



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



BEHÇET SENDROMLU HASTALARDA ALT EKSTREMİTE VEN DUVAR KALINLIĞININ ÖNEMİ

DR. Hasan Emre KOCABAY

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. Aşkın ATEŞ

ANKARA

2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEHÇET SENDROMLU HASTALARDA ALT EKSTREMİTE VEN DUVAR
KALINLIĞININ ÖNEMİ

DR. Hasan Emre KOCABAY

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. Aşkın ATEŞ

ANKARA

2021

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Behçet Sendromlu Hastalarda Alt Ekstremitte Ven Duvar Kalınlılığının Önemi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Prof. Dr. Mehmet MELLİ tarafından, 25/02/2019 tarihinde, 04-304-19 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Hasan Emre KOCABAY

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 23-Mar-2021 15:25 +03

NUMARA: 1540228598

Kelime Sayısı: 12436

Gönderildi: 1

Behçet Sendromlu Hastalarda Alt Ekstremitte
Ve... Hasan Emre Kocabay tarafından

Kaynağa göre Benzerlik	
Benzerlik Endeksi	
%6	
Internet Sources:	%4
Yayınlar:	%3
Öğrenci Ödevleri:	%2



KABUL ONAY SAYFASI

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Hasan Emre KOCABAY	Sınav tarihi: 01 /04 /2021
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Aşkın ATEŞ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Behçet Sendromlu Hastalarda Alt Ekstremitte Ven Duvar Kalınlığının Önemi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof. Dr. Murat TURGAY

Jüri Başkanı

Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Aşkın ATEŞ

Jüri Üyesi

Tez Danışmanı

Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Şeminur HAZNEDAROĞLU

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmam sırasında vermiş olduğu destek ve katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Aşkın Ateş'e,

Tez çalışmamda büyük katkısı olan, radyoloji bilim dalından değerli hocam Doç. Dr. Evren Üstüner'e,

Uzmanlık eğitimim sırasında, eğitime katkıları olan tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemi sağlayan ve her zaman yanımda olup, desteklerini esirgemeyen, canım annem, değerli babam ve ablalarıma,

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa NO:

ETİK BEYAN	i
ÖZGÜNLÜK RAPORU.....	ii
KABUL VE ONAY	iii
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Behçet Hastalığı.....	5
4.1.1. Tanım	5
4.1.2. Epidemiyoloji.....	5
4.1.3. Etiyopatogenez.....	6
4.1.3.1. Genetik Faktörler.....	6
4.1.3.2. Enfeksiyöz Faktörler	6
4.1.3.3. İmmünolojik Faktörler	7
4.1.3.4. Tromboz Patogenezi	8
4.1.4. Klinik Özellikler	8
4.1.4.1. Mukokutanöz Bulgular	8
4.1.4.1.1. Oral Ülser	8
4.1.4.1.2. Genital Ülser.....	9
4.1.4.1.3. Papülopüstüler Lezyonlar	9
4.1.4.1.4. Eritema Nodosum	9
4.1.4.1.5. Paterji Fenomeni	10
4.1.4.2. Eklem Bulguları	10
4.1.4.3. Göz Bulguları	10
4.1.4.4. Nörolojik tutulum	11
4.1.4.5. Gastrointestinal Tutulum	11
4.1.4.6. Kardiyovasküler Tutulum	12

4.1.4.6.1. Alt Ekstremitte Ven Trombozu	12
4.1.4.6.2. Vena Kava İnferior Trombozu	12
4.1.4.6.3. Budd Chiari Sendromu	13
4.1.4.6.4. Vena Kava Superior Trombozu	13
4.1.4.6.5. Pulmoner Arter Tutulumu	13
4.1.4.6.6. Kardiyak Tutulum	14
4.1.5. Tanı	14
4.1.6. Hastalık Aktivitesi Değerlendirme	16
4.1.7. Tedavi	19
4.1.7.1. Topikal Tedavi	19
4.1.7.1.1. Topikal Kortikosteroid	19
4.1.7.1.2. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri	19
4.1.7.1.3. Diğer Antiinflatuar Ajanlar	19
4.1.7.1.4. Antimikrobiyal Ajanlar	20
4.1.7.1.5. Diğer Topikal Tedaviler	20
4.1.7.2. Sistemik Tedavi	20
4.1.7.2.1. Kortikosteroid	20
4.1.7.2.2. Steroid Olmayan Anti İnflamatuvar İlaçlar	21
4.1.7.2.3. Kolşisin	21
4.1.7.2.4. Apremilast	21
4.1.7.2.5. Azatioprin	21
4.1.7.2.6. Mikofenolat Mofetil	21
4.1.7.2.7. Siklosporin A	22
4.1.7.2.8. Siklofosfamid	22
4.1.7.2.9. Talidomid	22
4.1.7.2.10. Metotreksat	22
4.1.7.2.11. Pentoksifilin	23
4.1.7.2.12. İnterferon- α	23
4.1.7.2.13. Anti Tümör Nekroz Faktör Alfa Tedavileri	23
4.1.7.2.14. Diğer Sistemik Tedaviler	23
4.2. Ankilozan Spondilit	25
4.2.1. Epidemiyoloji	26
4.2.2. Etiyoloji	26

4.2.3. Tanı	26
4.2.4. Tedavi	27
5. GEREÇ ve YÖNTEM	29
5.1. Yöntem	29
5.2. Gereçler	30
5.2.1. Ultrasonografik İnceleme	30
5.2.2. İstatiksel Analizler	30
6. BULGULAR	31
7. TARTIŞMA	42
8. SONUÇ	46
9. KAYNAKLAR	47

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: Alfa
γ	: Gama
δ	: Delta
AS	: Ankilozan Spondilit
BDCAF	: Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu
BH	: Behçet Hastalığı
BSAS	: Behçet Sendromu Aktivite Skalası
CVF	: Ana Femoral Ven
CRP	: C Reaktif Protein
DMARD	: Hastalık Modifiye Eden Anti Romatizmal İlaç
DVT	: Derin Ven Trombozu
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism, Avrupa Romatizma Birliği
FV	: Femoral Ven
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÜ	: Genital Ülser
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
İL	: İnterlökin
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MM	: Milimetre
NSAİİ	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
PPE	: Papülopüstüler Eritem
PTS	: Posttrombotik Sendrom
TLR	: Tool Benzeri Reseptör
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VKS	: Vena Kava Superior
VSM	: Vena Safena Magna
VSP	: Vena Safena Parva

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Behçet Hastalığı Güncel Aktivite İndeksi17
Şekil 2.	Behçet Sendromu Aktivite Skalası18



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleri	15
Tablo 2.	2014 Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri	15
Tablo 3.	EULAR 2018 Behçet Hastalığı Tedavi önerileri	24
Tablo 4.	1984 Modifiye New York Kriterleri	27
Tablo 5.	Kontrol ve Hasta Gruplarının Demografik ve Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	32
Tablo 6.	Behçet Hasta Gruplarının Semptom Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi	34
Tablo 7.	Behçet Hasta Gruplarının Tedavi Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi	35
Tablo 8.	Sağlıklı Kontrol ve Hasta Gruplarının Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi	37
Tablo 9.	Sağlıklı Kontrol, Ankliozan Spondilit ve Behçet Hastalarının Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi	39
Tablo 10.	Sağlıklı Kontrol, Ankliozan Spondilit, Mukokutanöz Behçet hastaları ile Vasküler Behçet hastalarının Etkilenen Taraftaki ve Etkilenmeyen Taraftaki Ekstremitte Ven Duvar Kalınlığı Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi	41

1. ÖZET

Behçet Sendromlu Hastalarda Alt Ekstremitte Ven Duvar Kalınlığının Önemi

Giriş ve Amaç: Behçet hastalığı, etiyolojisi net olmayan, Türkiye'nin de içinde olduğu Akdeniz ve Orta Doğu bölgesinde sık görülen, remisyon ve atak dönemleri ile seyreden, birçok organ ve sistemi tutabilen, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Vasküler olaylar Behçet hastalarının %40'ını etkiler. Yüzeyel venöz tromboz ve derin ven trombozu (DVT) en sık görülen vasküler belirtilerdir. Bu çalışmada girişimsel olmayan bir yöntem olan alt ekstremitte doppler ultrasonografisi (usg) ile alt ekstremitte ven duvar kalınlığı ölçümü ile vasküler tutulumun ön görülüp görülemeyeceğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/ Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Multidisipliner Behçet Hastalığı Tanı ve Tedavi Ünitesi'ne Temmuz 2019 – Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran takipli 30 mukokutanöz Behçet hastası, 30 vasküler Behçet hastası, 30 ankilozan spondilit (AS) hastası 30 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların alt ekstremitte ven doppler usg ile ven duvar kalınlıkları ölçülerek gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Sağlıklı kontrol, AS ve mukokutanöz Behçet hasta grubu ile karşılaştırıldığında vasküler Behçet hastalarında (n=30 hasta) sağ vena sefana magna (VSM) proksimal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,15 \pm 0,11$ mm, $0,14 \pm 0,08$ mm, $0,12 \pm 0,03$, $0,21 \pm 0,15$ mm, **p:0,009**), sol VSM proksimal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,14 \pm 0,07$ mm, $0,16 \pm 0,13$ mm, $0,13 \pm 0,06$ mm, $0,25 \pm 0,21$ mm **p:0,002**) sağlıklı kontrol ve mukokutanöz Behçet grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Sağlıklı kontrol, AS ve mukokutanöz Behçet grubu ile karşılaştırıldığında vasküler Behçet hastalarında sağ VSM distal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,14 \pm 0,08$ mm, $0,18 \pm 0,12$ mm, $0,20 \pm 0,14$ mm, $0,40 \pm 0,22$ mm, **p:<0,001**), sol VSM distal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,14 \pm 0,10$ mm, $0,16 \pm 0,09$ mm, $0,18 \pm 0,10$ mm, $0,39 \pm 0,18$ mm, **p:<0,001**), sağ vena sefana parva (VSP) duvar kalınlığı (sırasıyla $0,19 \pm 0,16$ mm, $0,18 \pm 0,12$ mm, $0,27 \pm 0,19$ mm, $0,47 \pm 0,27$ mm, **p:<0,001**), sol VSP duvar kalınlığı (sırasıyla $0,20 \pm 0,19$ mm, $0,17 \pm 0,12$ mm, $0,26 \pm 0,18$ mm, $0,44 \pm 0,24$ mm, **p:<0,001**) sağlıklı kontrol, AS ve mukokutanöz Behçet grubundan anlamlı olarak yüksekti. Ana femoral ven (CFV), femoral ven (FV) ve popliteal ven duvar kalınlığı ölçümünde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Vasküler Behçet hastalarında VSM ve VSP duvar kalınlığının sağlıklı kontroller, AS ve mukokutanöz Behçet hastalarına göre anlamlı ölçüde yüksek saptanması, alt ekstremitte doppler usg'nin, vasküler tutulumu öngörmede kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçların daha geniş ölçekli prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, vasküler Behçet, duvar kalınlığı, ultrasonografi

