



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA DEMOGRAFİK, KLİNİK VE PARAKLİNİK
ÖZELLİKLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeliha Kübra ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2019



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARINDA DEMOGRAFİK, KLİNİK VE PARAKLİNİK
ÖZELLİKLERİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeliha Kübra ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Yavuz PEHLİVAN

Bursa-2019

İÇİNDEKİLER

Özet	v
İngilizce Özet	vii
Giriş ve Amaç.....	1
Gereç ve Yöntem.....	25
Bulgular.....	27
Tartışma ve Sonuç.....	36
Kaynaklar.....	44
Teşekkür.....	53
Özgeçmiş.....	55

KISALTMALAR

- ACR** : American College of Rheumatology
ADMA : Asimetrik dimetilarjinin
BH : Behçet Hastalığı
BOS : Beyin-Omurilik Sıvısı
c-AMP : Siklik adenzin monofosfat
CD : Cluster of Differentiation
CRP : C-reaktif protein
DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
DVT : Derin ven trombozu
EN: Eritema Nodosum
FLAIR : Fluid-attenuated inversion recovery
GA : Güven Aralığı
G-CSF : Granülosit koloni stimüle edici faktör
HLA : Human Lökosit Antijen
HIV : Human Immunodeficiency Virus, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HSP : Heat shock proteins
HSV : Herpes Simpleks Virüs
ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN : İnterferon
Ig : İmmunoglobulin
IL : İnterlökin
mg : Miligram
MHC : Major Histocompatibility Complex
MRI : Magnetic Resonance Imaging
NO : Nitrik oksit
NOS : Nitrik oksit sentaz
OR : Odds Ratio
RAS : Rekürren aftöz stomatit
SIBO : Small Intestinal Bacterial Overgrowth

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

UBHÇG : Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu

TNF : Tümör nekrozis faktör

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

5-ASA : 5-asetilsalisilik asit



TABLolar LİSTESİ

- Tablo-1:** Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterleri
- Tablo-2:** Tekrarlayan oral ülserasyon ayırıcı tanısı
- Tablo-3:** Hastaların değişken özelliklere göre dağılımı
- Tablo-4:** Hastaların tutulum olan bölgelere göre dağılımı
- Tablo-5:** Hastaların paraklinik özelliklerinin dağılımı
- Tablo-6:** Hastaların paraklinik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı
- Tablo-7:** Hastaların sistemik tutulum özelliklerine göre dağılımı
- Tablo-8:** Hastaların sistemik tutulum özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı
- Tablo-9:** Cilt tutulumu olan hastaların cinsiyete göre dağılımı
- Tablo-10:** Hastaların tanı anındaki bulguları
- Tablo-11:** İlaç tedavisi alan hastaların ilaç gruplarına göre dağılımı
- Tablo-12:** Hastaların ilaç kullanımlarının bazı özelliklere göre dağılımı
- Tablo-13:** Çalışma grubundakilerin ilaç kullanım özelliklerine göre yaş dağılımı
- Tablo-14:** Lojistik regresyon analiz sonuçları

ÖZET

Behçet Hastalığı (BH), tekrarlayan oral ve genital aft, oküler hastalık, cilt lezyonları başta olmak üzere gastrointestinal, nörolojik, vasküler veya eklem gibi çeşitli sistemik tutulumlarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisi günümüzde hala bilinmemekle birlikte enfeksiyöz, genetik ve immünolojik faktörler üzerinde durulmaktadır. Başlangıç yaşı ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte sıklıkla 20-40 yaşlar arasındadır. Hastalığın prevalansı, cinsiyet dağılımı ve tutulum şekli coğrafik farklılık gösterir. Hastalık genellikle erkeklerde daha şiddetlidir. Alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreder. Yaş ilerledikçe klinik belirtiler gerileme eğilimindedir. Bu çalışmanın amacı Türkiye’de sık görülen ve her hekimin bilgi sahibi olması gereken BH ile takipli hastalarımızın demografik, klinik ve paraklinik özelliklerini gözden geçirmek ve farkındalığı artırmaktır.

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Romatoloji Bilim Dalı polikliniklerinde BH tanısı alan, 2010-2018 yılları arasında takip ve tedavisi devam eden 488 hastanın demografik özellikleri, klinik ve paraklinik verileri, tanı anı bulguları ve kullandığı ilaçlar retrospektif olarak incelendi.

BH ile takip ettiğimiz 488 hastanın 299’u (%61,3) erkekti. Bireylerin yaşları 19-78 arasında değişmekte olup; yaş ortalaması $40,7 \pm 9,9$ iken, hastalık başlangıç yaş ortalaması $30,8 \pm 8,8$ idi. Hastaların %96,9’unda (n=473) oral aft ve %58,8’inde ise (n=287) genital ülser saptandı. Cilt tutulumu olan 332 hastanın 169’unda (%50,9) sadece psödofolikülit bulunurken, venöz tutulum olan 108 hastanın 62’sinde (%57,4) derin ven trombozu mevcuttu. Tanı anındaki en sık bulgular sırasıyla oral aft (%30,1), genital ülser (%27,5) ve oküler tutulum (%12,5) şeklindeydi. Hastaların 63’ünde biyolojik tedaviye geçildiği ve 25’inin ilaçsız takip edildiği saptandı. 40 yaş altı, erkek ve oküler tutulumu olan hastalarda tedavide biyolojik ajan kullanım sıklığının daha fazla olduğu görüldü.

BH, ülkemizde sık görülen, multisistemik tutulumla karakterize, farklı

semptom ve bulgularla prezente olabilen sistemik bir vaskülitir. Morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabildiği gibi günümüzde tedavisinde başarıyla kullanılan biyolojik ajanlar, hastalık prognozunu olumlu yönde etkilemektedir. Hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı ve prognoz coğrafik ve etnik farklılık gösterdiğinden popülasyon temelli çalışmalar önem taşır. Erkek cinsiyet ve erken hastalık başlangıcı şiddetli hastalıkla ilişkili olup biyolojik ajan kullanımının bu grupta fazla oluşu bunu desteklemektedir. Bu çalışma ile Türkiye’de sık görülen BH ile ilgili verilerimizi derlemeyi, tedavi seçeneklerini ve etkileyen faktörleri değerlendirerek klinik pratiğimize ışık tutmayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: Behçet hastalığı, epidemiyoloji, farkındalık, biyolojik, demografik veri

SUMMARY

Demographic, Clinical and Paraclinic in Behçet Patients Retrospective Evaluation of Properties

Behçet's Disease (BD) is a chronic inflammatory disease characterized by recurrent oral and genital aphthae, ocular disease, skin lesions and various systemic involvement such as gastrointestinal, neurological, vascular or joint. The underlying cause Behçet syndrome is still unknown; infectious, genetic and immunological factors are emphasized. Although the age of onset varies between countries, it is often between 20-40 years of age. The prevalence, sex distribution and involvement of the disease vary geographically. The disease is usually more severe in men. It progresses with exacerbation and recovery periods. Clinical signs tend to regress as age progresses. The aim of this study was frequent in Turkey and physicians should be familiar with each of our patients to follow-up with BH demographic, clinical and paraclinical reviewing the properties and to raise awareness.

In this study, the demographic characteristics, clinical and paraclinical data, diagnostic findings and medications of 488 patients diagnosed with BD in the outpatient clinics of the Internal Medicine Department of Rheumatology and Department of Uludag University Faculty of Medicine between 2010 and 2018 were analyzed retrospectively.

Of the 488 patients followed up with BD, 299 (61,3%) were male. The ages of the individuals ranged between 19-78; the mean age at the onset of the disease was $30,8 \pm 8,8$ years, while the mean age was $40,7 \pm 9,9$ years. Oral aphthae were detected in 96,9% (n=473) and genital ulcers in 58,8% (n=287). While 169 (50,9%) of 332 patients with skin involvement had pseudopholliculitis, 62 (57,4%) of 108 patients with venous involvement had deep vein thrombosis. The most common findings at the time of diagnosis were oral aphthae (30,1%), genital ulcers (27,5%) and ocular involvement

(12,5%). Biological treatment was started in 63 patients and 25 of all patients were followed without medication. It was seen that the use of biological agents was more frequent in patients younger than 40 years of age and in patients with ocular involvement.

BD is a common systemic vasculitis characterized by multisystemic involvement and presenting with different symptoms and signs. As it may result in morbidity and mortality, biological agents used successfully in the treatment of these patients have a positive effect on the prognosis of the disease. Population-based studies are important because the age of onset of disease, gender distribution and prognosis vary geographically and ethnically. Male sex and early onset of disease are associated with severe disease, and the use of biological agents in this group is supportive of this. Our compilation of data related to common BD in Turkey with this study, we aimed to evaluate treatment options and factors to shed light on our clinical practice.

Key words: Behcet's disease, epidemiology, awareness, biological, demographic data

GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı (BH), tekrarlayan oral ve genital aft, oküler hastalık, cilt lezyonları başta olmak üzere gastrointestinal, nörolojik, vasküler veya eklem gibi çeşitli sistemik tutulumlarla karakterize bir hastalıktır. İlk kez Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından üç ayrı hastasından yola çıkarak ortaya koyduğu oral ve genital ülserasyon ile göz tutulumunu içeren 'Üçlü Belirti Kompleksi' olarak tarif edilmiş ve 1937 yılında sendrom olarak tanımlanmıştır (1,2).

Tanımlanan yıllarda olası bir viral etkenin neden olduğu klinik bulgulardan oluştuğu düşünülse de; günümüzde küçük, orta ve büyük çapta olmak üzere her büyüklükteki damarı tutabilen sistemik bir vaskülit olduğu bilinmektedir (3,4).

Multisistemik tutulum yapabilen BH'nın farklı etnik grup ve coğrafik bölgelerde farklı klinik özelliklere neden olduğu bildirilmiştir. Hastalığın tanısında spesifik laboratuvar testlerin veya histopatolojik bulguların olmaması nedeniyle 1990 yılında Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (UBHÇG) tarafından tanımlanan tanı kriterleri kullanılmaktadır (2).

Hastalık alevlenme ve remisyonlarla seyrederek; şiddeti yaş ilerledikçe azalır. Erkek cinsiyet, sistemik bir bulgu ile erken başlangıç ve Human Lökosit Antijen B51 (HLA-B51) pozitifliği kötü prognostik faktörler arasında yer almaktadır (5).

BH tedavisinde amaç semptomların kontrol altına alınması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve ciddi organ tutulumu olan hastalarda geri dönüşümsüz hasarın önlenerek mortalitenin azaltılmasıdır. Erken tanı ve yeni immünsupresif tedavi seçenekleriyle beklenen yaşam süresi iyileştirilebilmektedir (6).

Çalışmamızda, merkezimizde BH tanısı ile takip edilen hastaların geriye dönük verilerini inceleyerek; klinik özellikleri ve tedavi farklılıklarının değerlendirilmesi ve elde edilen bilgilerin klinik pratiğimize ışık tutması amaçlanmıştır.

1. Epidemiyoloji

BH, dünyada nadir görülen bir hastalıktır. Doğu Asya'dan Akdeniz'e uzanan ve antik İpek yolu olarak bilinen kuşaktaki ülkelerde daha sık görülmekte ve genellikle daha şiddetli seyretmektedir. Prevalansı ülkeden ülkeye farklılık gösterir. Japonya, Kore, Çin, İran, Irak ve Suudi Arabistan'da hastalık prevalansı 100.000'de 13,5 ile 35 arasında değişirken; Türkiye 100.000'de 80-370 vaka ile en yaygın görülen ülke olarak ilk sırada yer almaktadır (7). Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde ise nadir görülen bir hastalık olup yapılan bir çalışmada hastalık prevalansı 15.000'de 1 ile 500.000'de 1 olarak bildirilmiştir (8). Ülkemizde BH ile ilgili ilk epidemiyolojik çalışma, Demirhindi ve ark. (1981) tarafından yapılmış ve BH'nın sıklığı 10.000'de 8 olarak saptanmıştır (9).

Hastalığın başlangıç yaşı ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte sıklıkla 20-40 yaşlar arasındadır. Prepubertal ve ileri yaşta (>50) başlangıç nadir de olsa hastalık her yaşta görülebilir (5,10). Hastalığın erkeklerde şiddetli seyretmesi ve ilk epidemiyolojik verilerin öncelikle hastane kayıtlarından elde edilmesi nedeniyle hastalık erkeklerde daha sık bildirilmiştir. Ancak, son 30 yıl içinde yapılan araştırmalar hastalığın her iki cinsiyette hemen hemen eşit oranda görüldüğünü göstermiştir. Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde hastalık kadınlarda daha sık görülürken, prevalansın yüksek olduğu coğrafi bölgelerde hastalığın cinsiyet dağılımı benzerdir (8,11). Orta Doğu ve Doğu Asya'da hastalığın genç erkeklerde daha şiddetli görüldüğü bildirilmektedir (12,13).

Bu hastalıkta çoğu olgu sporadik olmakla beraber ailesel olgular da bildirilmiştir. Ailesel kümelenmenin görüldüğü olgularda hastalık erken yaşlarda başlamaktadır (14). Birinci derece akrabalarında hastalık tanısı olan bireylerde de görülme riski artmaktadır (15).

2. Etiyoloji ve Patogenez

BH etiyojisinde altta yatan neden hala bilinmemektedir. Birçok

enfeksiyöz neden araştırılmış; ancak günümüzde viral veya bakteriyel bir ajanın doğrudan BH'na neden olduğu kanıtlanamamıştır. İmmünolojik ve çevresel faktörler, immün kompleks ve otoantikor varlığı, genetik özellikler, damar endotel patolojileri ve hiperkoagülabilité hastalık ilişkili mekanizmalar arasındadır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyöz veya çevresel bir etkene maruziyetin tetiği çektiği anormal immün sistem aktivasyonu üzerinde durulmaktadır (16).

BH olgularının birinci derece akrabalarında birden fazla Behçet hastasının saptanması genetik faktörlerin etkisine işaret etmektedir. Ancak burada Mendel'in kalıtım yasası kuralına uygun bir geçiş söz konusu değildir. Majör doku uygunluk kompleksi (MHC) gen bölgesinde bulunan HLA-B5 doku uygunluğu antijeninin bir spliti olan HLA-B51 ile ilişkisi bilinmektedir. (17). HLA-B51 bazal prevalansı coğrafik ve etnik farklılık gösterir. Varlığının kötü prognoz ile ilişkilendirildiği görüşlerin yanı sıra, daha şiddetli hastalık seyri ile güçlü bir ilişki sergilemediği, diğer genetik ve/veya çevresel faktörlerin hastalık gelişiminde daha önemli olduğunun belirtildiği çalışmalar da yer almaktadır (18). HLA-B51 pozitifliği ailevi olgularda sporadik olanlara göre daha fazladır (17).

HLA olmayan genler de hastalığa yatkınlığın belirlenmesinde rol alır. Ailevi olguların genom taraması sonucu ortaya konan çalışmalarda MHC Sınıf 1 zinciri ilişkili gen, Faktör V, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), İnterlökin-1 (IL-1) gibi sitokinler ve adezyon molekül genlerinin de patogenezde rolü olabileceği üzerinde durulmuştur (19).

