

Behçet Hastalığında Kardiyovasküler Tutulum

The Cardiovascular Involvement in Behcet's Disease

Önder AKÇİ¹, Alaettin AVŞAR²

¹Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Afyonkarahisar

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Afyonkarahisar

Geliş Tarihi / Received: 18.02.2013

Kabul Tarihi / Accepted: 01.03.2013

ÖZET

Behçet Hastalığı, nökslerle seyreden, çoklu organ tutulumu gösteren, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle 3. ve 4. dekatlarda görülür ve cinsiyet tercihi bölgesel farklılık gösterir. Hastalık, tekrarlayan ağız ve genital bölge ülserleri, deri bulguları ve üveit ile karakterizedir. Behçet hastalığı önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bazı hastalarda, sadece deri ve mukoza lezyonları gözlenirken, bazılarında ise yaşamı tehdit edici merkezi sinir sistemi (MSS) ve gastrointestinal sistem (GIS) tutulumları, pulmoner arter anevrizması görülebilmektedir. Behçet Hastalığı olgularında, normal bireylere göre kardiyovasküler mortalite riski artmıştır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı; klinik belirtiler; kardiyovasküler hastalıklar.

ABSTRACT

Behcet's Disease is a chronic inflammatory with multiorgan involvements that it developes relapses. It appear more frequently at the 3rd and 4th decades and it show regional differences for sexuality. This disease is characterized with recurrent oral and genital ulcers, skin signs and uveitis. Behcet's Disease is a major cause of morbidity and mortality. In some patients exist only skin and mucosa lesions and some are serious diseased with threatening involvements of central nervous system and gastrointestinal system and pulmonary artery. The risk of cardiovascular mortality is increased in Behcet's Disease according to normal individuals.

Keywords: Behçet's disease; clinical manifestations; cardiovascular disease.

GİRİŞ

Behçet Hastalığı (BH), ilk defa 1937 yılında Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlandığı için, BH veya Behçet Sendromu olarak isimlendirilmiştir (1).

BH, nökslerle seyreden, çoklu organ tutulumu gösteren, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık, tekrarlayan ağız ve genital bölge ülserleri, deri bulguları ve üveit ile karakterizedir. Hastalığın klinik bulguları, şiddeti ve prognozu, hastadan hastaya değişir. Bazı hastalarda sadece deri ve mukoza lezyonları gözlenirken, bazılarında ise yaşamı tehdit eden merkezi sinir sistemi (MSS), gastrointestinal sistem (GIS) tutulumları ve pulmoner arter anevrizması görülebilmektedir (2, 3).

EPİDEMİYOLOJİ

İpek Yolu üzerindeki ülkelerde (Türkiye, İran, Kore, Japonya vb.) hastalığın görülme sıklığı yüksek olup, bu ülkeler içinde en sık Türkiye'de gözlenmektedir. Ülkemizde yapılan saha çalışmalarında, ergen ve erişkin yaş gruplarında, hastalık sıklığı 80–370/100.000 olarak saptanmıştır (2, 4). Japonya, Kore, İran, Irak ve Suudi Arabistan'da hastalık sıklığı 13-20/100.000 arasında değişmektedir (5). Bölgesel dağılım, sadece sıklığı etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda hastalığın şiddetini ve organ tutulumlarını da belirlemektedir. Ülkemiz hasta gruplarında GIS tutulumu % 5 iken, bu oran Japonya'da % 50 olarak bildirilmiştir (6). BH patogenezinde önemli rolü olduğu düşünülen insan lökosit antijeni (HLA)-B51 geninin sıklığı, İpek Yolu üzerinde yaşayan bireylerde dünyanın diğer bölgelerine göre daha sıktır (4).

Yazışma Adresi / Correspondence: Yrd. Doç. Dr. Önder AKÇİ
Afyonkocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD,
Afyonkarahisar dronderakci@hotmail.com

Hastalık, genellikle 3. ve 4. dekatlarda görülür, ergenlik öncesinde ve 40 yaşından sonra başlaması nadirdir. Hastalığı ergenlik döneminde (16 yaş öncesi) başlayan olguların aile bireylerinde hastalığın daha sık görüldüğü, buna karşın komplikasyonların daha az

olduğu saptanmıştır. Erkek ve kadınlarda görülme oranları, bölgesel farklılıklar gösterir. Hastalık Ortadoğu ülkelerinde daha çok erkeklerde gözlenirken, Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ise daha çok kadınlarda gözlenmektedir (2, 7).