2.ABSTRACT

The Importance of Lower Extremity Vein Wall Thickness in Patients with Behçet Syndrome

Aim: Behçet's disease is a chronic, inflammatory disease whose etiology is not clear, which is common in the Mediterranean and Middle East region, including Turkey, with periods of remission and attack, which can hold many organs and systems. Vascular events affect 40% of Behçet's patients. Superficial venous thrombosis and deep vein thrombosis (DVT) are the most common vascular symptoms. In this study, we aimed to evaluate whether vascular involvement can be predicted by measuring the wall thickness of the lower extremity vein with lower extremity doppler ultrasonography (USG), a non-invasive method.

Materials and methods: Between July 2018 and March 2019, 30 healthy volunteers and 30 patients with mucocutaneous Behcet disease, 30 patients with vascular Behcet disease, 30 patients with ankylosing spondylitis (AS) disease who were followed up in the Multidisciplinary Diagnosis and Treatment Unit of the Behçet's disease Department and Rheumatology Department Polyclinic of Ankara University School of Medicine were evaluated. Patients were compared between groups by measuring vein wall thickness with lower extremity vein doppler usg.

Results: Right vena cefana magna (vsm) proximal level wall thickness (respectively $0,21 \pm 0,15$ mm, $0,15 \pm 0,11$ mm, $0,14 \pm 0,08$ mm, $0,12 \pm 0,03$, **p:0,009**) and left VSM proximal level wall thicknes (respectively $0,25 \pm 0,21$ mm, $0,14 \pm 0,07$ mm, $0,16 \pm 0,13$ mm, $0,13 \pm 0,06$ mm, **p:0,002**) was significantly higher in vascular Behcet patients compared to healthy control, AS and mucocutaneous Behcet patient group. Right VSM distal level (respectively $0,40 \pm 0,22$ mm, $0,14 \pm 0,08$ mm, $0,18 \pm 0,12$ mm, $0,20 \pm 0,14$ mm, **p:<0,001**), left VSM distal level wall thicknes (respectively $0,39 \pm 0,18$ mm, $0,14 \pm 0,10$ mm, $0,16 \pm 0,09$ mm, $0,18 \pm 0,10$ mm, **p:<0,001**), right vena saphena parva (VSP) wall thicknes (respectively $0,47 \pm 0,27$ mm, $0,19 \pm 0,16$ mm, $0,18 \pm 0,12$ mm, $0,27 \pm 0,19$ mm, **p:<0,001**) and left VSP wall thicknes (respectively , $0,44 \pm 0,24$ mm, $0,20 \pm 0,19$ mm, $0,17 \pm 0,12$ mm, $0,26 \pm 0,18$ mm, **p:<0,001**) was significantly higher in vascular Behcet patients compared to healthy control, AS and mucocutaneous Behcet patient group. No significant differences were found between the groups in the measurement of wall thickness of the main femoral vein (CFV), femoral vein (FV), and popliteal vein.

Conclusions: The detection of VSM and VSP wall thickness in vascular Behcet patients significantly higher than in healthy controls, AS and mucocutaneous Behcet patients suggests

that lower extremity doppler USG can be used to predict vascular involvement. These results need to be supported by larger-scale prospective studies.

Keywords: Behçet's disease, vascular Behçet, wall thickness, ultrasonography



3.GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, hemen her organı etkileyebilen sistemik bir vaskülitir. İlk olarak 1937 yılında Dr. Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülser, üveit ve eritema nodozumlu üç hasta tanımlanmıştır [1]. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulguların yanı sıra Behçet hastalığının cilt, eklem, vasküler, gastrointestinal, pulmoner, kardiyak ve nörolojik sistemlerinde etkilenebildiği sistemik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır.

Diğer sistemik vaskülitlerin aksine, Behçet hastalığı her boyuttaki arter ve veni etkileyen sistemik vaskülitir [2]. Vasküler olaylar Behçet hastalarının %40'ını etkiler [3]. Yüzeyel venöz tromboz ve derin ven trombozu (DVT) en sık görülen vasküler belirtilerdir.[4].

Daha önce yapılan çalışmalarda ven duvar kalınlığı ölçülerek vasküler inflamasyon varlığı değerlendirilebileceği gösterilmiştir. MRI görüntüleme ile yapılan bir çalışmada ölçülen alt ekstremitte ven duvar kalınlığı Behçet Sendromlu hastalarda sağlıklı kişilere göre daha yüksek bulunmuştur[5]. Yapılan başka bir çalışmada alt ekstremitte duvar kalınlığının USG ile ölçümü erkek Behçet sendromlu hastalarda ankilozan spondilit ve sağlıklı kişilerle karşılaştırılmasında vasküler tutulumu olmayan Behçet Sendromu hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur [6].

Bu çalışmada Behçet hastalığı olan kadın ve erkek hastalarda alt ekstremitte duvar kalınlığının, sağlıklı erişkinlerle ve ankilozan spondilitli hastalarla karşılaştırılması ve girişimsel olmayan yöntemle vasküler tutulumun öngörülmesinde kullanılıp kullanılamayacağının araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmamızda hasta ve kontrol örneklem sayısının diğer çalışmalara göre daha fazla olması ve mukokutanöz tutulumlu Behçet hastaları ve vasküler tutulumlu Behçet hastalarını da karşılaştırmasından dolayı diğer araştırmalardan ayrılmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Behçet Hastalığı

4.1.1. Tanım

Behçet hastalığı(BH), oral ve genital ülser, papülopüstüler ve nodüler cilt lezyonları, artirit, üveit, venöz ve arteriyel tromboz, merkezi sinir sistemi lezyonu ve gastrointestinal lezyonlara neden olabilen multisistemik vaskülitir [7].

Behçet hastalığı, ilk kez 1937 yılında Türk Dermatolog Hulusi Behçet tarafından oral ve genital ülser, üveit ve eritema nodozumlu üç hastada tanımlanmıştır [1]. Diğer klinik özellikler daha sonra tanımlanmış ve hastalık spektrumuna eklenmiştir [8].

4.1.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada görülebilmekle birlikte, Akdeniz Bölgesi, Orta Doğu ve Uzak Doğu'da yaygınlığı daha yüksek olduğundan, 'İpek Yolu hastalığı' olarak da adlandırılmaktadır [9]. Endemik bölgeler arasında Türkiye prevalansı en yüksek olan bölgedir. Yapılan saha çalışmalarında Türkiye'de hastalık prevalansı 80-420/100.000 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [10, 11]. Japonya, Kore, Çin, İran, Irak ve Suudi Arabistan'da ise prevalans 13,5-35/100.000 arasında değişmektedir [11]. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde ise çok daha nadir görülmektedir(1/15.000-1/500.000) [12].

Behçet hastalığı, genellikle 20 ila 40 yaşlarındaki genç yetişkinleri etkiler ve ergenlikten önce veya 50 yaşından sonra nadirdir [13, 14]. Her iki cinsiyette eşit olarak etkilenir; Arap nüfusunda erkeklerde daha fazla görünürken, Çin, Kore, Amerika Birleşik Devletleri ve bazı Kuzey Avrupa ülkelerinde kadınlarda daha fazla görülür. Hastalığın erkek ve genç popülasyonda daha şiddetli bir seyri vardır [15].

Behçet hastalığı vakalarının çoğu sporadiktir, ancak ailesel kümelenme olarak bilinen çoklu etkilenen kişileri olan aileler bildirilmiştir ve Behçet sendromu ile birinci derece akraba olması hastalık için riski artırır [16, 17]. Genetik beklenti olarak bilinen birbirini takip eden kuşaklarda hastalığın daha erken başladığı bildirilmiştir [18].

4.1.3. Etiyopatogenez

Behçet hastalığının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Mevcut bilgiler genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel ajanlar veya enfeksiyöz faktörler tarafından tetiklenen bir otoimmün sürecin olabileceğini göstermektedir [19].

4.1.3.1. Genetik Faktörler

Behçet hastalığının bazı coğrafi bölgelerde daha sık görülmesi, major histocompatibility complex (MHC) lokusu, HLA B51 ile ilişkisi, bazı genlerin BH'dan sorumlu olabileceğinin göstergesi olabilir [20].

Kromozom 6p üzerindeki MHC lokusunda bulunan HLA-B51 aleli, eski İpek Yolu güzergahında bulunan bölgelerde Behçet hastalığı için en güçlü risk faktörüdür; Türk ve Japon hastalarda Kafkasyalılara göre daha güçlü bir ilişki tanımlanmıştır [9]. Çalışmalar, HLA-B51'in BH ile ilişkili olduğunu ve hastaların% 60'ından fazlasında HLA-B51 testinin pozitif çıktığını göstermiştir [21].