Isı şok proteinleri (HSP, Heat shock proteins), hipoksi, enfeksiyon ya da toksik ajanlara maruziyet sonucu hücrelerden salınan proteinlerdir. Behçet hastalarının CD4 (Cluster of Differentiation) pozitif T hücrelerinde ısı şok proteinleri ile oligoklonal çoğalma izlenmektedir. Behçet hastalarında oral aft evrensel bir bulgudur. 1991 yılında yayınlanan bir makalede bu hastaların oral aft mukoza homojenatlarında bulunan HSP ile oral streptokokal HSP çapraz reaksiyonu gösterilmiştir (20).

Genetik yatkınlık ve enfeksiyöz ajanların rolü yanında, doğal ve kazanılmış immün sistem ve immün regülasyonda da bozukluklar

saptanmıştır. T hücrelerin çeşitli antijenlere karşı aşırı duyarlılığı patogenezde önemli rol oynamaktadır. Streptokokal antijenlerin Behçet hastalarında T lenfositlerden IL-6 ve İnterferon-gama (IFN-gama) salgılanmasını arttırdığı ve IL-6, IL-8 ve TNF-alfa salgılayan gama/delta T hücrelerini hızlandırdığı gösterilmiştir (21).

BH'nda CD4/CD8 oranı düşüktür. Hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasında anormal T supresör hücre aktivitesinin önemi vurgulanmaktadır. Antijen sunan hücrelerden ve T hücrelerinden salınan bazı sitokinler (IFN-gama, TNF-alfa, IL-8 gibi) nötrofil hiperaktivasyonuna neden olmakta ve bu sitokinlerin T hücrelerini aktive etmesi immün yanıtın anormalliğine yol açmaktadır (22).

Endotel disfonksiyonu, BH'nda karakteristik bir bulgudur. İmmün yanıtı bağlı inflamasyon sonucu geliştiği ve tromboza yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Bu hastalarda endojen nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü olan asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (23). Artmış ortalama plazma homosistein ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), bu olgularda nitrik oksit (NO) düzeylerinde azalma ve azalmış damar duvar genişlemesi ile ilişkilidir (24,25) Artmış plazma homosistein düzeyi retinal vasküler oklüziv hastalık gelişimi ve görme kaybında artış için bir risk faktörüdür. Bu sebeple, özellikle oküler tutulumun olduğu hastalarda homosistein düzeylerinin araştırılması ve değerlendirilmesi önerilmektedir (24).

Nötrofiller, BH'nda başlıca rol alan hücreler arasındadır. Dolaşımda artmış IL-8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin varlığı polimorf nüveli lökositleri ve endotel yüzeyini aktive eder. Bu aktivasyon artmış kemotaksis, adhezyon, fagositoz ve süperoksit yapımı ile ilişkilidir (22).

Hastalarda serum hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) düzeyi artmıştır. Plazma düzeyi hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir (26). Yapılan çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aktif Behçet hastalığı olan vakalarda serum granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) düzeyinin arttığı ve nötrofil apoptozisinin baskılandığı gösterilmiştir (27).

Sonuç olarak, hastalık etyopatogenezinde çok çeşitli faktörler rol

oynamaktadır. Temelde genetik yatkınlık ve enfeksiyöz veya çevresel etkenlerle tetiklenen immünolojik disfonksiyon yer almaktadır.

3. Klinik Bulgular

BH' da en yaygın görülen klinik bulgu tekrarlayan ve genellikle ağrılı özellikte olan mukokutanöz ülserlerdir (5,28). Diğer bulgular hastaya ve popülasyona göre farklılık gösterir ve değişkendir.

Hastalık genellikle erkeklerde daha şiddetlidir (28). Alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreder. Yaş ilerledikçe klinik belirtiler gerileme eğilimindedir. Oküler, vasküler ve santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda morbidite ve mortalite daha fazladır (29). Mukokutanöz ve eklem bulguları en sık görülürken, renal hastalık ve periferik sinir sistemi tutulumu nadirdir.

3.1. Mukokutanöz Tutulum

3.1.1. Oral Mukozal Ülser

Tekrarlayan oral aftöz ülserasyonlar, sıklıkla hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkar ve en sık görülen semptomdur. Hastalığın diğer bulgularından yıllar önce görülebilir. Ağrılıdır, ciddi olgularda yemeyi sınırlayabilir. 1 mm'den 2 cm'ye değişen boyutlarda ve yuvarlaktır. Sınırları belirgin, beyaz-sarı nekrotik bir zeminde ve çevresi eritemli özelliktedir. Rekürren aftöz stomatit (RAS) ile karşılaştırıldığında ise; daha geniş ve çoklu olma eğilimindedir (30).

Morfolojik olarak majör, minör ve herpetiform ülserler olmak üzere farklı şekillerde görülebilir (31). 1 cm'den küçük olanlar minör, büyük olanlar ise majör olarak adlandırılır. Majör ülserler iz bırakabilir. Sıklıkla dil, dudak, gingiva ve yanak mukozasında, seyrek olarak da tonsil ve farenkste yerleşir. Artmış sayıda oral ülser (aynı anda 6 ve daha fazla), lezyon çaplarının birbirinden farklı olması (herpetiform ülserlerden major ülserlere kadar değişen spektrum), lezyon çevresinde belirgin eritemli halka ve yumuşak damak ve orofarenks tutulumunun Behçet hastalığı oral ülseri ile RAS ayırımında önemli kriterler olduğu ileri sürülmüştür (32).

Oral ülserler, genellikle 1-3 haftada kendiliğinden iyileşir. Hastalığın başlangıcından ortalama yaklaşık 20 yıl sonra daha az sıklıkla görülür. Sigara içen bireylerde görülme sıklığı azalmıştır (33).

3.1.2. Ürogenital Lezyonlar

Genital ülserasyon hastalığın en spesifik bulgusu olup, hastaların yaklaşık %75'inde görülür. Görünümleri oral ülserasyon ile benzerdir ve ağrılıdır. Ancak genellikle daha derindir ve oral ülserlere göre daha az sıklıkla tekrar eder. Genellikle erkeklerde skrotumda ve kadınlarda vulvada yerleşim gösterir. Her iki cinstede perianal bölge ve inguinal kıvrım lokalizasyonu görülebilmektedir (30). Skar bırakarak iyileşmesi BH'na özgüdür (34). Ülser zemininde sekonder enfeksiyon gelişmezse 10-30 gün içerisinde iyileşebilir. Histopatolojik olarak oral ülserden farkı yoktur ve yoğun lenfosit infiltrasyonu görülür (35).

BH'nda epididimit, salpenjit ve varikozel diğer genitoüriner tutulum bulgusu olarak görülürken; üretrit oldukça nadir karşımıza çıkar (36).

3.2. Cilt Bulguları

Hastaların %75'inde bulunur ve değişkenlik gösterir. Akneiform lezyon, papülo-vezikülo-püstüler erüpsiyon, psödofolikült, eritema nodozum, yüzeysel trombofilebit ve piyoderma gangrenozum bulgular arasında yer alır.

3.2.1. Eritema Nodozum Benzeri Lezyon

Hastaların yaklaşık üçte birinde ve kadınlarda daha sık görülür (37). Özellikle alt ekstremitelerde lokalizedir. Subkutan yerleşimli ve ağrılıdır. Ortalama 2-3 hafta içerisinde, ülserleşme göstermeden, pigmentasyon bırakarak kaybolur ve sıklıkla tekrarlar (38). Klinik olarak klasik eritema nodozumdaki ayırt edilemezken, temel histopatolojik görünümü orta damar vaskülitli bir septal pannikült şeklindedir (39).

3.2.2. Papülopüstüler Lezyon

Hastalığın sık görülen (%28-66) cilt lezyonları arasında yer alır. Papül şeklinde başlayan lezyonlar 24-48 saat içinde püstüle dönüşür ve sıklıkla gövde, alt ekstremiteler ve yüz bölgesine yerleşir (40). Lezyonlar BH'na özgü olmadığından, anatomik lokalizasyonları tanıda oldukça önemlidir. Diğer bir önemli özellikleri de püstüllerin steril oluşudur (9). Papülopüstüler ve akneiform

lezyonlar UBHÇG tanı kriterleri arasında yer alır (41). Yapılan çalışmalarda, artriti olan hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (42,43).

3.2.3. Paterji Reaksiyonu

Lokal cilt hasarına karşı oluşan eritemli papüler veya püstüler yanıt anlamına gelir. BH için karakteristik olan bu reaksiyonun patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber hücrel immünite ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (34,39). Ön kolda iki ayrı noktada, cilt içine 20 gauge steril bir iğnenin 45 derecelik bir açı ile 5 mm derinlikte batırılmasından (pikür), 24-48 saat sonra pikür bölgesinde papül veya püstül gelişmesi reaksiyonun pozitifliğini gösterir (38,44). Reaksiyonun pozitiflik oranı Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa gibi bölgelerde, hastalığın endemik olduğu bölgelere göre daha düşüktür (45). Reaksiyon pozitifliği erkek cinsiyet, oral aftöz ülserasyon, papülopüstüler lezyon ve ön üveit ile ilişkilidir (46).

3.3. Oküler Tutulum

Oküler hastalık Behçet hastalarının yaklaşık %25-75'inde görülür ve tedavi edilmeyen çoğu olguda körlüğe kadar ilerler. Erkek hastalarda görülme sıklığı kadınlara göre fazladır (%75-80) ve tedaviye rağmen kötü prognozlu seyreder. Hastalık tipik olarak Kuzey Amerika popülasyonunda daha az şiddetlidir ve görme kaybı insidansı daha düşüktür (47).

Üveit oküler tutulumun öne çıkan belirtilerindedir. Tipik olarak bilateral, ataklar şeklinde ve sıklıkla panüveit formunda görülür (48). Ataklar arasında klinik olarak tam remisyon beklenmez. İzole ön üveit nadirdir.

Hipopiyon, ön üveit atağı sırasında ön kamerada oluşan pürülan materyal görünümüdür ve hastaların yaklaşık %20'sinde karşımıza çıkar. Çoğu hastada retinal vaskülit işaret eder. Posterior üveit, retinal vaskülit, vasküler oklüzyon ve optik nörit sistemik immünsupresif tedavi gerektirir ve tedavi edilmezse körlüğe kadar ilerleyerek kalıcı görme kaybına yol açar. Parankimal santral sinir sistemi hastalığı optik nörit olan hastalarda daha yaygındır (49).

Neovaskülarizasyon, sekonder katarakt, glokom, maküler ödem ve konjunktival ülserasyon diğer bulgular arasında yer alır. Neovaskülarizasyon sıklıkla inflamasyona sekonder oluşur ve immünsupresif tedavi gerektirir (50).

Konjunktivit, sklerit, episklerit ve sikka sendromu nadirdir. BH'nın diğer hastalık belirtileri olmadığında oküler işaretlerin varlığı tanı koymada yardımcıdır (51).

3.4. Nörolojik Hastalık

Hastaların %10'undan daha azında görülür (52). Erkeklerde sıklığı daha fazladır. Parankimal ve parankim dışı hastalık olmak üzere ikiye ayrılır (53).

3.4.1. Parankimal Hastalık

Tutumum bölgesine göre beyin sapı, diffüz (beyin sapı, serebral ve spinal kord), serebral (ensefalopati, hemiparezi, duysal kayıp, nöbet, disfaji ve mental değişiklikler), miyelopati, optik nöropati ve semptom başlangıç süresine göre akut ve kronik progresif hastalık olmak üzere gruplandırılabilir (54). Sıklıkla beyin sapı, bazal ganglionlar, hemisferler ve spinal kord etkilenir ve piramidal sistem bulguları görülür. Serebellar, meningeal ve ekstrapiramidal bulgular da bulunabilir. Bu tip olgularda klinik seyir bazen tek atak ile sekel ile veya sekelsiz olarak sınırlı kalabilir veya relapslarla seyredebilir (55).

Fokal parankimal lezyonlar ve vasküler trombozun komplikasyonları en sık görülen anormalliklerdir. Fokal lezyonlar veya atrofiyi içeren beyin sapı hastalığı BH için karakteristiktir. Serebral lezyonlar genellikle tektir. Multiple skleroz ile karşılaştırıldığında; lezyonlar periventriküler yerleşimin aksine subkortikal yerleşimlidir (53). Hastalık başlangıcı sıklıkla subakuttur. Hastalarda baş ağrısı, davranış değişiklikleri ve tutulan parankim bölgesine göre motor defisit görülebilir (52).

Fokal lezyonlar MRI (Magnetic Resonance Imaging) ile tespit edilebilir. Akut ve subakut lezyonlar, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens veya izointens; T2 ağırlıklı, FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens görülür. Ayrıca bu hastalarda beyin omurilik sıvısında protein artışı ve pleositoz görülür (54).

3.4.2. Parankim Dışı Hastalık

Serebral venöz tromboz, intrakraniyal hipertansiyon (psödötümör serebri), akut menengial sendrom ve daha nadir olarak arteriyel tromboza bağlı inme, diseksiyon veya anevrizmayı içerir (53).

Bulgular arteriyel veya venöz tromboz sonucu ortaya çıkar. Serebral

venöz trombozu baş ağrısı, papilödem, VI. kranial sinir paralizisi ve artmış BOS (Beyin-Omurilik Sıvısı) basıncı ile karşımıza gelebilir (56). Yapılan çalışmalarda dural sinüs trombozunun çocuklarda, parankimal tutulumun ise erişkin hasta grubunda daha sık olduğu gösterilmiştir (57).

Bu iki tip tutulumun (parankim ve parankim dışı) prognozları farklıdır. Serebral parankim tutulumu kötü prognoz işaretidir, sessiz olsa bile progresyon gösterir. Dural sinus trombozu kısmen daha iyi seyir gösterir. Sınırlı olarak tek bir atak görülür, relaps nadirdir (44).

3.5. Vasküler Tutulum

Küçük, orta ve büyük olmak üzere her üç çapta damar duvar tutulumu yapabilen BH'nın klinik bulgularının vaskülit nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Vasküler tutulum bu hastalıkta en önemli morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir. Özellikle pulmoner arter anevrizması %25 oranında mortalite oranına sahiptir ve bu hastalarda erken tanı önemlidir (58).

BH'da venöz sistem daha sık etkilenir ve en sık tutulum şekli yüzeysel tromboflebittir (59). Yapılan çalışmalar, erkek cinsiyetin daha fazla etkilendiğini göstermektedir.

