefrit, intrahepatik kolestaz şeklindedir. İlaç, akne tedavisinde genellikle 3 ay süreyle haftada 3 gün veya ayda 4 gün şeklinde 250-500mg/gün dozunda uygulanır(109,110).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı Etik Kurulunun 21.03.2008 tarih ve 2008-066 sayılı kararı ile çalışmaya başlandı.

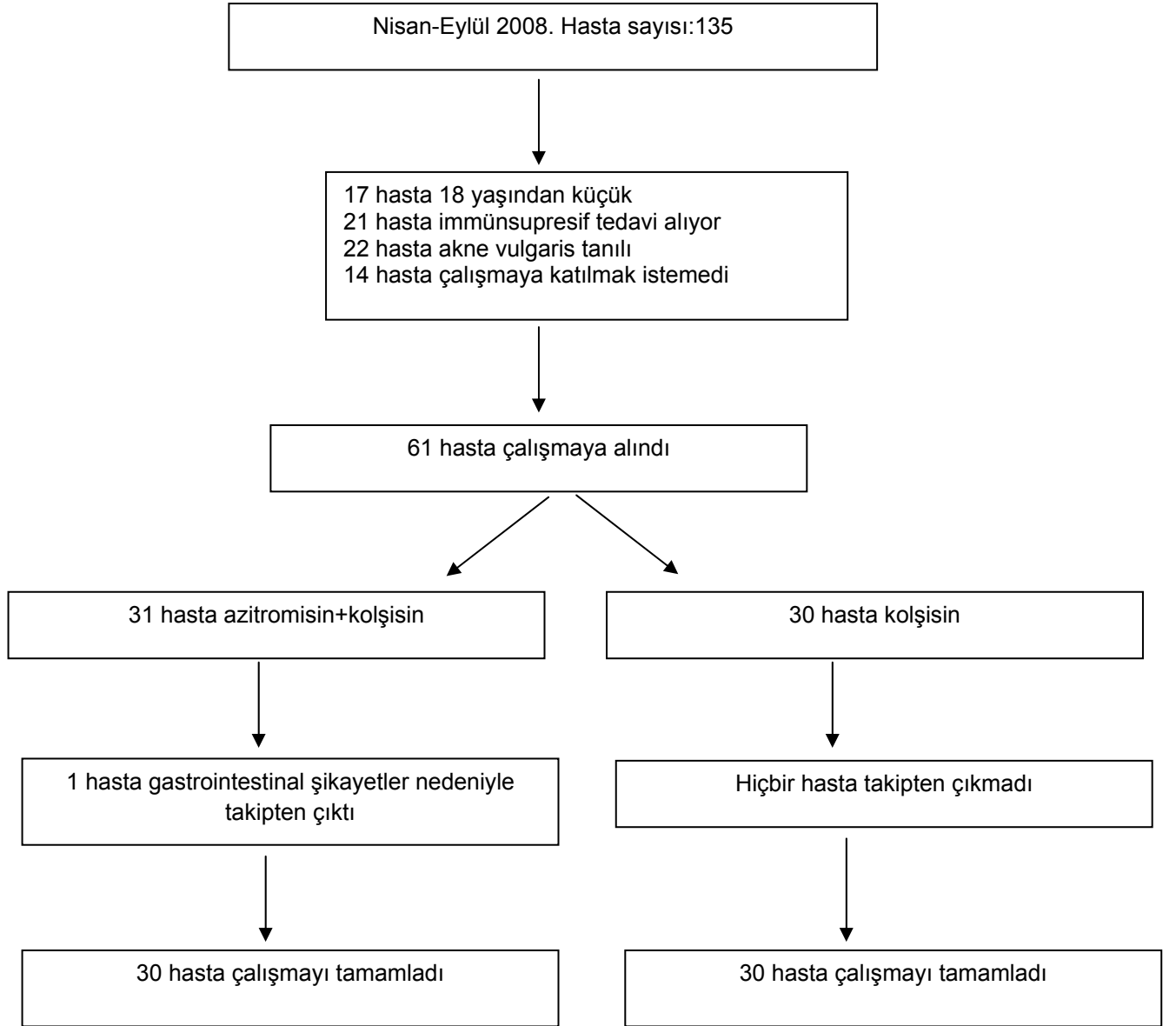
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Behçet Polikliniğine başvuran ve Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış hastalar değerlendirildi. On sekiz yaş altı, kolşisin dışında immünsupresif tedavi alan, belirgin sistemik tutulumu olan, ilaç alerjisi hikayesi olan ve akne vulgaris tanılı hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma sırasında ilaç yan etkisi gelişen ve tedaviye uyum sağlayamayan hastaların çalışma dışı bırakılması planlandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, oral aft sayısı, genital ülser sayısı, eritema nodozum benzeri lezyon sayısı ve papülopüstüler lezyon sayısı kaydedildi. Hastalara randomize bir şekilde, günde 500mg, haftada 3 gün, 12 hafta(109) azitromisin verildi. Randomizasyon için zar atma yöntemi uygulandı. Tüm tek numaralar azitromisin verilecek hastaları, tüm çift numaralar azitromisin verilmeyecek hastaları belirledi (Şekil 1).