Diğer HLA alellerinden, HLA-B15, HLA-B27, HLA-B57, HLA-26 alelleri çeşitli popülasyonlarda Behçet hastalığı riskini artırır, HLA-B49, HLA-A03 alelleri ise Behçet hastalığı riskini azaltır [22].

HLA olmayan genler de hastalığa yatkınlığın belirlenmesinde rol oynar. İntrasellüler adezyon molekülü (ICAM) 1 gen polimorfizmi, endotelial nitrik oksit sentaz geni, TNF genleri, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) geni, manganez süperoksit dismutaz geni, sitokrom P450 geni, interleukin (IL) -10 geni, IL-23 reseptör geni Behçet hastalığı ile ilişkili genlere örnektir [23].

4.1.3.2. Enfeksiyöz Faktörler

Yapılan çalışmalarda, endemik bölgelerden hastalığın prevalansının düşük olduğu yerlere göç eden bireylerde orta derecede risk artışı olduğu gösterilmiş, bu da çevrenin BH gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmüştür [24]. Özellikle Herpes Simpleks Virüsü 1 (HSV-1) ve Streptococcus Sangius başta olmak üzere bir dizi bakteriyel ve viral mikroorganizmanın, BH'nın olası çevresel tetikleyicileri olduğu uzun zamandır kabul edilmektedir [25].

HSV-1 DNA'sı, genital ülser ve tükürük örneklerinde bulunmuştur [26]. Ağız florasında yüksek konsantrasyonlarda bulunan Streptococcus sanguinis'in tekrarlayan aftöz lezyonların

oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir [27]. Behçet hastalarının periodantal skorları, rekürren aftöz stomatit hastaları ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur ve hastalık ciddiyeti ile ilişkilidir [28]. BH'da enfeksiyöz ajanların rolünün, mikroorganizma antijenlerinin insan proteinleri ile yüksek benzerliğe sahip olması ve çapraz reaksiyonun bir immün tepkiye yol açması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. HSP60 ve HSP65'in bu hasta grubunda çapraz reaksiyona neden olan moleküler yapılar olduğu bildirilmiştir [29]. HSP65'in ayrıca hastalıkla ilişkili, immün yanıt ve otoimmünitede rol oynayan, γ - δ T hücresi lenfositlerini aktive ettiği bildirilmiştir [11]. Ek olarak Mycoplasma fermentans, helicobacter pylori, borrelia burgdorferi, epstein-barr virüsü, sitomegalovirüs, varicella-zoster virüsü, parvovirüs B19 ve hepatit A, B, C, E ve G virüsü, BH gelişiminde tetikleyici faktörler olabileceği gösterilmiştir [30].

4.1.3.3. İmmünolojik Faktörler

Behçet hastalığının immünopatogeneğinde T hücreleri, nötrofiller ve antijen sunan hücreler özellikle önemlidir. Antijen sunan hücreler (APC'ler) tarafından nötrofil hiperaktivitesi uyarılır ve bunu, nötrofillerden salgılanan sitokinlerle T helper 1 (Th1) yanıtının uyarılması izler [31]. BH, Th1 ile ilişkili inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülse de, son prospektif çalışmalarda Th17'nin de patogeneşte rol oynadığı bildirilmiştir [31]. TNF- α , interferon- γ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IL-17, IL-21 ve IL-23'ün serum seviyeleri BH ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [32]. Behçet hastalığı patogeneğinde ilişkili olduğu düşünülen immün sistem hücreleri, doğal öldürücü hücreler (Natural Killer), γ δ T hücre, nötrofil, Th1, Th17, Th22 lenfositlerdir [33].

APC'lerdeki Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) doğal bağışıklıkta önemli bir role sahiptir ve enfeksiyon ile otoimmün yanıtların gelişimi arasındaki adımlarda yer alır. Behçet hastalarında TLR2, TLR3, TLR4 ve TLR8 ekspresyonunda artış saptanmıştır [34]. Behçet hastalığının aktif dönemlerinde, myeloperoksidaz, süperoksit dismutaz ve nitrik oksit düzeylerinin arttığı gösterilmiştir [35].

Behçet hastalığında en iyi tanımlanmış role sahip antikorlar, anti endotelial hücre antikorlarıdır. Bu antikorlar hastaların %18 ila %50'sinde mevcut olduğu ve vasküler tutulumla bağlı hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [36]. BH ile ilişkili olduğu bildirilen diğer antikorlar anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları, antikardiyolipin, antiheparin sülfat, antikinektin, anti- α -tropomiyosin, anti-Smad etkileşimli protein 1, antiannexin V antikorlarıdır [37].

4.1.3.4. Tromboz Patogenezi

BH'daki vasküler olaylardan endotel hücre hasarı, azalmış fibrinoliz ve artmış tromboz sorumlu tutulmaktadır [38]. Hastalıkta trombomodulin plazma endotelyum 1 konsantrasyonu artmasına rağmen plazma fibrinolitik aktivite ve dolaşımdaki faktör XII azalır [39]. Plazma homosistein, faktör VIII, faktör XI, von Willebrand faktör antijeni, fibrinojen, endotel hücre aktivasyonu ve trombinle aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü serum seviyeleri normal popülasyona göre atmıştır. Artmış serum endokan seviyeleri, endotel disfonksiyonuna neden olarak ve inflmasyonu tetikleyerek hastalık patogenezinde rol oyanayabilir ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir [40]. Azalmış endotelyal nitrik oksit sentetaz aktivitesinin bu hastalardaki trombotik olaylarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Vasküler tutulumu olan hastalarda, iskemi ile modifiye edilmiş albümin önemli ölçüde daha yüksek seviyelerde bulunur [41].

4.1.4. Klinik Özellikler

Behçet Hastalığı, remisyon ve relaps dönemleri ile seyreden, mukokutanöz, kardiyovasküler, oküler, gastrointestinal ve nörolojik belirtilerle ortaya çıkan, multisistemik bir hastalıktır. Mukokutanöz belirtiler (oral ve genital ülserler ve kutanöz lezyonlar) en yaygın ve sıklıkla ilk görülen belirtilerdir [42]. Morbidite ve mortalite başlıca oküler, majör kardiyovasküler ve nörolojik tutulumdan kaynaklanmaktadır [43].

4.1.4.1. Mukokutanöz Bulgular

Mukokutanöz lezyonlar BH'nın en yaygın (ve genellikle en erken) belirtileridir [44]. Her iki cinsiyeti de eşit şekilde etkilerler ve oral ve genital ülserler, papülopüstüler lezyonlar ve nodüler lezyonlar gibi farklı cilt ve mukozal lezyon türlerini içerirler [45].

4.1.4.1.1. Oral Ülser

Mukokutanöz lezyonlar BH'nın ayırt edici özelliğini oluşturur. Oral aft vakaların %98'inde görülür ve uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tarafından yayınlanan BH tanısı kriterlerine göre BH tanısı için zorunlu kabul edilir [46].

Oral ülser ağrılıdır, tek bir tane veya çok sayıda olabilir. Çoğunlukla, dudak, dil, diş eti ve bukkal mukoza gibi anterior lokalizasyondaki nonkeratinize oral mukozada bulunurlar. Atak sırasında hastalar yemek yemede, yutkunmada ve konuşmada giderek artan bir zorluk yaşarlar

[47]. Tipik olarak lezyonlar bir ila dört hafta içinde kendiliğinden iyileşir ve yılda en az üç kez tekrarlama eğilimi yüksektir [46].

Oral ülser, lezyon oluşmaya başladıktan sonra 48 saat içinde dairesel, eritemli, çapı 1 ila 20 mm arasında değişen, gri-beyaz yalancı membranla kaplı veya merkezi sarımsı nekrotik yuvarlak veya oval bir ülser dönüşür. Ülser taban kırmızı bir areola ile çevrilidir [48].

Çapı 10 mm'den küçük olan ülserlere minör aftöz ülser denir ve genellikle 4-14 gün içinde, skar bırakmadan iyileşirler. Çapı 10 mm'den büyük ülserlere majör aftöz ülser denir ve minör aftöz ülserlere göre daha ağrılıdır ve genellikle 10-40 gün içinde, skar bırakarak iyileşirler. 2-3 mm çapında bir biri ile birleşme eğiliminde olan çok sayıda bulunan ülserler ise herpetiform aftöz ülser olarak tanımlanmakta olup, nadir görülen bir tipidir [47].

4.1.4.1.2. Genital Ülser

Genital Ülserler, oral ülserlerden daha düşük insidansa sahiptir ve hastaların yaklaşık %57-93'ünde görülürler [47]. Genital ülserler oral lezyonlara benzerler, ancak sıklıkla daha büyüktürler, daha derindirler, daha yavaş ve genelde skar bırakarak iyileşirler [48].

Genital ülserler erkeklerde skrotum ve peniste, kadınlarda labia minör ve majör, vulva, vajina ve daha nadiren servikste lokalizedir. Kasık, perianal ve perineal tutulum her iki cinsten de görülebilir. Derin ülserlerin skarlaşmasına bağlı, dispareni, mesane veya üretral fistül gibi komplikasyonlar görülebilir [48].

4.1.4.1.3. Papülopüstüler Lezyonlar

Papülopüstüler lezyonlar hastaların % 28-96'sını etkiler [48]. Birincil lezyon, 24 ila 48 saat içinde eritematöz bir taban üzerinde kubbe şeklinde bir püstüle dönüşen bir papüldür. Çoğunlukla gövdede, ardından ekstremitelerde bulunurlar, ancak başka yerlerde de görülebilirler. Lezyonlar klinik olarak nonspesifik olduğundan ve sıradan akne lezyonlarına benzediğinden, özellikle genç hastalarda ayırıcı tanı yapmak zorlaşır [49].