3.5.1. Arteriyel Tutulum

En sık küçük damar vaskülitini olarak karşımıza çıksa da orta ve büyük damarlar da etkilenebilir. Perivasküler ve endovasküler inflamasyon hemoraji, stenoz, anevrizma ve trombüs formasyonu oluşumuna neden olur. Arteriyel tutulum anevrizma veya daha az sıklıkla obstrüksiyon şeklindedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde büyük damar tutulumu mevcuttur. Bu grupta hastalık progresyonu ve rekürrens daha fazla görülür. Hastalığın tutulum ve seyri doğrultusunda, immünsupresyona ek olarak vasküler cerrahi gerekliliği de olabilmektedir (8). Karotis, pulmoner, aort, iliak, femoral ve popliteal arterler sıklıkla tutulurken; serebral ve renal arterler nadiren etkilenir. Semptomlar tutulan arterin lokalizasyonuna bağlı değişkenlik gösterir (44). Koroner arter vaskülitine sekonder akut miyokard infarktüsü görülebilir fakat nadirdir. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) benzeri otoimmün hastalıklardaki gibi hızlı atherosklerozis gelişimi beklenmez (4).

Pulmoner arterlerin geniş proksimal dallarını içeren pulmoner arter

anevrizmaları, BH'da en sık görülen pulmoner vasküler lezyondur ve BH dışında oldukça nadir görülür (58). Hemoptizi en yaygın klinik bulgusu iken; öksürük, dispne, ateş ve plöretik ağrı da görülebilmektedir. (60). Hemoptizisi olan BH olgularında pulmoner anevrizma öncelikle düşünülmeli ve görüntüleme yapılmalıdır. Pulmoner arter anevrizmaları sıklıkla trombofilebit ile birlikte (61). Bu hastalarda hemoptizi pulmoner emboli ile karışabilir ve antikoagulan tedavi sonucu kanama komplikasyonu gelişebilir. BH'da alt ekstremitte venlerinde trombüsün yapışık olması nedeniyle genellikle pulmoner emboli beklenmez (44).

3.5.2. Venöz Hastalık

Venöz tromboz arteriyel tutulumu göre daha yaygın olup BH'nın sıklıkla erken özelliği olarak karşımıza çıkar. BH tromboza eğilim özelliği ile diğer vaskülitlerden ayrılır (62). Yüzeysel ve derin ven trombozu başta olmak üzere, superior ve inferior vena kava, hepatik ven (Budd-Chiari Sendromu), dural sinüs trombozu ve diğer venöz obstrüktif lezyonlar görülebilir (63). Trombozlar sıklıkla fibrozis ile iyileşir ve etkilenen damarda yıllar içinde kronik venöz yetmezlik gelişebilir. Alt ekstremitelerin tekrarlayan trombozu post-trombofilebit sendromuna yol açabilir (64). 73 hasta ile yapılan bir vaka çalışmasında, kontrol grubuna kıyasla 14 kat artmış venöz tromboz riski olduğu, venöz tromboz, trombofilebit, follikülit ve retinal vaskülitin erkeklerde kadınlardan daha fazla ve paterji testi pozitifliği veya oküler tutulumu olan hastalarda venöz hastalığın daha yaygın olduğu gösterilmiştir (65).

3.6. Pulmoner Hastalık

Vasküler hastalık başlığı altında yer alan pulmoner vasküler tutulumu ek olarak bu hastalarda plevral effüzyon, pulmoner arterit/venülit, bronşiyal darlık, abse, obstrüktif havayolu hastalığı, kronik bronşit ve fibrozis görülebilmektedir. Radyolojik görüntülemelerde akciğerlerde hava kaybı, iyi sınırlı opasiteler, nodüler/retiküler gölgelenme görülebilir. Farklı histopatolojik bulgular arasında pulmoner enfarkt, hemoraji ve eozinofilik pnömoni yer alır (60).

3.7. Eklem Tutulumu

Behçet hastalarının yaklaşık yarısında, özellikle ataklar esnasında

non-eroziv, asimetrik, genellikle deformasyona sebep olmayan, oligoartiküler eklem tutulumu görülür. Kadınlar daha fazla etkilenir. Sıklıkla diz, ayak bileği ve el bileği gibi büyük ve orta eklemler etkilenir. Kalça ve omuz eklemlerinin tutulumu nadirdir. Radyolojik değerlendirme çoğunlukla normaldir. İnflamasyon sinoviyal sıvı ve biyopsi örnekleriyle doğrulanır (66). Çoğu hastada 1-3 hafta kadar sürebilen, ataklar şeklinde artrit görülür. Ataklar genellikle 2-4 hafta içinde hasar bırakmadan iyileşir. Belirtiler bazen kalıcı olabileceği gibi, monoartiküler ve daha nadir poliartiküler tutulum olarak da karşımıza çıkabilir (67).

3.8. Renal Tutulum

BH' da renal tutulum nadirdir ve diğer vaskülit tiplerine göre daha ılımlı seyreder. Renal tutulum olan hastalarda proteinüri, hematüri ve hafif derecede böbrek yetmezliği olabilir. Proteinüri/hematüri gibi mikroskobik idrar bulguları yaklaşık %10 hastada mevcutken, ciddi renal lezyonlar oldukça nadir görülmektedir (68).

Hastalarda sekonder amiloidoz (AA Amiloidozis), glomerülonefrit, vasküler hastalık (sıklıkla renal arter anevrizması) ve interstisyel nefrit olmak üzere farklı spektrumda renal hastalık görülebilir. Glomerüler lezyon tiplerinden sıklıkla sırasıyla kresentrik, proliferatif ve immunoglobulin A (IgA) nefriti görülür. Erkek hastalarda renal hastalık gelişim riski daha fazladır ve renal yetmezlik en sık tanı anında saptanmaktadır. Amiloidoz gelişmiş hastalarda hastalık başlangıç bulguları ile renal hastalık gelişimi arasındaki sürenin erkek cinsiyette daha kısa olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon renal arter anevrizması veya stenoz olan hastalar arasında siktir (69).

AA Amiloidozis gelişen hastalar tipik olarak nefrotik sendrom veya proteinüri ile tanı alır. 14 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada BH başlangıcından nefropati gelişimine kadar geçen sürenin ortalama 8 yıl (3-15 yıl) olduğu bildirilmiş ve amiloidozis gelişimi pulmoner arter tutulumu ve artrit ile ilişkilendirilmiştir (70).

3.9. Kardiyak Hastalık

Semptomatik kardiyak hastalık BH'da nadir görülür. Perikardit, miyokardit, miyokard infarktüsü, koroner arter anevrizması, atriyal septal

anevrizma, ileti sistemi bozuklukları, ventriküler aritmiler, endokardit, endomiyokardiyal fibrozis, mitral valv prolapsusu, intrakardiyak trombüs, kapak yetmezliği ve ani kardiyak ölüm hastalık spektrumu içerisinde yer alır (71). Özellikle erkek hastalarda kardiyak tutulum daha siktir ve kapak hastalığı, özellikle aort yetmezliği ile karakterizedir. Bu karakteristik ekokardiyografik bulgulara sahip hastaları değerlendirirken BH'ı düşünölmelidir (72).

3.10. Gastrointestinal Tutulum

Karın ağrısı, diyare ve kanama gibi semptomların göröldüğü gastrointestinal tutulum, BH'nın majör morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer alır (73). İnflamatuar barsak hastalıklarının ekstra-intestinal tutulum yapabildiği düşünöldüğünde; gastrointestinal semptomların ön planda olduğı bir Behçet hastasında ayırıcı tanı zor olabilir. Bu hastalarda intestinal ülserasyon görölebilir ve perforasyona neden olabilir. Bu ülserasyonlar tüm traktusta olabileceğı gibi sıklıkla terminal ileum, çekum ve inen kolonda izlenir. Yine sık görölen oral ülserlerin Behçet hastalarında görölen oral aft ile ayırmasını yapmak zor olduğundan, BH tanısı koymadan önce ayırıcı tanıda inflamatuvar barsak hastalığı mutlaka düşünölmelidir (74). Yaş, tanı anındaki hastalık aktivasyonu, ülser tipi, yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeyi, cerrahi öykü ve tedaviye yanıtızlık intestinal tutulum olan hastalarda prognostik faktörler arasında gösterilmiştir (73).

Tedavi sonrası endoskopik ve radyolojik remisyonda izlenen hastalarda, ince barsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) saptanmış ve bu hastalarda bakteriyel aşırı çoğalma tedavisinin faydalı olduğı gösterilmiştir (75).

3.11. Diğer

BH'da ateş ve halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlar siktir. Ateş epizodları vasköler, nörolojik veya eklem tutulumu gibi majör organ tutulumu ile ilişkilendirilmiştir (76). Nöral veya vasköler hastalığa bağılı üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon gelişebilir (77). İç kulak yolu tutulumu bağılı hastalarda çınlama, işitme kaybı, sağırılık veya baş dönmesi gibi şikayetler olabilir (78). Birçok Behçet hastasında fibromiyaljinin de eşlik ettiğı ve bir çalışmada hastaların %37,1'inin Amerikan Romatoloji Derneğı (ACR) Fibromiyalji

kriterlerini karşıladığı gösterilmiştir. Fibromiyalji bu hastalarda anksiyete ve depresyon ile ilişkiliyken, BH aktivitesi ile ilişkili bulunmamıştır (79). Demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği bu hastalarda sıktır. En sık normositer anemi görülür (80). Vitamin B12 eksikliği ve hiperhomosisteinemi bu hastalarda olası gastrik pariyetal hücrelerine karşı gelişmiş antikor varlığıyla ilişkilendirilmiştir (81).

4. Tanı

Oral aftöz ülserasyon genel popülasyonda oldukça yaygın görülür. BH karakteristik sistemik bulgularla birlikte tekrarlayan aftöz ülser varlığında akla getirilmelidir (82).

Tablo-1: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterleri

Tekrarlayan oral aftlar	Bir yıl içerisinde en az 3 kez tekrarlayan ve hekim tarafından tespit edilen minör ve majör aftöz veya herpetiform ülserasyon
ve aşağıdakilerden en az ikisi	
Tekrarlayan genital ülser	Aftöz ülser ya da skar varlığı
Göz lezyonları	Anterior üveit, posterior üveit, yarık lamba ile vitreusta hücre ya da retinal vaskülit
Cilt lezyonları	Hekim ya da hasta tarafından gözlenen eritema nodozum, psödofollikülit ya da papülopüstüler lezyonlar
Paterji pozitifliği	Hekim tarafından 24-48. saatte değerlendirilir

BH için spesifik belirti ve bulgu olmamakla birlikte; hipopiyon, panüveit veya retinal vaskülit gibi oküler hastalık, santral sinir sistemi parankim

bulgularını içeren nörolojik hastalık, pulmoner arter anevrizması, Budd-Chiari sendromu veya serebral venöz tromboz gibi vasküler hastalık bulgularında mutlaka şüphelenilmelidir. Behçet hastalarında oral ülserasyonlar daha sık ve ciddi olma eğilimindedir. Genital ülserasyon BH tanısında daha spesifik iken, daha az sensitiftir. Doğu Asya'dan Akdeniz'e kadar İpek Yolu coğrafyasında yaşayan hastalarda olası tanı daha güçlü olarak düşünülmelidir (82).

BH'nın tanısı spesifik bir laboratuvar bulgusunun olmaması nedeniyle klinik bulgulara dayanılarak konur. Günümüzde 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group) tarafından belirlenen tanı kriterleri yaygın olarak kullanılmaktadır (83) **(Tablo-1)**.

Yapılan hasta kontrollü çalışmalarda, bu tanı kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada, klinik olarak Behçet tanısı almış 32 hasta ve BH dışında romatolojik hastalık tanısı olan 56 hastanın yer aldığı kontrol grubu karşılaştırıldığında; mevcut kriterlerin %95 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (84).

5. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı her hastanın klinik özelliklerine göre değişir. Oral aftöz ülserasyon hemen hemen tüm Behçet hastalarında vardır ancak spesifik değildir **(Tablo-2)**. Rekürren aftöz stomatit ve nutrisyonel yetersizlik her hastada değerlendirilmelidir. Ağız bakım ürün kullanımı ve diş protezi sorgulanmalıdır.

Tekrarlayan oral ülserasyon ayırıcı tanısında, romatolojik hastalık grubundan SLE ve Reaktif Artrit; gastrointestinal hastalıklardan İnflamatuar Barsak Hastalığı ve Çölyak Hastalığı; otoinflamatuar hastalık grubundan PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati), Hiperimmünoglobulin D Sendromu; enfeksiyöz hastalıklardan Herpes Simpleks Virüs (HSV), İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü(HIV); dermatolojik hastalık grubundan Stevens-Johnson Sendromu, Pemfigus, Liken planus, Büllöz dermatoz; hematolojik hastalık grubundan siklik nötropeni yer alır (38).

Oral ve genital ülser ayırıcı tanısında viral enfeksiyonlar, venereal

hastalıklar (sifiliz, gonore), ilaç erüpsiyonu, eritema multiforme dışlanmalıdır. Venereal hastalıklar glans penis lezyonları ve spesifik serolojik testlerle ayrılabilir. Reiter sendromunda oral ülserler ağrısızdır. Stevens-Johnson sendromunda mukokutanöz lezyonlar bulunur; ancak tekrarlayıcı üveit yoktur. Göz bulguları kornealdır (85,86).

Tablo-2: Tekrarlayan oral ülserasyon ayırıcı tanısı

Romatolojik Hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• SLE• Reaktif Artrit
Gastrointestinal Hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• İnflamatuvar Barsak Hastalıkları• Çölyak Hastalığı
Otoinflamatuvar Hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• PFAPA Sendromu• Hiperimmünoglobulin D Sendromu
Enfeksiyonlar <ul style="list-style-type: none">• HSV• HIV
Dermatolojik Hastalıklar <ul style="list-style-type: none">• Stevens-Johnson Sendromu• Pemfigus• Liken Planus• Büllöz Dermatoz
Hematolojik Nedenler <ul style="list-style-type: none">• Siklik Nötropeni
Diğer <ul style="list-style-type: none">• İlaçlar (Metotreksat, kemoterapötik ajanlar... vb)• Nutrisyonel eksiklikler (Vitamin B12, folik asit, demir eksikliği.. vb)• Rekürren aftöz stomatit

İnflamatuvar barsak hastalıklarında üveit ve cilt bulguları varlığında ayırım yapmak zorlaşabilir. Behçet hastalarında histopatolojik örneklerde granülom tanımlanmadığı sürece Crohn hastalığından ayırt edilemeyen gastrointestinal ülserasyon görülebilir. Üveit BH dışında Ülseratif kolit, Crohn hastalığı ve spondiloartropatilerin de bir özelliğidir. Ayrıca konjunktivit, sklerit, episklerit ve sikka sendromu nadir olmakla beraber akla getirilmelidir (74,85).

6. Tedavi

Behçet hastalarının büyük kısmında oral ve genital ülserler gibi mukoza lezyonları, ciltte papülopüstüler ve nodüler lezyonlar görülür. Bu lezyonlar, özellikle sık tekrarladığında hastaların yaşam kalitesini bozabilir. Tedavide amaç lezyonların hastayı ne kadar etkilediğini gözlemledikten sonra, tekrarı önleyerek yaşam kalitesini iyileştirmek ve günlük aktivitelerin idamesini sağlamaktır (87).