On iki hafta sonunda oral aft, genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyon, papülopüstüler lezyon sayısı kaydedildi.

Örnek büyüklüğü, hastalarda papül püstül sayısının ortalama 5 ± 1.5 adete dayanarak(93) tedavi sonrasında gruplar arasında lezyon sayısında 1 birimlik farkı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde %95 güven düzeyinde ve %70 güçle test edebilecek şekilde formülle hesaplandı ve her iki gruba en az 28'er olgu alınması planlandı. Veriler SPSS 13.0 paket programa girildi. Tanımlayıcı bulgular ortalama \pm standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluk analizi yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testi kullanıldı. Başlangıç ile tedavi sonrası karşılaştırmada Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı düzey olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafik yardımıyla gösterildi.

Şekil 1. Çalışma diyagramı



4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 60 hastanın 40(%67) tanesinde papülopüstüler lezyon, 30(%50) tanesinde oral aft, 7(%12) tanesinde genital ülser, 1(%1.7) tanesinde eritema nodozum benzeri lezyon vardı. Hastaların papülopüstüler lezyonlarının %45'i gövdede, %30'u baş bölgesinde, %19'u alt ekstremitede ve %6'sı üst ekstremitede tespit edildi. Hastalarda Behçet hastalığının diğer deri bulguları yoktu.

Kolşisin+azitromisin kullanan grupta 14 erkek, 16 kadın hasta vardı. Yaş ortalaması 36.77 ± 8.36 (18-53), ortalama hastalık süresi 10.5 ± 7.64 (2-30) yıl olarak tespit edildi. İlk başvuru anında oral aft sayısı 0.87 ± 0.97 (0-3), genital ülser sayısı 0.3 ± 0.65 (0-3), papülopüstüler lezyon sayısı 3.07 ± 3.29 (0-15) olarak kaydedildi. Hastaların tamamı Behçet hastalığı tanısı ile kolşisin tedavisi alan hastalardı.

Sadece kolşisin kullanan grupta 13 erkek, 17 kadın hasta vardı. Yaş ortalaması 36.9 ± 11.45 (18-59), ortalama hastalık süresi 10.23 ± 6.74 (0-30) yıl olarak tespit edildi. İlk başvuru anında oral aft sayısı 0.77 ± 0.90 (0-2), genital ülser sayısı 0.3 ± 0.75 (0-3), papülopüstüler lezyon sayısı 3.40 ± 4.21 (0-16) olarak kaydedildi. Hastaların iki tanesinin tedavisi ilk defa düzenlendi. Diğer hastalar Behçet hastalığı tanısı ile kolşisin tedavisi alan hastalardı.

Bu değerlerle gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve deri bulguları açısından fark yoktu (Tablo 1).

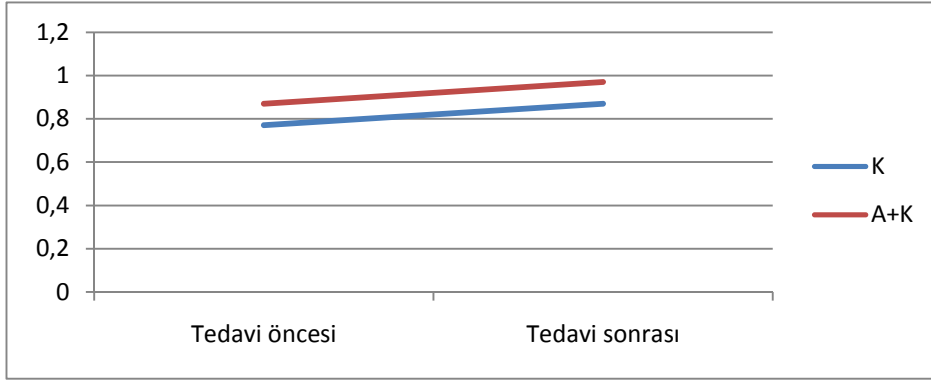
Tablo 1. Tedavi öncesi gruplar arası karşılaştırma

	Kolşisin+azitromisin	Kolşisin	P
Cinsiyet	E:14 K:16	E:13 K:17	0.95
Yaş* (yıl)	36.77±8.36 (18-53)	36.9±11.45 (18-59)	0.95
Hastalık süresi* (yıl)	10.5±7.64 (2-30)	10.23±6.74 (0-30)	0.87
Aft* (adet)	0.87±0.97 (0-3)	0.77±0.90 (0-2)	0.72
Ülser* (adet)	0.3±0.65 (0-3)	0.3±0.75 (0-3)	0.71
PPL* (adet)	3.07±3.29 (0-15)	3.40±4.21 (0-16)	0.81

