

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALIĞININ KARDİYAK VE VASKÜLER
TUTULUMUNDA KLİNİK ÖZELLİKLERİN, LABORATUVAR
SONUÇLARININ, TEDAVİ YANITLARININ VE
MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nurçin ÖĞRETEN YADİGAROĞLU

Trabzon-2020

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALIĞININ KARDİYAK VE VASKÜLER
TUTULUMUNDA KLİNİK ÖZELLİKLERİN, LABORATUVAR
SONUÇLARININ, TEDAVİ YANITLARININ VE
MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nurçin ÖĞRETEN YADİGAROĞLU

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Refik Ali SARI

Trabzon-2020

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimimde emeği olan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma; tez çalışmam süresince katkısını ve desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. REFİK ALİ SARI'ya,

Eğitimim süresince çok şey öğrendiğim, desteklerini her an hissettiğim tüm uzman ve kıdemlilerime,

Birlikte yorucu ve zorlu çalışma saatleri geçirip çok şey paylaştığımız; tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan, intörn ve hemşire arkadaşlarıma,

Şefkati, sevgisi, insanlığı ve hayat tecrübeleriyle en büyük şansım olan anne ve babama; varlıkları bana hep güven ve mutluluk veren ablalarıma,

Tıp fakültesine başladığım ilk günlerde hayatıma giren, mesleğimi ve hayatı beraber öğrendiğim; tanıdığımı, sevgisine ve varlığına her zaman şükrettiğim canım eşime,

Doğuşuyla tamamlandığımı hissettiğim canım kızım Güneş'ime; henüz kucağıma almadığım sevgisi her gün kalbimde büyüyen oğluma,

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

BEHÇET HASTALIĞININ KARDİYAK VE VASKÜLER TUTULUMUNDA KLİNİK ÖZELLİKLERİN, LABORATUVAR SONUÇLARININ, TEDAVİ YANITLARININ VE MORTALİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda Behçet hastalığı tanısı ile takip edilmekte olan hastaların klinik özelliklerinin incelenerek kardiyovasküler tutulum sıklığının, lokalizasyonunun, tutuluma etkili faktörlerin, verilmiş olan tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve Behçet hastalığındaki kardiyovasküler tutulumun hastalığın genel mortalitesine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde 2009-2019 yılları arasında takip edilmekte olan Behçet hastalarının bilgileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya International Study Group (ISG) kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış 18 yaş ve üzerinde olup kendilerinden tam kan sayımı ve biyokimya tetkiki gönderilmiş olan bilgilerine ulaşılabilen hastaların dahil edilmesi planlandı. Kardiyovasküler sistem (KVS) tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında laboratuvar parametreleri kıyaslandı. KVS tutulumu olan Behçet hastalarının klinik özellikleri detaylı olarak incelendi. KVS tutulumlu hastalar takip sürecinde gelişen vasküler ataklar, anatomik tutulum bölgeleri, aktif atak anında laboratuvar parametreleri ve verilen tedaviler açısından değerlendirildi. Ayrıca KVS tutulumunun hastalık mortalitesine olan etkisi incelendi.

Bulgular: Behçet hastalığı tanısı ile takipli 271 hastanın verileri analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen 271 hasta içerisinde kardiyovasküler sistem (KVS) tutulumu olan hasta sayısı 61 (%22,5) olarak tespit edildi. KVS tutulumlu hastalarda erkek hasta sayısının anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). KVS tutulumu olan Behçet hastalarında lökosit, nötrofil, nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP düzeylerinin KVS tutulum olmayan Behçet hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$).

İlk vasküler atak sonrası immünsupresif (IS) tedavi 47 hastaya (%77), antikoagülan (AC) tedavi 36 (%59) hastaya, IS+AC tedavi 25 (%40,9) hastaya başlandığı görüldü. Vasküler relaps gelişiminin yalnızca AC tedavi alan hastalarda yalnızca IS tedavi alanlara göre anlamlı derecede daha yüksek oranda olduğu tespit edildi ($p=0,009$). Yalnızca IS ve IS+AC kombine tedavi alan hastalar vasküler relaps gelişimi açısından kıyaslandığında benzer etkilere sahip olduğu görüldü ($p=0,61$).

KVS tutulumlu hastalarda mortalite oranının olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,002$). KVS tutulumlu hastaların mortalite gelişme oranlarına baktığımızda; arteriyel tutulumu olan hastalardaki mortalite oranının, tutulum olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p=0,011$).

Sonuç: KVS tutulumu, Behçet hastalığı tanısı alan hastalarda morbidite ve mortalite açısından son derece önemli olup; aktif hastalık mevcut olan hastalarda tutulumu ön görmek açısından NLR, ESR, CRP düzeyleri fikir verici olabilir. KVS tutulum içerisinde arteriyel tutulumun mortalite oranı venöz tutuluma göre yüksek olup; arteriyel tutulumlu hastaların yakın takibi büyük önem kazanmaktadır. Ayrıca KVS tutulumlu hastalarda IS tedaviye AC tedavi eklemenin yeni atak gelişimini önlemede istatistiksel olarak anlamlı bir faydası görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, vasküler tutulum, mortalite, tedavi

SUMMARY

CLINICAL FEATURES, LABORATORY RESULTS, TREATMENT RESPONSES AND MORTALITY EVALUATION IN CARDIAC AND VASCULAR INVOLVEMENT OF BEHÇET'S DISEASE

Objective: In our study, it was aimed to evaluate the clinical features of patients who are being followed up with the diagnosis of Behçet's disease, to evaluate the frequency of cardiovascular involvement, localization, factors affecting the involvement, treatment responses, and to investigate the effect of cardiovascular involvement in Behçet's disease on the overall mortality of the disease.

Materials and Methods: The information of Behçet patients who were being followed up at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine Farabi Hospital between 2009-2019 was analyzed retrospectively. It was planned to include patients aged 18 and over who were diagnosed with Behçet's disease according to the International Study Group (ISG) criteria, and who could have access to complete blood count and biochemistry tests. Laboratory parameters were compared between the groups with and without cardiovascular system (CVS) involvement. The clinical features of Behçet patients with CVS involvement were examined in detail. Patients with CVS involvement were evaluated in terms of vascular attacks, anatomical involvement sites, laboratory parameters and treatments during the active attack period. In addition, the effect of CVS involvement on disease mortality was examined.

Results: The data of 271 patients who were followed up with the diagnosis of Behçet's disease were analyzed. Among 271 patients included in the study, the number of patients with CVD involvement was 61 (22.5%). The number of male patients was significantly higher in those with CVS involvement ($p < 0.001$). In Behçet patients with CVS involvement; leukocyte, neutrophil, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP levels were

found to be significantly higher compared to Behçet patients without KVS involvement ($p < 0.001$).

After the first vascular attack, it was observed that immunosuppressive (IS) treatment was initiated in 47 patients (77%), anticoagulant (AC) treatment in 36 (59%) patients and IS + AC treatment in 25 (40.9%) patients. It was found that the development of vascular relapse was significantly higher in patients who received AC treatment only compared to those who received IS treatment only ($p = 0.009$). Patients who only received IS treatment and received IS + AC combined treatment had similar effects when compared to the development of vascular relapse ($p = 0.61$).

It was found that the mortality rate was significantly higher in patients with CVS involvement than those without ($p = 0.002$). When we look at the mortality development rates of patients with CVS involvement; The mortality rate in patients with arterial involvement was found to be significantly higher than those without involvement ($p = 0.011$).

Conclusion: CVS involvement is extremely important in terms of morbidity and mortality in Behçet patients; NLR, ESR, CRP levels may be suggestive in order to predict the involvement in patients with active disease. In CVS involvement, the mortality rate of arterial involvement is higher than that of venous involvement; close monitoring of patients with arterial involvement is of great importance. In addition, in patients with KVS involvement; there was no statistically significant benefit of adding AC therapy to IS treatment in preventing the development of new attacks.

Key words: Behçet's disease, vascular involvement, mortality, treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	3
ÖZET.....	i
SUMMARY.....	iii
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Demografik özellikler	3
2.4. Etiyoloji ve Patogenez.....	4
2.5. Klinik.....	7
2.5.1. Mukokutanöz Bulgular.....	8
2.5.2. Göz Tutulumu	9
2.5.3. Nörolojik Tutulum	10
2.5.4. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	11
2.5.5. Renal Tutulum.....	11
2.5.6. Gastrointestinal Tutulum	12
2.5.7. Kardiyak Tutulum.....	12
2.5.8. Vasküler Tutulum.....	12
2.5.9. Çocuklarda Behçet Hastalığı	14
2.5.10. Gebelerde Behçet Hastalığı	14
2.6. Tanı	14
2.7. Laboratuvar.....	17
2.8. Histopatoloji	17
2.9. Tedavi.....	18
2.9.1. Mukokutanöz Bulguların Tedavisi	19
2.9.2. Göz Tutulumu Tedavisi	21
2.9.3. Nörolojik Tutulum Tedavisi.....	21
2.9.4. Kas-İskelet Sistemi Tutulum Tedavisi.....	22

2.9.5.	Renal Tutulum Tedavisi	22
2.9.6.	Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi	22
2.9.7.	Kardiyovasküler Tutulum Tedavisi.....	23
3.	GEREÇ ve YÖNTEMLER.....	26
3.1.	İstatistiksel Analiz	28
3.2.	Etik Kurul Onayı	28
4.	BULGULAR.....	29
5.	TARTIŞMA	43
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	50
7.	KAYNAKLAR.....	51



KISALTMALAR

BH: Behçet Hastalığı

KVS: Kardiyo Vasküler Sistem

ISG: International Study Group

HSV: Herpes Simpleks Virüsü

HLA: Human Lökosit Antijeni

ERAP1: Endoplazmik Retikulum ile İlişkili Aminopeptidaz 1

ICAM1: İnterselüler Adhezyon Molekülü 1

VGEF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

IL: İnterlökin

FMF: Ailesel Akdeniz Ateşi

MBL: Mannoz Bağlayıcı Lektin

TLR: Toll-Like Reseptör

NO: Nitrik Oksit

DVT: Derin Ven Trombozu

GİS: Gastro İntestinal Sistem

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

CRP: C-Reaktif Protein

NLR: Nötrofil Lenfosit Oranı

PLR: Platelet Lenfosit Oranı

EULAR: European League Against Rheumatism

IFN: Interferon

MTHFR: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Takip Sırasında Gelişen Vasküler Ataklarda Verilen Tedaviler	39
Şekil 2. Vasküler Tutulumlu Hastalarda Relapssız Sağ Kalım Eğrisi.....	40
Şekil 3. Vasküler Tutulum Tiplerine Göre Relapssız Sağ Kalım Eğrisi	41
Şekil 4. Vasküler Tutulum Tiplerine Göre Kümülatif Sağ Kalma Eğrisi	41



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Behçet hastalığı tanı kriterleri (4).....	15
Tablo 2: Revize Edilmiş ICBD Kriterleri.....	16
Tablo 3. Behçet Hastalarının Ek Hastalık, Alışkanlık ve Çeşitli Laboratuvar Verilerinin Cinsiyet ile olan ilişkisi	30
Tablo 4. Behçet Hastalarının Son Poliklinik Vizitinde Kullanmakta Olduğu İlaçlar	31
Tablo 5. Hastaların Klinik Özelliklerinin KVS Tutulum Durumuna Göre Karşılaştırılması. 32	
Tablo 6. Hastaların KVS Tutulumuna Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması33	
Tablo 7. Kardiyovasküler Sistem Tutulumlarının Anatomik Lokasyonları	35



1. GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral aft, genital ülser, göz tutulumu, cilt lezyonları, artrit, gastrointestinal, nörolojik ve vasküler tutulum gibi çeşitli sistemik bulgular ile karakterizedir (1).

Behçet hastalığı, Doğu Asya'dan Akdeniz'e uzanan İpek Yolu boyunca daha yaygın ve genellikle daha şiddetli seyirlidir (2). Türkiye prevalansın yüksek olduğu ülkeler arasında yer almaktadır. Son verilere göre hastalığın yaygın olduğu bölgelerde kadınlarda ve erkeklerde görülme sıklığı benzerdir. Tipik olarak 20 ila 40 yaş arasındaki genç yetişkinleri etkiler, ancak nadiren çocuklarda da görülmektedir (3).

Behçet hastalığında patognomonik laboratuvar testleri yoktur. Tanı klinik bulgulara dayanarak konulur. Hastalığın tanısı 1990 yılında yayınlanan Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group-ISG) tanı ölçütleri kullanılarak konulur (4). Bu kriterler Behçet hastalığında uzmanlar arasında en yaygın kullanılan ve kabul gören kriterler olmaya devam etmektedir.

Behçet hastalığının tanı aşamasında spesifik bir laboratuvar tetkiki olmamakla birlikte yapılan bir çok çalışmada enflamasyonun göstergesi olan çeşitli parametrelerin (c-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı... gibi) tanıya yardımcı olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (5–8).

Hastalık genellikle erkeklerde daha şiddetli seyreder. En yüksek morbidite ve mortalite oranları göz tutulumu, nörolojik tutulum ve vasküler tutulumu olan hastalarda görülür (9).

Kardiyovasküler sistem (KVS) tutulumu, Behçet hastalığında en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Behçet hastalığı arteriyel ve venöz her büyüklükteki (küçük, orta ve büyük) kan damarlarını tutma özelliği ile dikkat çekmektedir (10,11). Bunun yanında çeşitli kardiyak tutulum şekilleri ile de klinik bulgular görülebilir (12–14).

Behçet hastalığının klinik heterojenitesi göz önüne alındığında, tedavi yaklaşımı oldukça değişkendir ve tedavi baskın tutulumu göre yönlendirilir. Behçet hastalığındaki venöz hastalığın, tromboza yol açan endotel inflamasyonundan kaynaklandığına inanılmaktadır (15,16). Bu nedenle birincil tedavi yaklaşımı antikoagülasyondan ziyade, sistemik inflamasyonun kontrolüdür.

Kardiyovasküler tutulum tedavisinde genel yaklaşım yüksek doz glukokortikoidlere immünosüpresif ajan eklenmesini içerir. Genellikle azotiyopürin ve siklofosfamid tercih edilir. Bazı küçük çalışmalar, infliksimab ve adalimumab gibi TNF-alfa inhibitör tedavisiyle de iyileşme olduğunu bildirmektedir (15,17–20).

Morbidite ve mortalitesinin yüksek olmasından dolayı Behçet hastalığının KVS tutulumu ve bu tutulumun tedavisi literatürde geniş bir yelpazede incelenmiştir ve halen incelenmeye devam edilmektedir.

Bu bağlamda çalışmamızda Behçet hastalığı tanısı ile takip edilmekte olan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin incelenerek kardiyovasküler tutulumun detaylı olarak incelemesi ve verilmiş olan tedavi modalitelerine klinik yanıtın tespiti; hastaların morbidite ve mortalite oranları açısından değerlendirilmesi ve elde ettiğimiz sonuçların literatür verileri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral aft, genital ülser, göz tutulumu, cilt lezyonları, artrit, gastrointestinal, nörolojik ve vasküler tutulum gibi çeşitli sistemik bulgular ile karakterizedir (1). Hastalık ilk defa 1937 yılında Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (21). BH arteriyel ya da venöz, değişik boyutlarda bütün vasküler yapıları tutabilen bir vaskülitik sendromdur. BH'nin klinik semptom ve bulgularının birçoğundan bu durum sorumlu tutulmaktadır.

2.2. Epidemiyoloji

Behçet hastalığının görülme sıklığı coğrafik dağılıma göre farklılıklar arz etmektedir. Tarihi İpek yolu boyunca seyreden ülkelerde nispeten daha sık görülmekte iken bu sıklık batılı ülkelerde azalır. BH'nin Türkiye prevalansı 20-420 vaka/100.000 iken bu oran Çin, Japonya, Kore, İran ve Suudi Arabistan için 13,5-20 vaka/100.000'dir (22,23). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa prevalansı da 0.12-7.5 vaka/100.000 arasında değişmektedir (24). Doğudan batıya olan göç durumunun bu verilerin dinamik olarak değişmesine neden olacağı öngörülmektedir.

2.3. Demografik özellikler

Behçet hastalığı çoğunlukla 20-40 yaş arasındaki genç erişkinlerde görülmektedir. Ancak nadiren çocukları da etkilemektedir. Hatta semptomlarının ilk başlangıcının bebeklik dönemine kadar indiği ve 70'li yaşların sonlarına kadar çıktığı bildirilmiştir (25).

BH erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Türkiye'de erkek/kadın oranı 3,4/1 iken bu oranın en yüksek olduğu ülke 11/1 oranı ile Lübnan'dır (6). Ancak yapılan son çalışmalar bu oranların kadınlar lehine değişmeye başladığını göstermektedir (3,26).

2.4. Etiyoloji ve Patogenez

Behçet Hastalığının tam olarak belirlenmiş bir nedeni yoktur. Anormal immün yanıtı tetikleyebilecek bir enfeksiyöz ajana ya da çevresel etkenlere maruz kalmak hastalığın olası sebepleri arasında düşünülmüştür. Bunların yanında genetik faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir.

Mycobacterium Tuberculosis'e karşı oluşturulmuş olan 65 kD boyutundaki HSP adı verilen peptit yapıdaki bir antikorun ratlarda üveit semptomları yaptığı gösterilmiştir (27,28). Streptokok antijenlerine karşı olan cilt testlerinin, insanlarda hipersensitivite reaksiyonlarını tetiklediği ve BH alevlenmesine neden olabileceği bildirilmiştir (29). Bunun yanında, Behçet hastalarının serumlarında Streptococcus sanguis'un bazı serotiplerine karşı oluşmuş anti-streptokokal antikorlar saptanmıştır (30). Streptokok antijenlerinin Behçet sendromlu hastaların T lenfositlerinden IL-6 ve interferon gama sekresyonunu arttırdığı ve IL-6, IL-8 ve TNF-alfa salgılayan gamma delta T hücrelerini up-regüle ettiği gösterilmiştir (31). Behçet hastalarının lenfosit çekirdeklerinde Herpes Simpleks Virüsü (HSV) Tip 1 virüsüne rastlanmış olması, hastalığın etiyolojisinde bu virüsün olabileceğini düşündürmüş olsa da sonrasında yapılan çalışmalar bunu destekler nitelikte olmamıştır (32).

BH'nin oluşmasında ve alevlenmesi sürecinde organofosfatlar ve ağır metaller gibi bir takım çevresel etmenler de suçlanmıştır (33).

Hastalık poligenik olarak genetik yatkınlık göstermektedir. Behçet hastalığı gelişimi için, insan lökosit antijen (HLA)'lerinden özellikle HLA-B51 aktivitesinin varlığı risk faktörüdür. Yapılan bir çalışma HLA-B5 ve HLA-B51 taşıyıcılığının, taşıyıcı olmayan kişilere göre BH gelişme ihtimalini yaklaşık olarak 6 kat arttırdığını ortaya koymuştur (34). Birçok HLA allelinin farklı ülkelerde farklı hastalık aktivitesine sahip olduğunu bildirir çalışmalar yapılmış olsa da Gül ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada BH için HLA katkısının %20'den az olduğu bildirilmiştir (35). Ancak yine de HLA-B51 aktivitesinin hastalığın kötü klinik seyri ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (36,37).