ETİYOPATOGENEZ

Nükslerle seyreden ve kesin bir tedavisi olmayan BH'nın etiopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Enfeksiyöz, immünolojik ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (7).

BH'nın temel histopatolojik bulgusu, büyük, orta ve küçük damarların vaskülitidir. Lezyonlarda lenfosit, monosit ve yoğun nötrofil infiltrasyonu dikkat çeker. Hastalığın henüz tam olarak açıklanamayan bir ajanın tetiklemesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. BH'nın otoimmün bir hastalıktan çok, otoenflamatuvar bir hastalık olduğuna dair son yıllarda ortaya konulan çok sayıda veri bulunmaktadır. Klasik otoimmün hastalıklarda görülen hipergamaglobülinemi ve kadın cinsiyet baskınlığı, BH'de görülmez. BH'de, hücresele aktivitede artış; antikor yapımından ziyade, T hücrelerine antijen sunumu ve T hücre aktivasyonu ile ilişkili görülmüştür. BH'de hastaların aftöz ülserlerinde ve Paterji testinde, aktif

enflamatuvar bölgelerde yoğun T hücre infiltrasyonu tespit edilmiştir (8, 9).

Bunlara rağmen, günümüzde, BH'nın patogenezinde üzerinde en çok durulan görüş, genetik yakınlık zemininde, çevresel antijenlere ve otoantijenlere karşı, doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinde cevap artışıdır (9).

Hastalığın tanısında kullanılmamakla beraber, BH'de anti-endotelial hücre, anti-lenfosit ve antikardiyolipin antikorlarının varlığı bildirilmiştir (10, 11). BH'nın bazı etnik gruplarda daha sık görülmesi ve aile içi görülme sıklığının artmış olması, hastalığın oluşumunda genetik mekanizmaların rol alabileceğini düşündürmektedir. Üzerinde en çok durulan genetik belirteç, HLA sınıf I alt-grubu olan HLA-B51'dir. HLA-B51, BH ile ilişkisi en kuvvetli gen olarak bulunmuştur (4).

TANI KRİTERLERİ

Hastalığın tanısında, özel bir test ya da laboratuvar yöntemi yoktur. Hastaların semptom ve bulguları önemlidir. BH'nın tanısında, 1990 yılında belirlenmiş olan Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerinden (International Study Group Criteria-ISGC) yararlanılmaktadır (12) (Tablo I).

Tablo I: Behçet hastalığında tanı kriterleri.

BH Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri	
MAJOR KRİTERLER	
Tekrarlayan ağız ülserleri	1 yıl içerisinde en az 3 kez olan minör veya majör aftöz veya herpetiform ağız ülserler
MINÖR KRİTERLER	
Tekrarlayan genital ülserler	Aftöz ülserasyonlar veya skarlar
Deri lezyonları	Eritema nodozum, psödoaskülit veya papülopüstüler lezyonlar; kortikosteroid tedavisi olmayanlarda ergenlik sonrası dönemde akneiform lezyonlar
Pozitif Paterji Testi	Testin uygulandığı yerde, 24-48 saat sonra 2 mm veya daha büyük papül gelişimi
Göz tutulumu	Anterior üveit, posterior üveit, vitröz hücre varlığı veya retinal vaskülit

Behçet Hastalığında Kardiyovasküler Tutulum
The Cardiovascular Involvement in Behçet's Disease

Tekrarlayan ağız ülserleri ile birlikte minör kriterlerden 2 tanesinin bulunması, % 91 duyarlık ve % 96 özgüllük ile BH tanısını koydurmaktadır. İrritable Barsak Sendromu (İBS), Reiter Sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve herpetik enfeksiyonların belirti ve bulguları BH'nin belirti ve bulgularına benzediği için, öncelikle bu hastalıklar dışlanmalıdır. BH'de göz tutulumunu saptamak için ayrıntılı bir göz muayenesi yapılmalıdır. Eklem ağrıları, GİS veya sinir sistemi belirti ve bulguları olan hastalar uygun radyolojik ve nörolojik tetkikler ile değerlendirilmelidir. Derideki püstüller lezyonlar ile eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlardan alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirilmesi klinik tanıyı destekler (13).