Ciddi organ tutulumunda amaç, inflamasyonu baskılayarak atak sayısının azaltılması, nökslerin ve geri dönüşümsüz organ hasarının engellenmesidir. Bu aşamada atak sayısını azaltmak kadar, atağın mümkün olduğunca hızlı ve başarılı şekilde baskılanması da önemlidir. Tedavi rejimi seçiminde organ tutulumu, hastanın yaşı ve cinsiyeti önem taşır. Genç ve hastalık başlangıç yaşı erken olan erkek hastalar ile oküler, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumu gibi prognozun kötü olduğu hastalarda daha agresif tedavi gerekebileceği hatırlanmalıdır (82).

Behçet sendromu tedavisinde, cilt ve mukoza lezyonları için kullanılan topikal ajanlarla birlikte, genital ülser, nodüler lezyon, artrit gibi tekrarlayıcı ancak organ hasarına neden olmayan lezyonlar için kolşisin, ciddi organ tutulumu varlığında ise immünsupresif veya immünmodülatör ilaçlar kullanılır (87).

6.1. Mukokutanöz Tutulum

Oral aft ve genital ülser tedavisinde seçenekler semptomlara ve diğer organ tutulumuna göre değerlendirilir. Mukokutanöz tutulumu olan bir hastada

eğer ciddi organ tutulumu varsa, tedavi bu organa yönelik planlanır. Organ tutulumuna yönelik verilen immünsupresif ajanlar ve steroid hastaların büyük kısmında cilt ve mukoza lezyonlarına da etkilidir (87).

Sadece oral aftı olan hastalarda topikal steroidlerin ve antiseptiklerin uygulanması yeterlidir. Ağız hijyeni aftların önlenmesi açısından oldukça önemlidir (88). Daha ciddi ve sık tekrarlayan mukokutanöz lezyonları olan hastalarda sistemik tedavi gereklidir. Bu durumda kolşisin genellikle ilk seçilecek ajandır. Kolşisine dirençli ve lezyonlar nedeniyle yaşam kalitesi ileri derecede bozulan olgularda, yan etkiler yakın takip edilerek immünsupresif veya immünmodulator ajanlar denenebilir. Tekrarlayan oral ülserlerde apremilast kolşisine alternatif bir tedavi ajanıdır (89). Apremilast bir fosfodiesteraz-4 inhibitörü olup, hücre içinde siklik adenozin monofosfat (c-AMP) düzeyini artırarak, proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun azalmasını ve anti-inflamatuvar sitokin ekspresyonunun artmasını sağlar. Randomize plasebo kontrollü çalışmalarda hastalık aktivitesini azaltmasının yanı sıra; oral aft, genital ülser, psödofolikülit ve eritema nodozum lezyonlarında plaseboya karşı tedavi edici etkinliği gösterilmiştir (90,91).

Kolşisinin 1,5 mg/gün üzerindeki dozlarında hastalarda gastrointestinal sistem yan etkileri ortaya çıkabilir. Terapötik aralığı dar olan bir ilaçtır ve renal yetmezliği olan hastalarda doz revizyonu gerekir (91).

Topikal kortikosteroid, kolşisin ve apremilast tedavisine refrakter izole oral aft ve genital ülseri veya birden fazla lezyonu olan hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisi bir diğer seçenektir. Prednizolon 15 mg/gün dozunda (veya eşdeğer dozda alternatif bir kortikosteroid) başlanması, bir hafta sonra 10 mg/gün dozuna azaltılması ve toplam 2-3 haftalık bir sürede tamamen kesilmesi önerilmektedir. Bazı hastalar daha yüksek dozlara ihtiyaç duyarken; tekrarlayan oral aftı olan hastalarda düşük doz uzun süreli idame tedavisi gerekebilmektedir (örneğin; 5 mg/gün) (87).

Organ tutulumu olan hastalarda yan etki profili ve hasta tercihi de göz önünde bulundurularak, azatioprin, tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörleri (TNF-alfa; infliksimab, adalimumab veya etanersept), siklosporin, IFN-alfa veya talidomid gibi etkinliği kanıtlanmış ajanlar seçilebilir (87).

Yapılan randomize çalışmalarda, azatioprin tedavisi alan hastalarda oral ve genital ülserasyon sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir. Tedaviye genellikle günlük 50mg dozunda başlanması ve yakın laboratuvar takibiyle 4-6 haftalık bir sürede maksimum 2,5 mg/kg/gün dozuna ulaşılması önerilmektedir (92). TNF-alfa inhibitörlerinin mukokutanöz tutulumu olan hastalardaki etkinliği retrospektif çok merkezli çalışmalarla gösterilmiştir (93).

Siklosporin tipik olarak oküler tutulumu olan hastalarda kullanılmasına rağmen, mukokutanöz hastalıkta etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Mukokutanöz bulguları olan 96 hasta ile yapılan randomize bir çalışmada, oral ve genital ülserlerin yanında diğer cilt lezyonlarının tedavisinde siklosporin kolşisine kıyasla üstün bulunmuştur (94). Siklosporine bağlı yan etkiler, sık görülmekle beraber doz azaltıldığında geri dönüşümlüdür. Hipertansiyon yaygın görülen yan etkileri arasındadır (95). Ayrıca nörotoksisite sık gelişir ve nörolojik hastalıkla ilişkili klinik tablodan ayırmak zor olabilir. Bu nedenle nörolojik hastalık tanısı olan hastalarda daha az sıklıkla tercih edilmelidir (96).

IFN-alfa günlük pratikte en fazla göz tutulumu için kullanılan bir ajan olsada, yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, oral aft süresinde ve ağrısında, genital ülser ve papülopüstüler lezyon sıklığında plasebo grubuna göre anlamlı azalma olduğu gözlenmiştir (97).

Mukokutanöz tutulumu olan Behçet hastalarında diğer ajanların genel olarak daha yüksek etkinliği ve Talidomide bağlı nöropati ve teratojenite riski nedeniyle pratikte mevcut endikasyon ile kullanımı nadirdir (98).

Eritema nodozum ve pyoderma gangrenosum hariç akneiform ve papülopüstüler lezyonlar, nodüller, yüzeysel tromboflebit ve purpurik döküntüler gibi kutanöz lezyonlar kolşisin ve düşük doz kortikosteroid tedavisine iyi yanıtlıdır. Eritema nodozum bir dermal vaskülit bulgusu olup kolşisin tedavisine yanıt alınamayan durumlarda diğer immünsupresif ajanlar düşünülmeli ve immünsupresif tedavi öncesi olası enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır. Bu aşamada prednizolon (40-60 mg/gün) ve azatioprin (50 mg/gün) kombinasyon tedavisi öne çıkmaktadır. Doz titrasyonu önerisi bir önceki başlıkta mevcuttur.

6.2. Artrit

Artriti ve eşlik eden hayatı tehdit edici hastalık tutulumu olmayan Behçet hastalarında kolşisin tedavisi kullanılabilir. Eğer kontrendikasyon yoksa semptomların azaltılmasına yönelik non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı önerilmektedir; fakat bu konuda görüş birliği yoktur. Kolşisin tedavisine yeterli yanıt alınmayan hastalarda azatioprin, IFN-alfa veya TNF-alfa inhibitörleri denenebilir. Mukokutanöz bulguların ve eklem tutulumunun akut döneminde, semptomatik hastalarda kısa süreli düşük doz kortikosteroid tedavisi önerilmektedir (91).

6.3. Oküler Hastalık

Tedavide multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir ve hastalar sıklıkla panüveit ile karşımıza gelmektedir. Ön üveiti olan hastalar genellikle topikal steroid ve skopolamin veya siklopentolat gibi göz damlaları ile tedavi edilir. Midriyazis yapıcı özelliği ile bu damlalar ağrının azaltılmasını sağlarken, posterior yapışıklıkların da oluşumunu engeller. Topikal steroid tedavisi ile kontrol altına alınamayan durumlarda kısa süreli düşük doz kortikosteroid tedavisi önerilmektedir (87).

Arka üveit hastalarda görme kaybına neden olabileceğinden yoğun immünsupresif tedavi gerektiren bir klinik tablodur. Çoğu vakada ilk olarak azatioprin ve steroid tedavisi tercih edilir (87,92). Fakat inflamasyonun kontrol altına alınamadığı olgular ve şiddetli tutulumla işaret eden retinal vaskülit veya makula tutulumu gibi bulguları tanı anından itibaren var olan hastalar daha agresif tedavi edilmelidir. Bu hastalarda azatioprin tedavisine ek olarak siklosporin-A veya TNF-alfa inhibitörleri (sıklıkla infliksimab veya adalimumab) düşünülmelidir (87). Ajan seçimi, olası risk faktörleri ve yan etki profili değerlendirildikten sonra yapılmalıdır. İnfliksimab genellikle 5 mg/kg dozunda başlanır. BH' da göz tutulumu, majör organ tutulumu ve diğer semptomların tedavisinde kullanılır. Yapılan farklı çalışmalarda, yıllık atak sayısında azalma ve görme keskinliğinde ilerleme sağladığı gösterilmiştir (99,100) Atak sırasında antiinflamatuvar etkinliğinden yararlanmak amacıyla tedaviye 0,5-1 mg/kg/gün dozunda prednizolon eklenebilir. Yüksek doz kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır. Uzun süreli kullanım katarakt ve glokom gibi

komplasyonlara yol açabileceğinden doz mümkün olan en kısa sürede azaltılmalıdır (87).

Retinal vaskülit veya steroid, kortikosteroid ve azatioprin kombinasyon tedavisine refrakter hastalığı olan olgularda IFN-alfa 2a (genellikle 3-6 milyon ünite/haftada 3 kez) tedavisine yanıt alınabilir. Grip benzeri semptomlar ve depresyon gibi diğer yan etkiler nadir olmadığından ilaç kullanımını sınırlamaktadır. Azatioprin ile birlikte kullanımında lökopeni önemli bir risk faktörüdür (87,101).

6.4. Gastrointestinal Tutulum

BH' nda mevcut tutulumun tedavisine genellikle azatioprin ile başlanır. Başlangıç, titrasyon ve maksimal hedef doz diğer tedavi basamaklarında olduğu gibidir. Genellikle kortikosteroid tedavisi ile kombine kullanılır. Azatioprin tedavisine en az 6 ay süreyle devam edilmeli, aralıklı klinik ve endoskopik değerlendirme yapılmalıdır. Hafif gastrointestinal tutulumu ve az sayıda yüzeysel ülseri olan olgularda başlangıç tedavisi olarak 5-asetilsalisilik asit (5-ASA) türevleri başlanabilir. Yeterli çalışma olmamakla beraber bu grup ilaçlar genellikle TNF-alfa inhibitörleri ile kombine tercih edilmektedir. Azatioprin kullanırken nüks gelişen veya bu tedaviyle hiç remisyona girmeyen hastalarda talidomid ve/veya TNF-alfa inhibitörleri etkili olabilir (87). Bu grupta infliksimab ve adalimumab ile ilgili çalışmalar mevcuttur (100).

Bu olgularda perforasyon ve ciddi kanama nedeniyle acil cerrahi girişim gerekebilir. Bu durumlarda immünsupresif tedaviye devam edilmesi postoperatif komplasyonların ve nükslerin önlenmesi açısından önemlidir (102).

6.5. Renal Hastalık

Tedavi lezyon tipine göre değişiklik gösterir. Minimal veya hafif düzeyde nefrit (Örneğin; hematüri, proteinüri <500-1000 mg/gün ve normal kreatinin düzeyi) olgularında yakın izlem koşuluyla spesifik tedavi gerekmez. Eş zamanlı olası diğer proteinüri nedenleri mutlaka değerlendirilmelidir (69). BH'da oldukça nadir görülmeyle beraber sekonder amiloidoz (AA Amiloidoz) olan hastalar tedavi edilmelidir. Tercih edilen tedavi bu hastalarda kolşisinidir (87).

6.6. Vasküler Tutulum

BH'da arteriyel tutulum orta ve büyük çaplı arter duvarında dilatasyon ve anevrizma oluşumuna neden olur. Bu komplikasyonlar medikal ve cerrahi tedavi kombinasyonları ile tedavi edilir. Medikal yaklaşım yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile immünsupresif ajanların, tipik olarak siklofosfamidin kombinasyonudur. Yapılan çalışmalarda, kortikosteroid ve immünsupresif ajanların kombinasyon tedavisinin tekli steroid tedavisine üstün olduğu, tek başına yüksek doz kortikosteroid tedavinin oklüziv hastalık gelişimini engellemediği, anevrizma varlığının kötü prognoz göstergesi olduğu ve postoperatif dönemde relapsın engellenmesi için immünsupresif tedaviye ihtiyaç olduğu gösterilmiştir (103).

Periferik arter anevrizmalarında cerrahi tedavinin önemli bir rolü vardır. Anevrizmanın yerine ve büyüklüğüne göre seçilecek yöntem değişkenlik gösterir. Postoperatif dönemde uzun vadede graft oklüzyonu ve anastomoz bölgesinde anevrizma gelişimi gibi komplikasyonlar nedeniyle immünsupresyon oldukça önemlidir (104).

Pulmoner arter anevrizması, BH'da en önemli mortalite nedenidir ve agresif tedavi gerektirir. Tedaviye yüksek doz kortikosteroid (1 g/gün, 3 gün arka arkaya) ve 1 g/gün intravenöz siklofosfamid ile başlanır. 1 mg/kg/gün kortikosteroid tedavisi ile devam edilerek semptomlara göre doz azaltımı yapılarak kesmeye çalışılır. Siklofosfamid tercih edilemeyen hastalarda infliksimab alternatif tedavi ajanıdır. İdame tedavisine azatioprin ile devam edilir (87).

BH'da venöz trombozlar, damar duvarındaki inflamasyonun bir sonucu olarak oluşur ve damar duvarına yapışık olduğundan emboliye yol açması beklenmez. Bu nedenle bu olgularda trombotik olayların engellemesinde antikoagülan tedavi yerine sistemik inflamasyonun önlenmesi amacıyla immünsupresyon ön plandadır. Tedavide kortikosteroidler ile birlikte diğer immünsupresif ajanların kombinasyonu önerilmektedir. Yapılan retrospektif çalışmalarda, olgular azatioprin, siklosporin, adalimumab, siklofosfamid ve metotreksat gibi immünsupresif ajanlarda tedavi edildiğinde Venöz tromboz relapsının önemli derecede azaldığı gösterilmiştir (105).

Büyük venlerde, hepatik venlerde ve intrakardiyak trombozu olan hastalarda azatioprin yerine siklofosamid ve yüksek doz kortikosteroidler ile tedaviye başlanması öneriler arasında yer almaktadır (87). Venöz trombozu olan Behçet hastalarında antikoagülan tedavinin yararlı olup olmayacağı tartışmalıdır. BH ilişkili anevrizması olan hastalarda antikoagülan tedavinin olası kanama yan etkisi riskini arttırabileceği unutulmamalıdır (106).