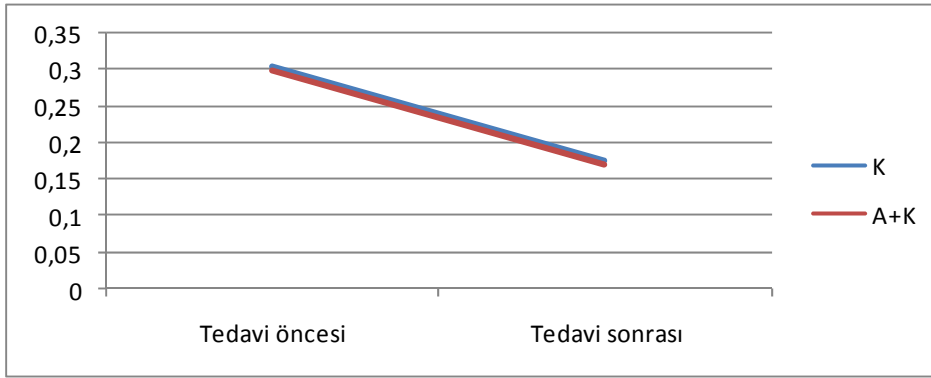
PPL: Papülopüstüler lezyon *Ortalama±standart sapma(minimum-maksimum)

Hastaların 12 hafta sonraki muayenelerinde Kolşisin + Azitromisin kullanan grupta oral aft sayısı $0.97 \pm 1.03(0-3)$ (Grafik 1), genital ülser sayısı $0.17 \pm 0.46(0-2)$ (Grafik 2), papülopüstüler lezyon sayısı $2.07 \pm 2.36(0-10)$ (Grafik 3) olarak tespit edildi. Bu sonuçlarla bu grupta oral aft ve genital ülser sayısında anlamlı değişiklik olmazken papülopüstüler lezyon sayısında anlamlı derecede azalma tespit edildi($p=0.03$).

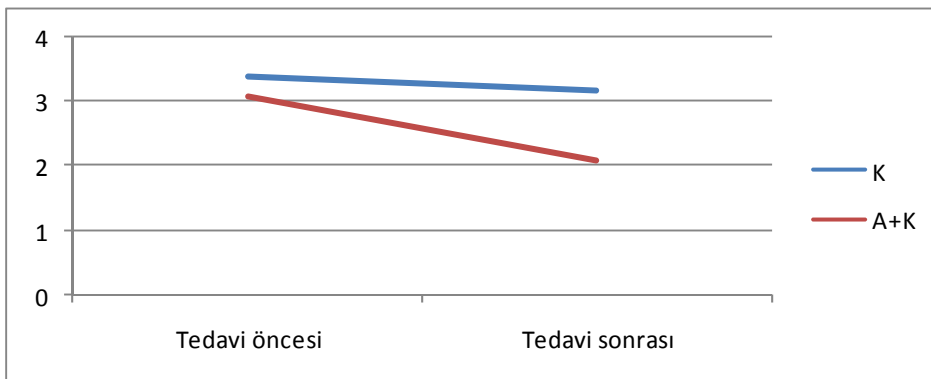
Grafik 1. Oral aft sayılarının her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi



Grafik 2. Genital ülser sayılarının her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi



Grafik 3. Papülopüstüler lezyonların sayılarının her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi



On iki hafta sonunda sadece kolşisin kullanan grupta oral aft sayısı $0.87 \pm 0.97(0-3)$, genital ülser sayısı $0.17 \pm 0.59(0-3)$, papülopüstüler lezyon sayısı $3.17 \pm 3.92(0-14)$ olarak tespit edildi. Bu grupta oral aft, genital ülser ve papülopüstüler lezyon sayılarının hiç birinde anlamlı değişiklik tespit edilmedi (Tablo 2).

Tablo 2. Deri bulgularının toplam sayılarının her iki grupta tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Aft* (adet)	Azitromisin+ kolşisin	0.87 ± 0.97 (0-3)	0.97 ± 1.03 (0-3)	0.49
	Kolşisin	0.77 ± 0.90 (0-2)	0.87 ± 0.97 (0-3)	0.46
Ülser* (adet)	Azitromisin+ kolşisin	0.30 ± 0.65 (0-3)	0.17 ± 0.46 (0-2)	0.15
	Kolşisin	0.30 ± 0.75 (0-3)	0.17 ± 0.59 (0-3)	0.15
PPL* (adet)	Azitromisin+ kolşisin	3.07 ± 3.29 (0-15)	2.07 ± 2.36 (0-10)	0.03
	Kolşisin	3.40 ± 4.22 (0-16)	3.17 ± 3.92 (0-14)	0.44

PPL: Papülopüstüler lezyon

*Ortalama±standart sapma(minimum-maksimum)

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Behçet hastalarında ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan santral sinir sistemi, göz, eklem ve vasküler tutulumların tedavilerine yönelik çok sayıda kontrollü ve randomize çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmada mortaliteye neden olmayan fakat yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen deri bulgularını azitromisin tedavisi ile değerlendirdik.

Behçet hastalarının tamamına yakınında tekrarlayan oral aftlar, %80'inde genital ülserler ve bunların yanı sıra papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve yüzeysel tromboflebit görülür(111).