BH'nin belirti ve bulgularının altında yatan patolojinin, vaskülit ve endotel fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir (14). Paterji testi, lokal deri hasarı sonrası papül oluşumu ile kendini gösteren ve BH'nin tanı kriterleri arasında yer alan bir testtir. BH'ye özgü bir bulgu olan Paterji reaksiyonu, derinin minör bir hasarlanmaya verdiği ve özgül olmayan aşırı tepki cevabı olup, BH'nin karakteristik bir bulgusudur ve genellikle tanı koymada yol göstericidir. Paterji testinin klasik uygulama biçimi, steril şartlar altında, 20 gauge'lik bir iğnenin ön-kol derisine, 45 derecelik bir açı ile pikür yapılarak uygulanması olup, en az 2 ayrı noktaya yapılmalıdır. Uygulama alanında, 48 saat sonra ortaya çıkan papül veya püstül pozitif cevap olarak, endürasyon olmadan görülen eritema ise negatif cevap olarak kabul edilir. Kalın iğne kullanılması ile testin pozitif çıkma olasılığı artmaktadır. İşlem sayısı artırılarak (3-6 adet) yanlış negatiflik oranı azaltılabilir (15).

KLİNİK BELİRTİ ve BULGULAR

Ağızda Aftlar

Tekrarlayan ağız aftları, BH'nin olmazsa olmaz ve genellikle de ilk bulgusudurlar. Yıllarca da tek bulgu olarak kalabilirler. Görülme sıklıkları, % 97-100 olarak bildirilmiştir. Yaklaşık 10-20 yıl içinde sıklıklarında kendiliğinden azalma gözlenebilir. BH'nin ağız ülserleri ile klasik aftöz ülserler arasında görüntü ve yerleşim yerleri olarak fark yoktur, ancak BH'nin ağız ülserleri daha çok sayıda ve daha ağrılıdır. Tekrarlama eğilimleri de daha fazladır. En sık dil, dudaklar, gingiva ve yanak mukozasında yerleşirler, dudakların dış kısımları tutulmaz (13).

Ürogenital lezyonlar

Genital ülserler vakaların yaklaşık % 60-65'inde izlenir. Asemptomatik bir papül veya püstül şeklinde başlayıp, kısa süre içinde ağrılı bir ülsere dönüşen lezyonlardır. Erkeklerde tipik olarak skrotum, daha az sıklıkla glans peniste yerleşirler, kadınlarda ise sıklıkla labialar, vajina ve servikte yer alırlar. Morfolojik olarak ağız ülserlerine benzemelerine rağmen, onlardan farklı olarak iz bırakarak ve daha uzun sürede iyileşirler, daha az nüks ederler. Genellikle daha derin ve geniş erozyonlardır (2).

Deri lezyonları

BH'de deri lezyonlarının görülme sıklığı değişik serilerde %38-%99 arasında bildirilmiştir. Papülopüstüller (% 28- 96) ve akneiform lezyonlar daha sık olmakla birlikte, veziküller, psödofolikülit, eritema nodozum benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum, yüzeysel tromboflebit ve eritema multiforme görülebilir. Deri lezyonları, sıklıkla vaskülit ve trombozla karakterizedirler. Ağrılı olan bu lezyonlar, genellikle ülserleşmeden, pigmentasyon bırakarak birkaç haftada iyileşirler. Alt ekstremiteleri sık olarak tutarlar. Deri ülserleri ise hastaların yaklaşık % 3'ünde görülür ve ağızdaki ülserlere benzerler. Genellikle skarla iyileşen bu ülserler boyunda, memede, aksillada, inguinal bölgede, bacaklarda ve ayak parmakları arasında görülürler (16).