4.1.4.1.4. Eritema Nodosum

Eritema nodosum, diğer mukokutanöz belirtilerle karşılaştırıldığında daha az sıklıkta görülür [50]. Çoğunlukla bacakların ön kısmına yayılmış, farklı boyutlarda deri altı sertleşmiş nodüller ile karakterizedir. Ancak yüz, kol ve kalçada da yerleşmişlerdir [47]. Kadınlarda daha

sık görülmektedir. Sekonder ülserasyon seyrek olmakla birlikte, iyileşme sonrası rezidüel hiperpigmentasyon yaygındır [51].

4.1.4.1.5. Paterji Fenomeni

Paterji fenomeni, küçük bir iğne ile oluşturulan minör travma sonrası, 2 mm'den fazla çapa sahip eritematöz küçük papül veya püstül görünümü ile karakterize, spesifik olmayan hiperreaktif bir cilt reaksiyonudur [52].

Paterji testi, 20 gauge veya 5 mm'den daha küçük bir iğne ile, steril koşullar altında ve salin enjekte etmeden, hastanın ön kol cildinin fleksör tarafında tüysüz bölgeye eğik olarak intradermal ponksiyon gerçekleştirilir. Ponksiyondan 24 ve 48 saat sonra yapılan değerlendirmede sertleşmiş eritemli küçük papül veya püstül görülmesi halinde test pozitif olarak değerlendirilir [52].

Türk ve Japon hastalarda %60 ila %70 paterji testi pozitifliği görülürken, Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hastalarda çok nadiren pozitif paterji reaksiyonu görülmektedir [53].

4.1.4.2. Eklem Bulguları

Hastaların yaklaşık %50 sinde, inflamatuvar, eroziv olmayan ve deformasyon göstermeyen artrit görülür, akneiform lezyonu olan hastalarda daha sık görülmektedir [54]. Genellikle simetrik veya asimetrik olabilen oligoartrit görülür ancak monoartrit ve poliartritte görülebilir. En sık diz eklemi tutulur, ardından ayak bileği, el bileği ve dirsek eklemi tutulumu görülmektedir. Eklem tutulumu periferiktir ve omurga tutulumu veya sakroileit genellikle görülmez [55].

Eklem tutulumu kendi kendini sınırlama eğilimindedir ve 2-4 hafta içinde kendiliğinden düzelir, tipik olarak hiçbir deformite veya erozyon bırakmaz. Sabah sertliği nadirdir ve sinovyumda yalnızca hafif iltihap görülebilir [50].

4.1.4.3. Göz Bulguları

Göz tutulumu, Behçet hastalarının %30-70 inde görülür ve önemli bir morbiditeye neden olur [20]. Erkeklerde ve genç hastalarda daha sık görülmektedir [56].

Tipik göz tutulumu, ön segmenti, arka segmenti veya her ikisini de (panüveit) tutabilen kronik, bilateral granümatöz olmayan bir üveitten oluşur [49]. Ön üveit eriteme ve fotofobiye neden olurken, arka üveit görme kaybına neden olur. Hipopiyona bağlı üveit daha az yaygındır, ancak hemen hemen her zaman şiddetli retina hastalığına eşlik etmektedir. Konjonktivit, konjonktival aft ve sklerit gibi diğer lezyonlar çok daha az sıklıkla görülebilir. Yılda 3 ten fazla atak geçirenlerde, koyu vitröz opasitesi olanlarda ve vasküler retinada eksudalı alanları olan hastalar kötü görsel prognoza sahiptir [57].

4.1.4.4. Nörolojik Tutulumlar

Behçet hastalığı olan hastaların %5-10'unda merkezi sinir sistemi tutulumu görülür. Merkezi sinir sistemi tutulumu, parankimal ve parankimal olmayan (yani serebral venöz tromboz veya arteriyel anevrizma) lezyonları içerir [58].

Parankimal lezyonlar (Nörobeçet hastalığı) genellikle yavaş ilerleyen bir seyir yerine akut bir başlangıç gösterir [58]. Parankima lezyonlar nörolojik tutulumun yaklaşık %80 ini oluşturur ve genellikle serebellar, primidal veya duysal belirti ve bulgulara neden olurlar. Dural sinüs trombozu ile karakterize parankimal olmayan tutulum %20 oranında görülür ve baş ağrısı ve papil ödeme neden olur. Parankimal ve parankimal olmayan tutulumun beraber olması, izole serebellar tutulum ve kraniyal ve periferik sinir tutulumu nadirdir [59].

4.1.4.5. Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal (GI) bulgular da nadir görülen tutulumlar arasındadır, ancak nörolojik tutumlardan daha sık görülür [43]. Klasik olarak, GI belirtileri, sindirim sisteminin aftöz ülserlerinden kaynaklanmaktadır. Bu ülserler, özofagustan rektuma kadar sindirim sisteminin çeşitli yerlerinde görülebilir. En sık ilioçekal bölgede bulunmaktadır [60]. Klinik belirtiler karın ağrısından kronik ishale ve hematokezyaya kadar değişebilir ve ülserlerin bulundukları bölgeye göre değişkenlik gösterir. Ülser nedeni ile oluşan intestinal perforasyonuna bağlı akut karın kliniği de gelişebilir [61].

İntestinal ve ekstra intestinal semptomlarındaki benzerlik nedeniyle BH ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları arasında ayırım yapmak zordur[61]. Histolojik olarak BH ülserleri Crohn hastalığından ayırt edilemez, ancak granülom saptanması BH'nı dışlamak için kullanılabilir [61].

4.1.4.6. Kardiyovasküler Tutulum

Vasküler tutulum hem arteriyel hem de venöz sistemde, her boyutta damarın tutulumu ile karakterizedir ve venöz hastalık, arteriyel tutulumdan daha yaygındır. Venöz tromboz vakaların %30'unda görülür. Arter tutulum ise %3 ila 5'inde görülür [62].

4.1.4.6.1. Alt Ekstremitte Ven Trombozu

BH'de en sık görülen vasküler tutulum türüdür ve tüm vasküler olayların% 70'ini oluşturur [63]. En sık etkilenen damarlar sıklık sırasıyla femoral (yüzeysel, derin ve ana), popliteal, safen (magna ve parva) ve krural venlerdir [64]. Genç erkek hastalarda görülme sıklığı, diğer hastalara oranla daha fazladır [64].

Yüzeysel venöz tutulumlar damar yollarını takip eden ip benzeri lezyonlar olarak görülür. Kronik derin ven trombozu (DVT) semptomları ve belirtileri arasında ağrı, ödem, kaşıntı, bacakta tüy dökülmesi, varis oluşumu, hiperpigmentasyon, sertleşme ve ülserasyon bulunur. Akut DVT ise şişlik, ağrı ve kladikasyo ile kendini gösterir [64]. Doppler ultrasonografi, akut ile kronik DVT'yi ayırt etmede yardımcı olabilir [65].

Behçet hastalarında görülen alt ekstremitte ven trombozu sık relaps görülmesi, daha fazla bilateral tutulum göstermesi , daha az tam rekanilazasyon görülmesi ve daha fazla kolleteral görülmesi ile diğer venöz tromboz sebeplerinden farklılık gösterir [64].

4.1.4.6.2 Vena Kava İnferior Trombozu

Vena kava inferior üç anatomik bölüme ayrılmıştır: infrahepatik, hepatik ve suprahepatik. Her üç bölümde de tutulum görülebilir, alt ekstremitte ven trombozunun uzantısı nedeniyle infrahepatik kısım en yaygın olanıdır. Behçet hastalarında bilateral ana femoral ven trombozu olması, iliak ven trombozu için %50, vena kava inferior trombozu için %20 risk taşır [64].

Hastalar akut prezentasyon sırasında bel veya karın ağrısı çekebilirler. Abdominal kollateral damarların görünümü, ayırt edici özelliğidir. Ek olarak, alt ekstremitelerde şişlik ve nadiren skrotumda şişlik görülebilir. Daha önce tekrarlayan DVT öyküsü olan bir hastada Budd Chiari sendromu mevcut olmadığı sürece, vena kava inferior trombozu genellikle sinsice gelişir [2].

4.1.4.6.3. Budd Chiari Sendromu

Behçet hastalığı Türkiye gibi endemik bölgelerde Budd Chiari sendromunun en sık nedenidir [66]. Sendrom genellikle küçük hepatik venlerden atriokaval bileşmeye kadar herhangi bir seviyede hepatik venöz çıkış obstrüksiyonu olarak tanımlanır [66]. Behçet hastalığında esas olarak VKI (hepatik ve / veya suprahepatik kısımlar) tutulumu mevcuttur; bu tutulum izole veya bir veya daha fazla hepatik ven tutulumu ile birlikte olabilir [67].

Semptomatik ve sessiz tablo şeklinde iki farklı klinik vardır. Semptomatik tabloda hastalar karın ağrısı, asit, karın duvarında kollateraller, skrotumda ödem ve alt ekstremitelerde yaygın şişlik ile başvurur. Diffüz tromboza bağlı tam oklüzyon var ise, sarılık, ensefalopati, splenomegali, hipersplenizm ve özofagus varislerinden kanama gibi karaciğer yetmezliği belirtileri görülebilir. Tanıdan sonraki ortalama 10 ay içinde ölüm oranı %60 dır. Ensefalopati veya komaya yol açan karaciğer yetmezliği, başlıca ölüm nedenidir [68]. Asit veya karaciğer yetmezliği semptomları olmayan hastalar sessiz tablo olarak tanımlanır. Bu hastalar, vücudun başka bir yerinde vasküler tutulum olup olmadığı taranırken teşhis edilir. Beklenen mortalite %10 dan daha azdır [68].