BH çoğunlukla sporadik vakalar şeklinde olsa da birinci derece aile bireylerinin hastalığa yakalanmış olması BH gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir. HLA-B51 aktivitesinin varlığı ailesel olarak görülen BH'da sporadik vakalara göre daha yüksektir (38).

Yakın dönemlerde Endoplazmik Retikulum ile ilişkili Aminopeptidaz 1 (ERAP1)'in başını çektiği ve hastalık aktivitesinden sorumlu tutulan gen bölgeleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur (39,40). Bu çalışmalar BH'nin doğal bağışıklık sisteminin bozulması ile meydana gelen bir otoinflamatuvar hastalık grubundan olabileceğini destekler niteliktedir.

İnterselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM1), endotelial nitrik oksit sentaz, TNF, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), süperoksit dismutaz, sitokrom p450, interlekin (IL) 10 ve IL-23 genlerindeki polimorfizm ile Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) genindeki kayıp (missense) mutasyonlar; Behçet hastalığına yatkınlık için HLA dışı genlerin de etkili olduğunu kanıtlar niteliktedir (41–48).

Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır ve etkisini mikroorganizmalar üzerindeki karbonhidrat yapılarına bağlanıp kompleman sistemini aktive etmek suretiyle gösterir. MBL gen mutasyonları ya da düşük serum MBL düzeyleri tıpkı romatoid artrit ve Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) hastalığında olduğu gibi BH'de de hastalığın ciddiyeti ile korelasyon göstermektedir (49). Yine doğal bağışıklık sisteminin bir diğer üyesi olan ve lenfositlerin üzerinde bulunarak patojenik mikroorganizmalara karşı etki gösteren Toll-Like Reseptör (TLR) aktivitesinin BH'nin aktif döneminde arttığı gösterilmiştir (49).

Behçet hastalığında birtakım T hücre alt tiplerinin aktivasyonu gösterilmiştir. Yardımcı T hücrelerinin (Th) baskın yanıtı özellikle Th1 ve Th2 için hastalık aktivitesi ile orantılı bulunmuştur (50). Th1 ve Th17'nin hastalığın aktif fazında, Th2'nin ise hastalığın klinik ciddiyetinde rol oynadığı düşünülmektedir. IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-alfa ve interferon gama üreten Th1 lenfositlerin, BH'de artış gösterdiğini destekleyen birçok çalışma yapılmıştır (51–55). Bunlardan IL-12, IL-8 ve TNF-alfa'nın hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Behçet hastalığının aktif döneminde CD4+ Th2 hücrelerinden salınan ve Th2 aktivitesini gösteren CD30

seviyeleri yüksek bulunmuştur (56). Yine benzer şekilde Th17 tarafından salınan IL-26 seviyelerinin bronko alveolar lavaj sıvısı (BAL)'nda ve beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda arttığı tespit edilmiştir (57).

Aktif T lenfositler tarafından interferon gama ile monositler ve makrofajlarca neopterin salgılanır. Hücrel bağışıklığın bir göstergesi olarak görülen neopterin, aktif BH'de serum ve idrarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (58).

Sadece hücrel immün sistem değil aynı zamanda humoral immün sistem de BH'de aktive olmaktadır. Dolaşımdaki B lenfosit miktarının artışı bunu destekler niteliktedir. Bu durum poliklonal bir artış ile değil antijen sunumu ile karakterizedir. Behçet hastalığında, oral mukozal antijenlere, endotelial hücrelere, retinal S-antijenlere karşı hedefe yönelik birçok otoantikor sentezlenmektedir. Alfa-enolaz, alfa-tropomiyozin ve kinektin otoantikorları bunlardan bazılarıdır (59,60).

BH' de endotelial disfonksiyon karakteristik bir bulgudur. Bu durum vasküler inflamasyonun yanında tromboz gelişimi için de risk teşkil etmektedir (61,62). Bu bağlamda Nitrik Oksit (NO) seviyeleri Behçet hastalığında serumdan, sinovial sıvıdan, aköz hümeden ve eritrositlerden bakılmış ve anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (49). Endotelial NO sentaz genindeki polimorfizm bazı popülasyonlarda BH'ye yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir (41,45).

Behçet hastalığında hiperhomosisteinemi hastalık aktivitesi ve tromboz gelişimi için bir gösterge olarak kullanılabilmeyle birlikte; kazanılmış ve geri döndürülebilir bir risk faktörü olarak da görülmektedir. BH'de, hastalarda B12 vitamini ve folik asit seviyelerindeki düşüş hiperhomosisteinemiye katkıda bulunabilmektedir (63–65). Bunun yanında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) Behçet hastalarında yüksektir ve NO konsantrasyonu ile birlikte hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (66).

Behçet hastalarının birçoğunda trombin oluşumu artar ve fibrinoliz azalır. Bu durum da hastalarda hiperkoagülabiteye yatkınlık oluşturmaktadır. Yine azalmış aktive protein C ve trombomodülin seviyeleri bu duruma katkı sağlamaktadır (67). Behçet hastalarında trombosit aktivitelerinde de artışlar tespit edilmiştir. Doku plazminojen aktivatör seviyelerinin derin ven trombozu (DVT) geçiren Behçet

hastalarında, sağlıklı gruba kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir (68,69). Yine de Behçet hastalığındaki tromboz durumunun asıl sebebi hiperkoagülabilité değil inflamasyona bağlı gelişen vasküler hasar ve endotelial disfonksiyon olarak görülmektedir (12,67).

Polimorfonükleer (PMN) lökositler ve bu lökositlerin motiliteleri Behçet hastalığında artış gösterir. Dolaşımdaki IL-8 ve TNF-alfa sitokinleri PMN lökositleri ve endotelial yüzeyi daha da aktif hale geçirir (70). Polimorfonükleer elastaz, plazma miyeloperoksidaz gibi nötrofil aktivitesinin göstergeleri BH'nin aktivasyonunun belirteçleri olarak düşünülmüştür (71).

2.5. Klinik

Behçet hastalığında ortak klinik prezentasyon çoğunlukla ağırlı mukakütanöz ülserasyonlar şeklindedir. Oral aft, genital ülser, eritema nodozum ya da papülöpüstüler erupsiyonlar şeklinde görülen deri lezyonları hastalığın başlangıç şeklini oluştursa da zaman içerisinde bu semptom ve bulgular giderek azalır (72). Bunların yanında göz tutulumları, eklem tutulumları, gastrointestinal sistem (GİS) tutulumları, vasküler tutulumlar, merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumları ve vaskülitik lezyonlar da görülebilmektedir. BH'de aynı anda birden fazla tutulum hastaların %15'inde görülebilmekte iken bu birliktelik en fazla oral aft ve genital ülser kombinasyonuna aittir (73). Oral aft ve genital ülserler hemen hemen bütün Behçet hastalarında görülürken; göz tutulumu hastaların neredeyse 3'te 2'sinde, vasküler tutulum 3'te 1'inde ve MSS tutulumu %10-20'sinde görülmektedir. Renal ve periferik sinir sistemi tutulumu diğer vaskülitlere nazaran daha nadirdir.

Hastalık için klinikte cinsiyet farkı önemli bir yer tutmaktadır. Semptomların klinik seyri erkeklerde daha ağırdır (9). Göz tutulumunun, papülöpüstüler lezyonların, paterji testi pozitliğinin, DVT'nin ve kardiyak tutulumun erkeklerde; genital ülserlerin, eklem tutulumunun ve eritema nodosumun ise kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (74).

Pulmoner arter tutulumunun olması, büyük damar tutulumlarının olması, nörolojik tutulumların olması ve barsak perforasyonu Behçet hastalığının önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında gösterilmektedir (72).

2.5.1. Mukokutanöz Bulgular

Oral aft

Oral aft hemen hemen bütün Behçet hastalarında görülmekle birlikte pek çoğu için de hastalığın başlangıç semptomudur. Aftlar bazen oral alımı kısıtlayacak kadar ağrılı olabilmektedir. Sınırları belirgin, sarı, nekrotik bir tabana yayılmış etrafı eritemli, birkaç milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen boyutlara ulaşabilen ve çoğunlukla diş eti, yanak mukozası, dudak, dil gibi keratinize olmayan epitelyal doku ile örtülü alanları tercih eden lezyonlardır. Yumuşak damak, sert damak, tonsillofarengeal bölgede de görülebilmektedir. Boyutu 10 mm'den küçük olan ülsere lezyonlar minör, büyük olanlar majör aftlar olarak adlandırılırlar. Çoğunlukla minör aft şeklinde görülür (75,76). Lezyonların çoğu iki hafta içerisinde spontan iyileşir ancak bazı hastalarda bu lezyonlar süreklilik arz eder (77). Majör aftlar skar bırakarak iyileşebilir. Nüks bazen birkaç haftadan birkaç aya kadar olan zaman periyodu içerisinde görülebilir. Behçet hastalarındaki oral aft etyopatogenezi net değildir (78). BH'nin karakteristik lezyonu olsa da oral aftlar, herpes virüs enfeksiyonları, pemfigus, oral kanserler, aftöz stomatit, eritema multiforme, Sjögren Sendromu, Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), ülseratif kolit, crohn hastalığı, AIDS gibi hastalıklarda da görülebilmektedir (79).

Genital Ülser

Genital ülserler Behçet hastalığının en spesifik lezyonu olmakla birlikte hastaların dörtte üçünden fazlasında görülmektedir. Görünümleri aftöz ülserlere benzer ancak daha büyük boyutta, daha ağrılı ve daha düzensiz sınırlıdır. İyileşirken çoğunlukla skar bırakır ancak rekürrens olasılığı aftöz ülserlerden daha düşüktür (73). Erkeklerde en sık skrotumda görülürken, bunu penis gövdesi, glans penis ve eksternal

üretal meatus izler. Kadınlarda ise vulvar labiumlarda, vajen ve nadiren de servikste lezyonlar görülmektedir. Kadınlardaki derin yerleşimli vajinal lezyonların fistülize olarak mesane perforasyonuna sebep olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (80,81). Behçet hastalığına bağlı genital ülserasyonlar en çok sifiliz, genital herpes gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklardaki lezyonlar ile ayırıcı tanıya girer.

Kütanöz lezyonlar

Bütün Behçet hastaları içerisinde oral aft ve genital ülser haricindeki deri lezyonları üçte iki oranında görülür. En sık görülen deri lezyonu papülopüstüler lezyonlardır. Papülopüstüler lezyonlar, paterji testi pozitifliği ve eklem tutulumu sıklıkla birlikte görülmektedir (72). Bunun yanında deri tutulumları; akneiform lezyonlar, psödofollikülit, eritema nodosum, yüzeysel tromboflebit, piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar ve palpabl purpura şeklinde de görülebilir (49).

Papülopüstüler erüpsiyonlardaki papüller genellikle iki gün içerisinde püstül haline gelir. Akne vulgaris benzeri görünüme sahip olurlar ve genellikle sterilidirler. Lezyonların histopatolojik olarak incelenmesinde lökositoklastik vaskülit ve nötrofilik vasküler infiltrasyonlar görülür (73).

Paterji, lokal intradermal hasara karşı oluşan eritematöz papüller ya da püstüler bir yanıt olarak değerlendirilir. Paterji testi patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Ön kol derisine 20 gauge steril bir iğne ile giriş yaptıktan sonraki 24-48 saat içerisinde girişin yapıldığı bölgede eritemli papül ya da püstül gelişirse paterji testi pozitif kabul edilir. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa’da pozitif paterji testi %10-20 olarak görülürken BH için endemik sayılan yerlerde bu oran daha da yükselmektedir (82). Türkiye’deki paterji testi pozitifliği %56,1’tir (83).

2.5.2. Göz Tutulumu

Tutulum şekli çoğunlukla bilateral epizodik panüveit ve retinal vaskülit şeklindedir (20). Behçet hastalığında göz tutulum sıklığı %35-69 arasında değişmekle birlikte, tedavi yetersiz olan ya da tedaviye cevap vermeyen olgularda görme kaybına

dahi sebebiyet verebilmesi açısından ciddi bir durumdur (84). Olguların neredeyse dörtte biri tedaviye rağmen görme kaybı yaşamaktadır. Bu bağlamda BH'de göz tutulumu hastalar için morbiditenin en önemli nedenlerindendir. Behçet hastalığı tanısı almış erkek hastalar göz tutulumu açısından kadınlara göre daha riskli grubu oluştururlar ve göz tutulumu açısından klinik seyir erkeklerde daha kötüdür (85). Göz tutulumu hastalık başlangıcından birkaç yıl sonra ortaya çıksa da %10-20 hastada başlangıç semptomu olarak da gelişebilir (79). İzole anterior üveit daha çok HLA-B27 ilişkili hastalıklarda görülmekte olup BH'de %10 oranında görülmektedir (86). Üveit erken dönemde konjonktivit ile ilerleyen dönemde de hipopiyon ile birliktelik gösterebilir. Üveitli hastaların beşte birinde hipopiyonlu üveit görülmektedir. Hastaların semptomları çoğunlukla gözde ağrı, kızarıklık, göz önünde cisimler uçuşması, fotofobi, göz yaşarması ve bulanık görme şeklindedir. Keratit, episklerit, sklerit, iridosiklit, vitrit, vitröz hemorajisi, retinal ven oklüzyonu, retinal neovaskülarizasyon, maküler ödem, konjonktival ülserasyon ve optik nörit hastalığın üveit ve retinal vaskülit harici göz tutulum şekilleridir. Tekrarlayan bu tutulum şekilleri ve uygulanan tedavi modaliteleri sonucunda anterior ve posterior sineşi, katarakt, retinal atrofi, optik atrofi, sekonder glokom, retinal ven oklüzyonu, retinal skarlar gibi ek komplikasyonlar gelişebilmektedir (87).

2.5.3. Nörolojik Tutulum

Behçet hastalığındaki nörolojik tutulum olguların yaklaşık %10'unda görülür (81). Hastalık başlangıcından birkaç yıl sonra görülür, erkeklerde daha sıktır ve uzun dönem için yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir (88). Tutulum daha çok merkezi sinir sisteminde olsa da periferik sinir sistemi tutulumu da görülebilmektedir. Tutulum yerinden bağımsız olarak nörolojik tutulumu olan hastaların genel olarak prognozu kötüdür.

Nörolojik hastalık parankimal ve non-parankimal olarak sınıflandırılmaktadır. Parankimal hastalık MSS' de telensefalon, diensefalon, beyin sapı ve medulla spinalis tutulumu şeklindedir. Hastalar hemiparezi, baş ağrısı, nöbet geçirme, bulanık görme, disfaji, dispne, mental durum değişikliği gibi semptomlar ile başvurabilirler. İlerleyici fokal parankimal tutulumlar nedeniyle hastalarda ilerleyici kişilik değişiklikleri,

psikiyatrik bozukluklar ve demans gelişebilir (85). Parankimal tutulumlar magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tespit edilebilir (89). Akut ve subakut dönemde; T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens ya da izointens, T2 ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens, çoğunlukla da kontrast tutan imajlar şeklinde görülür. BOS incelemesinde de nötrofil hakimiyeti olan artmış protein ve hücre görünümü elde edilir (90). Non-parankimal hastalık ise serebral venöz tromboz başta olmak üzere intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri), akut meningeal sendrom ya da intrakraniyal arteriyal trombüse, diseksiyona ya da anevrizma rüptürüne sekonder gelişen stroke durumlarıdır (90). Başağrısı, papil ödemi, altıncı kraniyal sinir felci ve artmış BOS basıncı serebral venöz trombozun semptom ve bulguları arasındadır. Ayrıca derin ven trombozu olan Behçet hastalarında serebral venöz tromboza yatkınlık gözlemlenmiştir (91,92). BH'deki nörolojik tutulumlar daha çok parankimal tutulum şeklindeyken non-parankimal ya da mikst tutulum da görülebilir (93). Behçet hastalığının nörolojik tutulumunun (Nöro-Behçet sendromu) klinik prezentasyon şekline göre multiple skleroz hastalığı ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir (94).

2.5.4. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

BH bir dönem spondiloartropatiler grubuna dahil edilmiş ancak daha sonra sakroiliit sıklığının çok az olması ve HLA-B27 pozitifliğinin kısıtlı olması nedeniyle bu gruptan çıkarılmıştır (86). Behçet hastalarının ortalama olarak yarısında artrit ya da artralji görülmektedir. Non-eroziv, mono ya da oligoartiküler şeklinde tekrarlayan, deformite bırakmayan, diz, ayak bileği ve el bileği gibi orta ve büyük eklemler tutulumları görülmektedir (95). Bunların haricinde fibromiyalji, sakroiliit, miyozit ya da osteonekroz gibi klinik durumlar da BH'de nadiren de olsa görülebilmektedir (96–98).

2.5.5. Renal Tutulum

Behçet hastalığındaki renal tutulum diğer vaskülitik sendromlara göre daha nadirdir ve daha iyi klinik seyir gösterir. Klinikte kendini proteinüri ve hematüri şeklinde gösterse de hafif ve orta düzeyde renal yetmezlik tablosu da görülebilmektedir (85). 4212 hastalık bir derleme çalışmasında hastaların sadece 7

tanisinin renal biyopsisi glomerulonefrit ile uyumlu görülmüştür (99). Behçet hastalarında renal tutulum sekonder amiloidoz, interstisyel nefrit, renal vasküler hastalık ve ilaca bağlı olarak gelişebilmektedir (100). Genitoüriner sistem düşünüldüğünde renal tutulum haricinde epididimit, sistit ve üretrit de bildirilmiştir (73).

2.5.6. Gastrointestinal Tutulum

Behçet hastalığındaki GİS tutulumu erkek ve kadınlarda benzer oranlarda olup, Uzakdoğu ve Akdeniz ülkelerinde daha sık görülmektedir (101). Türkiye’de BH’ye bağlı GİS tutulumu oranının tüm Behçet hastaları arasında %2,8 olduğu bildirilmiştir (73). GİS tutulumu, inflamatuvar barsak hastalıklarına benzer şekilde; karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal gibi nonspesifik semptomların yanında hastalığın vaskülitik doğası gereği perforasyonlar ya da ciddi GİS kanamalarına da neden olabileceğinden BH’nin önemli bir klinik prezentasyonudur. BH’de gastrointestinal sistemde farklı alanlarda ülserasyonlar görülebilmekte ve bu yönüyle Crohn hastalığı ile ayırıcı tanıya gidilmektedir. Tutulum daha çok terminal ileum, çekum ve asendan kolonda görülmektedir (102).

2.5.7. Kardiyak Tutulum

Behçet hastalığında kardiyak tutulum nadir olmakla birlikte klinikte kendini perikardit, miyokardit, koroner arter vaskülit, miyokard enfarktüsü, koroner arter anevrizması, ventriküler aritmiler, endokardit, mitral kapak prolapsusu, endomiyokardiyal fibrozis, intrakardiyak trombüs ve kapak yetmezlikleri şeklinde gösterir (14,85,103,104).