6.7. Nörolojik Tutulum

Bu hastalarda, tedavi önemli parankimal tutulumu olan olgularda hastalık şiddetine, kortikosteroid tedavi yanıtına, önceki nörolojik hastalık varlığına, hastalığın seyrine ve BH'nın diğer özelliklerine göre değişmektedir. Azatioprin genellikle birinci basamak tedavi olup, metotreksat, mikofenolat ve siklofosamid alternatif ajan listesinde yer almaktadır. Fokal parankimal lezyon, ensefalit ve orta çaplı damar vaskülitini hayati tehdit eden tutulumlardır ve yüksek doz kortikosteroid ve immünsupresif ajan kombinasyonu ile tedavi edilmelidir. Birinci basamak tedavi ajanlarının yetersiz olduğu veya şiddetli klinik özelliklerin görüldüğü olgularda TNF-alfa inhibitörleri birinci basamak tedavide kullanılabilir (87).

Nörolojik tutulum olan olgularda olası nörolojik yan etkileri nedeniyle siklosporin tedavisi önerilmemektedir (53). Serebral sinüs trombozunda parankim tutulumuyla benzer şekilde tedavi başlangıç önerisi yüksek doz kortikosteroid yönündedir. Fakat bu tutulum şeklinde immünsupresif tedavinin ve pulmoner arter anevrizması ile birlikte görülebilme ihtimalinden dolayı da antikoagülan tedavinin yeri tartışmalıdır (106).

Tüm sistemik tutulumlar düşünüldüğünde, tedavi sonrası remisyonda olan olgularda immünsupresif tedaviye ne kadar süreyle devam edilmesi gerektiği konusunda net bir görüş sağlanamadığı görülmektedir. Ortak olan görüş tedavinin hastanın yaşı, cinsiyeti, organ tutulum tipi ve ciddiyetine ve hastanın tercihinine göre tedavinin bireyselleştirilmesi yönündedir. Hayati tehdit eden organ tutulumu olan hastalarda immünsupresif tedavinin en az 18-24 ay süreyle devam edilmesi önerilmektedir. İdame tedavi süresince kortikosteroid tedavisi azaltılmalı, yan etki potansiyeli fazla olan immünsupresif ajanlar daha güvenilir olan ajanlar ile değiştirilmelidir (87).

BH'nın sistemik tutulumu ve klinik tablolarına yönelik farklı tedavi yaklaşımları denenmiş ve halen de devam etmektedir. IL-1 antagonistleri ve Tosilizumab bu tedavi seçenekleri arasındadır. Behçet hastalarında denenmiş IL-1 antagonistleri arasında Gevokizumab, Anakinra ve Kanakinumab yer almaktadır. Aralarında en iyi çalışılmış olan Gevokizumab olup, ilk olarak 7 hastada yapılan bir pilot çalışmada görme keskinliğinde düzelleme, ön kamara hücrelerinde ve retinal infiltratlarda azalma sağladığı bildirilmiştir (107). Anakinra ve Kanakinumab ile de olumlu sonuçlar bildirilmiş olgular mevcuttur (108).

IL-6 antagonisti olan Tosilizumab'ın BH'nda etkinliğine dair az sayıda olgu bildirilmiştir. Nörolojik tutulumu olan hastaların serum ve BOS IL-6 düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiş, bu ajan özellikle dirençli nörolojik tutulumu olan olgularda denenmiş ve yanıtı sonuçlar elde edilmiştir (109,110).

7. Prognoz

BH remisyon ve ataklarla karakterize bir hastalıktır. Gençlerde, erkek cinsiyette, Orta ve Uzak Doğu popülasyonunda daha ciddi seyretmektedir. Fakat bazı hastalar; özellikle mukokutanöz ve eklem tutulumu ön planda olanlar, zamanla hastalık yükü azalarak asemptomatik olabilir (6).

Nörolojik, oküler ve vasküler tutulum sırasıyla serebrovasküler hastalık, pulmoner hastalık, gastrointestinal kanama, barsak perforasyonu, superior ve inferior vena kava sendromuna yol açarak en yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Mukokutanöz, artiküler ve oküler tutulum hastalığın başlangıç yıllarında aktif iken; nörolojik ve vasküler tutulum eğer progrese olursa tipik olarak hastalığın ilerleme sürecinde kötüleşir. Pulmoner arter anevrizması ve ilişkili hemoptizi kötü prognozla ilişkilidir. Erken tanı ve kortikosteroid ve immünsupresif tedavi seçenekleriyle beklenen yaşam süresi iyileştirilebilmektedir (6).

Oküler ve nörolojik lezyonlar genellikle geri dönüşümsüz ve progresiftir. Özellikle Türk ve Japon toplumunda ilerleyici görme kaybı sıktır. Lezyonlar immünsupresif tedavi ile kontrol altına alınabilir fakat sıklıkla geri

dönüşümsüzdür (47). Nörolojik tutulumun tipine göre de prognoz farklılık gösterir. Dural venöz tromboz ve parankim dışı tutulum daha az nüks, morbidite ve erken ölümlerle ilişkiliyken, parankimal hastalık sık atak ve progresif hastalık süreciyle ilişkili bulunmuştur (53). BOS analizi nörolojik tutulum olan olgularda prognoz hakkında bilgi verebilir. Yapılan bir çalışmada BOS sıvısında artmış protein düzeyi ve pleositozis olan hastaların yaklaşık %90'ı en az üç yıllık takip süresince ek nörolojik olay, progresif hastalık ve/veya ölüm ile ilişkilendirilmiştir. BOS sıvısında protein düzeyi normal olan grupta ise bu oran %25-30 bulunmuştur (54).



GEREÇ VE YÖNTEM

1. Çalışmanın Şekli

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul başkanlığından 25 Mart 2019 tarih ve 2019-6/33 no'lu karar ile izin alınmıştır. Retrospektif olarak 766 hastanın dosyası taranmıştır.

2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmamıza 2010-2018 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Romatoloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran veya kliniklerinde yatırılarak takip edilen, UBHÇG tanı kriterlerine göre BH tanısı alan 488 hasta dahil edildi. Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve/veya hastane otomasyon sisteminde bulunan elektronik ortam dosyalarından geriye dönük incelendi.

Her hastanın doğum tarihi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, alışkanlıkları, klinik bulguları (mukokutanöz tutulum, oküler tutulum, eklem tutulumu, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum, vasküler tutulum), paraklinik bulguları (HLA-B51 pozitifliği, paterji test pozitifliği), kullandığı ilaçlar ve tanı anı klinik bulguları değerlendirildi.

Hastalıkla ilişkili olmayan bulgular kaydedilmedi ve verileri eksik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3. İstatistik Yöntemi

Hastaların demografik, klinik ve paraklinik verileri geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics Version 23.0 paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı bilgiler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma ile sunuldu. Verilerin tek değişkenli analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Tek

değişkenli analizlerde $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı olan değişkenlerle çoklu lojistik regresyon yapıldı.



BULGULAR

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ile Romatoloji Bilim Dalı polikliniklerinde UBHÇG tanı kriterlerine göre BH tanısı alan, 2010-2018 yılları arasında takip ve tedavisi devam eden 488 hastanın demografik özellikleri, klinik ve paraklinik verileri, tanı anı bulguları ve kullandığı ilaçlar retrospektif olarak incelendi.

Çalışma grubu 299'u (%61,3) erkek, 189'u (%38,7) kadın olmak üzere toplamda 488 kişiden oluşmaktadır (**Tablo-3**). Erkek ve kadın oranı 1,5 olarak hesaplanmıştır. Bireylerin yaşları 19-78 arasında değişmekte olup; yaş ortalaması $40,7 \pm 9,9$ ve ortanca 40 yıl idi. Hastalık başlangıç yaşı ilk bulgunun ortaya çıkma yaşı olarak kabul edildi. Hastalık başlangıç yaşı 6-58 arasında değişirken; yaş ortalaması $30,8 \pm 8,8$ ve ortanca 30 yıl idi.

Tablo-3: Hastaların değişken özelliklere göre dağılımı

	Değişken Özellikler	n (%)
Cinsiyet	Kadın	189 (38,7)
	Erkek	299 (61,3)
Sigara İçme Durumu	İçiyor	97(19,8)
	Bırakmış	34 (7,0)
	Hiç içmemiş	357 (73,2)
Toplam		488 (100,0)

Çalışma grubunu oluşturanların %96,9'unda (n=473) oral aft, %58,8'inde ise (n=287) genital ülser mevcuttu. Hastaların tutulum olan bölgelere göre dağılımı **Tablo 4**'te verilmiştir.

Hastalardaki olası sistemik tutulumlara ait klinik bulguların varlığı değerlendirildiğinde %12,1'inde (n=59) eklem tutulumu, %10,9'unda (n=53) nörolojik tutulum, %0,8'inde (n=4) gastrointestinal sistem tutulumu saptandı. Sonuçta sistemik tutulum oranları karşılaştırıldığında cilt tutulumu ve oküler tutulumun daha fazla olduğu görüldü. 108 hastamızda venöz tutulum mevcut iken; yalnız 25 hastada arteriyel tutulum izlendi (**Tablo-4**).

Tablo-4: Hastaların tutulum olan bölgelere göre dağılımı

Tutulum Bölgeleri	Tutulum Özellikleri	n (%)
Oral Aft	Var	473 (96,9)
	Yok	15 (3,1)
Genital Ülser	Var	287 (58,8)
	Yok	196 (40,2)
	Belirsiz	5 (1,0)
Cilt Tutulumu	Var	332 (68,0)
	Yok	156 (32,0)
Oküler Tutulum	Var	218 (44,7)
	Yok	266 (54,5)
	Belirsiz	4 (0,8)
Eklem Tutulumu	Var	59 (12,1)
	Yok	428 (87,7)
	Belirsiz	1 (0,2)
Nörolojik Tutulum	Var	53 (10,9)
	Yok	435 (89,1)
Gastrointestinal Tutulum	Var	4 (0,8)
	Yok	484 (99,2)
Venöz Tutulum	Var	108 (22,1)
	Yok	380 (77,9)
Arteriyel Tutulum	Var	25 (5,1)
	Yok	463 (94,9)
Toplam		488 (100,0)

Olguların %64,5'inde (n=315) HLA-B51 ve %26,4'ünde (n=129) paterji reaksiyonu pozitif sonuçlandı. Sistemde yeterli veriye ulaşılamadığından %15,6'sında (n=76) HLA-B51 ve %37,1'inde (n=181) paterji testi belirsiz olarak değerlendirildi (**Tablo-5**).

Tablo-5: Hastaların paraklinik özelliklerinin dağılımı

	Özellikler	(%)
HLA-B51 Pozitifliği	Pozitif	315 (64,5)
	Negatif	97 (19,9)
	Belirsiz	76 (15,6)
Paterji Testi	Pozitif	129 (26,4)
	Negatif	178 (36,5)
	Belirsiz	181 (37,1)
Toplam		488 (100,0)

Paraklinik özellikler alt başlığında yer verdiğimiz paterji reaksiyonu ve HLA-B51 pozitifliği olan hastaların cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde her iki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Sırasıyla $p=0,683$; $p=0,287$) Hastaların paraklinik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı **Tablo 6**'da yer almaktadır.

Tablo-6: Hastaların paraklinik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı

Değişken Özellikler	Cinsiyet		İstatistiksel Analiz; p	
	Kadın n(%)	Erkek n(%)		
Paterji Pozitifliği	Var	52 (27,5)	77 (25,8)	0,683
	Yok-Belirsiz	137 (72,5)	298 (74,2)	
HLA-B51 Pozitifliği	Var	116 (61,4)	198 (66,2)	0,287
	Yok-Belirsiz	73 (38,6)	101 (33,8)	
Toplam		189(100,0)	299(100,0)	

Cilt tutulumu olan 332 hastanın 169'unda (%50,9) sadece psödofolikülit bulunurken, venöz tutulum olan 108 hastanın 62'sinde (%57,4) derin ven trombozu (DVT) mevcuttu. Hastaların sistemik tutulum özelliklerine göre dağılımı **Tablo 7**'de verilmiştir.

Tablo-7: Hastaların sistemik tutulum özelliklerine göre dağılımı

Tutulum yeri	Tutulum bulguları	n (%)
Cilt	Psödofolikülit (sadece)	169 (50,9)
	EN (sadece)	99 (29,8)
	Psödofolikülit+EN	64 (19,3)
Venöz	DVT	62 (57,4)
	Flebit	19 (17,6)
	Diğer*	27 (25,0)
Arteriyel	Tromboz	17 (68,0)
	Anevrizma	8 (32,0)

*: Hepatik, Femoral, Portal, Serebral, İliak, Juguler, Kranial, Vena Cava İnferior, Vena Cava Superior, Sinüs Ven Trombozu. **EN:** Eritema Nodosum, **DVT:** Derin Ven Trombozu

Prognoz tayininde yol gösterici olacağını düşündüğümüz sistemik tutulumların cinsiyete göre dağılımları ayrıca değerlendirildi. Hastaların sistemik tutulum özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı **Tablo 8**'de verilmiştir.

Tablo-8: Hastaların sistemik tutulum özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı

Tutulum Yeri	Tutulum Bulguları	Cinsiyet		İstatistiksel Analiz; p
		Kadın n(%)	Erkek n(%)	
Eklemler	Var	18 (9,5)	41 (13,7)	0,215
	Yok	171 (90,5)	258 (86,3)	
Nörolojik	Var	23 (12,2)	30 (10,0)	0,560
	Yok	165 (87,8)	269 (90,0)	
Oküler	Var	83 (43,9)	135 (45,3)	0,074
	Yok-Belirsiz	106 (56,1)	163 (54,7)	
Gastrointestinal	Var	1 (0,5)	3 (1,0)	0,958
	Yok	187 (99,5)	296 (99,0)	
Cilt	Var	124 (65,6)	208 (69,6)	0,000
	Yok	65 (34,4)	91 (30,4)	
Venöz	Var	19 (10,1)	89 (29,8)	0,000
	Yok	170 (89,9)	210 (70,2)	
Arteriyel	Var	4 (2,1)	21 (7,0)	0,046
	Yok	185 (97,9)	278 (93,0)	
Toplam		189(100,0)	299(100,0)	

*: Hepatik, Femoral, Portal, Serebral, İliak, Juguler, Kranial, Vena Cava İnförior, Vena Cava Superior, Sinüs Ven Trombozu. **EN:** Eritema Nodosum, **DVT:** Derin Ven Trombozu

Çalışmamızda venöz ve arteriyel tutulumun erkek hastalarda anlamlı oranda daha fazla görüldüğü saptandı. (K=%10,1 E=%29,8; p=0,000). Cilt tutulumu olan 332 hastanın tutulum özellikleri cinsiyet dağılımına göre değerlendirildiğinde, sadece psödofolikülit görülen hastaların %75,1'i (n=127) erkek iken; sadece eritema nodosum görülen hastaların %52,5'i (n=52) kadındı. Cilt tutulumu olan hastaların cinsiyete göre dağılımı **Tablo 9**'da yer almaktadır.