Çalışmamızda azitromisin, Behçet hastalarında oral aft ve genital ülser sayısını etkilemezken papülopüstüler lezyon sayısında önemli derecede azalma sağladı.

Papülopüstüler lezyonlar, hastaların %80'inde görülür(20). Bu lezyonlar eritemli zeminde steril kutanöz folikülit veya akne benzeri lezyonlardır. Papül şeklinde başlayıp 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler. Kendiliğinden ortaya çıkan bu lezyonlar daha sıklıkla yüz, sırt ve göğüste görülür(54). Bizim çalışmamızda hastaların papülopüstüler lezyonlarının %45'i gövdede, %30'u baş bölgesinde, %19'u alt ekstremitede ve %6'sı üst ekstremitede tespit edildi. Foliküler yerleşimli papülopüstüler lezyonlar hastalık için spesifik değildir(112). Foliküler yerleşim göstermeyen ve özellikle gövde ve ekstremiteye lokalize olan lezyonların hastalık için daha spesifik olduğu bildirilmiştir. Lökositoklastik vaskülitin temel histopatolojik değişiklik olduğu lezyon bölgesindeki vasküler yapılarda belirgin bir immünglobulin birikimi olduğu gösterilmiştir(113). Yapılan bir çalışmada papülopüstüler lezyonlar, aritri olan Behçet hastalarında aritri olmayanlara göre hafif yüksek olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada Behçet hastalığındaki papülopüstüler lezyonların histopatolojisinin normal akne lezyonlarından ayırt edilemeyeceği ileri sürülmüştür. Aritri olan Behçet hastaları, aritri olmayan Behçet hastaları, romatoid artrit hastaları ve sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada aritritli Behçet hastalarında papül ve püstül varlığı diğer gruplara göre anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edildi. Behçet hastalarında papülopüstüler lezyon varlığı ile göz tutulumu arasında ilişki bulunmamıştır(114). Birçok yazar, papülopüstüler lezyonlara nonspesifik olduğu ve klinik olarak akne vulgaristen ayırt edilemediği için güvenmez. 1990 yılında Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu spontan papülopüstüler, foliküler,

psödofoliküler veya akneiform lezyonların hastalık için %70 sensitivite ve %76 spesivitesi olduğunu bildirmiştir(84). Randomize ve kontrollü bir çalışmada akneiform ve folikülit benzeri lezyonları içeren papülopüstüler lezyonlar değerlendirildi. Behçet hastalarında papülopüstüler lezyon %96 olarak bulundu. En sık gövdede sonra ekstremitelerde lezyon görüldü. Kontrol grubunda lezyonlar %89 tespit edildi ve en sık yüz bölgesinde lezyon tespit edildi. Bu sonuçlara göre papülopüstüler lezyonlar Behçet hastalığında çok sensitif(%96) fakat çok az spesifiktir(%11). Tanı, bu kriterin sonucuna bağlı olan hastalarda akne lezyonlarından ayırt etmek çok önemli olabilir. Gövde ve ekstremitelerdeki lezyonların dikkate alınması ve histopatolojik ve immünfloresan çalışmalarla desteklenmesi tanıyı daha spesifik hale getirir. Bu lezyonların tanı kriteri olarak güvenli bir şekilde kabul edilmesi için histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon gibi damar patolojisi olması gerektiğini düşünen yazarlar vardır(115). Histopatolojik olarak Behçet hastalarındaki nonfoliküler papülopüstüler lezyonlar ile aynı hastaların lezyonsuz bölgelerindeki incelemelerde lökositoklastik vaskülit ve IgM depolanması lezyonlu bölgelerde anlamlı derecede fazla bulundu. IgG, C3 ve fibrin birikimi daha yüksek bulundu fakat istatistik olarak anlamlı değildi(113). Yirmi Behçet hastasının yirmi üç papülopüstüler lezyonunun klinik ve histopatolojik incelemesi sonucunda papülopüstüler lezyonların klinik ve histopatolojik olarak Behçet hastalığına spesifik özelliklerinin olmadığı gösterilmiş ve Behçet hastalığı tanısında kullanılan problemleri bir tanı kriteri olduğu bildirilmiştir(116). On yedi Behçet hastası ve altı akne vulgaris hastası üzerinde yapılan çalışmada klinik ve histopatolojik olarak bu iki hastalıktaki papülopüstüler lezyonların ayırt edilemeyeceği bildirilmiştir(117).

Behçet hastalığının patogenezinde infeksiyonların rolü tam olarak açıklanamasa da çeşitli antibiyotikler tedavide kullanılmıştır. Behçet hastalarında dental uygulamalar ve streptokok ekstreleri ile yapılan deri testlerinden sonra klinik alevlenmeler görülür. Çeşitli atipik streptokoklar Behçet hastalarının oral floralarında daha sık tespit edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda streptokok antijenleri ile Behçet hastalığı arasında etyolojik ilişki tespit edilmiştir(118-121). Antibiyotikler inflamatuvar süreci tetikleyebilen streptokok infeksiyonlarını eradike ederek Behçet hastalığının tedavisinde yer alabilirler(95-96). Elli sekiz Behçet hastasının yetmiş püstülünden yapılan kültür sonucunda püstüllerin %58.6'sında *Staphylococcus aureus*, %24.3'ünde *Prevotella*

spp. üredi. Bu çalışma sonucunda Behçet hastalarının püstüllerinin genellikle steril püstüller olmadığı gösterildi(122).