2.5.8. Vasküler Tutulum

Behçet hastalığının klinik bulgularının birçoğunun hastalığın vaskülitik doğasından kaynaklandığına inanılmaktadır. BH hem arterial hem venöz, her boyuttaki damarları tutabilme özelliğine sahiptir. Vasküler tutulum; erkeklerde ve daha genç yaşta Behçet hastalığı tanısı alanlarda daha siktir; ayrıca hastalığın morbidite ve mortalitesi açısından oldukça belirleyici bir klinik durumdur (105).

Vasküler tutulum sıklığı coğrafi bölgelere göre çeşitlilik arz etmektedir. Türkiye’de %17 olan oran; Almanya’da %23, Çin’de %7,7 ve İran’da %8,9’dur (84,106). Yapılan bazı çalışmalarda venöz tutulumun arteriyel tutulumdan daha sık olduğu, arteriyel tutulumu olanların ise daha çok kadın olduğu tespit edilmiştir (107,108). Ayrıca mevcut vasküler inflamasyonun trombotik faktörlerden bağımsız olarak tromboza yatkınlık oluşturması BH’yi diğer birçok vaskülitik hastalıktan ayıran bir klinik durumdur (12,109). Büyük damar vaskülitleri neticesinde oluşan perivasküler ve endovasküler inflamasyona sekonder hem arteriyel hem de venöz kanamalar, anevrizmalar, stenozlar ve trombozlar görülebilmektedir. İmmünsüpresif tedavi ile bu durumun önüne geçilebilse de bazı durumlarda cerrahi girişim de gerekebilmektedir (110).

Arteriyel tutulum; yapılan bir çalışmaya göre, Behçet hastalığında ortalama hastalık başlangıcından 4 yıl sonra görülmektedir. Tutulum arterde anevrizma ya da tromboz şeklinde olsa da bu durum daha çok tromboz lehinedir (111,112).

Pulmoner arter anevrizması BH’nin en sık pulmoner tutulum şeklini oluşturur. Pulmoner arterin proksimal dalları tutulur ve bu durum genel olarak BH dışında başka hastalıklarda görülmez (11). Hemoptizi en sık görülen semptom olmakla birlikte nefes darlığı, öküsrük, plörötik göğüs ağrısı gibi semptomlar da görülebilmektedir. Hastalık, pulmoner emboli ya da tüberküloz ile ayırıcı tanıya gitmekte ve yanlış tanı sonrası uygulanan antikoagülan tedavi klinik gidişatı daha da kötüleştirebilmektedir (113,114). Pulmoner arter anevrizması göğüs grafisi ve ekokardiyografi ile tespit edilebilse de bilgisayarlı tomografi anjiyografi ve MRG anjiyografi ile de tanı konulabilir. Pulmoner arter anevrizması olan Behçet hastalarının neredeyse yarısı 2-3 yıl içerisinde anevrizma rüptürüne bağlı kanamadan kaybedilmektedir. Bu bağlamda pulmoner arter anevrizması BH için kötü prognostik bir göstergedir. Pulmoner arter haricinde en sık anevrizmatik oluşumlar subklavian, renal, femoral, popliteal ve karotis arterlerde görülmektedir (115).

Venöz tutulum BH’nin en sık vasküler tutulum şeklidir. Venöz tutulum içerisinde de en çok alt ekstremitelerde derin ven trombozu görülmektedir ve çoğunlukla BH’nin ilk vasküler bulgusudur (116). Genç erkek hasta, bilateral derin ve/veya yüzeysel alt ekstremitelerde venöz tromboz durumu klinikte Behçet hastalığı

düşündürmelidir. Bunun yanında superior ve inferior vena kava (infra hepatik, hepatik ve suprahepatik parçaları) trombozu, Budd-Chiari sendromu, dural venöz sinüslerin trombozu da görülmektedir (117). İnförör vena kava tutulumunda karın ağrısı, alt ekstremitelerde şişlik ve ayrıca abdominal kollateral venler görülebilmektedir. Superior vena kava tutulumunda ise akut ve subakut dönemde nefes darlığı, yüz, boyun ve kollarda şişlik görülebilmekte iken kronik dönemde plevral efüzyon, şilotoraks ve uyku apne bozukluğu görülebilmektedir (73). Ayrıca hastalık sürecinde aynı anda birden fazla venöz tromboz görülebilmektedir (118). Behçet hastalığındaki venöz trombozlar tekrarlamaya meyillidir. Yapılan bir çalışmada vasküler tutulumu olan BH’de tekrarlayan trombotik olayların %35,4 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yeni vasküler tutulum gelişme riskinin zaman içerisinde artış gösterdiği belirtilmiştir. Yeni vasküler olay gelişme riski ilk 2 yılda %23 iken ilk 5 yıl içinde %38,4 olarak belirtilmiştir (116).

2.5.9. Çocuklarda Behçet Hastalığı

Bu konudaki veriler sınırlı sayıda olsa da elde edilen bilgiler çocuklardaki BH’nin erişkinlerdekine benzer klinik özellikler taşıdığı yönünde şekillenmiştir (85).

2.5.10. Gebelerde Behçet Hastalığı

Yapılan bazı çalışmaların sonuçları BH’nin aktivitesinin gebelik döneminde azaldığı yönündedir. Ancak BH olanlar ile olmayanlar kıyaslandığında gebeliğe bağlı düşük, sezeryan, HELLP (hemoliz, yükselmiş karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı) sendromu, immün trombositopeni gibi komplikasyonların daha sık olduğu düşünülmektedir (85).

2.6. Tanı

Behçet hastalığı için spesifik bir laboratuvar ve histopatoloji bulgusu yoktur. Bu nedenle hastalığın tanısı klinik olarak konulmaktadır. Bu bağlamda zaman içerisinde tanıya yönelik çeşitli kriterler geliştirilmiş ve kullanılmıştır. 1977 yılındaki Japonya Kriterleri, 1990 yılındaki International Study Group (ISG) kriterleri, 2006

yılındaki Behçet Hastalığı Uluslararası kriterleri (ICBD) ve bunun 2014 yılındaki revize edilmiş hali kullanılmış örneklerlerdir (83).

Tablo 1: Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Behçet hastalığı tanı kriterleri (4).

Kriter	Açıklama
Tekrarlayan oral aft	Yılda en az üç kez tekrarlayan, hasta veya hekim tarafından gözlenmiş majör aft veya minör aft
+ Aşağıdakilerden en az ikisinin olması gerekir	
Tekrarlayan genital ülser	Hasta veya hekim tarafından gözlenmiş aftöz ülser veya skar dokusu
Göz bulguları	Anterior üveit veya posterior üveit veya yarık lamba ile vitreusta hücre veya retinal vaskülit bulgularının oftalmolog tarafından gözlenmiş olması gerekir
Deri lezyonları	Eritema nodosum veya psödofollikülit veya papülopüstüler lezyon veya akneiform nodüllerin (yetişkin ve steroid kullanmayan hastada) hekim tarafından gözlenmiş olması gerekir
Paterji testi pozitifliği	Hekim tarafından 24-48 saat sonra okunması ve 2 mm veya daha büyük papül/püstül olması gerekir

ISG kriterleri, 1990 yılında Fransa, İran, Japonya, Tunus, Türkiye, İngiltere ve ABD’den katılımcılar ile birlikte 914 Behçet hastasının klinik bulguları analiz edilerek oluşturulmuş ve Mayo Clinic’te Behçet Hastalığı Konulu İkinci Uluslararası Konferans’ta sunulmuştur (4). Bu kriterlere göre kişilerin BH tanısı alabilmesi için vazgeçilmez kural; yılda en az üç kez tekrarlayan oral aft lezyonlarının olmasıdır. Tekrarlayan oral aftları olan bir kişinin kesin olarak BH tanısı alabilmesi için ise tekrarlayan genital ülser, göz bulguları, deri lezyonları ve paterji testi pozitifliği durumlarından en az ikisine sahip olması gerekmektedir. ISG kriterlerinin detayı Tablo 1’de sunulmuştur. Bu kriterler halen tüm dünyada en çok kabul gören Behçet hastalığı tanı kriterleri olarak görülmektedir.

ISG kriterlerinin BH tanısı için düşük duyarlılık (%86.2) ve yüksek özgüllük (%97.5) oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (119). Bu kriterler içerisindeki paterji testi pozitifliği Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa’da düşük oranlardadır. Bu nedenle

bu coğrafyalarda paterji testi pozitifliği yerine aseptik menenjit, serebral vaskülit, rekürren flebit, arterit, sinovit ve lokal barsak ülserasyonu gibi klinik bulgular kullanılır (120). Ayrıca ISG kriterleri için akılda bulundurulması gereken bir diğer husus; genital ülserin ve eritema nodosumun doktorun yanında hasta tarafından da bildirilebilmesi; ancak bunların haricindeki deri lezyonlarının sadece doktor tarafından tanınıp bildirilebileceğidir (105).

2014 yılında son revizyonu yapılmış olan ICBD kriterleri ise puanlama sistemi kullanımı esasına dayanır (Tablo 2). Buna göre oral aft iki puan, genital ülser iki puan, göz bulguları iki puan, deri bulguları bir puan, vasküler bulgular bir puan, nörolojik bulgular bir puan ve pozitif paterji testi bir puan olarak belirlenmiştir (121). Bu kriterler içerisindeki paterji testi isteğe bağlı olup primer skorlamaya dahil değildir. Ancak uygulanmış ve pozitif bulunmuşsa ek olarak 1 puan eklenir. Tüm kriterlerden toplamda 4 ve üzeri puan alınması BH tanısı koydurur.

Tablo 2: Revize Edilmiş ICBD Kriterleri

Revize Edilmiş ICBD Kriterleri	Puan
Oral Aft	2
Genital Ülser	2
Göz Tutulumu	2
Deri Lezyonları	1
Vasküler Tutulum	1
Merkezi Sinir Sistemi Tutulumları	1
Pozitif Paterji Testi*	1
*Paterji testi isteğe bağlı olup primer skorlamaya dahil değildir. Ancak uygulanmış ve pozitif bulunmuşsa ek olarak 1 puan eklenir.	

ICBD kriterlerinin BH tanısı için duyarlılığı %96, özgüllüğü ise %91,2 olarak bildirilmiştir (83). Bizim çalışmamızın planlanış olarak retrospektif bir çalışma olması ve hastaların tanılarının o dönemlerde ISG kriterlerine göre konulmuş olması nedeniyle çalışmamıza dahil edilen hastalar ISG kriterlerine göre belirlenmiştir.

2.7. Laboratuvar

Behçet hastalığında kan ve serum örneklerinden elde edilen başlıca enflamasyon belirteçleri olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) başta olmak üzere; lökosit, trombosit ve TNF-alfa, GDF-15, IL-8, IL-17 ve IL-18 gibi sitokinlerin seviyelerinde çeşitli çalışmalarla desteklenmiş yükseklikler tespit edilmiştir (6,7,122,123). Yapılmış olan bazı çalışmalarda da hastalığın aktif döneminde IL-6, IL-8, TNF-alfa ve CRP seviyelerinin aktif olmayan hastalık dönemine göre daha yüksek olduğu görülmüştür (124,125). Yine bir akut faz reaktanı olan ve BH'deki amiloidoz riskini öngörmeye kullanılan serum amiloid A düzeylerinin ESR ve CRP'ye kıyasla hastalık aktivitesini daha iyi yansıttığı Mao ve Vitale'nin yaptığı iki ayrı çalışmada bildirilmiştir (126,127). Bunların yanında C3 ve C4 düzeylerinin hastalığın aktif fazında remisyonadaki Behçet hastalarına göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (128). Vasküler tutulumu, HLA-B51 pozitifliği ve eritema nodosum lezyonu olan hastaların ESR düzeylerinin olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirilmiştir (73). Bütün bu tetkikler içerisinde hastalık aktivitesini belirlemek üzere en sık kullanılan ve maliyet analizleri olumlu sonuçlar veren ESR ve CRP'dir. Ancak bu laboratuvar değerlerinin başka klinik durumlarda da yüksek bulunabileceği göz önüne alındığında Behçet hastalığı için spesifik olmadığı görülmüştür (129). Bunların yanında mevcut laboratuvar değerlerinden rahatlıkla elde edilebilecek olan nötrofil lenfosit oranı (NLR)'nin aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubuna göre daha yüksek ve CRP ile korele olduğu da gösterilmiştir (8).

2.8. Histopatoloji

Behçet hastalığının histopatolojik özellikleri içerisinde vaskülit ve tromboz ile ilgili görünümeler mevcuttur. Büyük damar tutulumu durumunda vaskülitik tutulumla sekonder tromboz ya da anevrizma görülmekteyken, mukokütanöz lezyonlarda lökositoklastik vaskülit hakimiyeti vardır (72). Hastalığın tutulum gösterdiği organlarda lenfomononükleer hücrelerin eşlik ettiği perivasküler infiltrasyonlar görülmektedir (130).

2.9. Tedavi

Behçet hastalığının tedavi protokolü European League Against Rheumatism (EULAR) kılavuzu temelinde uygulanmaktadır. Buradaki tedavinin amacı; relapslar halinde seyir gösteren hastalığın inflamatuvar alevlenme süreçlerinin önüne geçip geri dönüşümsüz organ hasarını önlemek, koordineli bir şekilde multidisipliner yaklaşım sağlamak, tedaviyi bireyselleştirmek ve yaşam kalitesini arttırmak üzerine kurulmuştur (131).

Behçet hastalığı heterojen klinik özelliklere sahip olduğu için tedavide çoğu zaman baskın semptomlar üzerine yoğunlaşılır. Ancak yine de semptomların şiddeti herhangi bir hasta için hastalık seyrinde bile farklılıklar gösterebilir. Eklem tutulumu ve mukokutanöz bulgular temelde hastalığın morbiditesini etkilemekteyken; göz, nörolojik, GİS ve vasküler tutulumlar hastalığın morbiditesi yanında mortalitesi üzerine de oldukça fazla etki göstermektedir.

Tedavi planlanırken hastanın cinsiyeti, hastalığın başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, hastalığın şiddeti, tutulum şekli ve rekürrens sıklığı göz önünde bulundurulmalıdır (72). Hastalığın atakları sırasında oluşabilecek hasarların önüne geçebilmek, inflamatuvar süreçleri baskılamak için gerekli ise vakit kaybetmeksizin immünsupresif tedaviler kullanılmalıdır. Bütün bunların yanında kullanılan klinik olarak iyileşmenin sağlandığı immünsupresif ve agresif tedavi yöntemleri gibi birçok tedavi yöntemi olmasına rağmen hastalığın heterojen klinik seyirli olması ve tedaviye yönelik yapılmış klinik çalışmalardan elde edilen verilerin yetersiz olmasından ötürü spesifik bir tedavi yaklaşımı hali hazırda mevcut değildir (132). Bu bağlamda tedavi yaklaşımı; tutulum yeri ve şekline göre aşağıdaki gibi anlatılacaktır.

2.9.1. Mukokutanöz Bulguların Tedavisi

Oral Aft ve Genital Ülser Tedavisi

Behçet hastalığındaki oral aftın ve genital ülserin tedavisi tutulumun şiddetine ve ek klinik bulguların varlığına göre şekillendirilir. İzole oral aftların tedavisinde 6-8 saatte bir, triamsinolon asetonoid krem gibi topikal kortikosteroidler önerilmektedir (133). Fani ve arkadaşlarının yaptığı 60 hastalık bir çalışmada topikal olarak verilen triamsinolon tedavisinin oral aft tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir (134). Bu tedavi ayrıca genital ülser için de kullanılabilir. Çok sayıda ve büyük ebatlarda olan oral aft ve genital ülserler için lezyonların tabanına triamsinolon enjeksiyonları da yapılabilir (135). Bunun yanında topikal kortikosteroid tedavisi ile kombine bir şekilde ya da bu tedaviye alternatif olarak topikal sükralfat tedavisi de ağız yıkama solüsyonu olarak günde dört kez kullanılabilir (136). Pimekrolimus tedavisinin genital ülserli hastaların iyileşme süreleri üzerine olumlu etkileri de yapılmış bir çalışmada gösterilmiştir (137). Oral aft tedavisi için hastalar baharatlı, asitli, tuzlu gıdalardan sakınmaları ve oral hijyene özen göstermeleri yönünde telkin edilmelidir. Topikal anestezipler de ağrının azaltılması için kullanılabilir.

Rekürren oral aft ve genital ülserler için kolşisin bölünmüş dozlarda 1-2 mg/gün şeklinde önerilmektedir. Kolşisine alternatif olarak ise bir fosfodiesteraz-4 inhibitörü olan apremilast 6 gün boyunca 10 mg/gün verildikten sonra 30 mg'lık tabletlerden günde iki kez alınmak suretiyle oral yoldan kullanılabilir. Kolşisin ve apremilast tedavisinin karşılaştırıldığı bir klinik çalışma hali hazırda olmamasına rağmen klinisyenler genellikle kolşisin tedavisini tercih etmektedir (133). Her iki tedavi için de etkinlik değerlendirmesi tedavi başlangıcından sonraki 12. Hafta sonrasına bırakılmalıdır.

Topikal kortikosteroidlere dirençli oral aft ve genital ülserler için kolşisin ya da apremilast tedavisi yukarıda belirtilen dozlarda ek olarak önerilmektedir. Ancak multiple lezyon varlığında topikal kortikosteroid tedavisinin yanına 15 mg/gün başlangıç dozu ile sistemik bir kortikosteroid olan prednizolon da eklenebilir (138). Tedavi yanıtına göre 2-3 hafta içerisinde prednizolon dozu azaltılarak kesilir. BH'deki

oral aft ve genital ülser için olan bu temel tedavi yaklaşımı hastanın iyileşmesine katkı sağlamaz ya da hasta tarafından tolere edilemez ise aşağıdaki tedavi şekilleri ile değiştirilir.

Glukokortikoid tedavisi alan oral aft ve genital ülserli hastalara azatiopirinin 2,5 mg/kg/gün dozunda eklenmesi ile plaseboya göre tedavide daha etkin sonuçlar elde edilmiştir (139). İnfliksımab, adalimumab veya etanersept gibi TNF-alfa inhibitörlerinin de Behçet hastalığının mukokütanöz bulgularına yönelik tedavisinde etkili olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (76,133,140). Genellikle göz bulguların tedavisinde kullanılan siklosporinin 10 mg/kg bölünmüş dozlarda hastalara verilmesi oral aft ve genital ülser de dahil olmak üzere hastalığın mukokütanöz bulgularını kolşisine göre daha etkin olarak tedavi ettiği görülmüştür (141). Ayrıca genellikle haftada üç kez 3-6 milyon ünite dozunda interferon-alfa tedavisinin de mukokütanöz tutulum tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir (142). Bütün bu ajanlar haricinde hastalığın mukokütanöz bulguları için talidomid de kullanılabilir. Ancak diğer ilaçların etkin tedavi sağlaması ve talidomidin yan etki profili dikkate alındığında kullanımı oldukça kısıtlı kalmıştır.