4.1.4.6.4. Vena Kava Superior Trombozu

Vena Kava Superior (VKS) trombozu, vena kava inferior trombozundan çok daha az görülür. Hastalar, nefes darlığı ve yüz, boyun ve üst ekstremitelerde şişlik şikayeti ile başvururlar ve juguler venöz dolgunluk görülür [3]. Kronik dönemde, ödem azalsa da eforla ortaya çıkan nefes darlığı devam edebilir. Uzun süredir VKS trombozu olan hastalarda, boyun, göğüs ve abdominal kollateral damarlar görülebilir. Nadiren tekrarlayan hemoptizi, plevral efüzyon, şilotoraks ve uyku apne sendromuna sebep olabilir [63]. VKS trombozu, vena kava inferior trombozuna göre alt ekstremitte ven trombozu ile daha az ilişkilidir ve vena kava inferior trombozuna göre prognozu daha iyidir [63].

4.1.4.6.5. Pulmoner Arter Tutulumu

Pulmoner arter tutulumu %5 in altında bir sıklıkta görülmekle birlikte, arteriyel tutulumun en yaygın formudur [3]. Pulmoner arter tutulumu olan hastaların üçte birinde izole pulmoner arter trombozu görülürken, geri kalan hastalarda pulmoner arter trombozu ile birlikte veya pulmoner arter trombozu olmadan pulmoner arter anevrizması görülmektedir [69]. Pulmoner arter trombozu ve pulmoner arter anevrizması benzer kliniğe ve prognoza sahiptir. Her ikisi de genellikle bilateral ve alt lob dallarını daha çok tutarlar [70]. Hastalarda

hemoptizi, ateş, spesifik olmayan göğüs semptomları ve yüksek akut faz yanıtı görülmektedir. Masif hemoptizi daha çok pulmoner arter anevrizmasında görülmekte iken, pulmoner arter trombozundaki hemoptizi miktarı daha azdır [69]. Hastalarda orta derecede pulmoner arter hipertansiyonu görülebilir [71].

İmmüsupresif tedaviler ile anevrizma veya tromboz vakalarının %70'inde gerileme görülebilirken, bu hastalarda relaps oranı yaklaşık %20 dir [70]. Sıkı takibe ve agresif tedaviye rağmen mortalite oranı 7 yılda yaklaşık %25 dir [69].

4.1.4.6.6. Kardiyak Tutulum

Behçet hastalarında kardiyak tutulum nadirdir. İntrakardiyak tromboz, perikardit, miyokardit, endokardit, endomiyokardiyal fibroz, koroner arterit ve kapak yetmezliği şeklinde kendini gösterebilir [72].

4.1.5. Tanı

Behçet hastalığının patognomonik klinik veya laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, Sınıflandırma/Tanı kriterleri yardımcı olabilir. Şimdiye kadar, 1946'da Curth kriterlerinden 2014'te revize edilmiş Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterlerine[International Criteria for Behcet's Disease (ICBD)] kadar 17 farklı Sınıflandırma/ Tanı kriteri bulunmaktadır [73].

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu [International Study Group Criteria (ISG)] kriterleri 1990 yılında, aralarında Türkiye'nin de bulunduğu 7 ülkenin katılımıyla oluşturulmuştur [74]. Behçet Hastalığı tanısı koyabilmek için hastanın oral aftöz üsler (zorunlu semptom) ile birlikte, genital ülser, cilt belirtileri (PPE, eritema nodozum), göz belirtileri (üveit, retinal vaskülit) ve pozitif paterji testinden ikisine sahip olması gerekmektedir (Tablo 1. 1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleri) [74].

Tablo 1. 1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleri

1. Tekrarlayan Oral Ülser: 12 aylık dönemde en az üç tekrar ile hekim veya hasta tarafından gözlemlenen aftöz (idiyopatik) ülserasyon.
Artı aşağıdakilerden herhangi ikisi:
2. Tekrarlayan Genital Ülser: hekim veya hasta tarafından görülen aftöz ülserasyon veya skar.
3. Göz Lezyonları: Anterior ve/veya posterior üveit, biyomikroskopla vitreusta hücre görülmesi veya oftalmolog tarafından gözlemlenmiş retinal vaskülit
4. Cilt Lezyonları: Hekim veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum benzeri lezyonlar; hekim tarafından gözlemlenen papülopüstüler cilt lezyonları veya akeniform nodüller
5. Paterji Testi: 24 ila 48. Saatte hekim tarafından yorumlanan pozitif test

Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD), ISG kriterlerine kıyasla duyarlılığı artırmak amacıyla 2006 yılında geliştirilmiştir [75]. Bu kriterde, oral aft, genital ülser ve göz bulguları 2'şer puan, cilt lezyonları, nörolojik tutulum, vasküler tutulum ve paterji testi pozitifliği 1'er puan olarak değerlendirilir. Behçet hastalığı diyebilmek için bir hastanın 4 puan veya üstünde alması gerekmektedir (Tablo 2. 2014 Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri).

ISG kriterlerinin duyarlılığı %82,4 iken, özgüllüğü %96 dır. ICBD kriterlerinin ise duyarlılığı %96, özgüllüğü %91,2 olarak saptanmıştır [43].

Tablo 2. 2014 Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri.

Bulgular	Puan
Oral Aft	2
Genital Ülser	2
Göz Bulguları	2
Cilt Lezyonları	1
Nörolojik Tutulum	1
Vasküler Tutulum	1
Paterji Testi Pozitifliği*	1

*Paterji testi isteğe bağlıdır, tanı için şart değildir.

4.1.6 Hastalık Aktivitesi Değerlendirme

Behçet hastalığında herhangi bir patognomonik laboratuvar bulgusu yoktur. Kronik hastalık anemisi, lökositoz ve iltihap belirteçlerinde yükselme gibi laboratuvar bulguları genellikle spesifik değildir.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ancak şikayeti olmayan hastalarda, yüksek akut faz reaktanı bulunması ileri inceleme için uyarıcı olmalıdır [76].

Hastalık aktivitesini ölçen spesifik bir test olmaması nedeni ile hastalık aktivite indeksleri oluşturulmuştur. Hatemi ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı sistematik literatür taramasında 1946-2012 yılları arasında yapılan 249 çalışmada 139 farklı hastalık indeksi kullanıldığı gösterilmiştir [77].

Günümüzde Behçet hastalığı aktivitesini değerlendirmek için en sık kullanılan iki indeks Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu (BDCAF) ve Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS)'dır.

Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu (BDCAF), klinisyen tarafından doldurulmakta ve son 4 hafta göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmaktadır. Oral ülser, genital ülser, eritema nodozum, deri püstülleri, artralji, artritis, bulantı/kusma/karın ağrısı, diyare/rektumdan belirgin kanama, göz tutulumu, sinir sistemi tutulumu, büyük damar tutulumu değerlendirilip saptananlara 1 puan saptanmayanlara 0 puan verilerek 0 ile 12 arasında puan hesaplanır (Şekil 1. Behçet Hastalığı Güncel Aktivite İndeksi). Hesaplanan puan ne kadar yüksek ise hastalık aktivitesi o kadar yüksektir [76].

Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS), BDCAF'ndan farklı olarak tamamen hasta tarafından doldurulmaktadır. İlk 6 soru mukokutanöz tutulum ile ilgili olup diğer sorular göz, gastrointestinal ve vasküler tutulumla ilgili olup toplam 10 sorudan (toplam skor 0-100 arasında) oluşan ölçek, son dört haftada hastalık aktivitesini değerlendirmektedir. Hasta tarafından oral ülser, genital ülser, akne ve akne benzeri deri lezyonlarının yarattığı sıkıntı ve tüm bulguları ile hastalık aktivitesinin 0-10 arasında skorlanması, oral ülser sayısı, genital ülser sayısı ve akne ve akne benzeri deri lezyonları sayısına göre skorlanması (0, 5 veya 10 puan), karın ağrısı (karın ağrısı yoksa sıfır puan, varsa 10 puan) ve gözlerde ağrı veya kızarıklık ve/veya görmede bulanıklık veya azalma (görmede bulanıklık veya azalma yoksa sıfır puan, varsa 10 puan), bacaklarda şişlik/rengi değişikliği veya pıhtı oluşumu (yok=0, var=10) bulunup bulunmamasına göre skorlama yapılmaktadır [78] (Şekil 2. Behçet Sendromu Aktivite Skalası).

BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

Tarih: İsim: Cinsiyet: E/K
Merkez: Telefon: Doğum tarihi:
Ülke: Adres:
Klinisyen:

HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)

**BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLARI, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER**

Soru: Son 4 haftadır aşağıdaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var
Baş ağrısı		
Oral ülserasyon		
Genital ülserasyon		
Eritem		
Deri püstülleri		
Eklemlerde-artralji		
Eklemlerde-artrit		
Bulantı/kusma/karın ağrısı		
Diyare/rektumdan belirgin kanama		

GÖZ TUTULUMU

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?	Sağ Göz	Sol Göz
Kırmızı göz	Evet Hayır	Evet Hayır
Ağrılı göz	Evet Hayır	Evet Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet Hayır	Evet Hayır
Yukardaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet	Hayır

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (İntrakranyal Damar Hastalığını İçeren)

(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakranyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Belirti			
Bayılma ve göz kararması			
Konuşma güçlüğü			
İşitme güçlüğü			
Bulanık veya çift görme			
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük			
Kolda his kaybı ve güçsüzlük			
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük			
Hafıza kaybı			
Denge kaybı			

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı?

Evet

Hayır

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (İntrakranyal Vasküler Hastalık Hariç)

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Belirti			
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			
Yüzde ağrı/ışık/rengi değişikliği			
Kolda ağrı/ışık/rengi değişikliği			
Bacakta ağrı/ışık/rengi değişikliği			

Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı?

Evet

Hayır

KLINİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığınızı tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.

**BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ**

Siyah boyalı alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeks skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın indeks skoru **0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12**

Dönüştürülmüş indeks skoru **0 3 5 7 8 9 10 11 12 13 15 17 20**

Şekil 1. Behçet Hastalığı Güncel Aktivite İndeksi

AD SOYAD :

DOĞUM TARİHİ :

TARİH :

CİNSİYET :KADIN/ERKEK

MEMLEKET:

1. Ağızınızdaki ülserler son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda belirtiniz.

Ülser yok	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	Ülserler ciddi problemdi
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	

2. Son 4 haftada ağızınızda yeni veya eski kaç tane ülser vardı?

0 ☐

1-3 ☐

3'ten fazla ☐

3. Genital bölgenizdeki ülserler son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda belirtiniz.

Ülser yok	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	Ülserler ciddi problemdi
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	

4. Son 4 haftada genital bölgenizde yeni veya eski kaç tane ülser vardı?

0 ☐

1-3 ☐

3'ten fazla ☐

5. Cildinizde akne veya akne benzeri lezyonlar son 4 haftada sizi ne kadar rahatsız etti? Lütfen aşağıda belirtiniz.

Cilt lezyonu yok	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	Cilt lezyonlar ciddi problemdi
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	

6. Son 4 haftada cildinizde yeni veya eski kaç tane sivilce veya sivilce benzeri lezyon vardı?

0 ☐

1-3 ☐

3'ten fazla ☐

7. Son 4 haftada günün büyük kısmında süren karın ağrısı veya ishal şikayetiniz oldu mu?

☐ Hayır ☐ Evet

8. Son 4 haftada gözlerinizde ağrı, kızarıklık ve/veya bulanık görme veya görmede azalma şikayetiniz oldu mu?

☐ Hayır ☐ Evet

9. Son 4 haftada bacak veya uyluk bölgenizde şişlik/rengi değişikliği veya kan pıhtılaşması oldu mu?

☐ Hayır ☐ Evet

10. Son 4 haftada Behçet hastalığınızın aktivitesini değerlendirdiğinizde (ağızdaki ülserler, genital ülserler, cilt problemleri, eklem ağrıları, göz ,nörolojik problemler) durumunuzun ne kadar aktif olduğunu söyleyebilirsiniz ?

Aktif değil	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	Çok aktif
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	

Şekil 2. Behçet Sendromu Aktivite Skalası

4.1.7. Tedavi

Behçet hastalığı multisistemik bir hastalık olduğundan, optimal bakım için multidisipliner bir iş birliği gereklidir. Tedavinin temel amacı, atakları önlemek ve enflamasyonu hızla baskılamaktır. Tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulurken yaş, cinsiyet, organ tutulumunun tipi ve şiddeti, hastalık süresi, hastaların tercihleri ve organa özgü prognostik faktörler dikkate alınmalıdır [79].

Avrupa Romatizma Birliği (EULAR, European League Against Rheumatism) tedavi önerileri ilk kez 2008 yılında yayınlanmış olup, 2018 yılında güncellenmiştir (Tablo 3: EULAR 2018 Behçet Hastalığı Tedavi Önerleri).

4.1.7.1. Topikal Tedavi

4.1.7.1.1. Topikal Kortikosteroid

Topikal Kortikosteroid, oral ve genital ülser tedavisinde, iyileşme süresini ve ağrıyı azaltmada etkilidir [80]. Oral ve genital lezyonlara krem, merhem, jel veya sprey şeklinde değişik formlarda uygulanabilir. Ayrıca oküler lezyonlar için göz damlası olarak da kullanılabilir [80].

4.1.7.1.2. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal pimekrolimus tedavisi tek başına veya sistemik kolşisin tedavisi ile birlikte kombine olarak genital ülser tedavisinde kullanılabilir. Ağrı şiddetini ve iyileşme süresini azaltır [81].

4.1.7.1.3. Diğer Antiinflatuar Ajanlar

Benzidamin hidroklorür gargara ağız ülserlerinde ağrıyı azaltır ancak iyileşme üzerine etkisi yoktur [82]. Amlexanox, antialerjik ve antiinflatuar bir ajandır. Amlexanox %5 oral macunun günde dört kez kullanılması ülser boyutunu ve ağrıyı azaltabilir [83]. Topikal prostoglandin E2 jelinin (0,3 mg) günde iki kez kullanılması ile yeni oral aft oluşumu azalmaktadır [84].

4.1.7.1.4. Antimikrobiyal Ajanlar

Mikrobiyal yükü azaltmak için antibiyotikler ve antiseptik ajanlar kullanılır [85]. Listerin ağız gargarası, klorheksidin jel ve triklosan aftöz ülserlerde ağrıyı azaltır ve ayrıca antiinflamatuvar etkileri ile iyileşme süresini kısaltır [86]. Tetrasiklin ve minoksilin gargaralar oral aftlara karşı etkilidir [87].

4.1.7.1.5. Diğer Topikal Tedaviler

Topikal sukralfat, mukozalarda koruyucu bir bariyer oluşturarak oral ve genital aftöz ülserlere karşı etkilidir. Topikal sukralfat tedavisinin, 3 ay boyunca günde dört kez kullanımı, oral ve genital aftöz ülser insidansını azalttığı, iyileşme süresini kısalttığı ve ağrı kontrolünü iyileştirdiği gösterilmiş [88].

Aftöz lezyonlarındaki ağrı şiddetini azaltmak için topikal anestetikler (lidokain %2-5, mepivakain %1.5, tetrakain %0.5-1 jel) ve gümüş nitrat kullanılabilir [89].

Skopolamin ve siklopentolat göz damlaları, anterior üveit tedavisinde kullanılabilir. Myozis ve midriyazisi sağlayan pupil kaslarındaki spazmı önleyerek ağrıyı azaltır ve posterior sineşi oluşumunu önlemeye yardımcı olur.

4.1.7.2. Sistemik Tedavi

4.1.7.2.1. Kortikosteroid

Sistemik kortikosteroid, Avrupa Romatizma Birliği (EULAR, European League Against Rheumatism) tarafından, oküler, vasküler, gastrointestinal ve nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında kullanımı önerilmektedir [90]. Mortalite ve/veya morbiditeye neden olabilecek şiddetli tutulumu olan hastalarda art arda 3 gün 1 gram intravenöz metilprednizolon ve ardından kademeli doz azaltma ile 1 mg/kg/gün oral prednizolon tedavisi önerilir [91]. Kortikosteroid tedavi ile akut infalamsiyon baskılanabilir ancak nöks engellenemez, bu nedenle kortikosteroid tedavi başka immünsupresif ajan ile beraber kullanılır [92].

4.1.7.2.2. Steroid Olmayan Anti İnflamatuvar İlaçlar

Behçet hastalığında eklem ağrısını azaltmak için steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Eklem şikayeti olan hastaların % 80'inde 3 ay boyunca günde dört kez 25 mg oral indometazin tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir [93].

4.1.7.2.3. Kolşisin

Kolşisin tedavisi, mukokutanöz tutulumlu Behçet hastalarında, günde 1-2 mg dozunda kullanılması önerilmektedir. Kolşisin tedavisi ile oral ve genital ülser ve eritema nodozum gelişim insidansında azalma görülür ve artirit klinik belirtilerinde iyileşme sağlar [94].

4.1.7.2.4. Apremilast

Apremilast, oral fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür. Altı günde bir 10 mg doz artırım yapılarak günde iki kez 30 mg oral olarak alınır. Tekrarlayan oral aft tedavisinde, kolşisin ve topikal kortikosteroid tedavisine alternatif bir tedavidir [95].

4.1.7.2.5. Azatioprin

Azatioprin tedavisi, 50mg/gün dozunda başlanılıp iki dört haftada tedrici olarak doz artırılarak 2,5 mg/kg/gün hedef dozuna çıkılarak, oküler tutulumda, artirit ve mukokutanöz lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Azatioprin tedavisi ayrıca, entero-Behçet ve nöro-Behçet tedavisinde etkili bir seçenektir[96] . Azatioprin tedavisi ile yeterli yanıt alınabilmesi için 3 aylık bir süreye ihtiyaç olduğu düşünülmektedir [79]. Azatioprin tedavisi ile kombine İnterferon- α tedavisi kullanımı artmış lökopeni riski nedeni ile önerilmemektedir [97].

4.1.7.2.6. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil tedavisi, nöro-Behçet hastalarında alternatif bir tedavi ajanı olarak bildirilmiştir ancak mukokutanöz lezyonlara karşı etkili değildir [98]. Azatioprin tedavisini tolere edemeyen hastalarda, Anti-TNF α ajanları ile kombine edilerek kullanılabilir.

4.1.7.2.7. Siklosporin A

Siklosporin tedavisi, ciddi ve refrakter oküler tutulumda, oral ülser, genital ülser ve kutanöz tutulumda etkilidir. Hipertansiyon, böbrek yetmezliği ve nörolojik problemler gibi yan etkiler nedeniyle 3 ila 5 mg/kg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Merkezi sinir sistemi tutulumu olan Behçet hastalarında, hastalık aktivitesini artırabileceği ve alevlenmelere neden olabileceği için, bu hastalarda siklosporin kullanımı önerilmemektedir [99].

Takrolimus, siklosporin ile benzer özelliklere sahiptir ve özellikle barsak tutulumu olan Behçet hastalarının tedavisinde etkilidir [100].

4.1.7.2.8. Siklofosfamid

Siklofosfamid tedavisi, dirençli vasküler ve parankimal nörolojik tutulumda, intravenöz olarak aylık 0,5-1 gram/m² 6 ay veya oral olarak 2-3 mg/kg/gün dozunda kullanılır. EULAR klavuzuna göre siklofosfamid tedavisi, Superior vena kava trombozunda ve nöro-Behçet'te kullanılabilir ancak göz tutulumunda kullanımı önerilmemektedir [101].