Değerlendirilen hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığın sadece psödofolikülit olan hasta grubundan kaynaklandığı görülmektedir. Diğer tutulumlar açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır.

Tablo-9: Cilt tutulumu olan hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tutulum yeri	Tutulum bulguları	Cinsiyet		İstatistiksel Analiz Ki kare; p
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	
Cilt	Psödofolikülit (sadece)	42 (24,9)	127 (75,1)	0,000
	EN (sadece)	52 (52,5)	47 (47,5)	
	Psödofolikülit+EN	30 (46,9)	34 (53,1)	

Sonuç olarak papülopüstüler lezyonların erkeklerde, eritema nodozum benzeri lezyonların ise kadınlarda görülme oranı daha fazla idi. Diğer yandan eklem bulguları, nörolojik, oküler ve gastrointestinal tutulum ile cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların tanı anındaki bulguları sırasıyla **Tablo-10**'da görülmektedir.

Tablo-10: Hastaların tanı anındaki bulguları

Bulgular	n*(%)
Oral Aft	464 (30,1)
Genital Ülser	271 (17,5)
Oküler Tutulum	191 (12,5)
Papülopüstüler Lezyon	157 (10,1)
HLA Pozitifliği	139 (9,0)
Eritema Nodosum	115 (7,4)
Paterji Pozitifliği	86 (5,6)
Venöz Tutulum	46 (3,0)
Eklem Tutulumu	35 (2,2)
Arteriyel Tutulum	22 (1,4)
Nörolojik Tutulum	18 (1,3)
Epididimit	1 (0,1)
Toplam	1545 (100,0)

*: Sayı ve yüzdeler kişi sayısı ve tanı anında saptanan bulgular üzerinden verilmiş olup, aynı hastada birden fazla bulgu mevcuttu.

En sık bulgular sırasıyla oral aft (%30,1), genital ülser (%27,5), oküler tutulum (%12,5) ve papülopüstüler lezyon (%10,1) şeklindeydi. Tanı anında yalnız bir hastada epididimit görüldü.

Hastaların 25'i (%5,1) ilaçsız takip edilmekteydi. Tedavi alan hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar biyolojik ajan, konvansiyonel DMARD (Hastalığı modifiye eden ilaçlar), immünsupresif ve immünmodülatörler ve diğer olarak gruplandırıldığında %8,9'u biyolojik ajan kullanmaktaydı. İlaç tedavisi alan hastaların kullandıkları ilaç gruplarına göre dağılımı **Tablo 11**'de gösterilmiştir.

Tablo-11: İlaç tedavisi alan hastaların ilaç gruplarına göre dağılımı

İlaç grupları	n*(%)
Diğer ^α	388 (54,5)
İmmünsupresif ve İmmünmodülatörler ^β	253 (35,5)
Biyolojik Ajanlar (Etanersept, Infliksimab, Adalimumab, Tosilizumab, Golimumab)	63 (8,9)
Konvansiyonel DMARD ^δ	8(1,1)
Toplam	712 (100,0)

*: Sayı ve yüzdeler hasta sayısı üzerinden değil belirtilen cevaplar üzerinden verilmiştir. ^α: Kolşisin, Non-steroid antiinflamatuvar ilaç, Kortikosteroid ^β: Mikofenolat Mofetil, Siklosporin A, Takrolimus, Siklofosfamid, Azatioprin, İntravenöz İmmünglobulin, IFN ^δ: Metotreksat, Salazoprin, Plaquenil, Leflunomid

Hastaların tedavi seçeneklerinin değişkenlere göre dağılımı değerlendirildi. Hastalar biyolojik ajan tedavisi alan ve almayan olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Çalışma grubunda 40 yaşın altında, erkeklerde ve oküler tutulumu olanlarda biyolojik ajan kullanım sıklığı diğer yaş grubu ve sistemik tutulumu olan hasta gruplarına göre daha fazlaydı (her biri için p<0,05). Oküler tutulum dışında diğer sistemik tutulumu olanlar, HLA-B51 ve paterji pozitifliği ile tedavi seçenekleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Hastaların ilaç kullanımlarının bazı değişkenlere göre dağılımı **Tablo 12**'de yer almaktadır.

Tablo-12: Hastaların ilaç kullanımlarının bazı özelliklere göre dağılımı

Özellikler	Kullanılan İlaç		İstatistiksel Analiz Ki kare; p	
	Biyolojik Ajan Alan	Biyolojik Ajan Almayan		
Yaş Grubu (Yıl)	≤39	40 (18,3)	179 (81,7)	7,670; 0,006
	≥40	23 (9,4)	221 (90,6)	
Cins	Kadın	15 (8,3)	165 (91,7)	6,252; 0,012
	Erkek	48 (17,0)	235 (83,0)	
Oral Aft	Var	61 (13,6)	388 (86,4)	1,000*
	Yok	2 (14,3)	12 (85,7)	
Genital Ülser	Var	37 (13,4)	239 (86,6)	0,024; 0,878
	Yok-Belirsiz	26 (13,9)	161 (86,1)	
Cilt Tutulumu	Var	38 (12,1)	277 (87,9)	1,607; 0,205
	Yok	25 (16,9)	123 (83,1)	
Oküler Tutulum	Var	43 (20,7)	165 (79,3)	16,041; 0,000
	Yok-Belirsiz	20 (7,8)	235 (92,2)	
Eklem Tutulum	Var	12 (21,4)	44 (78,6)	2,602; 0,107
	Yok	51 (12,5)	356 (87,5)	
Nörolojik Tutulum	Var	10 (19,6)	41 (80,4)	1,229; 0,268
	Yok	53 (12,9)	359 (87,1)	
Gastrointestinal Tutulum	Var	0 (0,0)	4 (100,0)	1,000*
	Yok	63 (13,7)	396 (86,3)	
Venöz Tutulum	Var	14 (13,6)	89 (86,4)	0,000; 1,000
	Yok	49 (13,6)	311 (86,4)	
Arteriyel Tutulum	Var	3 (12,5)	21 (87,5)	1,000*
	Yok	60 (13,7)	379 (86,3)	
HLA Pozitifliği	Pozitif	40 (13,3)	261 (86,7)	0,125; 0,939
	Negatif	13 (13,7)	82 (86,3)	
	Belirsiz	10 (14,9)	57 (85,1)	
Paterji Pozitifliği	Pozitif	10 (8,3)	110 (91,7)	5,511; 0,064
	Negatif	22 (13,0)	147 (87,0)	
	Belirsiz	31 (17,8)	143 (82,2)	
Toplam		63 (13,6)	400 (86,4)	463 (100,0)

*: Fisher's Exact test

Arteriyel trombozu olan 4 hasta ve arteriyel anevrizması olan 1 hasta asetilsalisilik asit tedavisi almakta iken; DVT tanısı ile izlemde olan 2 hasta yeni kuşak oral antikoagülan grubunda yer alan rivaroksaban, 4 hasta asetilsalisilik asit ve 1 hasta düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi almaktaydı. Diğer vasküler tutulumu olan olgular tedavisiz takip edilmekteydi.

Biyolojik ajan tedavisi alan ve almayan iki grup arasında yaş grubu kategorize edilmeden analiz yapıldığında, biyolojik ajan kullanan hastaların hem şu anki yaş ortalamalarının hem de hastalık başlangıç yaş ortalamalarının daha düşük olduğu görüldü (Sırasıyla $p=0,000$; $p=0,012$). Çalışma grubundakilerin ilaç kullanım özelliklerine göre yaş dağılımları **Tablo 13**'de verilmiştir.

Tablo-13: Çalışma grubundakilerin ilaç kullanım özelliklerine göre yaş dağılımı

	Kullanılan İlaç		İstatistiksel Analiz z; p
	Biyolojik Ajan Tedavisi Alan Ort±SS/ Ort.(Min.-Maks)	Biyolojik Ajan Tedavisi Almayan Ort±SS/ Ort.(Min.-Maks)	
Hastanın Şu	36,6±7,5/	41,2±10,0/	3,514; 0,000
Anki Yaşı	37,0 (24,0-56,0)	41,0 (19,0-78,8)	
Hastalık	28,4±7,8	31,3±8,8/	2,539; 0,011
Başlangıç Yaşı	27,0 (6,0-54,0)	30,0 (9,0-58,0)	

ORT: Ortalama **SS:** Standart Sapma **MIN:** Minimum **MAKS:** Maksimum

Olgularımızda biyolojik ajan kullanma olasılığı, erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre yaklaşık 2,2 kat, oküler tutulumu olan hastalarda olmayan hastalara göre yaklaşık 2,7 kat fazla tespit edildi. Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde biyolojik ajan kullanımı ile ilişkili bulunan değişkenlerle (yaş, hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet ve oküler tutulum) yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analiz sonuçları **Tablo 14**'te yer almaktadır.

Tablo-14: Lojistik regresyon analiz sonuçları

	OR (%95 GA)	p
Yaş	0,9 (0,91-0,99)	0,029
Hastalık Başlangıç Yaşı	1,0 (0,96-1,06)	0,846
Cinsiyet	2,2 (1,18-4,12)	0,013
Oküler Tutulum	2,7 (1,54-4,70)	0,001

OR: Odds Ratio (Tahmini Relatif Risk) **GA:** Güven Aralığı



TARTIŞMA VE SONUÇ

BH farklı etnik grup ve coğrafik bölgelerde farklı klinik özelliklere neden olabilen, multisistemik tutulumla karakterize nadir görülen bir vaskülitir. Coğrafik dağılımına baktığımız zaman Doğu Asya'dan Akdeniz'e uzanan ve antik İpek yolu olarak bilinen kuşaktaki ülkelerde daha sık ve genellikle daha şiddetli görülmektedir. ² Prepubertal ve ileri yaşta (>50) başlangıcı nadir olan bu hastalık her yaşta görülebilmekle beraber başlangıç yaşı sıklıkla 20-40 yaşlar arasındadır. ¹⁰ Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde BH kadınlarda sık görülürken, Orta Doğu ve Doğu Asya'da genç erkeklerde daha sıktır. Hastalık prevalansının yüksek olduğu yerlerde cinsiyet dağılımı benzerdir (8).

2014 yılında Savey L. ve ark.'nın (29) Fransa'da 769 hastanın dahil edildiği, etnisite ilişkili farklılıkların hastalık fenotipi ve prognozu üzerindeki etkisine ilişkin yaptığı bir çalışmada hastaların %69,6'sının (n=535) erkek olduğu ve ortalama hastalık başlangıç yaşının 30,9 (24,9-37,2) olduğu bildirilmiştir. 2007 yılında Houman M. ve ark.'nın (111) hastaların demografik, klinik ve genetik özelliklerini değerlendirdikleri bir çalışmada 260 hastanın 188'i erkek ve 72'si kadın iken (Erkek/Kadın Oranı:2,61), ortalama hastalık başlangıç yaşı 29 idi. Bizim olgularımızın %61,3'ü (n=299) erkek ve ortalama hastalık başlangıç yaşı $30,8 \pm 8,8$ olup literatür ile benzerdir.

Tekrarlayan aftöz ülser sıklıkla hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkar ve en sık görülen semptomdur. Bu aftöz veya herpetiform lezyonlara ek karakteristik sistemik bulgular varlığında BH akla getirilmelidir (38). BH'nın spesifik, tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusunun olmayışı ve UBÇG tanı kriterlerinde tekrarlayan aftöz ülserlerin temel bulgu olduğu düşünüldüğünde hastalarda en sık görülen bulgu olması kaçınılmazdır. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışma ve olgu serisinde (28,33,58,111) hastalarda en çok görülen ve tanı anında en sık saptanan bulgunun rekürren aftöz ülserasyon olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda hastaların tanı anındaki bulguları değerlendirilmiş ve oral aftöz lezyonlar ilk sırada yer almıştır. 2013 yılında Türkiye'de Balta ve ark.'nın (28) 521 hastanın demografik ve klinik

özelliklerini değerlendirdikleri çalışmada olduğu gibi bizim olgularımızın da tanı anı bulgularında oral aftöz lezyonları sırasıyla genital ülser ve oküler tutulum izlemektedir. Bu veriler ilk kez Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından üç ayrı hastasından yola çıkarak ortaya koyduğu 'Üçlü Belirti Kompleksi'ni hatırlatmakta ve desteklemektedir.

Oral aftöz lezyonların görülme sıklığı sigara içen bireylerde azalmıştır. Bu durum çalışmalarda sigaranın oral mukozada keratinizasyonu artırarak koruyucu bir bariyer görevi görmesi ve nikotinin immün sistem üzerine olan etkisinden dolayı oral aft oluşumunu azaltması olarak açıklanmıştır (112). Bu çalışmada hastalarımızın %73,2'sinin (n=357) hiç sigara içmediği görülmüştür. Bu sonuç tanı anında hastalarımızda daha kolay ve sık oral ülserasyon saptanması konusunda kolaylaştırıcı ve destekleyici bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Genital ülserasyon hastalığının en spesifik bulgusu olup, epididimit, salpenjit ve varikozel diğer genitoüriner tutulum bulguları olarak karşımıza çıkar. Çalışmamızda olgularımızın bir tanesinde tanı anında epididimit mevcuttu. Khabbazi ve ark.'nın (33) çalışmasında epididimit ve nörolojik bulgular ilk semptomlar değilken, hastalığın seyrinde ortaya çıkmış; başka bir çalışmada epididimiti olan hastaların kötü hastalık seyrine sahip olabileceği öngörülmüş ve bu hastaların yakından takibi önerilmiştir (36).

Papülopüstüler lezyonlar hastalığa özgü olmadığından anatomik yerleşimlerini değerlendirmek tanıda oldukça önemlidir (9). Papülopüstüler ve akneiform lezyonlar UBÇG tanı kriterleri arasında yer alır ve tekrarlayan oral ülserasyon olan hastalarda mutlaka sorgulanmalıdır. Yapılan çalışmalarda eklem tutulumu olan ve erkek hastalarda daha sık olduğu belirtilmiştir. ⁴³ Çalışmamızda papülopüstüler lezyonlar erkek hastalarda daha fazla görülmüş olup sonuç literatür ile benzerdir (p=0,000) (28,111). Diğer yandan eklem tutulumu ile papülopüstüler lezyon görülme sıklığı arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır.