Kutanöz Lezyonların Tedavisi

Behçet hastalığının eritema nodosum ve piyoderma gangrenosum haricindeki kütanöz lezyonları yukarıda anlatılan kolşisin ve düşük doz glukokortikoid tedavisine iyi cevap verir. Kutanöz lezyonlar için genel yaklaşım günde 1-2 mg kolşisinin bölünmüş dozlarda verilmesi şeklindedir. Prednizon ise kolşisinin kullanılmadığı durumlarda devreye girer.

Eritema nodosum tedavisinde enfeksiyöz patolojiler de dışlandıktan sonra hastalara sistemik bir kortikosteroid ve immünsupresif tedavi birlikte başlanmalıdır. Bu bağlamda önerilen 40-60 mg/gün prednizon ve 50 mg/gün azatioprin tedavisidir. Papülopüstüler lezyonların tedavisinde azatioprin, TNF-alfa inhibitörleri, IFN- alfa ve talidomid tedavileri kullanılabilir (76,143,144). Yapılan bir çalışmada kolşisinin papülopüstüler lezyonlara etkisiz olduğu gösterilmiştir (139). Bu tedavilerin yanında dapson tedavisinin de kütanöz lezyonların sıklığını, paterji testi pozitifliğini ve oral aft görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir (145).

2.9.2. Göz Tutulumu Tedavisi

Behçet hastalığında çoğunlukla anterior üveit ve/veya posterior üveit şeklinde göz tutulumu olur. İzole anterior üveit nadir görülür. Bununla birlikte çoğunlukla hastalarda panüveit saptanır.

Anterior üveit tedavisi için genellikle topikal kortikosteroidlere eklenen %0.25'lik skopolamin ya da %1'lik siklopentolat gibi midriyatik damlalar ile yapılır. Böylece üveit kaynaklı spazmın çözülmesi ile ağrının azalması ve olası posterior sineşilerin önüne geçilmesi amaçlanır. Lokal kortikosteroidlere yanıt yeterli değilse tedavi için prednizon 40 mg/gün dozunda olmak üzere sistemik tedaviye geçilir (133).

Posterior üveit görme kaybı için yüksek risk taşımaktadır. Bu bağlamda tedavisinde yüksek doz kortikosteroidle kombine edilmiş yoğun immüsupresif kullanımı gerekmektedir. Kullanılacak olan immüsupresif ajanlardan azatioprin; en sık tercih edilen, tedavide ve uzun vadede elde edilen iyi sonuçlar bakımından etkinliği gösterilmiş ilaçların başında gelmektedir (76,146,147). Bununla birlikte rekürren atak ile başvuran hastalar için azatioprin tedavisine bir TNF-alfa inhibitörü de eklenebilir. Bu amaçla kullanılan infliksimab ve adalimumab ile çok iyi sonuçlar elde edilmiştir (148). Bu tedavilere alternatif olarak IFN-alfa da tedavide etkin olarak kullanılabilen bir başka seçenektir. Şiddetli akut atak durumunda ayrıca intravitreal steroid enjeksiyonu da tedavide düşünülür. Bu amaçla kullanılan intraoküler triamsinolon tedavisinin 2-6 ay kadar yararı gösterilmiştir (149).

2.9.3. Nörolojik Tutulum Tedavisi

Parankimal tipte nörolojik tutulumu olan BH'de tedavide ilk olarak yüksek doz kortikosteroid kullanılır. Bunun için öncelikle intravenöz metilprednizolon 10 günlük sürede pulse infüzyon olarak başlanır ve sonrasında oral tedaviye geçilir. Hastalık seyrine göre tedavi süresine karar verilir. Steroid tedavisine ek, hastaya ilk tercih olarak azatiopürin başlanır. Mikofenolat, metotreksat ve siklofosfamid azatiopürine alternatif ilaçlardır. Siklofosfamid özellikle parankimal ve büyük damar tutulumunun olduğu BH'de etkili olduğu gösterilmiştir (150,151). TNF-alfa inhibitörlerinin parankimal tutulumu olan hastalarda yüksek oranda remisyon sağladığını bildiren

alışmalar mevcuttur (140). Behçet hastalığının nörolojik tutulumunun tedavisinde nörotoksik etkisi olması ve artmış ilaca bağlı hipertansiyon riski gibi yan etkileri nedeniyle siklosporin onerilmemektedir (90,152). Serebral vasküler tromboz ve anevrizmaların tedavisinde immünsüpresif tedavi ve hastanın klinik durumuna bağlı olmak üzere bu tedaviye antikoaglan eklenmesi onerilmektedir (92,153).

2.9.4. Kas-İskelet Sistemi Tutulum Tedavisi

Behçet hastalığına bağlı gelişen artrit atakları tedavisinde bölünmüş dozlar şeklinde günlük 1-2 mg olarak verilen kolşisin tedavisi ilk tercih edilen yöntemdir (75,131). Tek başına kolşisin tedavisi ile olumlu sonuçlar alınamaz ise tedaviye 10 mg/gün dozunda prednizon eklenebilir. Bu tedaviye ağrı semptomlarını azaltmak için uygun ise nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar ya da intra artiküler kortikosteroidler eklenebilir. Dirençli ve refrakter artrit atakları için ise kolşisin yerine azatioprin ya da TNF-alfa inhibitörleri kullanılır (133,139). Kademeli olarak planlanan bu tedavide hala istenen sonuçlar elde edilemez ise tedavide metotreksat ya da IFN-alfa kullanılır (142,154).

2.9.5. Renal Tutulum Tedavisi

Kreatinin değerleri normal olan, 24 saatlik idrarda protein atılım miktarı günlük 500mg-1gr'dan daha düşük olan Behçet hastaları için tedavisiz izlem önerilir. Sekonder amiloidozu (AA tipi) olan hastalar için ise kolşisin tedavisi 1-1,2mg/gün dozunda önerilir (133). BH'de glomerulonefrit oldukça nadirdir. Bu nedenle glomerulonefrit varlığında, tedavinin planlanması öncesinde özellikle diğer vaskülitik hastalıklar açısından ayırıcı tanı dikkatle irdelenmelidir.

2.9.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi

Behçet hastalığının GİS tutulumu tedavisine yönelik yapılmış olan çalışmalardan elde edilen veriler oldukça sınırlıdır. Terminal ileum, çekum ve çıkan kolon bölgesinde GİS ülserlerinin en sık yerleştiği bölgelerdir. Bu ülserlerin tedavisi için ilk olarak 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednizon ve 50 mg/gün başlangıç dozunda (daha sonra 2,5mg/kg/gün olarak ayarlanacak şekilde) azatioprin tedavisi birlikte kullanılır

(155,156). Bu tedavinin yetersiz kaldığı durumda kullanılması gereken TNF-alfa inhibitörleridir (157,158). Bu amaçla 0., 2. ve 6. haftalarda 5 mg/kg dozunda başlanan infliximab tedavisi, takip eden her sekiz haftada bir aynı dozda tekrarlanır. İnflamatuvar barsak hastalıkları tedavisinde kullanılan sulfasalazin tedavisinin BH'ye bağlı GİS tutulumunda yararlı olabileceği bildirilmiştir (86). Perforasyon gelişen olgularda ise cerrahi tedavi uygulanır.

2.9.7. Kardiyovasküler Tutulum Tedavisi

Behçet hastalığındaki vasküler tutulum çoğunlukla venöz tutulum şeklinde olmakla birlikte arterial tutulum da görülebilmektedir. Arterial tutulumda etkilenen orta ve geniş çaplı vasküler yapılarda anevrizmatik oluşumlar meydana gelebilmektedir. Bu durum medikal tedavinin yanında, invaziv girişimsel tedavi ve gerekirse cerrahi tedavi de gerektirmesi açısından önemlidir. Anevrizma rüptürü gibi akut hayatı tehdit eden klinik durumlar haricinde yapılması planlanan cerrahi ya da girişimsel tedavinin hastalığın aktif olmadığı dönemde yapılması önerilmektedir (159). Bir çalışmada mevcut olan anevrizmaların rüptüre olmasının önlenemesinin yegane şartı cerrahi girişim olarak düşünülmüştür (115). Aynı çalışmada cerrahi sonrası greft trombozunun önlenmesi için de ampirik olarak antikoagülan tedavi önerilmektedir.

İmmünsüpresif tedavi alan periferik arter anevrizmasına sahip olan Behçet hastalarında daha az rekürrens saptanmıştır (115,160). Bu bağlamda arterial tutulumun medikal tedavisinde, özellikle büyük damar tutulumlarında, genellikle yüksek doz kortikosteroide siklofosfamid gibi immünsüpresif bir ajan eklenir (133). Bazı çalışmalar TNF-alfa inhibitörlerinin de faydalı olabileceğini göstermiştir (17,19).

Pulmoner arter anevrizması BH'de yüksek mortalite oranlarına sahip bir vasküler tutulum şeklidir. Medikal tedavisinde primer olarak immünsüpresif ajanlar tercih edilmektedir. Aylık olarak pulse şeklinde verilen siklofosfamid tedavisine eklenmiş olan yüksek doz kortikosteroid tedavisinin pulmoner arter anevrizmasının prognozuna olumlu katkılar sağladığı bildirilmiştir (11). Ortalama olarak iki yıl verilen siklofosfamid tedavisinin idamesinde azatioprin kullanılır. Azatioprin venöz tutulumun olduğu Behçet hastalığında hem remisyon indüksiyonu hem de idame

tedavisinde kullanılırken; arterial tutulumda sadece hastalığın idame tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (86). Behçet hastalığına bağlı gelişen pulmoner arter anevrizmasının cerrahi tedavisi de oldukça risklidir. Bu nedenle son yıllarda girişimsel tedavi BH'ye bağlı pulmoner arter anevrizmalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (131). Hemoptizi semptomu ile başvuran pulmoner arter anevrizması olan 17 Behçet hastasına uygulanan transkateter emboloterapinin klinikte yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (161).

Behçet hastalığındaki venöz tutulumun endotelial inflamasyona sekonder gelişen tromboz neticesinde oluştuğu düşünülmektedir (15,16). Bu nedenle tedavideki asıl amaç sistemik inflamasyonun önüne geçmektir. Bu bağlamda sistemik kortikosteroidlere ek olarak immünsüpresif ajan kullanımı tıpkı arterial tutulumda olduğu gibi burada da önerilir (162,163).

Akut DVT tedavisinde azatioprin, siklofosfamid ve siklosporin gibi ajanların kullanılması önerilmektedir. Ancak vena cava superior ve Budd-Chiari sendromunda klinik durum daha ağır seyrettiği için tedavide yüksek doz kortikosteroid ile kombine edilmiş siklofosfamid tedavisi ön plana çıkmaktadır (150). Venöz trombozu olan Behçet hastalığına sahip kişilerde yapılmış olan bir çalışmada en az bir kez relaps görülen hastaların oranı %34 olarak tespit edilmiş ve kullanılan immünsüpresif ve kortikosteroid tedavisinin bu relaps oranını azalttığı görülmüştür. Aynı çalışmada yaklaşık olarak 5 yıllık zaman zarfı içerisindeki mortalitenin %6,4 olduğu tespit edilmiştir (20). 2018 yılında yayınlanmış retrospektif bir çalışmada BH'deki venöz tromboza yönelik verilen adalimumab tedavisinin; azatioprin, siklosporin, siklofosfamid ve metotreksat ile yapılan tedavilere göre daha iyi sonuçlar verdiği ve daha hızlı iyileşme sağladığı tespit edilmiştir (19).

European League Against Rheumatism (EULAR) 2018 yılında yayınlanan bir kılavuzla Behçet Sendromu tedavisine yönelik önerilerini güncellemiştir. Tekrarlayan venöz tromboz tedavisinde monoklonal anti-TNF ajanların kullanımının da değerlendirilmesi önerilmiştir. İmmünsüpresif tedaviye antikoagülan tedavi eklemenin relaps riskini azaltmadığını gösteren meta-analizler olsa da; tekrarlayıcı venöz tromboz gelişen hastalarda antikoagülan kullanımının post-trombotik sendrom gelişim riskini azalttığına yönelik bir retrospektif çalışma da mevcuttur. Bu öneriler

ışığında hastaların kanama riski düşük ise, pulmoner arter anevrizması da dışlandıktan sonra antikoagölan tedavinin tekrarlayan venöz trombozu olan hastalarda tedaviye eklenmesi önerilmiştir (131).

İntrakranial sinüs ven trombozu ya da pulmoner venöz trombüs gibi komplike venöz tutulumu olan Behçet hastalarının tedavisi vaka bazında ele alınmalı ve mutlaka ilgili branşlar ile konsülte edilmelidir (164). Antikoagölan tedavi verilmesi mevcut olan anevrizmalar için kanama riskinde artışa sebep olduğundan hala tartışmalı bir konudur (133).



3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma tek merkezli, retrospektif zaman sınırlamalı bir klinik çalışma olarak planlandı. Çalışmada kullanılmak üzere Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne Ocak 2009- Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran Behçet hastalarının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları önceden hazırlanmış olan bir veri toplama formuna kaydedildi.

Çalışmaya ISG kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzerinde olup kendilerinden tam kan sayımı ve biyokimya tetkiki gönderilmiş olan, bilgilerine ulaşılabilen tüm hastalar dahil edildi. Aktif malignite ve enfeksiyon, ülseratif kolit, FMF, SLE gibi diğer sistemik inflamatuvar hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan bütün hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra hastalık süresi, merkezimizde takip süresi, exitus durumu, bazı ek hastalıkları, son başvuruda kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol kullanımı olup olmadığı, ailede Behçet hastalığı öyküsü, paterji testi sonucu, HLA-B5 ve HLA-B51 sıklığı incelendi. Deri ve mukoza belirtileri, göz, kardiyovasküler (yüzeyel tromboflebit, derin ven trombozu, büyük arter ve ven tutulumu), santral sinir sistemi, kas-iskelet sistemi, genitoüriner sistem, pulmoner sistem ve diğer organ ve sistem tutulumlarına ait bulgular ilgili veri toplama formlarına kaydedildi. Aktif hastalık döneminde bakılmış olan tam kan sayımı, ESR, CRP, PLR, RDW, NLR, MPV, Ürik asit ve homosistein düzeyleri de incelenerek kaydedildi. Aktif BH grubuna son bir ay içerisinde oral aft, genital ülser, diğer deri lezyonları, göz, kas-iskelet sistemi, pulmoner sistem, gastrointestinal sistem ve nörolojik tutulum bulgularından en az birinin görüldüğü hastalar dahil edildi. Hastaların yalnızca aktif dönemdeki laboratuvar tetkikleri kaydedildi. Aktif dönem kan tetkiki olmayan hastaların laboratuvar sonuçları incelenmedi.

Bu bağlamda çalışmaya yukarıda belirtilen kriterlere uygun olarak Behçet hastalığı tanısı almış bütün hastaların dahil edilmesi hedeflendi. Bu hastalar içerisinde kardiyovasküler sistem tutulumu olan hastaların çalışma grubunu oluşturması planlandı.

Vasküler tutulum; venöz tromboz, arterial trombüs ve/veya arteriyal anevrizma tespit edilmiş olmak olarak tanımlandı. Kardiyak tutulum; perikardit ve/veya miyokardit ve/veya intrakardiyak trombüs ve/veya miyokard enfarktüsü tanısı almış olmak olarak tanımlandı. Çalışma grubuna alınacak olan (kardiyovasküler tutulumu olan) hastaların tespitinin klinik muayeneye birlikte doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografik anjiyografi, magnetik rezonans anjiyografi, girişimsel arteriografi/venografi ve ekokardiyografi gibi görüntüleme yöntemleri ile yapılmış olması şartı arandı.

Kardiyovasküler sistem tutulumu olan Behçet hastaları tutulum bölgelerine göre belirtilen görüntüleme yöntemleri ile sınıflandırıldı. Hastaların takibi sırasında KVS tutulum gelişme tarihleri, tutulum sonrası verilen sistemik tedaviler ve süreleri incelendi. Verilen temel tedavi modaliteleri altında relaps süreleri değerlendirildi. Relaps farklı bir anatomik bölgede yeni bir trombüs/anevrizma gelişmesi veya aynı anatomik bölgede mevcut trombüs boyutunda genişleme olarak tanımlandı. Tanıya yönelik görüntüleme yöntemleri, hastada KVS tutulumu düşündüren yeni klinik ve/veya laboratuvar bulgusu gelişmesi halinde yapıldı.

Tüm Behçet hastalığı tanısı almış olan hastaların son başvuru sırasında kullandığı ilaçlar kaydedildi. KVS tutulumu olan hastaların aldıkları ilaçlar ilk üç vasküler atak için vasküler atak sırasında aldıkları ve atak sonrasında başlanan ilaçlar olarak kaydedildi. Ataklar sırasında ve sonrasında kullanılan medikal tedaviler antikoagülanlar, kortikosteroidler ve diğer immunsupresif (IS) tedaviler olarak gruplandırıldı. İmmunsupresif tedavi protokolleri şu şekilde tanımlandı:

- Azatioprin: 1,5-2 mg/kg/gün;
- Siklofosamid: 500-1000 mg/ay, 6-9 pulse;
- Siklosporin: 2-5 mg/kg/gün;
- İnterferon-alfa: 3,0 milyon IU/gün sc 14 gün, idamede 3,0 milyon IU haftada 3 defa;
- Adalimumab: 80 mg yükleme dozu sonrası 40 mg 2 haftada 1 defa;
- İnflksimab: 5 mg/kg, 0, 2, 6. Haftalarda yükleme takiben 6-8 haftada 1 defa;
- Mikofenolat sodyum: 360 mg günde 2 defa

Hastaların medikal bilgileri ve laboratuvar sonuçlarına ait veriler Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi tarafından kullanılmakta olan elektronik veri sisteminden etik kurul ve başhekimlik onayı ile toplandı. Çalışma planında hastane verilerinden elde edilemeyen bilgiler hastalar ile telefonla ya da yüz yüze görüşme şeklinde olmak üzere tamamlandı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t Test, sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uymadığı için spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Behçet hastalarının kümülatif sağ kalımlarının ve relapssız sağ kalımlarının analizi için Kaplan Meier analizi kullanılmıştır. Arteriyel/ vasküler tutulum durumuna göre kümülatif sağ kalım ve relapssız sağ kalım durumunun analizi için Log-Rank analizi kullanılmıştır. Korelasyon analizinde, korelasyon katsayısı 0.00-0.10 arasında ise ilişki yok, 0.10-0.39 arasında ise zayıf ilişki, 0.40-0.69 arasında ise orta düzeyde ilişki, 0.70-0.89 arasında ise güçlü ilişki, 0.90-1.00 arasında ise çok güçlü ilişki kabul edildi (165). İstatistiksel önemlilik seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma öncesinde 31 Ocak 2020 tarihli 24237859-99 no'lu karar ile etik kurul onayı alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamız için hastane bilgi sisteminden elde edilen hasta kayıtları uygun şekilde tarandı. BH kriterlerini sağlayan 271 hasta çalışmaya dahil edildi. Behçet hastalığı olan 271 kişinin 108'i (%39,9) kadın, 163'ü (%60,1) erkekti. Hastaların tanı anında ortalama yaşı $31,16 \pm 9,74$ idi. Erkek hastalarda tanı anında ortalama yaş $30,39 \pm 8,76$; kadın hastalarda tanı anında ortalama yaş $32,32 \pm 10,9$ olarak hesaplandı. Hastalık süresi ortalama $88,4 \pm 82,8$ ay, takip süresi ortalama $43,79 \pm 40,1$ aydı.