Akneiform lezyonlar; papüller, püstüller ve veziküllerden oluşurlar, genellikle papül halinde başlayıp 24-48 saat içerisinde püstüle dönüşürler. Morfolojik olarak ergenlik aknesi ile aynı olan bu lezyonlar, onlara göre daha yaygındırlar. Yüz, sırt ve kalçaların yanı sıra, kol ve bacakları da tutarlar (17).

Göz lezyonları

BH'de göz tutulumu, genellikle iki taraflı olup, 2-3 yıl sonra ortaya çıkmakta ve hastaların % 10-20'sinde ilk bulgu olarak gözlenebilmektedir. Göz tutulumu oranları, farklı popülasyonlara göre değişiklik göstermekle beraber, % 23-45 arasında değişmektedir. Göz tutulumu, sıklıkla panüveit olarak ortaya çıkar ve erkeklerde daha siktir (18). Ülkemizden bir çalışmada, BH olgularında, panüveit erkeklerde daha sık ve ağır seyirli olarak saptanmıştır (19). Göz tutulumu olanların yaşla % 25'i, tedaviye rağmen görme duyusunu kaybederler. Tipik göz tutulumu, kronik, tekrarlayan, iki taraflı, nongranülomatöz üveit ile karakterizedir. Ön segment, arka segment veya her ikisi birden

(panüveit) tutulmuş olabilir. Modern immünoşüpresif ve agresif tedaviye rağmen, henüz prognozda iyileşmeler sağlanamamıştır (18).

Merkezi ve periferik sinir sistemi tutulumları

BH'de nörolojik tutulum, hastaların % 5-10'unda ve genellikle hastalığın ilk 5 yılı içinde gözlenir. Erkeklerde daha sık ve prognoz daha kötüdür. MSS, periferik sinir sisteminden daha sık etkilenir. Vasküler trombozlar ve fokal parankimal lezyonlar en sık rastlanan tutulumlar olup, yaklaşık %80 sıklıkla parankimal beyin hastalığına (Nöro Behçet) yol açarlar. Nöro Behçet, özellikle beyin sapını ve bazal gangliyonları etkiler ve prognozu kötüleştirir. Arterit, iskemik serebrovasküler olaylara, anevrizmal dilatasyonlara ve subaraknoid kanamalara neden olabilir. Tanıda, semptomların yanı sıra beyin-omurilik sıvısı incelemeleri ve manyetik rezonans görüntülemeleri faydalıdır (20, 21).

Gastrointestinal sistem tutulumu

BH'de GİS tutulumu ülkemizde % 0-5 civarındadır. İshal, karın ağrısı, kabızlık, karında şişkinlik, rektal kanama, bulantı ve kusma ana semptomlardır. Ateş, kilo kaybı, anemi bu belirtilere eşlik edebilir. BH'ye bağlı ülserler en çok çekum, terminal ileum ve çıkan kolonda yerleşirler. Daha nadir olarak özofagus ve mide tutulabilir (22)

Kardiyovasküler tutulum

BH'de vasküler tutulum oranı serilere göre % 1- 38 arasında değişmektedir (23). Hastalıkta, her boyuttaki ven ve arterleri etkileyebilen vaskülitik lezyonlar söz konusudur. Venöz tutulum, arteriyel tutulumla göre daha siktir. Arteriyel tutulumun tipik formu, gerçek ya da yalancı anevrizmalar şeklindedir. Nötrofilik veya monositik vasküler enflamasyon, büyük, orta ve küçük damarları tutabilir. Perivasküler hücresel infiltrasyon ve immün aracılı vaskülitten kaynaklanan endotelial disfonksiyon, BH'de tromboza eğilimi artırır. Endovasküler ve perivasküler enflamasyon, stenoz, trombüs ve anevrizma ile sonuçlanabilir. Vasküler tutulum sıklığı, 2319 vakalık bir seride % 14,3 olarak bulunmuş ve erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. En sık görülen vasküler komplikasyon, ekstremitelerin yüzeysel ven trombozu iken; bunu derin ven trombozu takip eder (24). Süperiyör ve inferiyör vena kava tıkanmaları, Budd-Chiari Sendromu (vena hepatica trombozu) ve dural sinüs trombozları, diğer vasküler komplikasyonlardır (25). Venöz tutulumdan daha az görülen arteriyel tutulumda, karotis, pulmoner, aorta, iliak, femoral ve popliteal arterler daha sıklıkla etkilenirler. Azda