Kolşisin(1-1.5mg/gün) ve kolşisin+benzatin penisilin proflaksisi(3 haftada bir intramüsküler olarak 1.2 milyon ünite) karşılaştırılmış. Benzatin penisilin proflaksisi ile 16 ay sonunda oral aft sıklığı ve iyileşme süresi ayrıca genital ülser sıklığının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür(95). Al-Waiz ve arkadaşlarının çalışmasında 66 hasta 3 gruba ayrılmış bir gruba kolşisin, bir gruba ayda 1 defa 1.2 milyon ünite benzatin penisilin tedavisi, diğer gruba her iki tedavi uygulandı. Hastalar, Klinik Manifestation Index(CMI) ile değerlendirildi. Üç gruptaki hastalarda da CMI da önemli derecede azalma tespit edildi. Gruplar arası karşılaştırmada kombinasyon tedavisi her iki tedavinin ayrı ayrı kullanılmasından üstün bulundu(123). Benzatin penisilin, Behçet hastalarının oral florasında tespit edilen *Streptococcus sanguis* üzerine etki ederek ısı şok protein salınımını ve immün yanıtı etkiler(123). Üç ay süren bir çalışmada günde 100mg oral minosiklin Behçet hastalarında papülopüstüler lezyonların iyileşmesinde etkili bulunmuştur(93). Bir ay boyunca haftada 3 gün, günde 500mg azitromisin Behçet hastalarında papülopüstüler lezyon azalmasında ve oral ülserlerin iyileşme süresinin kısalmasında etkili bulunmuştur(97). Bizim çalışmamızda azitromisin 12 hafta sonunda oral aft ve genital ülser sayısında değişiklik yapmazken papülopüstüler lezyon sayısında önemli derecede azalma sağlamıştır.

Azitromisin kronik oral infeksiyonların tedavisi ve proflaksisinde ve akne tedavisinde etkili bir makrolittir(124). Tükürük ve periodontal dokuda tespit edilen istikrarlı seviyeleri ile hızlı bakteriyel eliminasyon sağlayan makrolitler oral infeksiyonlara karşı kullanılırlar(125). Bu durum Behçet hastalarının oral aftlarının iyileşme sürecini olumlu yönde etkileyebilir(97). Makrolitler antimikrobiyal etkileri yanında antiinflamatuvar özellik de gösterirler. Azitromisinin nötrofil cevabının ve sitokin/kemokin ekspresyonunun baskılanması gibi immünmodülatör etkileri de vardır(126). Makrolitler IL-1, IL-6, TNF alfa ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltırlar(126-128).

Sonuç olarak çalışmamızda azitromisin tedavisi, oral aft ve genital ülser sayılarını etkilemezken papülopüstüler lezyon sayısında önemli derecede azalma sağlamıştır. Azitromisin bu sonucu antiinflamatuvar ve/veya antibakteriyel etkisiyle oluşturmaktadır.

Behçet hastalarının püstüllerinden yapılan kültürlerden çeşitli bakterilerin üretiliyor olması azitromisinin iyileştirici etkilerini antibakteriyel etki ile oluşturabileceğini düşündürmektedir. Fakat azitromisinin IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa gibi Behçet hastalığının patogenezinde de rol alan sitokinleri azaltıyor olması papülopüstüler lezyonlar üzerine olan etkisini antiinflamatuvar olarak gösterebileceğini de düşündürmektedir.

Behçet hastalarında görülen papülopüstüler lezyonlar için azitromisinin etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşünüyoruz.

6.ÖZET

Behçet hastalığı tekrarlayan orogenital ülserasyon, göz tutulumu, deri bulguları ve diğer sistem tutulumları gibi birçok bulgu ile karakterize tekrarlayan kronik bir hastalıktır.

Behçet hastalığının tanısında önemli bir kriter olan papülopüstüler lezyonların patogenezi hakkında çeşitli çalışmalar vardır. Çalışmalar sonucunda bu lezyonlarda lökositoklastik vaskülitin histopatolojik özellikleri ve belirgin immünglobulin birikimi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu lezyonlardan yapılan kültürlerden çeşitli mikroorganizmalar üretilmiştir.

Behçet hastalığının tedavisinde kullanılan konvansiyonel tedavilerin papülopüstüler lezyonlar üzerine etkisi değişkendir. Çeşitli antibiyotiklerin bu lezyonlar üzerine etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır.