Behçet hastalarının özgeçmişindeki hastalıklar diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve hipotiroidi açısından değerlendirildi (Tablo 3). Toplam 271 hastanın 12 tanesinde (%4,4) DM, 23 tanesinde (%8,5) HT, 4 tanesinde (%1,4) KAH, 3 tanesinde (%1,1) KBH ve 12 tanesinde de (%4,4) hipotiroidi mevcuttu. Mevcut kronik hastalık verileri her iki cinsiyet açısından değerlendirildi. Buna göre kadınlarda hipertansiyon ve hipotiroidi erkek hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,05$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, paterji testi ve HLA-B5/B51 taşıma oranları açısından değerlendirildi (Tablo 3). Behçet hastalığı açısından aile öyküsü bilgisine ulaşılabilen 254 hastanın 39'unda (%15,4) aile öyküsünün pozitif olduğu saptandı. Sigara kullanımı açısından bilgisine ulaşılan 235 hastanın 107 tanesi (%45,5) sigara içmiyor, 33 tanesi (%14) hayatının belirli bir döneminde sigara içmiş ve bırakmış, 95 tanesi (%40,4) halen sigara içiyor olarak belirlendi. Alkol kullanımı açısından bilgisine ulaşılan 186 hastanın 166'sı (%89,2) alkol kullanmıyor, 20 tanesi (%10,8) halen alkol kullanıyordu. Paterji testi yapılan 187 hastanın 107 tanesinde (%57,2) paterji testinin pozitif olduğu görüldü. HLA-B5/B51 taşıma oranları açısından değerlendirilen 118 hastanın 88'inde (%74,6) HLA-B5 pozitifken, 80'inde (%67,8) HLA-B51 pozitif. Mevcut veriler cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerde sigara ve alkol kullanımının kadınlara göre daha yüksek oranda olduğu tespit edildi ($p < 0,001$). HLA-B5 ve HLA-B51 pozitifliği açısından ise erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 3. Behçet Hastalarının Ek Hastalık, Alışkanlık ve Çeşitli Laboratuvar Verilerinin Cinsiyet ile olan ilişkisi

Hasta verileri	Toplam hasta sayısı		Erkek		Kadın		P
	N	%	N	%	N	%	
DM (n:271)	12	4,4	4	33,3	8	66,7	0,70
HT (n:271)	23	8,5	4	17,3	19	82,7	<0,001
KAH (n:271)	4	1,4	2	1,2	2	1,8	0,065
KBH (n:271)	3	1,1	1	33,3	2	66,7	0,565
Hipotiroidi (n:271)	12	4,4	2	16,7	10	83,3	0,04
Aile öyküsü (n:254)	39	15,4	20	51,2	19	48,8	0,341
Sigara (n:235)	128	55,5	112	87,5	16	12,5	<0,001
Alkol (n:186)	20	10,8	20	100	0	0	<0,001
Paterji (n:187)	107	57,2	63	58,9	44	41,1	1
HLA B5 (n:118)	88	74,6	53	60,2	35	39,8	0,655
HLA B51 (n:118)	80	67,8	49	61,2	31	38,8	0,492

Behçet hastalarının (n:271) hastalığın tedavisine yönelik son başvuruda kullandığı sistemik tedaviler incelendi. Buna ilişkin veriler Tablo 4’te sunulmuştur. Buna göre hastaların 17’si (%6,3) antiagregan, 23’ü (%8,5) antikoagülan, 72’si (%26,6) azatioprin, 5’i (%1,8) siklofosfamid, 4’ü (%1,5) infliximab, 217’si (%80,1) kolşisin, 97’si (%35,7) steroid, 13’ü (%4,8) siklosporin, 2’si (%0,7) interferon Alfa, 15’i (%5,5) adalimumab, 7’si (%2,6) salazoprin, 1’i (%0,4) etanersept, 2’si (%0,7) mikofenolat mofetil ve 2’si (%0,7) metotreksat kullanmaktaydı.

Tablo 4. Behçet Hastalarının Son Poliklinik Vizitinde Kullanmakta Olduğu İlaçlar

Sistemik Tedaviler	Toplam Hasta (n=271)	
	N	%
Antiagregan	17	6,3
Antikoagülan	23	8,5
Azatioprin	72	26,6
Siklofosfamid	5	1,8
İnfliximab	4	1,5
Kolşisin	217	80,1
Steroid	97	35,7
Siklosporin	13	4,8
İnterferon Alfa	2	0,7
Adalimumab	15	5,5
Salazoprin	7	2,6
Etanersept	1	0,4
Mikofenolat Mofetil	2	0,7
Metotreksat	2	0,7

Behçet hastalarının klinik bulgularından mukokutanöz tutulumu baktığımızda; hastalığın zorunlu tanı kriteri olması nedeniyle tüm hastalarda oral aft olduğu tespit edildi. Genital ülseri olan hasta sayısı 216 (%79,7), cilt lezyonu olan hasta sayısı 190 (%70,1) idi. Cilt tutulumu içerisinde eritema nodosum 104 hastada (%38,4), papülopüstüler erüpsiyon 113 hastada (%41,7) tespit edildi. Cinsiyete göre cilt tutulumu içerisinde papülopüstüler erüpsiyon görülme sıklığı erkeklerde anlamlı derecede fazla idi ($p=0,001$).

Behçet hastaları diğer klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde; göz tutulumu olan hasta sayısı 130 (%48) idi. Eklem tutulumu olan hasta sayısı 67 (%24,7), gis tutulumu olan hasta sayısı 8 (%3) idi. Nörolojik tutulum olan hasta sayısı 21(%7,7)

olduğu görüldü. Akciğer parankimal tutulumu olan hasta sayısı 4 (%1,5), genitoüriner tutulumu olan hasta sayısı 7 (%2,6) idi.

Çalışmaya dahil edilen 271 hasta içerisinde kardiyovasküler sistem (KVS) tutulumu olan hasta sayısı 61 (%22,5) olarak tespit edildi. Hastaların cinsiyeti ile kardiyovasküler tutulum sıklığı arasındaki ilişki incelendiğinde erkek hasta sayısının (n=51), kadın hasta sayısına (n=10) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). KVS tutulumu olan hastaların Behçet hastalığı tanısı aldığı andaki yaş ortalaması $29,85\pm9,72$ idi ve KVS tutulumu olmayan hastaların yaş ortalamaları ile benzer bulundu ($p=0,234$). KVS tutulumu olan hastaların ortalama hastalık süresi $93,02\pm64,93$ ay, ortalama takip süresi $54,57\pm48,32$ ay olarak hesaplandı. KVS tutulum durumu olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Hastaların Klinik Özelliklerinin KVS Tutulum Durumuna Göre Karşılaştırılması

Demografik ve Klinik Özellikler	KVS TUTULUM DURUMU		P
	VAR (n=61)	YOK (n=210)	
Cinsiyet			
-Erkek	51 (%83,7)	112 (%53,3)	<0,001
-Kadın	10 (%16,3)	98 (%46,7)	
Oral aft	61 (%100)	210 (%100)	
Genital ülser	52 (%85,2)	164 (%78,1)	0,298
Papülopüstüler erüpsiyon	25 (%41)	88 (%41,9)	0,898
Eritema nodosum	29 (%47,5)	75 (%35,7)	0,095
Göz tutulum	23 (%37,7)	107 (%51)	0,68
Nörolojik tutulum	6 (%9,8)	15 (%7,1)	0,586
GİS tutulumu	2 (%3,3)	6 (%2,9)	1
Eklem tutulumu	14 (%23)	53 (%25,2)	0,845
Genitoüriner tutulum	6 (%9,8)	1 (%0,5)	0,001
Akciğer parankim tutulumu	3 (%4,9)	1 (%0,5)	0,037

KVS tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar değerlerinden lökosit, hemoglobin, trombosit, nötrofil, lenfosit, MPV, RDW, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), platelet/lenfosit oranı (PLR), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), c reaktif protein (CRP) ve ürik asit düzeyleri kıyaslandı (Tablo 6). Kardiyovasküler sistem tutulumu olan Behçet hastalarında lökosit, nötrofil, NLR, PLR, ESR ve CRP düzeylerinin KVS tutulum olmayan Behçet hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,001$). Gruplar arasında sigara içme ve incelenen kronik hastalıklar açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$)

Tablo 6. Hastaların KVS Tutulumuna Göre Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar sonuçları	KVS tutulumu olanlar		KVS tutulumu olmayanlar		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	52	12,9±2,11	200	13,31±1,63	0,226
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	52	11,69±3,66	200	9,23±6,36	<0,001
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	52	8,95±3,63	200	6,08±5,63	<0,001
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	52	1,79±6,63	200	2,37±1,56	<0,001
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	52	300.15±90.92	200	286.24±86.12	0,349
MPV	52	8,54±1,4	200	9±1,37	0,44
RDW (%)	52	14,59±1,77	200	14,16±1,86	0,55
NLR	52	6,35±5,64	200	3,15±3,89	<0,001
PLR	52	208,1±24,2	200	142,9±5,5	<0,001
ESR (mm/saat)	50	46,72±29,13	190	24,19±21,72	<0,001
CRP (mg/L)	51	6,36±5,31	187	1,72±2,74	<0,001
Ürik asit (mg/dl)	32	4,50±1,2	70	4,51±1,39	0,984

KVS tutulumu olan hastalar trombofilik faktörler açısından değerlendirildi. 10 hastada homosistein düzeyi bakılmış olup dört tanesinde yüksek olduğu görüldü. Altı hastada anti-trombin 3 düzeyi bakılmış olup; bakılan hastalarda anti-trombin 3 eksikliği saptanmadı. 10 hasta protein c ve protein s eksikliği açısından araştırılmış olup; bir hastada protein c; bir hastada da protein s eksikliği mevcuttu. Dört hastada protrombin mutasyonu bakılmış olup bir hastada heterozigot pozitif mutasyon tespit

edilmiştir. Faktör 2 mutasyonu bakılan altı hastanın bir tanesinde heterozigot pozitif mutasyon tespit edilmişken; faktör 5 mutasyonu bakılan 13 hastanın bir tanesinde heterozigot, bir tanesinde de homozigot mutasyon tespit edilmiştir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu bakılan sekiz hastanın altı tanesinde heterozigot, bir tanesinde homozigot mutasyon mevcuttu.

Çalışmamızdaki KVS tutulumu olan 61 hasta tutulum şekline ve tutulumun anatomik lokalizasyonuna göre değerlendirildi. Bu 61 hastanın 49'unda (%80,3) venöz tutulum mevcut iken 21'inde (%34,4) arterial tutulum mevcuttu. 9 hastada da (%14,8) venöz ve arterial tutulumun birlikte olduğu tespit edildi. 2 hastada (%3,2) ise kardiyak tutulum mevcuttu. Kardiyak tutulum şekli her iki hasta için de intrakardiyak trombüs şeklindeydi. KVS tutulumuna ait veriler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Venöz tutulumu olan 49 hastanın 39'unda (%79,5) Behçet hastalığının en sık görülen vasküler tutulum şekli olan alt ekstremitte derin ven trombozu (DVT) tespit edildi. İki hastada ise (%3,3) üst ekstremitede DVT olduğu tespit edildi. Alt ekstremitte DVT'si olan hastaların 25 tanesinde (%41) tek taraflı DVT bulunurken, 14 tanesinde (%23) bilateral DVT bulunmaktaydı. Alt ekstremitte derin ven trombozu olan hastaların (n=39) 6 tanesinde (%9,8) iliak ven, 25 tanesinde (%41) femoral ven, 29 tanesinde (%47,5) popliteal ven trombozu tespit edildi.

Venöz tutulumu olan hastaların (n=49) 4 tanesinde (%6,6) kraniyal sinüste, 4 tanesinde (%6,6) vena kava süperiorda, 3 tanesinde (%4,9) brakiosefalik vende ve 1 tanesinde (%1,6) vena kava inferiorda tutulum olduğu tespit edildi. 22 hastada (%36,1) ise yüzeysel tromboflebit olduğu görüldü. Tüm venöz tutulumlar için medyan takip süresi 42 (min:0, maks:182) ay olarak hesaplandı.

Çalışmamızdaki arterial tutulumu olan 21 hastanın 8'inde (%13,1) pulmoner arter anevrizması, 10'unda (%16,4) pulmoner arter trombüsü, 3'ünde (%4,9) abdominal aort anevrizması, 2'sinde (%3,3) anterior communican arter anevrizması, 1'inde (%1,6) abdominal aorta trombüsü, 1'inde (%1,6) femoral arter anevrizması ve 1'inde de (%1,6) çölyak trunkus anevrizması tespit edildi. Tüm arter tutulumları için medyan takip süresi 31 (min:0, maks:128) ay olarak hesaplandı.

Tablo 7. Kardiyovasküler Sistem Tutulumlarının Anatomik Lokasyonları

KVS TUTULUMU (n=61)	Hasta Sayısı (%)
VENÖZ TUTULUM	49 (80,3)
Alt ekstremité DVT	39 (63,9)
Unilateral	25 (41)
Bilateral	14 (23)
İliak Ven	6 (9,8)
Femoral Ven	25 (41)
Popliteal Ven	29 (47,5)
Yüzeysel Tromboflebit	22 (36,1)
Üst Extremité DVT	2 (3,3)
Kraniyal Sinüs Trombozu	4 (6,6)
Vena Kava Superior Trombozu	4 (6,6)
Brakiosefalik Ven Trombozu	3 (4,9)
Vena Kava İnferior Trombozu	1 (1,6)
ARTERİAL TUTULUM	21 (34,4)
Pulmoner Arter Anevrizması	8 (13,1)
Pulmoner Arter Trombüsü	10 (16,4)
Abdominal Aort Anevrizması	3 (4,9)
Abdominal Aort Trombüsü	1 (1,6)
Anterior Communican a. Anevrizması	2 (3,3)
Femoral Arter Anevrizması	1 (1,6)
Çölyak Trunkus Anevrizması	1 (1,6)
KARDİYAK TUTULUM	2 (3,2)
İntrakardiyak trombus	2 (3,2)

Vasküler tutulumlu 61 hastanın 8'inde kronik venöz yetmezlik, bu 8 hastanın 4 tanesinde kronik venöz yetmezlik sonrası postflebitik sendrom gelişmiş ve iş gücü kaybına neden olmuştur.

Vena kava superior trombozu olan 4 hasta da vena cava superior sendromu bulguları ile başvurmuştur. 1 hastada ise vena cava inferior sendromu mevcuttu.

Tanı anında KVS tutulumu olan hastaların, tüm Behçet hastaları içerisindeki oranı %11,4 (31/271) iken; KVS tutulumu olan hastalar içerisindeki oranı %50,8 (31/61) idi. Çalışmaya alınan 30 hastada takip eden süreçte KVS tutulumu gelişti. Bu 30 hasta için KVS tutulum tanısı alması için geçen süre ortalama $61,23 \pm 50,96$ ay olarak hesaplandı. İlk vasküler atak sırasında hastaların medyan yaşı 31 (min:20, maks:62) olarak bulundu.

Birinci vasküler relapsın (ikinci vasküler atak) 61 KVS tutulumu olan hastanın 32'sinde (%52,5) geliştiği görüldü. Bu oranın çalışmaya alınan BH içerisinde %11,8 olduğu (32/271) tespit edildi. Üçüncü vasküler atağın 61 KVS tutulumu olan hastanın 14'ünde (%22,9) geliştiği görüldü. Bu oranın çalışma dahilindeki tüm BH içerisinde %5,1 olduğu (14/271) tespit edildi. Dördüncü vasküler atağın ise 61 KVS tutulumu olan hastanın 5'inde (%8,2) geliştiği görülmüştür.

İlk vasküler atak geliştiği sırada hastaların %6,5'i (4/61) diğer majör organ tutulumlarına bağlı olarak immünsüpresif (IS) tedavi almaktaydı. İlk vasküler atak sırasında 33 (%54,1) hasta herhangi bir ilaç kullanmıyordu. İlk vasküler atak sonrası IS tedavi 47 hastaya (%77) verildi. Tedavide kullanılan ilaçlar incelendiğinde; bu hastaların 42'sinin (%68,8) azatioprin, 9'unun (%14,7) siklofosfamid, 51'inin (%83,6) kolşisin, 26'sının (%42,6) steroid, 10'unun (%16,4) pulse steroid, 4'ünün (%6,5) siklosporin, 1'inin (%1,6) interferon, 1'inin (%1,6) adalimumab tedavisi almakta olduğu görülmüştür. Birinci vasküler atak sırasında antikoagülan (AC) tedavi alan herhangi bir hasta mevcut değilken, birinci vasküler atak sonrası 36 (%59) hastaya AC tedavinin başlandığı görülmüştür. Hastaların 25'i (%40,9) aynı anda IS ve AC kombine tedavisi almaktaydı. Tedavi başlanan bu hastalar içerisinde sadece IS tedavisi alan hastaların %36,4'ünde (8/22), sadece AC tedavisi alan hastaların %90,9'ünde (10/11), IS+AC kombine tedavisini alan hastaların ise %48'inde (12/25) vasküler relaps gelişmiştir. Bu üç tedavi grubunun vasküler relaps gelişimi üzerine olan etkisi kikare testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p=0,025$). Bu aşamadan sonra farklılığın hangi iki grup arasında olduğunu belirlemek için yapılan analizler için yeni p anlamlılık değeri $p<0,016$ olarak hesaplandı. Yapılan analizler

sonucunda hastaların vasküler relaps gelişiminin yalnızca AC tedavi alan hastalarda yalnızca IS tedavi alanlara göre anlamlı derecede daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (p=0,009). Yalnızca IS ve IS+AC kombine tedavi alan hastalar vasküler relaps gelişimi açısından kıyaslandığında benzer etkilere sahip olduğu görülmüştür (p=0,61). Birinci ve ikinci vasküler ataklar arası hastaların medyan IS kullanım süresi 23 ay (min=2, maks=104) olarak tespit edildi. Birinci ve ikinci vasküler ataklar arası hastaların medyan AC kullanım süresi 7 ay (min=1, maks=60) olarak tespit edildi. İkinci vasküler atak gelişen ve gelişmeyen hastalarda ilk vasküler atak ve ikinci vasküler atak arası IS ve AC kullanım süreleri açısından ise anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir (p=0,302 ve p=0,864).