olsa renal arterler de tutulabilmektedir. Koroner arterlerin tutulumuna bağlı akut koroner sendrom oldukça nadir bir komplikasyondur. BH, aort kapagını ve aort kökünü de tutabilmekte, aort genişlemesi ve buna bağlı olarak aort yetersizliği görülebilmektedir. Wei-Guo Ma ve ark. nın çalışmalarında BH'de Benthal operasyonu (aort kapak replasmanı + asendan aort replasmanı) normal popülasyona göre daha sık yapılmakta ve yıllar içerisinde bu olgularda aort kapak ayrılmaları (dehisens) daha sık görülmektedir. Buna bağlı olarak, ikinci hatta üçüncü kez aort kapak replasmanlarına ihtiyaç duyulmaktadır (26- 29). BH'de pulmoner arter tutulumu, yüksek mortalite ve morbidite ile seyredir. Pulmoner arterlerin büyük proksimal dallarının tutulmasına bağlı anevrizmalar daha sık görülürler ve ilk olarak "hemoptizi" ile belirti verirler. Pulmoner arter anevrizmalarına bağlı hemoptizi, pulmoner emboliden ayırtedilmelidir. Pulmoner emboli düşünülerek uygulanacak olan antikoagülan ve fibrinolitik tedaviler, anevrizmalı hastalarda ölümlü sonuçlanabilir (30). Pulmoner arter tutulumuna bağlı olarak BH'de pulmoner hipertansiyon, da daha sık görülmektedir (31).

BH'de kalp tutulumu; endokardit, miyokardit, perikardit, intrakardiyak trombüs, endomiyokardiyal fibrozis, koroner arterit, miyokart enfarktüsü ve kapak hastalıkları şeklinde olabilir (32- 37). İnteratriyal septum anevrizması, mitral kapak prolapsusu, mitral yetersizliği, sinüs valsava dilatasyonları seyrek de olsa izlenen lezyonlardır (38). Geri ve ark. yaptıkları saha çalışmasında; 807 BH olgusu tespit etmişler ve bu hastalardaki kalp patolojilerini araştırmışlardır. Çalışmada, 30 yaş civarındaki hastalarda, % 6 oranında ve normal popülasyona göre anlamlı derecede yüksek kalp patolojisi bulunmuştur. Kalp tutulumu olan hastaların % 86'sı erkek cinsiyettir. Kalp tutulumlarının % 38'i perikardit, % 26'sı endokardit, % 19'u kalp içi trombüs, % 17'si miyokart enfarktüsü, % 7'si endomiyokardiyal fibrozis ve % 2'si miyokardiyal anevrizmadır. Kalp tutulumu olmayan ve hastaların büyük kısmını oluşturan grupta ise, % 59 oranında yüzeysel ve derin venlerde lezyonlar tespit edilmiştir. Sonuç olarak Geri ve ark. 807 hastanın % 11'inde kardiyak veya vasküler tutulum saptamışlardır ki, bu oran yaklaşık her 10 BH olgusunun 1'inde kardiyovasküler tutulum olduğunu göstermektedir (39). BH li olgularda sol ventrikül sistolik ve diyastolik işlevleri bozulmalar tespit edilmiştir. Transtorasik ekokardiyografide, doku Doppler yöntemi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri olan

Behçet Hastalığında Kardiyovasküler Tutulum
The Cardiovascular Involvement in Behçet's Disease

mitral E/A dalga velosite oranı, Em/Am diyastolik velositeleri, izovolümetrik relaksasyon ve kontraksiyon zamanları, ve E/Em oranlarında bozulmalar saptanmıştır. Yine sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu gösteren strain ve strain rate değerleri de normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (40).