Paterji testi pozitiflik oranı bölgesel farklılıklar gösterir. Türkiye, Orta Doğu ve Japon kökenli hastalarda yüksek olmasına karşın; Koreli hastalarda daha düşüktür. Batı Avrupa ve Amerika kökenli hastalarda ise paterji testi

sadece %5 oranında pozitifdir. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda (9) bu oran %42-83 arasında değişmekte iken, bizim hastalarımızda %26,4 (n=129) oranında pozitiflik saptanmıştır. Eksik verilerin oluşu, tanı sürecinde her hastanın bu gözle değerlendirilmemiş olması ve tedavi alan olgularda negatiflik oranının yüksek oluşu çalışmamızda pozitif sonuç oranlarının düşük olması ile ilişkilendirilebilir. Assar ve ark.'nın (46) çalışmasında hastalar reaksiyon pozitifliğine göre iki gruba ayrılmış ve paterji pozitifliği ile klinik aktivasyon bulguları değerlendirilmiştir. İki grup arasında ortalama yaş ve aktif hastalık süresi arasında farklılık saptanmazken; reaksiyon pozitifliği erkek cinsiyet, oral aftöz ülserasyon, papülopüstüler lezyon ve ön üveit ile ilişkili bulunmuştur. Paterji testi pozitif saptanan hastalarımızın büyük çoğunluğu erkek iken; reaksiyon pozitifliği ile mukokutanöz ve oküler tutulum arasında ilişki saptanmamıştır. Sonuç olarak paterji test pozitifliği hastalık ciddiyeti ile ilişkili değildir.

Oküler tutulum erkek hastalarda daha sık görülür ve tedaviye rağmen kötü prognozlu seyreder. Azerbaycan'da yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesinin erkeklerde daha fazla olduğu ve oküler tutulumun erkeklerde kadın cinsiyete göre daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (33). Çalışmamızda 40 yaş altında, erkeklerde ve oküler tutulumu olan olgularda biyolojik ajan kullanımının daha fazla olması, bu gruplarda hastalığın daha şiddetli seyrettiğini ve ileri basamak tedaviye ihtiyaç duyulduğunu desteklemektedir. Benzer şekilde biyolojik ajan kullanım olasılığının erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2,2 kat ve oküler tutulumu olanlarda olmayanlara göre 2,7 kat fazla oluşu prognozu öngörmek açısından önemli bir sonuçtur. Ayrıca cinsiyet ve oküler tutulumun tek başına hastalarda prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir. Üveit oküler tutulumun öne çıkan belirtilerindendir. Tipik olarak bilateral, ataklar şeklinde ve sıklıkla panüveit formunda görülür (33). Veri eksikliği ve oftalmolog tarafından muayene bulgularının ayrıntılı bir şekilde belirtilmemesi nedeniyle hastalarımız tutulum paternine göre sınıflandırılmamıştır.

Değişken tutulum paterni gösterebilen nörolojik hastalık genellikle vakaların %10'undan azında görülür. Dağılım sıklığı coğrafik farklılık gösterir.

Tunus'ta 260 hastanın klinik, demografik ve genetik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada (111) hastaların %24,2'sinde nörolojik tutulum mevcut iken; Azerbaycan'da yapılan bir çalışmada (33) bu oran %3 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda olgularımızın %10,9'unda nörolojik tutulum saptanmıştır. Erdogru ve ark.'nın (77) çalışmasında hastalar üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon semptomlarından bağımsız olarak değerlendirilerek kontrol grubuyla kıyaslanmıştır. Nörolojik tutulumu olan olgularda erektil disfonksiyon insidansının %65 olduğu ve 12 hastada tedavi edilebilir üriner inkontinans saptandığı gösterilmiştir. Hekimlerin nörolojik tutulum görülen olguların takibinde alt üriner sistem fonksiyonlarını değerlendirmesi hastaların yaşam kalitesinin korunması açısından oldukça önemlidir. 2014 yılında Savey L. ve ark.'nın (29) Fransa'da 769 hastanın dahil edildiği, etnisite ilişkili farklılıkların hastalık fenotipi ve prognozu üzerindeki etkisine ilişkin yaptığı bir çalışmada hastalar Avrupa, Kuzey Afrika ve Sahraaltı Afrika olmak üzere 3 büyük etnik gruba ayrılmıştır. Sahraaltı Afrika grubunda nörolojik tutulum sıklığı ve mortalite oranının daha fazla olduğu, çok değişkenli analiz sonuçlarına göre de erkek cinsiyetin, kardiyovasküler tutulumun ve Sahraaltı Afrika kökenli oluşun mortalite ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar da bizlere nörolojik tutulum ve komplikasyonlarının mortalite üzerine etkisini göstermektedir. Hastalarımızın prognozunu ve mortalite oranlarını öngörmek amacıyla daha ayrıntılı ve çoklu çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Vasküler tutulum BH'nda en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindedir ve venöz sistem daha sık etkilenir. Yapılan çalışmalar erkek cinsiyetin daha fazla etkilendiğini göstermektedir. Bizim çalışmamızın sonuçları da literatür ile benzer şekildedir. Venöz sistem arteriyel sisteme kıyasla daha fazla etkilenmiş ve her iki sistemin etkilenim oranı erkek cinsiyette istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur (Sırasıyla $p=0,000$; $p=0,046$). 2015 yılında Seyahi ve ark.'nın (64) DVT saptanan Behçet hastalarının klinik ve ultrasonografik özelliklerini değerlendirdiği bir çalışmada; hastaların büyük çoğunluğunun erkek olduğu, trombozun erken yaşta başladığı ve temel tedavi seçeneğinin immünsupresif ajanlar olduğu, daha az sıklıkla antikoagülan

tedavi kullanıldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda DVT saptanan 62 hastamız olup benzer şekilde antikoagülan tedavi kullanım sıklığı azdır. Öte yandan vasküler tutulumun erkek cinsiyette daha fazla görüldüğü düşünüldüğünde; 40 yaş altında ve erkeklerde biyolojik ajan kullanımının daha fazla olması anlamlı bir sonuçtur. Bir başka çalışmada BH seyirinde DVT gelişen hastalarla diğer nedenlerden dolayı DVT görülen hasta grubu karşılaştırıldığında; birinci grubun belirgin demografik ve ultrasonografik özelliklere sahip olduğu ve klinik olarak daha ciddi bir seyir gösterdiği belirtilmiştir. (64). Sonuç olarak, vasküler tutulum görülen hastaların yakın takip gerektirebileceği ve erken süreçte bir üst basamak tedavi ihtiyacı olabileceği akılda tutulmalıdır.

Behçet hastalarının yaklaşık yarısında, özellikle ataklar esnasında non-eroziv, asimetrik, genellikle deformasyona sebep olmayan, oligoartiküler eklem tutulumu görülür. Khabbazi ve ark.'nın (33) çalışmasında hastaların %7,2'sinde artralji, %7,2'sinde oligoartrit, %6,4'ünde monoartrit mevcut iken; Housman ve ark.'nın (111) yaptığı başka bir çalışmada hastaların %38,8' inde artrit olduğu ve kadın cinsiyetin daha fazla etkilendiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %12,1'inde eklem tutulumu mevcut olup, cinsiyete göre dağılım değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmalarda dağılım oranlarının farklılık göstermesi, BH'nin klinik özelliklerinin coğrafik farklılık gösterdiğini destekleyen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır.

Karın ağrısı, diyare ve kanama gibi semptomların görüldüğü gastrointestinal tutulum, BH'nin majör morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer alır (73). Sıklığı coğrafik farklılık göstermekte ve ülkemizde nadir görülmektedir. Khabbazi ve ark.'nın (33) çalışmasında hastaların sadece 1 tanesinde gastrointestinal tutulum görülürken, Housman ve ark.'nın (111) çalışmasında hastaların %1,5'inde tutulum mevcuttu. Tayvan'da ise Chen YC ve ark. (113) tarafından bu oran %31,8 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise bu oranın sırasıyla Balta ve ark.'nın (28) 521 hasta ile yaptığı değerlendirmede %6,6, Gürler ve ark.'nın (5) 2147 hasta ile yaptığı değerlendirmede ise %2,8 olduğu görülmektedir. Çalışmamızda olgularımızın %0,8'inde gastrointestinal tutulum mevcut olup, cinsiyete göre dağılım değerlendirildiğinde istatistiksel

anlamli fark saptanmamıştır. Ülkemizde gastrointestinal tutulum nadir görülmekle beraber, BH tedavisinde en sık kullanılan ve ilk seçeneğimiz olan Kolşisinin olası gastrointestinal sistem yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda; hastalarda ayrıntılı semptom sorgulaması ve endoskopik değerlendirilme yapılması tanıda oldukça önemlidir.

Gastrointestinal tutulum bu hastalarda intestinal ülserasyon ve perforasyona neden olabilir. Bu ülserasyonlar tüm traktusta olabileceği gibi sıklıkla terminal ileum, çekum ve inen kolonda izlenir. Mok C. ve ark.'nın (13) Güney Çin'de 37 hastanın demografik ve klinik özelliklerini değerlendirdikleri çalışmasında, hastalığın bu coğrafyada nadir görüldüğü, daha az sistemik tutulum ve daha az ciddi oküler komplikasyonlar ile daha benign seyir gösterdiği, aktif gastrointestinal hastalık sonucu 1 hastanın barsak perforasyonu nedeniyle öldüğü bildirilmiştir.

BH'nda mevcut tutulumun tedavisine genellikle azatioprin ile başlanır ve kortikosteroid tedavisi ile kombine kullanılır. Azatioprin kullanırken nüks gelişen veya bu tedaviyle hiç remisyona girmeyen hastalarda TNF-alfa inhibitörleri etkili olabilir (87). Çalışmamızda gastrointestinal tutulum saptanan 4 hastamızdan üçünün azatioprin tedavisi almakta olduğu, tanı anında mevcut tutulumla ilgili bulgularının olmadığı ve hastalık seyri sırasında tanı konulduğu gösterilmiştir. Olgularımızda acil cerrahi girişim gerektirebilecek bir komplikasyon ile karşılaşılmemiştir. Gastrointestinal tutulumun coğrafyamızda az oluşu ileri basamak tedavi ihtiyacını azaltan bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır.

Behçet sendromu tedavisinde, cilt ve mukoza lezyonları için kullanılan topikal ajanlarla birlikte; genital ülser, nodüler lezyon, artrit gibi tekrarlayıcı ancak organ hasarına neden olmayan lezyonlar için kolşisin, ciddi organ tutulumu varlığında ise immünsupresif veya immünmodülatör ilaçlar kullanılır (87). Behçet hastalarının büyük kısmında oral ve genital ülserler gibi mukoza lezyonları, ciltte papülopüstüller ve nodüler lezyonlar görülür. Çalışma grubunu oluşturan hastalar tanı anında en sık mukokutanöz bulgularla karşımıza gelmektedir. Tedavi alan hastaların kullanmakta olduğu ajanları 4 ana grupta sınıflandırdığımızda, Kolşisin tedavisinin yer aldığı diğer grubunun %54,5'lik

yüzde ile ilk sırada yer alması kaçınılmaz bir sonuçtur.

İmmünsupresif ve immünmodülatör ilaç grubunun kullanım yüzdesiyle ikinci sırada yer alması, tüm sistemik tutulum oranları karşılaştırıldığında; olgularımızda en fazla cilt tutulumu ve oküler tutulum görülmesi ile ilişkilendirilebilir. Aynı zamanda bu sonuç hastalarımızda cilt lezyonlarının ciddi olduğunu ve sık tekrarladığını, topikal ve kolşisin tedavisine dirençli olduğunu da düşündürmektedir. Diğer yandan Türk toplumunda oküler lezyonların progresif olabileceği ve ilerleyici görme kaybının sık görülebileceği düşünüldüğünde immünsupresif tedavi kullanımının fazla olması beklenen bir sonuçtur. Oküler tutulumu olan hastalarımızda biyolojik ajan tedavi kullanım sıklığının ve olasılığının fazla oluşu da bunu desteklemektedir.

BH remisyon ve ataklarla karakterize bir hastalık olup gençlerde, erkek cinsiyette, Orta ve Uzak Doğu popülasyonunda daha ciddi seyretmektedir. Sistemik tutulum tipi ve bu tutulumla bağlı komplikasyonlar hastalık prognozunu değiştiren etkenler arasında yer alır. Yapılan farklı çalışmalarda erkek cinsiyette sistemik tutulumun daha fazla olduğu ve hastalığın daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir (28,33). Cinsiyet ve sistemik tutulum arasındaki ilişki söz konusu olduğunda, oküler tutulum varlığının hastalık prognozuna etkisini özellikle vurgulamak gerekir. Japonya'da Ishido ve ark.'nın (114) çalışmasında, BH'nın erken evresindeki klinik fenotipin hastalık başlangıç yaşı ve cinsiyete bağlı farklılık gösterdiği ortaya konmuştur. Çalışmamızda 40 yaş altında, erkeklerde ve oküler tutulumu olan olgularda biyolojik ajan kullanımının daha fazla olması bu farklılığı desteklemekte; hastaların takip sürecindeki olası komplikasyon farklılığını ve dolayısıyla tedavi çeşitliliğini akla getirmektedir. Benzer şekilde biyolojik ajan kullanım olasılığının erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2,2 kat ve oküler tutulumu olanlarda olmayanlara göre 2,7 kat fazla oluşu hastalık seyrini öngörmek açısından önemli bir sonuçtur. Bu kriterlere sahip hastalarda kötü hastalık progresyonu ve ileri basamak tedavi ihtiyacı olabileceği akılda tutulmalıdır. Yakın takip ve doğru tedavi yöntemleri ile beklenen yaşam süresinin iyileştirilebileceği unutulmamalıdır.

Hastaların tanı, takip ve tedavi aşamalarında birden fazla farklı hekim tarafından değerlendirilmesi, anamnez sorgumuzda hasta alışkanlıklarının göz

ardı edilmesi, paterji testinin uygulandığına dair sistemdeki veri yetersizliği ve özellikle hastalık prognozunda yol gösterici olduğunu gösterdiğimiz oküler tutulum alt tiplerinin oftalmolog tarafından belirtilememiş olması çalışmamızı kısıtlayan nedenler arasında yer almaktadır. Tanı anında ve takip süresince objektif değerlendirim yapabilmek adına algoritmalar oluşturulması ve sistemik tutulumların multidisipliner yaklaşıma uygun takip edilmesi eğitim sürecimize ve klinik pratiğimize muhakkak katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, BH ülkemizde dahil olduğu İpek yolu olarak bilinen ülkelerde sık görülen, multisistemik tutulumla karakterize, farklı semptom ve bulgularla prezente olabilen sistemik bir vaskülitir. Morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabildiği gibi günümüzde tedavisinde başarıyla kullanılan biyolojik ajanlar, hastalık prognozunu olumlu yönde etkilemektedir. Hastalık başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı ve prognoz coğrafik ve etnik farklılık gösterdiğinden popülasyon temelli çalışmalar önem taşır. Literatürde yer alan çalışmalarla benzer şekilde erkek cinsiyet ve erken hastalık başlangıcı şiddetli hastalık ile ilişkili olup, biyolojik ajan kullanımının bu grupta fazla olması da bunu desteklemektedir. Bu çalışma ile Türkiye’de sık görülen BH ile ilgili verilerimizi derlemeyi, tedavi seçeneklerini ve etkileyen faktörleri değerlendirerek klinik pratiğimize ışık tutmayı amaçladık.