Birinci vasküler atak ile ikinci vasküler atak arası sürenin ortalama $41,8 \pm 39,6$ ay (4-168) olduğu tespit edilmiştir. İkinci vasküler atak (birinci vasküler relaps) geliştiği sırada hastaların %21,8'inin (7/32) IS tedavi, %18,7'sinin (6/32) AC tedavi almakta olduğu belirlendi. İkinci vasküler atak gelişen 32 hastanın birinde pulmoner arter anevrizmasına birinde de abdominal aort anevrizmasına sekonder hemoraji gelişmesi nedeniyle exitus gelişti. Bu nedenle bu iki hastanın herhangi bir tedavi alamadığı tespit edildi. Hastaların aldıkları ilaçların detaylı incelemesinde; 19 (%63,3) hastanın azatiopürin, 3 (%10) hastanın siklofosfamid, 4 (%13,3) hastanın infliksimab, 18 (%60) hastanın steroid, 3 (%10) hastanın pulse steroid, 1 (%3,3) hastanın adalimumab aldığı görüldü. Exitus gelişen ve herhangi bir tedavi alamayan hastalar (n=2) çıkarıldığında, kalan hastaların ikinci vasküler atak sonrası aldıkları tedaviler incelendi. Buna göre hastaların 23'ünün (%76,6) IS, 13'ünün (%43,3) AC ve 9'unun (%30) da IS+AC kombine tedavisini aldığı görüldü. Tedavi başlanan bu hastalar içerisinde sadece IS tedavisi alan hastaların %28,5'sinde (4/14), sadece AC tedavisi alan hastaların %100'ünde (3/3), IS ve AC kombine tedavisini alan hastaların ise %55,5'inde (5/9) vasküler relaps geliştiği tespit edildi. Bu üç tedavi grubunun vasküler relaps gelişimi üzerine olan etkisi için p değeri hasta sayısının az olması nedeniyle verilemedi.

Hastaların sigara kullanımının ikinci vasküler atak gelişimi üzerine olan etkisi incelendi. Buna göre halen sigara içmekte olan ve aktif olarak sigara kullanmayan

hastalar arasında ikinci vasküler atak gelişimi açısından anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,063$).

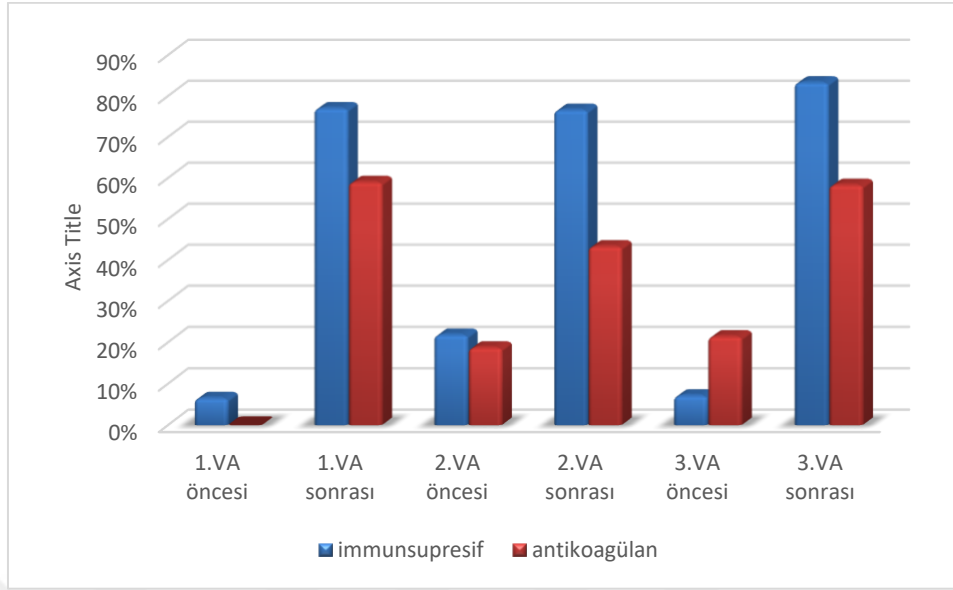
İkinci vasküler atak ile üçüncü vasküler atak arası sürenin ortalama $36,14 \pm 30,9$ ay (3-108) olduğu tespit edildi. Üçüncü vasküler atak geliştiği sırada hastaların %7,1'i (1/14) IS tedavi almaktaydı. Hastaların %21,4'ü (3/14) AC tedavi almaktaydı. IS+AC kombine tedavi alan hasta bulunmamaktaydı. Üçüncü vasküler atak gelişen 14 hastanın bir tanesinin abdominal aort anevrizmasına sekonder hemoraji sonucu herhangi bir tedavi başlanamadan exitus olduğu tespit edildi. Hastaların aldıkları ilaçların detaylı incelemesinde; 8 (%61,5) hastanın azatiopürin, 1 (%7,7) hastanın siklofosfamid, 4 (%30,8) hastanın steroid, 3 (%23,1) hastanın pulse steroid, 1 (%7,7) hastanın mikofenolat mofetil aldığı görüldü. Üçüncü vasküler atak sonrası aldıkları tedaviler incelendiğinde 10'unun (%83,3) IS, 7'sinin (%58,3) AC ve 5'inin (%41,6) de IS+AC kombine tedavisini aldığı görüldü. Tedavi başlanan bu hastalar içerisinde sadece IS tedavisi alan hastaların %40'sinde (2/5), sadece AC tedavisi alan hastaların %50'sinde (1/2), IS ve AC kombine tedavisini alan hastaların ise %40'ında (2/5) vasküler relaps geliştiği tespit edildi. Bu üç tedavi grubunun vasküler relaps gelişimi üzerine olan etkisi için p değeri hasta sayısının az olması nedeniyle verilemedi.

Üçüncü vasküler atak ile dördüncü vasküler atak arası sürenin ortalama $25,8 \pm 10,8$ ay (12-37) olduğu tespit edildi. Dördüncü vasküler atak geçiren 5 hastanın bir tanesinde pulmoner arter anevrizmasına sekonder hemorajiye bağlı exitus gelişti.

Kardiyovasküler sistem tutulumu olan Behçet hastalarında tanı aldıkları andaki yaş ile takip sürecinde gelişen vasküler atak sayısı arasındaki ilişki incelendi. Buna göre tanı yaşı ile geçirilen vasküler atak sayısı arasında negatif yönde bir korelasyon olduğu ($r=-0,058$) ancak bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,658$).

Hastaların total vasküler atak sayısı ile sigara içme durumu arasındaki ilişki incelendi. Buna göre hayatının herhangi bir döneminde sigara kullanmış ve halen kullanmakta olan hastalar ile hiç sigara kullanmamış olan hastalar arasında vasküler atak sayısı bakımından anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p=0,173$).

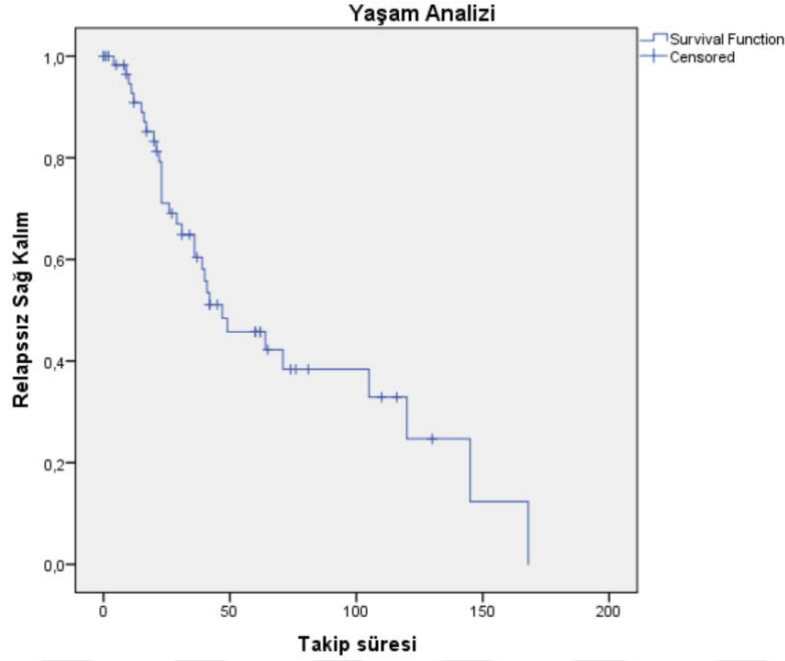
Şekil 1. Takip Sırasında Gelişen Vasküler Ataklarda Verilen Tedaviler



Vasküler tutulumu olan 61 hastanın takip süresince kayıt altına alınmış ilaca bağlı gelişen yan etkiler incelendi. 56 hastaya takip sürecinde azotiyoprin tedavisi başlanmıştır. 56 hastanın 2 tanesi şiddetli dispeptik semptomlar nedeniyle ilacı tolere edemedi. 3 hastada karaciğer enzimlerinde dirençli yükseklik nedeniyle azotiyopürin tedavisi kesilmiştir. 61 hastanın 4 tanesine infliksimab tedavisi başlanmıştır. 1 hastada infliksimab infüzyonu sırasında alerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle infliksimab tedavisi sonlandırıldı. Antikoagulan tedavi komplikasyonu olarak 1 hastada retinal hemoraji, 1 hastada masif hematüri, 1 hastada ise hemotoraks gelişmiştir.

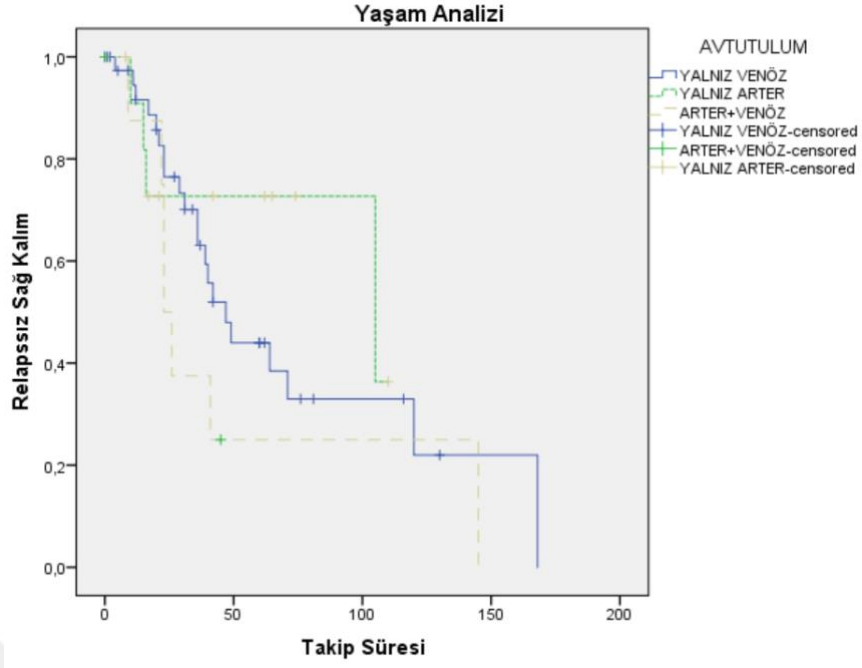
Hastalara yapılan girişimsel işlemler incelendiğinde; 2 hastaya alt ekstremitelerde trombüs nedeniyle trombektomi uygulanmıştır. Bir hastaya abdominal aort anevrizmasına yönelik cerrahi işlem uygulanmış, sonrasında gelişen aortaenterik fistül sekonder kanama nedeniyle exitus gelişmiştir. Bir hastaya abdominal aort anevrizmasına yönelik stent uygulanmıştır. Bir hastada ise abdominal aort anevrizma rüptürüne yönelik yapılan cerrahi işlem sırasında exitus gelişmiştir.

Relapssız sağ kalım açısından vasküler tutulumlu tüm hastalar incelendiğinde 2 yıllık relapssız sağkalım %71,1; 5 yıllık relapssız sağ kalım %45,7 olduğu görüldü (Şekil 2).

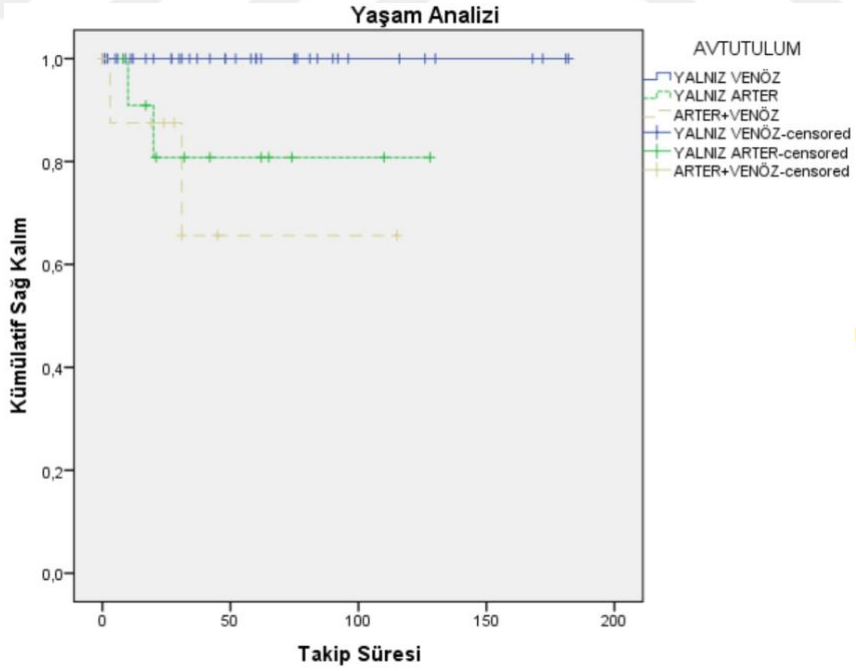


Şekil 2. Vasküler Tutulumlu Hastalarda Relapssız Sağ Kalım Eğrisi

Vasküler tutulum şekillerinin (yalnızca venöz, yalnızca arter, venöz+arter) relapssız sağ kalıma etkisi ‘Kaplan-Meier’ analizi ile incelendi (Şekil 3). Buna göre bu üç grup arasında relapssız sağ kalım açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0,297$). Ayrıca vasküler tutulum şekillerinin kümülatif sağ kalıma etkisi incelendiğinde venöz+arteryel tutulumun yalnızca arteryel tutuluma göre erken kırılım gösterdiği görüldü (Şekil 4). Bu üç grup arasında kümülatif sağ kalım açısından anlamlı farklılık tespit edilmiş olup ($p=0,014$), bu farklılığın yalnızca venöz tutulumu olan hastalarda mortalite olmamasından kaynaklandığı görüldü.



Şekil 3. Vasküler Tutulum Tiplerine Göre Relapssız Sağ Kalım Eğrisi



Şekil 4. Vasküler Tutulum Tiplerine Göre Kümülatif Sağ Kalma Eğrisi

KVS tutulumu olan ve olmayan hastalar mortalite oranları açısından değerlendirildi. Mevcut takip süreleri içerisinde KVS tutulumu olan 61 hastanın 4 tanesinde (%6,5) exitus geliştiği, KVS tutulumu olmayan 210 hastada ise exitus gelişmediği belirlendi. Bu veriler ışığında KVS tutulumu olan hastalardaki mortalite oranının olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0,002$). Ayrıca KVS tutulumlu hastaların mortalite gelişme oranlarına baktığımızda; arteriyel tutulumu olan hastalardaki mortalite oranının, arteriyel tutulum olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p=0,011$).



5. TARTIŞMA

Çalışmada Behçet hastalığı tanısı almış 271 hastanın bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Hedef organ ve doku tutulumları arasında KVS tutulumu detaylı incelenmiş olup; KVS tutulumu görülen hastaların klinik özellikleri, en sık görülen anatomik tutulum bölgeleri, gelişen vasküler ataklar esnasında hastaların almakta olduğu tedaviler, vasküler ataklar sonrasında tercih edilen tedavi modaliteleri ve bu tedavi modalitelerinin vasküler relaps gelişimi üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlandı.

Behçet hastalığı çoğunlukla 20-40 yaş arasındaki genç erişkinlerde görülmektedir (25). Bizim çalışmamızda da literatür verileriyle uyumlu olarak tanı anında ortalama yaş $31,16 \pm 9,74$ idi. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında hastalığın erkeklerde kadınlardan daha sık görüldüğü tespit edilmiş olup erkek/kadın oranı 1,5/1 olarak hesaplanmış ve bu bulgular literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, hastalık için kadın hakimiyetinin giderek arttığını göstermiştir (3,26).

Ortaç ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada HLA-B51 doku tipinin hastaların %68'inde saptandığı görülmüştür (166). Bizim çalışmamızda da HLA-B51 pozitifliği %67,8 olarak saptanmış olup bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda HLA-B5 pozitifliği ise %74,6 olarak bulunmuştur. Ayrıca hem HLA-B51 hem de HLA-B5 pozitiflik oranları istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkeklerde kadınlara göre daha sık olarak tespit edilmiştir. Yazıcı ve arkadaşlarının bir çalışmasında paterji testi pozitifliğinin %58 olduğu bildirilmiştir (167). Çalışmamızda bu oran %57,2 (107/187) olarak tespit edilmiştir. Bonitsis ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada paterji testi pozitifliğinin erkeklerde daha yüksek oranda bulunduğu bildirilmesine karşın bizim çalışmamızda paterji testi pozitifliği açısından cinsiyetler arasında farklılık tespit edilmemiştir (168).

2017 yılında yapılmış olan bir çalışmada Behçet hastalarının klinik bulguları incelenmiş ve bu klinik bulguların cinsiyet ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir (22). Bu çalışmada artralji kadın hastalarda erkeklere göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha

sık; papülopüstüler lezyon, göz tutulumu ve kardiyovasküler tutulum ise erkek hastalarda kadınlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık saptanmıştır. Bonitsis ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılmış olan bir çalışmaya göre genital ülserin ve eritema nodosumun kadınlarda, papülopüstüler erüpsiyonun ise erkeklerde daha sık olduğu tespit edilmiştir (168). Bizim çalışmamızda ise bu klinik tutulum şekillerinden papülopüstüler erüpsiyon ve kardiyovasküler sistem tutulumunun erkeklerde anlamlı derecede daha yüksek olduğu ($p=0,001$), diğer tutulum şekilleri açısından cinsiyetler arasında farklılık olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar ayrıca göz tutulumu, eklem tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu, nörolojik tutulum, akciğer parankimal tutulumu, genitoüriner sistem tutulumu ve bu tutulumların cinsiyet ile olan ilişkisi açısından da değerlendirildi. 880 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada göz tutulumunun erkeklerde anlamlı derecede daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (169). Bizim çalışmamızda ise 163 erkek hastanın 80'inde (%49,1), 108 kadın hastanın ise 50'sinde (%46,3) göz tutulumu tespit edilmiş olup cinsiyet ve göz tutulumu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,653$). Bonitsis ve arkadaşlarının çalışmasında eklem tutulumunun kadınlarda daha fazla olduğu tespit edilmiş olmasına karşın bizim çalışmamızda eklem tutulumu açısından cinsiyetler arasında farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,343$). Literatür verileri incelendiğinde BH'nin GİS tutulumunun %3'e yakın olduğu ve ayrıca erkek ve kadınlarda benzer görülme oranlarına sahip olduğu tespit edilmiştir (101). Çalışmamızda GİS tutulumunun cinsiyet ile olan ilişkisi bağlamında literatür ile benzer özellikler elde edilmiştir. BH'nin nörolojik tutulumu literatür verilerine göre yaklaşık olarak %10 oranındadır (81). Çalışmaya alınan 271 hastanın 21'inde (%7,7) nörolojik tutulum tespit edilmiştir. Ayrıca Noel ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada nörolojik tutulumun erkeklerde daha sık olduğu tespit edilmiştir (88). Nörolojik tutulumun cinsiyet ile ilişkisi bakımından çalışmamızda farklılık tespit edilmemiş olup bu bağlamda çalışmamız literatürden farklılık arz etmektedir. Cinsiyetler ve tutulum bölgeleri arasındaki bu farklılıklar çalışmamızdaki hasta sayısının karşılaştırdığımız çalışmalardaki hasta sayısına göre belirgin düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamız dahilindeki bütün Behçet hastalarının aldığı sistemik tedavilerin incelenmesinde en fazla kullanılan ilaçların kolşisin (%80,1), steroid (%35,4) ve azatioprin (%26) olduğu tespit edildi.