Kardiyovasküler sistemde oluşan morfolojik tutulumun yanı sıra, BH'de ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm sıklığı, normal popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur. BH'de ani kardiyak ölüm nedeni ve mekanizması hala belirsizliğini korumaktadır (37, 41). BH'li olgularda QT dispersiyonu artabilmekte, kalp hızı değişkenliği (HRV: heart rate variability) bozulabilmektedir (42, 43). Pulmoner emboli, disekan aort anevrizma rüptürü, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, kardiyomyopatiler ve sol ventrikül hipertrofisi gibi durumlar da ani ölüm nedenleri arasında yer alabilmektedir (44, 45)

PROGNOZ

BH, kronik, enflamatuvar bir hastalık olup nöksler ve remisyonlarla seyreder. Gençlerde ve erkeklerde daha ciddi bir gidiş gösterir. Yaş ilerledikçe remisyonlar uzar, nökslerin şiddeti azalır. BH'nin morbiditesini etkileyen faktörler arasında en sık, ırk, coğrafi ve genetik özellikler üzerinde durulmuştur (46).

BH'de mukokütanöz tutulumun prognozu genel olarak iyidir. Hastalığın ilk yıllarında başlayan göz tutulumu en önemli morbidite sebebi iken, vasküler tutulum mortalitede önemli yer tutar. Nörolojik tutulum, hastaların büyük bir kısmında ilerleyici ve bazen de ölümcüldür. BH'de yıllık mortalite oranı % 2- 4'dür. Vasküler anevrizma rüptürleri, intestinal ülser perforasyonları ve MSS tutulumu, mortalitenin en sık nedenlerini oluştururlar. BH'nin nadir bir komplikasyonu ise sistemik amiloidozdur (47, 48).

TEDAVİ

BH'nin etiopatogenezi tam olarak bilinemediği için, özgün bir tedavisi de bulunmamaktadır. Tedavide amaç, semptomların düzeltilmesi ve enflamasyonu baskılayarak hastalığın kalıcı organ hasarına yol açmasının önlenmesidir. Tedavi, yaşa, cinsiyete, klinik bulguların şiddetine ve bunların hayatı etkileme düzeylerine göre değişmektedir (49).

Kolşisin

Hastalığın tedavisinde en sık kullanılan ilaç kolşisindir. Özellikle mukokütanöz belirtileri olan hastalarda tercih edilir. Kolşisin'in etki mekanizması, mikrotübül

oluşumunu bozarak nötrofil göçünü baskılamasıdır. Kolşisin'in, özellikle kadın hastalarda, genitoürinal lezyonları ve eritema nodozumu gerilediği gösterilmiştir. Kolşisin'in başlıca yan etkileri, oligoazospermi, amenore, dismenore, bitkinlik, saç kaybı ve gastrointestinal (bulantı, kusma, ishal vb.) şikayetlerdir (49).

Steroidler

Topikal kortikosteroidler, ağız ve genital bölge ülserlerinde etkili bulunmuşlardır. Özellikle enflamasyonun yoğun olduğu ilk 5 günde kullanıldıklarında, enflamasyonu baskırlar. Geç dönemde kullanıldıklarında, tersine yaranın iyileşme süresini uzatabilirler. Üveit ataklarında, midriyatik ajanlarla birlikte, topikal kortikosteroidli göz damlaları ve pomatlar tercih edilebilirler.

Oftalmik, nörolojik, vasküler, gastrointestinal ve mukokütanöz tutulum olanlarda yaygın olarak sistemik kortikosteroidler kullanılır. Göz tutulumu olan BH olgularında erken dönemde topikal ve sistemik steroidler veya perioküler steroid enjeksiyonları, eklem tutulduğunda ise eklem içi steroid enjeksiyonu uygulanabilir (49).

Azatioprin

Humoral ve hücrel immüniteyi baskılar. Özellikle retinal vaskülitte, prednizolon ile birlikte, 1-2 mg/kg dozunda kullanılmaktadır. Akut arterit ve anevrizma tedavisinde, steroidle kombine edildiğinde, başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Mukokütanöz bulgulu hastalarda kolşisinle yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, erken dönemde bir üstünlük sağlamazken, uzun dönemde ülserlerin sayısı ve sıklığı ile genitoürinal bölge ve göze ilişkin akut atakların şiddet ve sıklığını anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (40, 50).