4.1.7.2.9. Talidomid

Talidomid, oral ve genital ülsere, papülopüstüler lezyonlara, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumuna karşı etkilidir. Efektif dozu orogenital ülser tedavisinde 100 mg/gün, gastrointestinal sistem tutulumunda 300mg/gündür. Polinöropati, teratojenite ve sedasyon gibi yan etkileri nedeniyle yalnızca diğer tedavi rejimlerine dirençli hastalarda kullanılması tavsiye edilir [102].

4.1.7.2.10. Metotreksat

Metotreksat, oküler tutulumda, refrakter mukokutanöz ve merkezi sinir sistemi tutulumunda, düşük dozlarda kullanılabilir [101]. Metotreksat başlanan tüm hastalara, hematolojik ve diğer yan etkileri engellemek amacı ile günlük 1 mg folik asit veya haftalık folinik asit replasmanı başlanılmalıdır.

4.1.7.2.11. Pentoksifilin

Günde 3 kez 400 mg pentoksifilin ile kolşisin tedavisinin kombine kullanımı ile oral ve genital ülserlerde %50'ye yakın iyileşme sağlanmaktadır [103].

4.1.7.2.12. İnterferon- α

Haftada 3 kez $3-9 \times 10^6$ ünite dozunda interferon- α kullanımı, ciddi oküler, vasküler ve nörolojik tutulumda etkilidir [92].

4.1.7.2.13. Anti Tümör Nekroz Faktör Alfa Tedavileri

İnfliksimab, anti tümör nekroz faktör alfa (anti-TNF α) kimerik monoklonal antikorudur. 5 mg/kg dozunda, 0, 2 ve 6. haftalarda yükleme dozunu takiben 6 ila 8 haftada bir intravenöz olarak kullanılır [104].

Adalimumab, anti-TNF α monoklonal inhibitörüdür. Tek seferde 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg yükleme dozunu takiben 2 haftada bir 40 mg subkutan olarak uygulanır [105].

Dirençli oküler, gastrointestinal, vasküler ve nörolojik tutulumda ve artirit tedavisinde etkilidir [106]. İnfliksimab ve adalimumab benzer etki profiline sahiptir, tedavi seçimi, uygulama yolu ve sıklığındaki farklılık nedeni ile hastanın ve klinisyenin seçimine göre karar verilir. İnfliksimab genellikle diğer immünsupresif ajanlarla beraber kullanılır [107].

Etanercept, TNF α reseptör p75 füzyon proteinidir. Haftada iki kez 25mg veya haftada bir kez 50 mg dozunda subkutan olarak uygulanır. Mukokutanöz ve oküler tutulumda etkilidir. Oküler tutulumda, infliksimab ve adalimumab tedavisi, etanercept tedavisine göre daha etkilidir [108].

4.1.7.2.14. Diğer Sistemik Tedaviler

Rituksimab, matür B lenfositlerin yüzeyinde bulunan CD 20 antijenine karşı geliştirilen kimerik monoklonal antikordur. 6 ayda bir 1. ve 15. günlerde 1000 mg intravenöz olarak uygulanır. Diğer tedavilere dirençli oküler tutulumu olan Behçet hastalarında kullanılabilir [109].

Alemtuzumab, Anti-CD 52 antikorudur. Orogenital ülseri olan, oküler ve nörolojik tutulumu olan Behçet hastalarında remisyonu sağlamada yardımcıdır [110].

Tosilizumab, Anti-İL-6 reseptör antikorudur. Rekürren meningoensefalit ve üveit tedavisinde kullanılır [111].

Anakinra, İL-1 reseptör antagonistidir. Diğer tedavilere dirençli Behçet hastalarında kullanılabilir [112].

Dapson tedavisi, oral ve genital ülser tedavisinde 100 mg/gün dozunda kullanılır [113].

Tablo 3: EULAR 2018 Behçet Hastalığı Tedavi önerileri

Mukokutanöz Tutulum	Oral ve genital ülser tedavisinde, kortikosteroid gibi topikal ajanlar kullanılabilir. Baskın lezyon genital ülser veya eritema nodozum ise ilk basmak tedavide kolşisin tercih edilir. Papülopüstüler veya akne benzeri lezyon varlığında, akne vulgaris tedavisinde kullanılan topikal veya sistemik ajanlar tercih edilir. Seçilmiş vakalarda azatioprin, talidomid, interferon-α, anti-TNF α veya apremilast tercih edilebilir.
Göz Tutulumu	Behçet hastalığı ve inflamatuvar göz hastalığı birlikteliği durumunda, azatioprin, siklosporin a, interferon α veya anti-TNF α gibi immünsupresif tedaviler tercih edilir. Sistemik glukokortikoid tedavisi azatioprin veya diğer immünsupresif tedaviler ile kombine kullanılabilir. İzole anterior üveit varlığında, genç yaş, erkek cinsiyet ve erken hastalık başlangıcı gibi kötü prognostik faktörlere sahip olanlar için sistemik immünosupresifler düşünülebilir. Görmeyi tehdit eden akut üveit atağı durumunda, yüksek doz glukokortikoid, infliksimab veya interferon α tedavisi tercih edilir. Tek taraflı atakta sistemik tedaviye ek olarak, intravitreal glukokortikoid enjeksiyonu yapılabilir.
Venöz Tutulum	Akut derin ven trombozu varlığında, glukokortikoidler ve azatioprin, siklosporin a veya siklofosfamid gibi immünsupresif ajanlar tercih edilir. Tekrarlayan venöz tromboz varlığında, anti-TNF antikorları tercih edilir. Kanama riski düşük olan ve pulmoner arter anevrizması dışlanan hastalarda antikoagülan tedavi verilebilir.
Arter Tutulumu	Pulmoner arter anevrizma tedavisinde, yüksek doz glukokortikoid ve siklofosfamid önerilir. Dirençli hastalık varlığında anti-TNF antikorları tercih edilir. Majör kanama riski olan hastalarda embolizasyon, açık cerrahiye tercih edilmelidir. Aort ve periferik arter anevrizması varlığında, operasyon gerekliyse operasyon öncesi siklofosfamid ve glukokortikoid ile medikal tedavi yapılmalıdır. Eğer hasta semptomatikse operasyon ertelenmemelidir.

Gastrointestinal Tutulum	Gastrointestinal tutulum, endoskopi ve/veya görüntüleme yöntemleri ile konfirme edilmeli, NSAİİ nedenli ülser, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Perferasyon, majör kanama veya obstrüksiyon durumunda acil cerrahi tedavi gerekebilir. Akut alevlenmelerde, glukokortikoid tedavi ile birlikte 5-ASA ve azatioprin gibi hastalık modifiye edici ajanlar birlikte kullanılabilir. Ağır ve/veya dirençli tutulumda anti-TNF antikorlar veya talidomid tercih edilebilir.
Nörolojik Tutulum	Akut parankimal tutulum atakları, yüksek doz glukokortikoidlerle tedavi edilmeli, ardından azatioprin gibi immünsüpresiflerle birlikte glukokortikoid dozu yavaş yavaş azaltılmalıdır. Birinci basamak tedaviye dirençli durumlarda veya ağır tutulumda anti-TNF antikorları kullanılabilir. Nörolojik yan etkilerinden dolayı siklosporinden kaçınılmalıdır. Serebral ven trombozu varlığında yüksek doz glukokortikoid kullanılır. Kısa süreli antikoagülan tedavi verilebilir.
Eklemler Tutulumu	Akut artirit varlığında ilk tedavi kolsişin olmalıdır. Monoartiküler hastalıkta, intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonu yapılabilir. Tekrarlayan ve kronik vakalarda, azatioprin, interferon α veya TNF α inhibitörleri tercih edilebilir.

4.2. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit (AS), çeşitli belirti ve bulgularla kendisini gösterebilen, aksiyel omurganın kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik sırt ağrısı ve ilerleyici omurga kısıtlılığı, hastalığın en yaygın ortaya çıkış şeklidir. Omurga ve sakroiliak eklemlerin tutulumu, periferik eklem, parmak ve entezis bölgeleri karakteristik tutulum bölgeleridir. Omurga hareketliliğinde azalma, postural anormallik, kalça ağrısı, periferik artirit, entezit ve daktilit AS ile ilişkilidir [114].

İskelet dışı organlarda bu hastalıktan etkilenebilir. AS'nin en yaygın ekstraartiküler belirtileri arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı (% 50'ye kadar), akut anterior üveit (% 25 ila % 35) ve sedef hastalığı (yaklaşık% 10) yer alır [115]. AS ayrıca artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Bu artmış riskin sebebinin AS'de görülen sistemik inflamasyona bağlı olduğu öne sürülmüştür [116]. Omurga hareketliliğinde ve göğüs duvar genişlemesinde azalma nedeni ile hastalar, restriktif tip pulmoner komplikasyonlara yatkın hale gelir [115].

Ankilozan spondilitli hastalarda, vertebra kırığı riski iki kat artar. Bu hastalar ayrıca atlantoaksiyel subluksasyon, omurilik yaralanması ve nadiren kauda equina sendromu açısından yüksek risk altındadır [116].

4.2.1. Epidemiyoloji

AS, erkeklerde kadınlardan daha yaygındır ve tipik olarak 40 yaşın altındaki kişilerde tanı konur. Hastaların yaklaşık %80'inde ilk semptomlar 30 yaşından daha önce başlar. Hastaların %5'inden azında 45 yaşından büyük olduklarında ortaya çıkar. Etkilenen hastaların yakınlarında risk artmaktadır [117].

AS hastalarında daha genç başlangıç yaşı, daha kötü işlev sonuçları ile ilişkilendirilirken, ciddi fiziksel engellilik nadir görülür. Uzun süre şiddetli devam eden hastalığı olan hastalar, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler ve pulmoner komplikasyonlara bağlı olarak daha fazla ölüm oranına sahiptir [118].

4.2.2. Etiyoloji

AS'nin nedeni büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, aynı popülasyonda AS prevalansı ile insan lökosit antijeni (HLA) -B27 prevalansı arasında bir korelasyon olduğu görülmektedir. HLA-B27 pozitif olan kişiler arasında, AS prevalansı yaklaşık %5 ila %6'dır [119].