BH'de vasküler tutulumuna ait veriler oldukça değişkendir. 2006 yılında 2319 hastanın dahil edildiği Türkiye'de ve 2013 yılında 796 hastanın dahil edildiği Çin'de yapılan Behçet hastalığına yönelik çalışmalarda KVS tutulum oranlarının sırası ile %14,3 ve %12,8 olduğu belirlenmiştir. Yine 2006 yılında Türkiye'de yapılmış 180 hastalık bir çalışmada oran %39,4 ve aynı yılda Morocco'da yapılmış 1034 hastalık bir çalışmada %20 olduğu tespit edilmiştir (108). Çalışmamız dahilindeki 271 Behçet hastasının 61'inde (%22,5) KVS tutulumu olduğu görüldü. Bu farklı literatür verileri karşılaştırıldığında tutulum yüzdelerindeki farklılıkların farklı etnik köken ve hasta sayılarından ileri gelmiş olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızdaki KVS tutulumu olan Behçet hastalarında literatür verileri ile de uyumlu olarak erkek cinsiyet hakimiyeti mevcuttu ($p<0,001$). Çalışma dahilindeki 163 erkek hastanın 51'inde (%31,3) KVS tutulumu mevcut iken 108 kadın hastanın 10'unda (%9,8) KVS tutulumu mevcuttu. KVS tutulumu olan ve olmayan gruptaki hastaların tanı anındaki yaş ortalaması da benzer bulundu.

Behçet hastalığının klinik açıdan mortalite ve morbidite ile ilişkisi en fazla olan klinik durum kardiyovasküler sistem tutulumudur (11). Nitekim çalışmamızda takip süresi içerisinde KVS tutulumu olan hastaların mortalite oranının %6,5 (4/61) olduğu, KVS tutulumu olmayan hastalarda ölüm gelişmediği tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,002$). Mortalite gelişen KVS tutulumlu hastalarda vasküler tutulum şeklinin arteriyel olduğu görüldü. Arteriyel tutulumu olan 21 hastanın 4'ünde exitus gelişmiş olup, arter tutulumu olmayan 40 hastada exitus gelişmemiştir. Buna göre arteriyel tutulumun mortalite üzerinde belirleyici bir faktör olduğu düşünülebilir.

Sarıca ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada vasküler tutulumu olan ve olmayan gruplarda klinik bulguların sıklığı araştırılmıştır (107). 332 vasküler tutulumlu hastanın yer aldığı grupta genital ülser oranı %87,3; göz tutulum oranı %34,6; gastrointestinal tutulum oranı %2,7; pulmoner tutulum oranı %3 saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda KVS tutulumlu grupta genital ülser oranı %85,2; göz tutulum oranı %37,7; gastrointestinal tutulum oranı %3,3; pulmoner tutulum oranı %4,9 olarak saptanmış olup bu çalışma ile benzerdi. Aynı çalışma ile kıyaslandığında KVS tutulumlu hastalarda eritema nodosum ve papülopüstüler lezyon görülme oranlarımızın daha düşük olduğu görüldü. Bulgular arası bu farklılıkların sebebi karşılaştırılan çalışmanın dermatoloji kliniğinde yürütülmüş olması nedeniyle cilt bulgularının daha iyi tanımlanıp, kaydedilmesi olabilir.

Bilindiği üzere BH'nin kendine özgü bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Ancak yapılmış olan bazı çalışmalarda özellikle enflamasyon belirteçlerinden olan ESR, CRP gibi parametreler ile lökosit, trombosit ve çeşitli sitokin seviyelerinde artış olabileceği bildirilmiştir (6,7,122,123). Behçet hastalığında nötrofil kemotaksisine ait sorunlar olduğu ve bu durumun hastalıkta nötrofilik inflamatuvar bir süreç yaşanmasına sebep olduğu bildirilmektedir (8,170,171). Periferik kandan ucuz bir şekilde ve kolaylıkla elde edilebilen artmış NLR seviyeleri, yapılmış olan çeşitli çalışmalarda inflamatuvar bir sürecin göstergesi olarak değerlendirilmiş ve BH'de erken dönemde bile yüksek olarak tespit edilmiştir (73,172,173). Alan ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu bir çalışmada Behçet hastalarına ait NLR ve PLR seviyelerinin de sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Açıkgoz ve arkadaşlarının yapmış olduğu yüz hastalık bir çalışmada ise ESR ve CRP düzeylerinin Behçet hastalarında (n=60) sağlıklı kontrol grubundaki hastalara göre (n=40) anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak ESR ve CRP düzeyleri trombozu olan Behçet hastalarında, trombozu olmayan(n=38) Behçet hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (174). Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada KVS tutulumu olan Behçet hastalarının ESR, CRP ve NLR düzeylerinin olmayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (73). Bizim çalışmamız ile KVS tutulumu olan ve olmayan aktif dönemdeki Behçet hastalarının laboratuvar parametreleri incelenmiş ve ESR, CRP, lökosit, nötrofil, NLR ve PLR düzeylerinin KVS tutulumu olan hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bu bağlamda çalışmamızın mevcut literatür verilerini biraz daha geliştirebileceği düşünülebilir.

Alibaz ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 260 KVS tutulumu olan Behçet hastası, tutulumlarının anatomik lokalizasyonuna göre değerlendirilmiş ve hastaların %84,6'sının sadece venöz tutulum, %8,1'inin sadece arterial tutulum, %4,2'sinin hem venöz hem de arterial tutulum ve %3,1'inin de kardiyak tutulumunun olduğu tespit edilmiştir (175). Bizim çalışmamızda da venöz tutulum hakimiyeti mevcuttu (%80,3). Ayrıca çalışmamızdaki sadece arterial tutulumun (%19,6) ve venöz+arterial tutulum birlikteliğinin (%14,8) bu çalışmadakinden daha yüksek oranda olduğu, kardiyak tutulum oranının (%3,2) ise benzer olduğu görülmüştür. Buna karşın Fei ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada KVS tutulumu olan Behçet hastalarında (n=102) venöz tutulum oranının %70,6 olduğu, arterial tutulum oranının ise %54,9 olduğu tespit edilmiştir (108). Vasküler anatomik yapıların tutulum oranlarındaki bu farklılığın çalışmalar dahilindeki hasta sayısındaki farklılıktan ve farklı etnik kökenlere sahip hasta popülasyonlarından ileri gelmiş olabileceği düşünülmektedir.

Fei ve arkadaşlarının çalışmasında %68'lik oranı ile DVT tablosunun ağırlıklı venöz tutulum şekli olduğu, aort tutulumunun da %34'lük oranı ile ağırlıklı arterial tutulum şekli olduğu bildirilmiştir (108). Başka bir çalışmada ise en sık görülen venöz tutulum şeklinin yüzeysel tromboflebit olduğu bildirilmiştir (107). Buna karşın çalışmamızdaki venöz tutulum şekilleri incelendiğinde alt ekstremitelerde derin ven trombozunun %63,9' luk (39/49) oranı ile en sık venöz tutulum şekli olduğu belirlenmiştir. Yüzeysel tromboflebit ise çalışmamızdaki ikinci en sık venöz tutulum şekli olmuştur. Ayrıca bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda aort tutulum oranı %14,2 (3/21) olup; pulmoner arter tutulumunun (tromboz ve anevrizma) %66,6'lık (14/21) oranı ile arterial tutulum şekli olarak ilk sırada yer aldığı tespit edilmiştir. Sarica ve arkadaşlarının çalışmasında da pulmoner arter tutulumu %54,1'lik (13/24) oran ile arteriyel tutulum şekilleri arasında ilk sırada olup çalışmamız arteriyel tutulum bölgesi açısından bu çalışma ile benzerdir (107).

Alibaz-Öner ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada KVS tutulumu olan hastaların %57,3'ünde tanı anında vasküler tutulum mevcuttu (175). Bizim çalışmamızda ise bu oran %50,8 (31/61) idi. Yine aynı çalışmada KVS tutulumlu hastaların %33'ünde ikinci vasküler atak, %6,5 inde üçüncü vasküler atak ve %1'inde

dördüncü vasküler atak gelişmişti. Bizim çalışmamızda ise ikinci vasküler atak hastaların %52,5'inde (32/61), üçüncü vasküler atak %22,9'unda (14/61) ve dördüncü vasküler atak ise %8,2'sinde (5/61) gelişti. Çalışmamızdaki oranların daha yüksek olmasına; azatioprinin daha düşük dozlarda kullanılmış olması, hastaların immünsüpresif tedavilere uyumsuzluğu ve daha mortal seyirli arteriyel tutulum yüzdelерinin çalışmamızda daha yüksek olması neden olmuş olabilir.

2014 yılında yapılmış olan retrospektif bir çalışmada vasküler tutulumu olan Behçet hastalarının %35,4'ünde takip eden süreçte yeni vasküler atak geliştiği gösterilmiştir. Yeni vasküler atak gelişme hızı iki yıllık zaman zarfı içerisinde %23 ve beş yıllık zaman zarfı içerisinde %38,4 olarak tespit edilmiştir (116). Bizim çalışmamızda ise KVS tutulumu olan hastaların %49,2'sinin takip eden süreçte en az bir yeni vasküler atak geçirdiği tespit edildi.

Çalışmamızda birinci vasküler atak sonrası başlanan tedavi modalitelerinin incelenmesinde sadece IS tedavisi alan hastaların %36,4'ünde, sadece AC tedavisi alan hastaların %90,9'unda, IS ve AC kombine tedavisini alan hastaların ise %48'inde vasküler relaps geliştiği görüldü. Yapılan analizler sonucunda hastaların vasküler relaps gelişiminin yalnızca AC tedavi alan hastalarda yalnızca IS tedavi alanlara göre anlamlı derecede daha yüksek oranda olduğu tespit edildi ($p=0,009$). Yalnızca IS ve IS+AC kombine tedavi alan hastalar vasküler relaps gelişimi açısından kıyaslandığında benzer etkilere sahip olduğu görülmüştür ($p=0,61$). Vasküler tutulumlu BH tedavisinde yapılmış randomize kontrollü çalışmalar ile elde edilmiş kesin kanıtlara dayalı veriler içeren bir kılavuz yoktur. BH'de vasküler patolojiye neden olan primer etkenin damar duvarı inflamasyonu olduğu düşünülmekte olup inflamatuvar süreci baskılamak amacıyla immünsüpresif ajanların kullanımı önerilir. 2018 yılında revize edilen BH tedavisine yönelik EULAR önerilerinin yer aldığı kılavuzda, hastalığın vasküler tutulumu için AC tedavinin rutin kullanımı önerilmese de klinik pratikte vasküler tutulumu olan hastalara klinisyenler AC tedavi başlama eğiliminde olmaktadır. Çalışmamızdan yola çıkarak IS tedaviye AC tedavi eklemenin yeni vasküler atak gelişimini önleme açısından fayda sağlamayacağı öngörülebilir.

Çalışmamızda vasküler tutulum tespiti sonrası IS tedavi başlama oranları yüksek olmasına rağmen, vasküler relapslar sırasında hastaların IS ilaç kullanım oranlarının düşük olduğu görüldü (birinci ve ikinci vasküler relapslara göre sırasıyla %21 ve %7). Alibaz-Öner ve arkadaşlarının çalışmasında vasküler relapslar sırasında IS kullanım oranları %50-60 arasındaydı. Çalışmamızda relaps oranlarının belirtilen çalışmaya göre yüksek olması relaps gelişiminde IS tedavi süresinin önemli bir etken olabileceğini düşündürdü. Yan etkiler, uzun tedavi süreleri nedeniyle hasta uyumsuzluğu ve semptomlardaki iyileşmeyi takiben hastaların ilacı bırakması IS tedavinin erken kesilme nedenlerinden olabilir. Behçet hastalığı tedavisine yönelik kılavuzlarda KVS tutulumunda IS tedavi süresine yönelik öneriler net olmamakla beraber yeniden düzenlenmesi düşünülebilir.

Hastalara ikinci ve üçüncü vasküler ataklar sonrası başlanan tedavi modaliteleri değerlendirilmiş ve ilk vasküler atak sonrası başlanan tedavilere alınan yanıtlara benzer cevaplar elde edilmiştir. Ancak hasta sayısının düşük olması nedeniyle karşılaştırma yapılmasına olanak sağlayan bir anlamlılık değeri elde edilememiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif tasarlanmış olmasıdır. Kayıtlardaki eksiklikler nedeniyle bazı hastaların çalışma dışı bırakılmasının veri sonuçlarımızı etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Hasta sayımızın az olması da yapılmış hasta sayısı yüksek çok merkezli çalışmalara göre bazı veri farklılıklarımız olması nedeniyle çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Hastaların vasküler tutulum ciddiyetinin standardize edilememesi, takip süresindeki farklılıklar, bazı hastaların takip süresinin kısa kalması çalışmamızın diğer kısıtlılıkları arasındadır. Antikoagülan tedavi başlanan hastaların INR takibini genelde farklı merkezlerde yaptırmaları nedeniyle bu açıdan yeterli monitorizasyon sağlanamaması da antikoagülan ilaçların efektif etki gösterecek dozda kullanıldığını öngörmek açısından kısıtlılıklar arasındadır.

KVS tutulumu Behçet hastalığında iyi tanımlanmış, morbidite ve mortalite ile seyreden bir tutulum olmasına rağmen; tanı kriterleri içerisinde yer almaz. Tutulumun karakteristik seyri hastalığın klinik tanısını destekleyebilir. KVS tutulumun erken tespiti ve tedavinin doğru zamanda başlanması hastalığın seyri açısından son derece önemlidir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- KVS tutulumu, Behçet hastalığı tanısı ile takipli hastalarda morbidite ve mortalite açısından son derece önemli olup mutlaka akılda bulundurulmalı; özellikle erkek hastalar tutulum için fikir verici semptomlar açısından her vizitte sorgulanmalıdır.
- Aktif hastalık mevcut olan hastalarda KVS tutulumunu ön görmek açısından NLR, ESR, CRP düzeyleri fikir verici olabilir.
- Arteriyel tutulum mortalite açısından risk faktörü olup KVS tutulum olan ve/veya KVS tutulum şüphesi olan hastalarda sık görülen arteriyel tutulum bölgeleri açısından tarama amaçlı görüntüleme yapmak ve erken immunsupresif tedavi başlamak faydalı olabilir.
- Relaps gelişmiş olan KVS tutulumlu hastalarda verilen immunsupresif tedavide doz düzenlenmesi veya farklı bir immunsupresif tedavi ile değiştirilmesi gözden geçirilmelidir.
- Literatürdeki çalışmaları da destekleyecek şekilde KVS tutulumlu BH’de IS tedaviye AK tedavi eklemenin istatistiksel olarak anlamlı bir faydası gösterilmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Mutlu S, Scully C. The person behind the eponym: Hulûsi Behcet (1889-1948). J Oral Pathol Med. 1994;23(7):289-90.
2. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: Disease manifestations, management, and advances in treatment. Nature Clinical Practice Rheumatology. 2007;3(3):148-55.
3. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol. 2008;58(4):579-84
4. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet. 1990;335(8697):1078-80
5. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. Kaohsiung J Med Sci. 2015;31(12):626-31
6. Shahneh FZ, Mohammadian M, Babaloo Z, et al. New approaches in immunotherapy of Behçet disease. Adv Pharm Bull. 2013;3(1):9-11.
7. Sarıyıldız MA, Yazmalar L, Batmaz İ, et al. Serum GDF-15 level in Behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters. Int J Dermatol. 2016;55(11):1289-94.
8. Rifaioğlu EN, Şen BB, Ekiz Ö, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in Behçet's disease as a marker of disease activity. Acta Dermatovenereologica Alpina, Pannonica Adriat. 2014;23(4):65-67.
9. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(4 Suppl 30):S19-S26

10. Seyahi E, Melikoglu M YH. Clinical features and diagnosis of Behcet's syndrome. *Int J Adv Rheumatol* . 2007;5:8.
11. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med*. 2004;117(11):867-70
12. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1445-49.
13. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C et al. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Jpn Hear J*. 2002;43(4):389-98.
14. Pu L, Li R, Xie J, et al. Characteristic Echocardiographic Manifestations of Behçet's Disease. *Ultrasound Med Biol*. 2018;44(4):825-30.
15. Barnes CG. Treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology*. 2006 ;45(3):245-47
16. Mader R, Michael Z, Adawi M, et al. Thrombophilic factors and their relation to thromboembolic and other clinical manifestations in Behcet's disease. *J Rheumatol*. 1999;26(11):2404-408.
17. Adler S, Baumgartner I, Villiger PM. Behçet's disease: Successful treatment with infliximab in 7 patients with severe vascular manifestations. A retrospective analysis. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):607-11.
18. Desbois AC, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Ackermann F, Subran B, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory cardiovascular involvement of Behcet's disease: a multicenter observational study of 18 patients. *Clin Immunol*. 2018;197:54-59.
19. Emmi G, Vitale A, Silvestri E, et al. Adalimumab-Based Treatment Versus Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Venous Thrombosis in Behçet's Syndrome: A Retrospective Study of Seventy Patients With Vascular Involvement. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(9):1500-507.

20. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Le Thi Huong D, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2753-760.
21. Foss B. Die Doppelseitige Rezidivierende Hypopyonuveitis. Behçets Syndrom. *Acta Ophthalmol.* 1941; Pp 425-52
22. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: Review with emphasis on dermatological aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2017;92(4):452-64.
23. Sakane T, Takeno M, Suzuki N IG. Behçet's disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1284.
24. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, et al. Epidemiology and clinical characteristics of behcet's disease in the us: A population-based study. *Arthritis Care Res.* 2009;15;61(5):600–04.
25. Kaklamani VG, Vaiopoulos G KP. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;27(4):197–217.
26. Baş Y, Seçkin HY, Kalkan G, et al. Investigation of Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis frequency: The highest prevalence in Turkey. *Balkan Med J.* 2016; 33(4): 390–95.
27. Direskeneli H, Hasan A, Shinnick T, et al. Recognition of B-Cell Epitopes of the 65 kDa HSP in Behçet's Disease. *Scand J Immunol.* 1996;43(4):464-71.
28. De Smet MD, Ramadan A. Circulating antibodies to inducible heat shock protein 70 in patients with uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001;9(2):85-92.
29. Mizushima Y, Hoshi K, Matsuda T, et al. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease - A multicenter study. *J Rheumatol.* 1989;16(4):506-11.

30. Mumcu G, Inanc N, Aydin SZ, et al. Association of salivary *S. mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2 Suppl 53):S32-S36
31. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, et al. Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm*. 2002;11(2):87-93.
32. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Survey of Ophthalmology*. 2005;50(4):297-350.
33. Barnes CG. Behçet's syndrome. *J R Soc Med*. 1984; 77(10): 816–19
34. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009;15;61(10):1287-296.
35. Gül A, Hajeer AH, Worthington J et al. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):239-40.
36. Ermakova NA, Alekberova ZS, Prokaeva TB, et al. Frequency of HLA in patients with Behçet's disease and association with occlusive retinal vasculitis. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:231-33.
37. Choukri F, Chakib A, Himmich H, et al. HLA-B phenotype modifies the course of Behçet's disease in Moroccan patients. *Tissue Antigens*. 2003 ;61(1):92-6.
38. Fresko I, Soy M, Hamuryudan V, et al. Genetic anticipation in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(1):45-8.
39. Gunesacar R, Erken E, Bozkurt B, et al. Analysis of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms in Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Immunogenet*. 2007;34(1):45-9.

40. Padula MC, Leccese P, Lascaro N, et al. Genotyping of Italian patients with Behçet syndrome identified two novel ERAP1 polymorphisms using sequencing-based approach. *Hum Immunol.* 2019;80(5):335-38
41. Karasneh JA, Hajeer AH, Silman A, et al. Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with Behçet's disease. *Rheumatology.* 2005;44(5):614-17.
42. Salvarani C, Boiardi L, Casali B et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumato.* 2004;31(9):1785-789.
43. Kim JU, Chang HK, Lee SS, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease and rheumatic diseases with vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1083–087
44. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens.* 1999;54(3):264-72.
45. Nakao K, Isashiki Y, Sonoda S, et al. Nitric oxide synthase and superoxide dismutase gene polymorphisms in Behçet disease. *Arch Ophthalmol.* 2007 ;125(2):246-51.
46. Tursen U, Tamer L, Api H, et al. Cytochrome P450 polymorphisms in patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 2007;46(2):153-6.
47. Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, et al. Common FMF alleles may predispose to development of Behcet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(1):48-52.
48. Dursun A, Durakbasi-Dursun HG, Zamani AG, et al. Genetic analysis of MEFV gene pyrin domain in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm.* 2006;2006(3):41783.

49. Ellison L Smith, MD Yusuf Yazici M. Pathogenesis of Behçet syndrome [Internet]. 2019. Available from: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-behçet-syndrome?source=history_widget
50. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(6):472-75.
51. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 2001;28(6):1283-287.
52. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, et al. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2291-295.
53. Bardak Y, Aridoğan BC. The demonstration of serum interleukin 6-8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behçet's disease with ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12(1):53-8.
54. Suzuki N, Nara K, Suzuki T. Skewed Th1 responses caused by excessive expression of Txk, a member of the Tec family of tyrosine kinases, in patients with Behçet's disease. *Clinical Medicine and Research*. 2006;4(2):147-51.
55. Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*. 2005;139(2):371-78.
56. Raziuddin S, Al-Dalaan A, Bahabri S, et al. Divergent cytokine production profile in Behçet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern. *J Rheumatol*. 1998;25(2):329-33.
57. Kaabachi W, Bouali E, Berraïes A, et al. Interleukin-26 is overexpressed in Behçet's disease and enhances Th17 related –cytokines. *Immunol Lett*. 2017 Oct;190:177-84.

58. Erturan I, Basak PY, Ozturk O, et al. Is there any relationship between serum and urine neopterin and serum interferon- γ levels in the activity of Behçet's disease? *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009 Dec;23(12):1414-418.
59. Örem A, Çimşit G, Deger O, et al. The significance of autoantibodies against oxidatively modified low-density lipoprotein (LDL) in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta.* 1999;284(1):81-88
60. Feng XGG, Ye S, Lu Y, et al. Antikinectin autoantibody in Behçet's disease and several other autoimmune connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(4 Suppl 45):S80-5.
61. Kayıkçioğlu M, Aksu K, Hasdemir C, et al. Endothelial functions in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2006 Feb;26(4):304-08.
62. Triolo G, Accardo-Palumbo A, Triolo G, et al. Enhancement of endothelial cell E-selectin expression by sera from patients with active Behçet's disease: Moderate correlation with anti- endothelial cell antibodies and serum myeloperoxidase levels. *Clin Immunol.* 1999 Jun;91(3):330-37.
63. Ateş A, Aydıntug O, Olmez U, et al. Serum homocysteine level is higher in Behçet's disease with vascular involvement. *Rheumatol Int.* 2005 Jan;25(1):42-4.
64. La Regina M, Orlandini F, Prisco D, et al. Homocysteine in vascular behçet disease: A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 2010;30:2067–074
65. Kuo YS, Chang JYF, Wang YP, et al. Significantly higher frequencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies and of hyperhomocysteinemia in patients with Behçet's disease. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(10):932-38.
66. Yalçın B, Arda N, Tezel GG, et al. Expressions of vascular endothelial growth factor and CD34 in oral aphthous lesions of Behçet's disease. *Anal Quant Cytol Histol.* 2006;28(6):303-06.

67. Espinosa G, Font J, Tàssies D, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: Relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med.* 2002;112(1):37-43.
68. Akar S, Özcan MA, Ateş H, et al. Circulated activated platelets and increased platelet reactivity in patients with Behçet's disease. *Clin Appl Thromb.* 2006 ;12(4):451-57.
69. Yurdakul S, Hekim N, Soysal T, et al. Fibrinolytic activity and d-dimer levels in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(4 Suppl 38):S53-8.
70. Al-Dalaan A, Al-Sedairy S, Al-Balaa S, et al. Enhanced interleukin 8 secretion in circulation of patients with Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1995;22(5):904-07
71. Yazici C, Köse K, Çalış M, et al. Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: A new activity marker? *Br J Dermatol.* 2004 ;151(1):105-11.
72. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *Journal of Dermatology.* 2016;43(6):620-32.
73. Menteşoğlu D. Behçet Hastalarında Hedef Doku ve Organ Tutulumuna Göre Nötrofil/ Lenfosit Oranı, Sedimentasyon ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, 2018 (Tez).
74. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, et al. Behçet's syndrome: A critical digest of the 2014-2015 literature. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2015;33(6 Suppl 94):S3-14.
75. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2686-692

76. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: A double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005 ;32(1):98-105.
77. Haskard DO, Ambrose NL. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(2):79-89.
78. Taylor J, Glenny AM, Walsh T, et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;25;2014(9):CD011018.
79. Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behçet's disease - a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009;32(3-4):178-88.
80. Alpsoy E, Donmez L, Bacanli A, et al. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease. *Dermatology*. 2003;207(4):354-56.
81. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *The Lancet Neurology*. 2009;8(2):192-204.
82. Assar S, Sadeghi B, Davatchi F, et al. The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease. *Reumatologia*. 2017;55(2): 79–83.
83. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017;13(1):57-65.
84. Bernabé E, Marcenes W, Mather J, et al. Impact of Behçet's syndrome on health-related quality of life: Influence of the type and number of symptoms. *Rheumatology*. 2010;49(11):2165-171.

85. Ellison L Smith, MDYusuf Yazici M. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet syndrome (internet). 2019; Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-behcet-syndrome?source=history_widget
86. Girgin S. Vasküler Tutulumlu Behçet Hastalığının İdame Tedavisinde Azatioprinin Etkinlik ve Güvenilirliği. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr Sadi Konuk Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, 2019 (tez).
87. Alpsoy E, Zouboulis C, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. Yonsei Medical Journal. 2007;48(4):573-85.
88. Noel N, Bernard R, Wechsler B, et al. Long-term outcome of neuro-behçet's disease. Arthritis Rheumatol. 2014;66(5):1306-314.
89. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, et al. MRI findings in Neuro-Behçet's disease. Clin Radiol. 2001;56(6):485-94.
90. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. Journal of Neurology. 2014;261(9):1662-676.
91. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. Brain. 1999;122 (11):2171-182.
92. Farah S, Al-Shubaili A, Montaser A, et al. Behçet's syndrome: A report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64(3):382-84.
93. Arai Y, Kohno S, Takahashi Y, et al. Autopsy case of neuro-Behçet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. Neuropathology. 2006 ;26(6):579-85.

94. Koçer N., Islak C., Siva A., et al. {CNS} involvement in {Neuro}-{Behcet} syndrome: {An} {MR} study. *Am J Neuroradiol.* 1999;20(6):1015-024.
95. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 1997;26(2):125-29.
96. Lee SS, Yoon HJ, Chang HK, et al. Fibromyalgia in Behçet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(4 Suppl 38):S15-9
97. Kotevoglul N, Tasbasi I, Bekiroglul N. Computed Tomography Does Not Support Sacroiliitis as a Feature of Behçet Disease: A Metaanalytic Review [1]. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2004;10(1):42-5.
98. Chang HK, Choi YJ, Baek SK, et al. Osteonecrosis and bone infarction in association with Behcet's disease: Report of two cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5 Suppl 24):S51-4.
99. Altiparmak MR, Tanverdi M, Pamuk ÖN, et al. Glomerulonephritis in Behçet's disease: Report of seven cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2002;21(1):14-8.
100. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, et al. Renal Behçet's disease: A cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(5):317-37.
101. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal behçet's disease: A review. *World Journal of Gastroenterology.* 2015;7;21(13):3801-812.
102. Valenti S, Gallizzi R, De Vivo D, et al. Intestinal Behçet and Crohn's disease: Two sides of the same coin. *Pediatric Rheumatology.* 2017;15(33)
103. Göldeli Ö, Ural D, Komsuoğlu B, et al. Abnormal QT dispersion in Behcet's disease. *Int J Cardiol.* 1997;29;61(1):55-9.
104. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, et al. Endomyocardial fibrosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(3):205-08.

105. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, et al. Behçet's syndrome: Providing integrated care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2017;10: 309–19.
106. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):367-73.
107. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: A retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol*. 2006 Aug;45(8):919-21.
108. Fei Y, Li X, Lin S, et al. Major vascular involvement in Behçet's disease: A retrospective study of 796 patients. *Clin Rheumatol*. 2013;32(6):845-52.
109. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's syndrome and thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011026.
110. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet disease. *Current Opinion in Rheumatology*. 2005;17(1):1-8.
111. Ames PRJ. Thrombosis in Behcet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology*. 2001;40(6):652-55.
112. Al-Dalaan AN, Al Balaa SR, El Ramahi K, et al. Behcet's disease in Saudi Arabia. *J Rheumatol*. 1994;21(4):658-61.
113. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease: A cumulative analysis. *Chest*. 2005;127(6):2243-253.
114. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in behçet's syndrome: A report of 24 cases. *Rheumatology*. 1994;33(1):48-51.
115. Le Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol*. 1995;22(11):2103-113

116. Tascilar K., Melikoglu M., Ugurlu S., et al. Vascular involvement in behçet's syndrome: {Aretrospective} analysis of associations and the time course. *Rheumatol.* 2014;53(11):2018-022.
117. Sibley C, Yazici Y, Tascilar K, et al. Behçet syndrome manifestations and activity in the United States versus Turkey - A cross-sectional cohort comparison. *J Rheumatol.* 2014;41(7):1379-384.
118. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, et al. Budd-Chiari syndrome: A common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(5):858-62.
119. Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, et al. C 17 Accuracy of existing diagnosis criteria for Behçet's disease (BD). *La Rev Med interne.* 1993;14(1):33
120. Ferraz MB, Walter SD, Heymann R, et al. Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for behçet's disease according to the latent class approach. *Rheumatology.* 1995;34(10):932-35.
121. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(3):338-47.
122. Musabak U, Pay S, Erdem H, et al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int.* 2006;26(6):545-50.
123. Durmazlar SPK, Ulkar GB, Eskioglu F, et al. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behcet's disease: High levels may indicate vascular involvement. *Int J Dermatol.* 2009;48(3):259-64.

124. Adam B, Calikoglu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2004;18(3):318-20.
125. Karadağ R, Koca C, Totan Y, et al. Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α , C reactive protein and heat shock protein 70 in patients with active or inactive Behçet's disease. *Turkish J Med Sci.* 2010;40(1):57-62
126. Mao L, Dong H, Yang P, et al. MALDI-TOF/TOF-MS reveals elevated serum haptoglobin and amyloid A in behcet's disease. *J Proteome Res.* 2008;7(10):4500-507.
127. Vitale A, Rigante D, Lopalco G, et al. Serum amyloid-A in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2014;33(8):1165-167.
128. Özorun K, Düzgün N, Tutkak H, et al. Fibronectin and circulating immune complexes in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 1996;15(6):221-24.
129. Melikoglu M, Topkarcı Z. Is there a relation between clinical disease activity and acute phase response in Behcet's disease? *Int J Dermatol.* 2014;53(2):250-54.
130. Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in behcet's syndrome: Light, electron and fluorescence microscopy. *J Pathol.* 1969;97(3):481-94.
131. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808-18.
132. Kump LI, Moeller KL, Reed GF, et al. Behçet's disease: Comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. *Can J Ophthalmol.* 2008;43(4):468-72.

133. Ellison L Smith, MDYusuf Yazici M. Treatment of Behçet syndrome (internet) [Internet]. 2020. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-behcet-syndrome?source=history_widget
134. Fani MM, Ebrahimi H, Pourshahidi S, et al. Comparing the effect of phenytoin syrup and triamcinolone acetonide ointment on aphthous ulcers in patients with Behcet's syndrome. *Iran Red Crescent Med J*. 2012;14(2):75–78.
135. Lin P, Liang G. Behçet disease: Recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2006;12(6):282-86.
136. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, et al. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behcet disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol*. 1999;135(5):529-32.
137. Chams-Davatchi C, Barikbin B, Shahram F, et al. Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behcet's disease: A randomized double-blind controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(3):253-58.
138. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, et al. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Investig Med*. 2010;1;33(3):E189-95.
139. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990; 1990;1;322(5):281-85.
140. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, et al. Anti-TNF Agents for Behçet's Disease: Analysis of Published Data on 369 Patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):61-70
141. Masuda K, Urayama A, Kogure M, et al. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in behçet's disease. *Lancet*. 1989;20;1(8647):1093-096.

142. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, 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.
143. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, et al. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Autoimmun Highlights*. 2016;7(1):4.
144. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1998;15;128(6):443-50
145. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol*. 2002;29(5):267-79.
146. Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(12):1733-738.
147. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome. Effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):769-74.
148. Sfrikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al. Infliximab for Recurrent, Sight-Threatening Ocular Inflammation in Adamantiades-Behçet Disease [4]. *Annals of Internal Medicine*. 2004;2;140(5):404-06.
149. Tuncer S, Yilmaz S, Urgancioglu M, et al. Results of intravitreal triamcinolone acetonide (IVTA) injection for the treatment of panuveitis attacks in patients with Behçet disease. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2007;23(4):395-401.
150. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2014;5(3):112–134.

151. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Management of Behçet disease: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1528-534.
152. Kötter I, Günaydin I, Batra M, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications - Results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):482-86.
153. Kidd D, Steuer A, Denman AM, et al. Neurological complications in Behcet's syndrome. *Brain*. 1999;122 (Pt 11):2183-194.
154. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, et al. The Use of Interferon α in Behçet Disease: Review of the Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2004;33(5):320-35.
155. Ward EM, Woodward TA, Mazlumzadeh M, et al. Gastrointestinal disease in Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:459-64.
156. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, et al. Characteristics, treatment, and long-term outcome of gastrointestinal involvement in behcet's syndrome a strobe-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Med (United States)*. 2016; 2016;95(16):e3348.
157. Kinoshita H, Kunisaki R, Yamamoto H, et al. Efficacy of infliximab in patients with intestinal Behçet's disease refractory to conventional medication. *Intern Med*. 2013;52(17):1855-862.
158. Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, et al. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: Indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2014;49(1):156-62.
159. Iscan ZH, Vural KM, Bayazit M. Compelling nature of arterial manifestations in Behçet disease. *J Vasc Surg*. 2005;41(1):53-8.

160. Hosaka A, Miyata T, Shigematsu H, et al. Long-term outcome after surgical treatment of arterial lesions in Behçet disease. *J Vasc Surg.* 2005;42(1):116-21.
161. Voiriot G, Parrot A, Antoine M, et al. Transcatheter embolotherapy of pulmonary artery aneurysms as emergency treatment of hemoptysis in Behcet patients: experience of a referral center and a review of the literature. *Intern Emerg Med.* 2018;13(4):491-500.
162. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, et al. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol.* 2008;27(2):201-05.
163. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, et al. Major vessel thrombosis in Behçet's disease: The dilemma of anticoagulant therapy - The approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 2012;30(5):735-40.
164. Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Cerebral Venous Thrombosis in Behçet's Disease. *Arthritis Care Res.* 2009;61(4):518-26.
165. Schober P, Schwarte LA. Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesth Analg.* 2018;126(5):1763-768.
166. Ortaç S, Çakar P, Ünal M, et al. Oküler tutulumlu Behçet hastalığında HLA B51. *Journal of Retina-Vitreous* 1999;7(2).
167. Yazici H, Chamberlain MA, Tuzun Y. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(1):74-5.

168. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, Lavalley MP, et al. Gender-specific differences in Adamantiades-Behçet's disease manifestations: An analysis of the german registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatol.* 2015;54(1):121-33.
169. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(3):373-80.
170. Tuzun B, Tuzun Y, Mat C, et al. Neutrophil chemotaxis in Behcet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1999;58:653–60
171. Sarican T, Ayabakan H, Turkmen S, et al. Homocysteine: An activity marker in Behçet's disease? *J Dermatol Sci.* 2007;45(2):121-26.
172. Sonmez O, Ertas G, Bacaksiz A, et al. Relation of neutrophil -to- lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: An observational study *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013; 13: 662-67
173. Azab B, Daoud J, Naeem F Ben, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Ren Fail.* 2012;34(5):571-76.
174. Acikgoz N, Karıncaoglu Y, Ermis N, et al. Increased mean platelet volume in Behçet's disease with thrombotic tendency. *Tohoku J Exp Med.* 2010 Jun;221(2):119-23.
175. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yilmaz S, et al. Behçet disease with vascular involvement: Effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Med.* 2015;94(6):e494.