KAYNAKLAR

1. Tan SY, Poole PS. Hulusi behçet (1889–1948): Passion for dermatology. *Singapore Med J.* 2016;57(7):408-9.
2. Yazıcı Y, Yazıcı H. Behçet's Syndrome. Springer; 2010;12(6):429-35.
3. Barnes CG. Behçet's syndrome--classification criteria. *Ann Med Interne (Paris).* 1999;150(6):477-82.
4. Yazici; EK-SFSOMHY. The Long-term Mortality and Morbidity of Behçet Syndrome: A 2-decade Outcome Survey of 387 Patients Followed at a Dedicated Center. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(1):60-76.
5. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical Manifestations of Behçet's Disease: An Analysis of 2147 Patients. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):423-7.
6. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: A 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(1):60-76.
7. Yazici; SYH. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(1):38-42.
8. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CyS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of behcet's disease in the us: A population-based study. *Arthritis Care Res.* 2009;61(5):600-4.
9. Aytuğar E, Pekiner FN. Behçet Hastalığı. 2011;1(1):65-73.
10. Saricaoglu H, Karadogan SK, Bayazit N, Yucel A, Dilek K, Tunalı S. Clinical features of late-onset Behçet's disease: Report of nine cases. *Int J Dermatol.* 2006;45(11):1284-7.
11. Davari P, Rogers RS, Chan B, Nagler TH, Fazel N. Clinical features of Behçets disease: A retrospective chart review of 26 patients. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(1):70-4.
12. Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, et al. Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of northern Italy: A seventeen-year population-based study. *Arthritis Care Res.* 2007;57(1):171-8.
13. Mok CC, Cheung TC, Ho CTK, Lee KW, Lau CS, Wong RWS. Behçet's disease in southern Chinese patients. *J Rheumatol.* 2002;29(8):1689-93.
14. Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, et al. Familial aggregation in Behcet's disease: High frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J*

Pediatr. 1999;135(1):89-93.

15. Gülbay B, Acıcan T, Diken ÖE, Önen ZP. Familial Behçet's Disease of Adult Age: A Report of 4 Cases from a Behçet Family. 2012;51(12):1609-11.

16. Direskeneli H. Behçet's disease: Infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):996-1002.

17. De Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Care Res.* 2009;61(10):1287-96.

18. Gul A. Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology.* 2001;40(6):668-72.

19. Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1836-42.

20. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun.* 1991;59(4):1434-41.

21. Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon- γ by T cells from patients with Behçet's disease. *Cell Immunol.* 1992;140(2):410-9.

22. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients: Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(4):205-10.

23. Sahin M, Arslan C, Naziroglu M, et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behçet's disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2006;36(4):449-54.

24. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, et al. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(6):653-7.

25. Ozdemir R, Barutcu I, Sezgin AT, et al. Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behçet's disease. *Am J Cardiol.* 2004;94(4):522-5.

26. Saglam K, Yilmaz MI, Saglam A, Ulgey M, Bulucu F, Baykal Y. Levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2002;21(4):146-8.

27. Kawakami T, Ohashi S, Kawa Y, et al. Elevated serum granulocyte colony-

stimulating factor levels in patients with active phase of sweet syndrome and patients with active Behçet disease: Implication in neutrophil apoptosis dysfunction. *Arch Dermatol.* 2004;140(5):570-4.

28. Balta I, Akbay G, Kalkan G, Eksioğlu M. Demographic and clinical features of 521 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2014;53(5):564-9.

29. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:42-8.

30. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol.* 1999;135(5):529-32.

31. Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(6):208-12.

32. Rhee SH, Kim YB, Lee ES. Comparison of Behçet's disease and recurrent aphthous ulcer according to characteristics of gastrointestinal symptoms. *J Korean Med Sci.* 2005;20(6):971-6.

33. Khabbazi A, Noshad H, Shayan FK, Kavandi H, Hajjaliloo M, Kolahi S. Demographic and clinical features of Behçet's disease in Azerbaijan. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(5):1114-9.

34. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol.* 2005;50(4):297-350.

35. Matsumoto T, Uekusa T, Fukuda Y. Vasculo-Behçet's disease: A pathologic study of eight cases. *Hum Pathol.* 1991;22(1):45-51.

36. Cho YH, Jung J, Lee KH, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. *J Urol.* 2003;170(4 I):1231-3.

37. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne(Paris).* 1999;150(6):488-98.

38. Alpsoy E. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *TÜRKDERM* 2003;37:92-9

39. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol.* 2001;116(3):341-6.

40. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: An analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):968-76.

41. Muruganandam M, Rolle NA, Sibbitt, WL, et al. Characteristics of Behcet's Disease in the American Southwest. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(2):296-302
42. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: A controlled and masked study. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(11):1074-6.
43. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2393-6.
44. Düzgün N. Behçet Hastalığı. İç Hastalıkları Romatoloji Kitabı 2014; Available from: <http://ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/680/2014/02/Behçet-Hastalığı.pdf>
45. Gül A, Esin S, Dilsen N, Koniçe M, Wigzell H, Biberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 2010;132(6):901-7.
46. 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.
47. Nussenblatt RB. Uveitis in Behcet's disease. *Int Rev Immunol.* 1997;14(1):67-79.
48. Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(4):423-31.
49. Khanfir MS, Belfeki N, Said F, et al. Inflammatory optic neuropathy in Behçet's disease. *Reumatismo.* 2016;67(4):156-60.
50. Tugal-Tutkun I, Urgancioglu M. Childhood-onset uveitis in Behçet disease: A descriptive study of 36 cases. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(6):1114-9.
51. Tugal-Tutkun I, Onal S, Ozyazgan Y, Soylu M, Akman M. Validity and agreement of Uveitis experts in interpretation of ocular photographs for diagnosis of behçet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2014;22(6):461-8.
52. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):192-204.
53. Benamour S, Naji T, Alaoui F-Z, El-Kabli H, El-Aidouni S. Neurological involvement in Behçet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162(11):1084-90.
54. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological

involvement in Behçet's disease: Evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999;122(11):2171-81.

55. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *J Neurol*. 2009;256(4):513-29.

56. 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):382-4.

57. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapici Z, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology*. 2011;77(21):1900-5.

58. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med*. 2004;117(11):867-70.

59. Çölgeçen E, Özyurt K, Borlu M. Behçet Hastalığında Deri Ve Mukoza Belirtileri. *Bozok Tıp Derg*. 2014;4(2):53-8.

60. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet disease: A cumulative analysis. *Chest*. 2005;127(6):2243-53.

61. Erkan D, Yazici Y, Sanders A, Trost D, Yazici H. Is Hughes-Stovin syndrome Behçet's disease? *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4):64-8.

62. 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.

63. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5):858-62.

64. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behçet Syndrome. *Med (United States)*. 2015;94(44):1899.

65. Ames PRJ. Thrombosis in Behçet's disease: a retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology*. 2001;40(6):652-5.

66. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(2):125-9.

67. Moses Alder N, Fisher M, Yazici Y. Behçet's syndrome patients have high levels of functional disability, fatigue and pain as measured by a Multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):110-3.

68. Altıparmak MR, Tanverdi M, Pamuk ÖN, Tunç R, Hamuryudan V. Glomerulonephritis in Behçet's disease: Report of seven cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2002;21(1):14-8.

69. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(5):317-37.
70. Melikoglu M. A reappraisal of amyloidosis in Behcet's syndrome. *Rheumatology.* 2001;40(2):212-5.
71. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C, et al. Cardiovascular Involvement in Behcet's Disease. *Jpn Heart J.* 2002;43(4):389-98.
72. Pu L, Li R, Xie J, et al. Characteristic Echocardiographic Manifestations of Behçet's Disease. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(4):825-30.
73. Cheon JH, Kim WH. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(1):24-31.
74. Valenti S, Gallizzi R, De Vivo D, Romano C. Intestinal Behçet and Crohn's disease: Two sides of the same coin. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15(1):33-40.
75. Jo JH, Park SJ, Cheon JH, Kim T II, Kim WH. Rediscover the clinical value of small intestinal bacterial overgrowth in patients with intestinal Behçet's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(2):375-9.
76. Seyahi E, Karaaslan H, Ugurlu S, Yazici H. Fever in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(3):64-7.
77. Erdogru T, Kocak T, Serdaroglu P, Kadioglu A, Tellaloglu S. Evaluation and therapeutic approaches of voiding and erectile dysfunction in neurological Behcet's syndrome. *J Urol.* 1999;162(1):147-53.
78. Choung YH, Cho MJ, Park K, Choi SJ, Shin YR, Lee ES. Audio-vestibular disturbance in patients with Behçet's disease. *Laryngoscope.* 2006;116(11):1987-90.
79. Lee SS, Yoon HJ, Chang HK, Park KS. Fibromyalgia in Behçet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(4):15-9.
80. Kuo YS, Chang JYF, Wang YP, Wu YC, Wu YH, Sun A. Significantly higher frequencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies and of hyperhomocysteinemia in patients with Behcet's disease. *J Formos Med Assoc.* 2018;117(10):932-8.
81. Chiang C-P, Wu Y-H, Chang JY-F, Wang Y-P, Wu Y-C, Sun A. Hematinic deficiencies and hyperhomocysteinemia in gastric parietal cell antibody-positive or gastric and thyroid autoantibodies-negative Behcet's disease patients. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(1):347-53.
82. Yazici H, Pazarli H, Yurdakul S. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann*

Rheum Dis. 1984;43(6):783-9.

83. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* (London, England). 1990;335(8697):1078-80.

84. Ferraz MB, Walter SD, Heymann R, Atra E. Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for behçet's disease according to the latent class approach. *Rheumatology*. 1995;34(10):932-5.

85. Haskard DO, Ambrose NL. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(2):79-89.

86. Barnes CG, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheumatology* (Oxford). 1999;38(12):1171-4

87. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1656-62.

88. Mumcu G, Inanc N, Aydin SZ, Ergun T, Direskeneli H. Association of salivary *S. mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):32-6.

89. Taylor J, Glenny A-M, Walsh T, et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. In: Taylor J, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.

90. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: Randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol*. 2009;19(5):542-9.

91. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2686-92.

92. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in behçet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322(5):281-5.

93. Vallet H, Riviere S, Sanna A, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015;62:67-74.

94. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* (London, England). 1989;1(8647):1093-6.

95. Sajjadi H, Soheilian M, Ahmadi H, et al. Low dose cyclosporin-A therapy in Behçet's disease. *J Ocul Pharmacol*. 1994;10(3):553-60.

96. Sakane T, Takeno M. Novel approaches to Behçet's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9(9):1993-2005.

97. 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.
98. Ehrlich GE. Behcet disease and the emergence of thalidomide. *Ann Intern Med*. 1998;128(6):494-5.
99. Wechsler B, Sablé-Fourtassou R, Bodaghi B, et al. Infliximab in refractory uveitis due to Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4):14-6.
100. Hassard P V., Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal behçet's disease: A case report. *Gastroenterology*. 2001;120(4):995-9.
101. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behçet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J*. 2002;4(11):928-30.
102. Lee JH, Cheon JH, Jeon SW, et al. Efficacy of infliximab in intestinal Behçet's disease: a Korean multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):1833-8.
103. Lê Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol*. 1995;22(11):2103-13.
104. Liu Q, Ye W, Liu C, Li Y, Zeng R, Ni L. Outcomes of vascular intervention and use of perioperative medications for nonpulmonary aneurysms in Behçet disease. *Surg (United States)*. 2016;159(5):1422-9.
105. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2753-60.
106. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E. Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anticoagulant therapy - the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):735-40.
107. Gül A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: An open-label pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(4):563-6.
108. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, et al. The Presence of Uveitis Is Associated with a Sustained Response to the Interleukin (IL)-1 Inhibitors Anakinra and Canakinumab in Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;27(8):1-7.
109. Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, Salvarani C. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet.

Semin Arthritis Rheum. 2015;44(4):472-5.

110. Urbaniak P, Hasler P, Kretzschmar S. Refractory neuro-Behçet treated by tocilizumab: a case report. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(3):73-5.

111. Houman MH, Neffati H, Braham A, et al. Behcet's disease in Tunisia demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(4):58-64.

112. Bittoun R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. Med J Aust. 1991;154(7):471-2.

113. Chen YC, Chang HW. Clinical characteristics of Behçet's disease in southern Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2001;34(3):207-10.

114. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: Results from Japanese nationwide registration. Rheumatol (United Kingdom). 2017;56(11):1918-27.

TEŞEKKÜR

Tamamlamış olduğum tez çalışmamda emeği geçen başta tez danışmanım Doç. Dr. Yavuz Pehlivan olmak üzere, asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım bölüm çatısı altındaki tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili annem Ülküye Özdemir'e, babam Mehmet Ali Özdemir'e ve kız kardeşim Esra Özdemir'e saygı ve sevgilerimi sunarım.

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, sonsuz saygı ve sevgisini hissettirmekten vazgeçmeyen, mesafeleri kısaltan ve birlikte ağlayıp birlikte ağız dolusu gülebildiğim dostlarım Aysun Küçükali'ye ve Nazlıcan Demirkan'a teşekkür ederim.

İnsanların hayatına dokunmak üzere çıktığımız bu yolda, hasta ve bilgi paylaşımının ötesine geçerek sabrı paylaştığımız meslektaşlarıma, bölüm başasistanlarımız Dr. F. Çağrı Hunutlu ve Dr. Hikmet Öztop nezdinde ve dahili anabilim dalı altında emek harcayan hemşire ve personelimize, başhemşiremiz Semure Zengi nezdinde teşekkür ederim.

Çalışırken aile olabildiğimizi defalarca hatırlatan ve unutturmayan Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı çatısı altındaki meslektaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Çalışma hayatımın zorluklarını unutturarak dört yılımı güzelleştiren ve bu şehri sevdiren sevgili arkadaşım Dr. Sümeyra Şimşek'e, kıdemlim Dr. Halime Soyak'a, geç de olsa hayatıma dokunmuş olmalarından büyük keyif aldığım ve çok şey öğrendiğim Dr. Buket Hamitoğlu, Dr. S. Tuğçe Güvenir, Dr. Firdevs Ulutaş ve adını saymadığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür

ederim.

Kısa zamana çok şey sığdırdığımız, mesleğine adım atmak üzere iken hayatıma giren ve şu anda meslektaşım olan başta Dr. Gizem Nur Köyan olmak üzere birlikte çalıştığım tüm intörn doktor meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak tezimin istatistiksel değerlendirme ve çalışma aşamasında yardımlarını, güler yüzünü, sabrını ve emeğini esirgemeyen Burcu Yağız'a ve Gülsüm Öztürk Emiral'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Zeliha Kübra Özdemir

2019

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Zeliha Kübra ÖZDEMİR

Doğum Tarihi ve Yeri:

22.10.1989-Diyarbakır

Görev Yeri ve Akademik Ünvanı:

Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi Doktor

Mezun Olduğu Üniversite / Fakülte ve Mezuniyet Tarihi:

Lisans / Yüksek Lisans: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp
Fakültesi / 30.06.2015

Doktora: Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Uzmanlığı / 2016-
2020