Siklosporin A

Özellikle üveit tedavisinde kullanılan siklosporin A, seçici olarak T lenfositleri inhibe eder. Günlük siklosporin A dozu, 2-5 mg/kg dir. Göz ataklarının sayısı ve şiddetini azaltır. Mukokütanöz bulgular ve eklem tutulumu üzerinde de etkileri mevcuttur.

İnfliksımab ve etanersept, son yıllarda giderek artan sıklıkla BH tedavisinde kullanılan TNF (tümör nekroz faktör) alfa blokerleridir. Yılda iki veya daha fazla posteriyör üveit, kronik maküler ödem, aktif nörolojik tutulum gösteren hastalarla, intestinal enflamasyon, eklem, deri ve mukoza belirtileri olan hastalar, bu ilaçlar için adaydırlar (49).

SONUÇ

BH, çoklu organ tutulumu gösteren ve bu nedenle pek çok sistemde belirti ve bulgulara yol açabilen bir hastalıktır. Bazı organ tutulumları önemli mortalite nedeni olurken, bazı organ tutulumları ise önemli morbidite nedenidirler. Kardiyovasküler tutulum, pulmoner arter anevrizma rüptürü ile önemli bir mortalite, göz tutulumu ise görme kaybı ile ciddi bir morbidite nedenidir (51, 52). BH'de normal popülasyona göre artmış olan yıllık mortalite, kardiyovasküler tutulumla bağlı olabilir ancak, bu hastalardaki artmış kardiyovasküler mortalitenin nedeni net olarak bilinmemektedir. Kardiyovasküler mortalitenin bir kısmı ani kardiyak ölüm şeklinde gerçekleşir (52). Gerçekten BH'de ani kardiyak ölüme yol açabilecek malign ventriküler aritmiler sık gözlenmektedir (53). BH'li olgularda QT dispersiyon artışı ve HRV'de azalma görülebilir (42, 43). Bu durumların ventriküler aritmilere yol açabilmeleri mümkündür. Ani ölümün ventriküler aritmilerden başka nedenleri de vardır: Pulmoner emboli, disekan aort anevrizma rüptürü, koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, kardiyomyopati ve sol ventrikül hipertrofisi gibi.

BH'nın patogenezi ve tedavisi konusunda pek çok şey öğrenilmiş olsa da, hastalık hala önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu nedenle BH'li olgular kardiyovasküler tutulum açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Behçet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. 1937. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(4):2-5.
2. Saadoun D, Wechsler B. Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:20.
3. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in The Middle East. *Clin Dermatol* 1999;17(2):209-22.
4. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLAB51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999;54(3):213-20.
5. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades- Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150(6):488-98.

6. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55(3):208-10.
7. Poon W, Verity DH, Larkin GL, Graham EM, Stanford MR. Behçet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol* 2003;87(7):876-8.
8. Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Oligoclonal T cell expansions in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1999;117(1):166-70.
9. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001;60(11):996-1002.
10. Direskeneli, Keser G, D'Cruz D, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1995;14(1):55-61.
11. Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoglu H. Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease: A reassessment. *Rheumatology* 2001;40(2):192-5.
12. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335(8697):1078-80.
13. Gündüz O. Histopathological evaluation of Behçet's disease and identification of new skin lesions. *Patholog Res Int* 2012;2012:209316.
14. Wechsler B, Piette J C. Behçet's disease. *BMJ* 1992;304(6836):1199-200.
15. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, et al. The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 2004;63(11):1450-2.
16. Alpsyoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007;48(4):573-85.
17. Özbalkan Z, Apras Bilgen S. Behçet hastalığı derleme. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006;37(1):14-20.
18. Kitaichi N, Miyazaki A, Stanford MR. Ocular features of Behçet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007;91(12):1579-82.