Çalışmamızda sadece kolşisin kullanan hastaların sonuçlarıyla kolşisinle birlikte azitromisin kullanan hastaların sonuçlarını karşılaştırdık. On iki hafta sonunda azitromisin kullanan grupta oral aft ve genital ülser çıkış sayısında değişiklik olmazken papülopüstüler lezyon sayısında belirgin azalma tespit ettik.

Azitromisin, Behçet hastalarında papülopüstüler lezyonlar üzerine olan bu etkinliği antibakteriyel etki ve/veya IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF alfa gibi Behçet hastalığının patogenezinde de rol alan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak göstermektedir.

Behçet hastalarında görülen papülopüstüler lezyonlar için azitromisinin etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşünüyoruz

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, deri bulguları, azitromisin.

7.ABSTRACT

EVALUATING THE SKIN MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH BEHÇET'S DISEASE BY AZITHROMYCIN THERAPY

Behçet's disease is a recurrent chronic disease characterized with many findings such as orogenital ulceration, ocular involvement, skin findings and other system involvements.

There are various studies on the pathogenesis of the papulopustular lesions which are known as important criteria in the diagnosis of Behçet's disease. As the result of these studies clear immunoglobulin deposit and histopathologic features of leucocytoclastic vasculitis have been shown. Various microorganisms cultured from these lesions.

The effects of conventional treatments on papulopustular lesions are variable. There are limited number of studies on the effects of various antibiotics on these lesions.

In our study we only compared the results of the patients that used colchicine with those that used colchicine with azithromycin. At the end of twelve weeks there was no change in the number of oral aphtha and genital ulcer in the group that used azithromycin, whereas clear decrease was determined in the number of papulopustular lesions.

Azithromycin shows this effect on papulopustular lesions via antibacterial effect and/or decreasing the production of proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, IL-8 and TNF alpha that play role in the pathogenesis of Behçet's disease.

We think that azithromycin is an effective and reliable treatment choice for the papulopustular lesions in Behçet's disease.

Key words: Behcet disease, skin manifestations, azithromycin.

8.KAYNAKLAR

1. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçaves O et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun* 2009;32(3-4):178-88.
2. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. McGraw-Hill, New York, Chicago, 2008:1620-6.
3. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat C, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B et al. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996;35(9):618-20.
4. Yurdakul S. Behçet hastalığının epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:66-7.
5. James DG. Silk route disease. *Postgrad Med J* 1986;62:151-3.
6. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, Dayıoğlu N, Tüzün Y, Altaç M ve ark. Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet Hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1981;12:509-14.
7. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Ozyazgan Y et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15(5):820-2.
8. Idil A, Gürler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9(5):325-31.
9. Kaneko F, Nakamura K, Sato M, Tojo M, Zheng X, Zhang JZ. Epidemiology of Behçet's disease in Asian countries and Japan. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:25-9.
10. Al-Rawi ZS, Neda AH. Prevalence of Behçet's disease among Iraqis. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:37-41.
11. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet disease in Germany -- current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4(1):49-64.
12. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:125.
13. Davatchi F, Shahram F, Chams H, Nadji A, Jamshidi AR, Chams C et al. The influence of gender on the severity and the outcome of ocular lesions in Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:67-71.
14. Bang D, Oh S, Lee KH, Lee ES, Lee S. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:59-63.
15. Evereklioğlu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50(4):297-350.
16. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:161-71.
17. Karasneh J, Gul A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1836-42.
18. Ohno S, Ohguchi M, Hiroes S. Close association of HLA-B51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455-8.
19. Gul A, Uyar FA, Inanc M, Ocal L, Tugal-Tutkun I, Aral O et al. Lack of association of HLA-B51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(6):668-72.

20. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G. Klinik Romatoloji El Kitabı. 1.baskı 2003:473-99
21. Tüzün Y, Gürer MA, Serdarođlu S. Ođuz O. Aksungur VL, editörler. Dermatoloji. 3.baskı. İstanbul, 2008;913-27.
22. Sensi A, Gavioli R, Spisani S, Balboni A, Melchiorri L, Menicucci A et al. HLA-B51 antigen associated with neutrophil hyper-reactivity. *Dis Markers* 1991;9(6):327-31.
23. Mizuki N, Inoko H, Sugimura K, Nishimura K, Nakamura S, Tanaka H et al. RFLP analysis in the TNF-beta gene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(11):3084-90.
24. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1999;54(3):264-72.
25. Türsen Ü, Gürler A. Behçet Hastalığı ve Genetik. *T Klin J Dermatol* 2000;10:37-43.
26. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Molecular genetics (HLA) of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38(6):333-49.
27. Karasneh J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin-1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(7):860-4.
28. Hamuryudan V, editör. Behçet Hastalığı. *T Klin J Immun Romatol* 2005;1;1-64
29. Mammo L, Al-Dalaan A, Bahabri SS, Saour JN. Association of factor V Leiden with Behcet's disease. *J Rheumatol* 1997;24:2196-8.
30. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35(11):1178-80.
31. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet* 2000;27(2):73-6.
32. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87(9):1175-83.
33. Buldanlioglu S, Turkmen S, Ayabakan HB, Yenice N, Vardar M, Dogan S et al. Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2005;153(3):526-30.
34. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60(11):996-1002.
35. Pişkin G, Gürler A. Behçet hastalığında viral etyoloji. *T Klin Dermatol* 1997;7:60-5
36. Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H. Behcet's disease and streptococcal antigens. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996;100(3):173-80.
37. Isogai E, Isogai H, Yokota K, Hayashi S, Fujii N, Oguma K et al. Platelet aggregation induced by uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behcet's disease. *Arch Oral Biol* 1991;36(6):425-9.
38. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1998;112(2):317-24.
39. Ergun T, Ince U, Eksiođlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(6):904-9.
40. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behcet's disease. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 2003;192(3):149-55.