Behçet Hastalığında Kardiyovasküler Tutulum
The Cardiovascular Involvement in Behçet's Disease

19. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138(3):373-80.
20. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçı B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122(11):2171-82.
21. Pearce JM. Neurological symptoms of Adamantiades-Behçet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(8):956-7.
22. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55(3):208-10.
23. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27(4):197-217.
24. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabal I M. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45(8):919-21.
25. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92(5):858-62.
26. Ma WG, Zheng J, Zhu JM, Liu YM, Li M, Sun LZ. Aortic regurgitation caused by Behçet's disease: surgical experience during an 11-year period. *J Card Surg* 2012;27(1):3944.
27. Lee CW, Lee J, Lee WK, et al. Aortic valve involvement in Behçet's disease. A clinical study of 9 patients. *Korean J Intern Med* 2002;17(1):51-6.
28. Jeong DS, Kim KH, Kim JS, et al. Long-term experience of surgical treatment for aortic regurgitation attributable to Behçet's disease. *Ann Thorac Surg* 2009;87(6):1775-82.
29. Suzuki A, Amano J, Tanaka H, et al. Surgical consideration of aortitis involving the aortic root. *Circulation* 1989;80(3 Pt 1):1222-32.
30. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in behçet disease: a cumulative analysis. *Chest* 2005;127(6):2243-53.
31. Seyahi E, Baskurt M, Melikoglu M, et al. The estimated pulmonary artery pressure can be elevated in Behçet's syndrome. *Respir Med* 2011;105(11):1739-47.
32. Gurgun C, Ercan E, Ceyhan C, et al. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Jpn Heart J* 2002;43(4):389-98.
33. Huycke EC, Robinowitz M, Cohen IS, et al. Granulomatous endocarditis with systemic embolism in Behçet's disease. *Ann Intern Med* 1985;102(6):791-3.
34. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol* 1995;22(11):2103-13.
35. Huong DL, Wechsler B, Papo T, et al. Endomyocardial fibrosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1997;56(3):205-8.
36. Vanhaleweyk G, el-Ramahi KM, Hazmi M, et al. Right atrial, right ventricular and left ventricular thrombi in (incomplete) Behçet's disease. *Eur Heart J* 1990;11(10):957-9.
37. Rolland JM, Bical O, Laradi A, et al. False aneurysm of the left ventricle and coronary aneurysms in Behçet disease. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993;86(9):1383-5.
38. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C, et al. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Jpn Heart J* 2002;43(4):389-98.
39. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, et al. Spectrum of cardiac lesions in behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(1):25-34.
40. Koc F, Koc S, Yuksek J, et al. Is diastolic dysfunction associated with atrial electrocardiographic parameters in Behçet's disease? *Acta Cardiol* 2011;66(5):607-12.
41. Serdaroglu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998;245(4):197-205.
42. Aksoyek S, Aytemir K, Ozer N, Ozcebe O, Oto A. Assessment of autonomic nervous system function in patients with Behçet's disease by spectral analysis of heart rate variability. *J Auton Nerv Syst* 1999;77(2-3):190-4.

43. Aytemir K, Ozer N, Aksoyok S, Ozcebe O, Kabakcı G, Oto A. Increased QT dispersion in the absence of QT prolongation in patients with Behçet's disease and ventricular arrhythmias. *Int J Cardiol* 1998;67(2):171-5.
44. Morshedi-Meibodi A, Larson MG, Levy D, O'Donnell CJ, Vasan RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90(8):848-52.
45. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):291-311.
46. Arca E, Gür AR. Behçet hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003;23(3):261-8.
47. Akpolat I, Akpolat T, Danaci M, Barış YS, Kaya N, Kandemir B. Behçet's disease and amyloidosis. Review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1997;26(6):477-9.
48. Tuzun H, Seyahi E, Arslan C, Hamuryudan V, Besirli K, Yazici H. Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease. *J Vasc Surg* 2012;55(1):157-63.
49. Alpsoy E. Behçet hastalığında tedavi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007;1(1):1-7.
50. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG. A controlled trial of azothioprine in Behçet's syndrome. *THA New England Journal of Medicine* 1990;322(5):281-5.
51. Kleiner RC. Frosted branch angiitis: clinical syndrome or clinical sign? *Retina* 1997;17(5):370-1.
52. Cantasdemir M, Kantarci F, Mihmanli I, et al. Emergency endovascular management of pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease: report of two cases and review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25(6):533-7.
53. Schiff S, Moffatt R, Mandel WJ, Rubin SA. Acute myocardial infarction and recurrent ventricular arrhythmias in Behçet's syndrome. *Am Heart J* 1982;103(3):438-40.