41. Stanford MR, Kasp E, Whiston R, Hasan A, Todryk S, Shinnick T et al. Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 1994;97(2):226-36.
42. Hu W, Hasan A, Wilson A, Stanford MR, Li-Yang Y, Todryk S et al. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock protein-derived peptide 336-351. *Eur J Immunol* 1998;28(8):2444-55.
43. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:44-8.
44. Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tasci B, van Noort JM et al. Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000;247(12):935-9.
45. Gul A. Behcet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:6-12.
46. Sakane T, Takeno M. Novel approaches to Behçet's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(9):1993-2005.
47. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, Treudler R, Kaklamani E, Hornemann S et al. Adamantiades-Behcet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol Res* 2000;292(6):279-84.
48. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behcet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997;38(6):350-8.
49. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1967-74.
50. Raziuddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, Siraj AK, al-Sedairy S. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol* 1998;25(2):329-33.
51. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003;60(9):1903-22.
52. Lenk N, Aksaray S, Allı N, Çoban Ö. Behçet hastalığında otoimmünite. *T Klin J Dermatol* 1996;6:65-8.
53. Yazici H. Behçet's syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5(3):195-9.
54. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behçet's disease: a review. *J Dent Res* 2005;84(3):209-22.
55. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med*. 2004;4(1):10-20.
56. Kenneth TC, Mehrdad M. Behcet's disease. *Bulletin on rheumatic Diseases* 2004;53(2):1-8.
57. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42(5):346
58. Erkan Alpsoy. Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003;37(2):92-8.
59. Coskun B, Ozturk P, Saral Y. Are erythema nodosum-like lesions and superficial thrombophlebitis prodromal in terms of visceral involvement in Behcet's disease? *Int J Clin Pract* 2005;59(1):69-71.
60. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38(6):380-9.
61. Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 1989;16(5):259-65.
62. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol* 2000;22(5):379-90.

63. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* 1992;72(4):286
64. Bozkurt M, Torin G, Aksakal B, Ataoglu O. Behçet's disease and surgical intervention. *Int J Dermatol* 1992;31(8):571-3.
65. Gilhar A, Winterstein G, Turani H, Landau J, Etzioni A. Skin hyperreactivity response (pathergy) in Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:547-60.
66. Krause I, Molad Y, Mitrani M, Weinberger A. Pathergy reaction in Behçet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(1):71-4.
67. Friedman-Birnbaum R, Bergman R, Aizen E. Sensitivity and specificity of pathergy test result in Israeli patients with Behçet's disease *Cutis* 1990;45:261-4.
68. Gul A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4(1):81-3.
69. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):373-80.
70. Klaeger AJ, Tran VT, Hiroz CA, Morisod L, Herbort CP. Use of ultrasound biomicroscopy, indocyanine green angiography and HLA-B51 testing as adjunct methods in the appraisal of Behçet's uveitis. *Int Ophthalmol* 2004;25(1):57-63.
71. Benamour S. Rheumatic manifestations of Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999;150(7):562-70.
72. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005;24(4):324-30.
73. Ertenli I, Kiraz S, Calguneri M, Celik I, Erman M, Haznedaroglu IC, Kirazli S. Synovial fluid cytokine levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:37-41.
74. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-10.
75. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33(1):48-51.
76. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in behçet disease: a cumulative analysis. *Chest* 2005;127:2243-53.
77. Turkolmez S, Gokcora N, Alkan M, Gorer MA. Evaluation of myocardial perfusion in patients with Behçet's disease. *Ann Nucl Med* 2005;19:201-6.
78. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(1):18-22.
79. Houman MH, Hamzaoui-B, Chir S, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Ben Ahmed M et al. Neurologic manifestations of Behçet's disease: analysis of a series of 27 patients. *Rev Med Interne* 2002;23(7):592-606.
80. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. *Temel İç Hastalıkları*. 2.baskı. Ankara 2003:2773-79.
81. Karıncaoğlu Y, Kandi CB, Seyhan M, Akı T. Malatya ve Elazığ bölgelerindeki Behçet hastalarının klinik ve demografik özellikleri. *T Klin Dermatol* 2005;15:65-70.
82. Erdi H, Gürler A. Jüvenil Behçet hastalarının klinik özellikleri. *Turk J Dermatol* 1994;4:75-80.
83. Konca K, Erken E, Özbek S, Güneşçar R. Behçet hastalığında Anti-Nötrofil Stoplazmik Antikor (ANCA) negatifliği. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1990;2:109-12.
84. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
85. Köse A. Behçet hastalığının gebelikteki seyri. *Türkderm* 2003;37:37-40.

86. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
87. Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(4):532-9.
88. Guggenheimer J, Brightman VJ, Ship II. Effect of chlortetracycline mouthrinses on the healing of recurrent aphthous ulcers: a double-blind controlled trial. *J Oral Ther Pharmacol* 1968;4(5):406-8.
89. Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978;7(6):376-82.
90. Henricsson V, Axéll T. Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin mouth rinse or Zendium dentifrice. *Acta Odontol Scand* 1985;43(1):47-52.
91. Kerr AR, Drexel CA, Spielman AI. The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96(6):685-94.
92. Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192(2):125-8.
93. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997;38(6):444-54.
94. Mumcu G, Ergun T, Elbir Y, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, Atalay T et al. Clinical and immunological effects of azithromycin in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2005;34(1):13-6.
95. Fresko I, Yazici H. Treatment strategies for Behçet's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(18):3211-9.
96. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002;138(4):467-71.
97. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:2686-92.
98. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322(5):281-5.
99. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(6):443-50.
100. Gaston JS. Role of gamma delta T cells in Behçet's disease. *Lancet* 1996;347:1631-2.
101. Zouboulis CC, Orfanos CE. Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998;134(8):1010-6.
102. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32(1):98-105.
103. Yurdakul S, Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Altaç M et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983;42:505-15
104. Yazici H, Ozyazgan Y. Medical management of Behçet's syndrome. *Dev Ophthalmol* 1999;31:118-31.
105. Barnes CG, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheumatology* 1999;38(12):1171-4.
106. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994;33:48-51.

107. Mouas H, Lortholary O, Lacombe P, Cohen P, Bourezak SE, Deloche A et al. Embolization of multiple pulmonary arterial aneurysms in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1996;25(1):58-60.
108. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tuzun H, Fresko I et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med* 2004;117(11):867-70.
109. Scheinfeld NS, Tutrone WD, Torres O. Macrolides in dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21:40-9.
110. Parsad D, Pandhi R, Dogra S. A guide to selection and appropriate use of macrolides in skin infections. *Clin Dermatol* 2003;4(6):389-97.
111. Barnes CG. Treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(3):245-7.
112. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998;37(11):839-42.
113. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memisoglu HR, Basaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17(5):521-4.
114. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici 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(11):1074-6.
115. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007;48(4):573-85.
116. Boyvat A, Heper AO, Koçyiğit P, Ereku S, Gürgey E. Can specific vessel-based papulopustular lesions of Behçet's disease be differentiated from nonspecific follicular-based lesions clinically? *Int J Dermatol* 2006;45(7):814-8.
117. Ergun T, Gürbüz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998;37(3):194-6.
118. Yoshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H. Close association of *Streptococcus sanguis* and Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1991;95:1261-7.
119. Mizushima Y. Skin hypersensitivity of streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's Disease. *J Rheumatol* 1989;16:506-11.
120. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;15:1029-30.
121. Suga Y, Tsuboi R, Kobayashi S, Ogawa H. A case of Behçet's Disease aggravated by gingival infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Br J Dermatol* 1995;133:319-21.
122. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S et al. The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1450-52
123. Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behçet disease: a case comparative study. *Dermatol Online J* 2005;11(3):3.
124. Scheinfeld N, Tutrone W, Torres O, Wienberger JM. Macrolides in dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21:40-49.
125. Malizia T, Tejada MR, Ghelardi E, Senesi S, Gabriele M, Giuca MR et al. Periodontal tissue disposition of azithromycin. *J Periodontol* 1997;68:1206-9.
126. Labro MT. Immunological effects of macrolids. *Curr Opin Infect Dis* 1998;11:681-8.
127. Kutlin A, Roblin PM, Hammerschlang MR. Effect of prolonged treatment with azithromycin, claritromycin or levofloxacin on *Chlamydia pneumoniae* in a continuous infection model. *J Antimicrob Chemother* 2002;46:409-12.

128. Koch CC, Esteban DJ, Chin AC, Olson ME, Read RR, Ceri H et al. Apoptosis, oxidative metabolism and interleukin-8 production in human neutrophils exposed to azithromycin: effects of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(1):19-26.

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve bu tez çalışmasında katkılarından ve desteklerinden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÖZDEMİR'e,

İstatistik konusunda yardımlarından dolayı Prof. Dr. Said BODUR ve Dr. Mehmet UYAR'a,

Kendileriyle çalışmaktan keyif aldığım değerli hocalarım, meslektaşlarım ve çalışma arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında gösterdikleri sabır, anlayış ve fedakarlıklarından dolayı eşim ve oğluma,

Sonsuz teşekkürler ederim.

Dr. İbrahim BAYSAL

\$\$\$\$\$\$\$\$\$\$