4.2.3. Tanı

AS'deki laboratuvar bulguları genellikle spesifik değildir ancak tanıya yardımcı olabilir. Aktif AS'li hastaların yaklaşık %50 ila %70'inde, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarında yükseklik saptanabilir. Bununla birlikte, ESH ve CRP'nin normal saptanması hastalığı dışlamaz [120].

Konvansiyonel radyografide ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG), sakroiliak ve omurgada bir dizi anormallik görülmesi, AS'de karakteristiktir [121]. Radyografide, sakroiliak eklemler normalde rahat gözlenebilen, ince beyaz subkondural kemik kenarlara sahiptir. AS'de erozyonlar sakroiliak eklemin iliak tarafında, kıkırdağın sakral tarafa göre daha ince olduğu yerde başlar. Sakroiliak eklem anormallikleri arasında erozyonlar (beyaz çizginin kaybı ile birlikte), ankiloz, eklem genişliğindeki değişiklikler ve skleroz yer alır [122].

Sakroiliak eklem anormallikleri, tutulumun doğasını ve ciddiyetini belirlemek için tipik olarak evre 0 (normal) ve evre 4 (total ankiloz) arasında derecelendirilir [123]. Klinik araştırmalarda kullanılan modifiye New York kriterlerine göre AS'yi tanımlamak için, bilateral evre 2 veya tek taraflı evre 3 değişiklik olmasını gerektirir (Tablo 4: 1984 Modifiye New York Kriterleri) [123].

MRG, radyografinin aksine, inflamatuvar değişiklikleri, yağlı değişiklikleri ve ince yapısal anormallikleri ortaya çıkarabilir. Bu tür bulgular non-radyografik aksiyel spondiloartropatilerde özellikle önemlidir, çünkü non-radyografik aksiyel spondiloartropatilerdeki radyografiler tanımı gereği normal veya şüphelidir. Bununla birlikte, non-radyografik aksiyel spondiloartropati hastalarının hepsinde anormal MRG bulguları yoktur ve non-radyografik aksiyel spondiloartropati olmayan sağlıklı kişilerde yanlış pozitif bulgular ortaya çıkabilir [124]. Aktif sakroiliak eklem enflamatuvar lezyonları, STIR (short tau inversion recovery) sekansında ve yağ baskılı T2 görüntülerde, kemik iliği ödemi olarak görünür. MRG de kemik iliği ödemi varlığının, mekanik sırt ağrısı olan hastaların% 23'ünde ve sağlıklı insanların % 7'sinde görülebilir [121].

Tablo 4: 1984 Modifiye New York Kriterleri

Kriter	Tanımlama
Klinik Kriter	3 aydan uzun süren, hareketle rahatlayıp dilenmekle geçmeyen bel ağrısı ve kısıtlılık Lomber omurganın hem sagittal hem de frontal düzlemde hareket kısıtlaması Göğüs genişlemesinde kısıtlanma
Radyolojik Kriter	Bilateral evre 2 veya unilateral evre 3-4 sakroileit Evre 0: Normal Evre 1: Şüpheli Evre 2: Skleroz, hafif erozyon Evre 3: Şiddetli erozyon, eklem aralığında yalancı dilatasyon, parsiyel ankiloz Evre 4: Total ankiloz
Radyolojik kritere ek olarak herhangi bir klinik kriter olması AS tanısı koydurur	

4.2.4. Tedavi

Tedavi hedefleri, ağrıyı ve kısıtlılığı hafifletmeye, aksiyel omurga hareketini ve fonksiyonel yeteneği sürdürmeye ve omurga komplikasyonlarını önlemeye odaklanmalıdır. Farmakolojik olmayan tedavi, düzenli egzersiz, fizik tedavi ve postural duruş egzersizlerini içermelidir [125].

Medikal tedavide ilk basamak tedavi olarak, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile uzun süreli günlük tedavi tercih edilir. NSAİİ'lar ile yeterli rahatlama sağlanamazsa, ikinci basamakta adalimumab, infliksimab veya etanersept gibi anti tümör nekroz faktör antikorları (anti-TNF) NSAİİ'lar ile birlikte veya tek başına kullanılabilir. Tedavi yanıtı, NSAİİ'lara başladıktan 4 ila 6 hafta sonra, anti-TNF antikorları başladıktan 12 hafta sonra değerlendirilmelidir [126]. Sistemik glukokortikoid tedavi tercih edilmez, ancak lokal steroid enjeksiyonları düşünülebilir.



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Yöntem

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/ Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Multidispliner Behçet Hastalığı Tanı ve Tedavi Ünitesi'ne Temmuz 2019 – Ekim 2020 tarihleri arasında başvuran ve 1990 yılı Uluslar Arası Behçet Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konan 30 mukokutanöz Behçet hastası (BH) ve 30 Vasküler tutulumlu BH toplam 60 gönüllü hasta, 1984 modifiye New York kriterlerine göre Ankilozan Spondilit (AS) tanısı konan 30 gönüllü hasta ve çeşitli yerlerden rastgele seçilmiş araştırmaya engel herhangi bir hastalığı bulunmayan 30 sağlıklı gönüllü kişi alınmıştır. Kesitsel bir çalışma yürütülmüş olup, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 25.02.019, Karar No: 04-304-19).

Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formu ile onamları alındı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi (VKİ) bilgileri alındı. Ayrıca Behçet hastalığı grubundaki hastaların, Behçet hastalığı tanı tarihi, kullanmakta olduğu ilaçlar not edildi, hastalık aktivite belirteçleri olarak kullanılan BDCAF ve BSAS formları doldurularak aktivite skorları ölçüldü. Tüm hastalarda rutin olarak gönderilen CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri not edildi.

Behçet Hastaları grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Behçet Sendromlu hastalar için 1990 yılı Uluslararası Behçet Çalışma Grubu tanı kriterlerine uygun olmak
- 18 yaşından büyük olmak
- Çalışma için gönüllü olmak

Sağlıklı Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşından büyük olmak
- Çalışma için gönüllü olmak

Ankilozan Spondilit grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1984 modifiye New York kriterlerine uymak
- 18 yaşından büyük olmak
- Çalışma için gönüllü olmak

Behçet Hastaları, Ankilozan Spondilit hastaları ve Sağlıklı kontrol gurubu için çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

- Çalışmaya alınma kriterlerini karşılamamak
- Diabetes Mellitus, Hiperlipidemi, Trombofili veya malignite gibi tromboza neden olabilecek sistemik hastalığın olması.

5.2. Gereçler

5.2.1. Ultrasonografik İnceleme

Tüm katılımcılara Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalı'nda alanında uzman radyolog tarafından, hasta-kontrol profiline kör olarak doppler ultrasonografi yapıldı. Ultrasonografik inceleme hastalar ayakta, dik durumda dururken yapıldı. Derin venlerin daha iyi görülmesi ve ölçümlerin daha doğru alınabilmesi için kas gerginliğini azaltmak amaçlı, kalça hafif dış rotasyona getirildi. Her iki bacakta ana femoral ven (CFV), femoral ven (FV), vena safena magna (VSM) proksimal ve distal düzeyde, vena safena parva (VSP) ve popliteal ven proksimalden distale kadar incelendi, venöz damar duvarının en kalın yeri milimetrik olarak ölçüldü.

5.2.2. İstatiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme PASW Statistics for Windows, Version 18.0. (SPSS Inc. Chicago, USA, Released 2009) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ($\text{mean} \pm \text{SD}$) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve maksimum-minimum değerleri (median/max-min) kullanılarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare ve Fisher Testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Üç ve daha fazla sayıda grubun karşılaştırılmasında varyans analizleri kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

6.BULGULAR

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/ Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Multidispliner Behçet Hastalığı Tanı ve Tedavi Ünitesi'nde takip edilen, 30 mukokutanöz BH ve 30 Vasküler tutulumlu BH, 30 AS hastası ve çalışmaya engel hastalığı bulunmayan 30 gönüllü sağlıklı kontrol grubu alındı.

Sağlıklı kontrol grubundaki hastaların 22'si (%73,3) kadın, 8'i (%26,7) erkek, yaş ortalaması $49,4 \pm 9,4$ yıl, AS hastalarının 17'si (%56,7) kadın, 13'ü (%43,3) erkek, yaş ortalaması $44,4 \pm 9,7$ yıl, mukokutanöz Behçet hastalarının 20'si (%66,7) kadın, 10'u (%33,3) erkek, yaş ortalaması $43,7 \pm 9,5$ yıl, vasküler Behçet hastalarının 14'ü (%46,7) kadın, 16'sı (%53,3) erkek, yaş ortalaması $41,8 \pm 12,1$ yıl idi.

Sağlıklı kontrol grubundaki hastaların 17'si (%56,7) sigara kullanmıyor, 13'ü (%43,3) sigara kullanıyor ve ortalama sigara kullanım süresi $23,9 \pm 17,1$ paket/yıl, AS grubundaki hastaların 18'i (%60) sigara kullanmıyor, 12'si (%40) sigara kullanıyor ve ortalama sigara kullanım süresi $17,5 \pm 5,8$ paket/yıl, mukokutanöz BH grubundaki hastaların 21'i (%70) sigara kullanmıyor, 9'u (%30) sigara kullanıyor ve ortalama sigara kullanım süresi $21,4 \pm 15,4$ paket/yıl, vasküler BH grubundaki hastaların 15'i (%50) sigara kullanmıyor, 15'i (%50) sigara kullanmıyor ve ortalama sigara kullanım süresi $18,5 \pm 10,6$ paket/yıl idi.

Sağlıklı kontrol grubundaki hastaların ortalama boyu $167,2 \pm 7,7$ cm, kilosu $70,2 \pm 1,7$ kg, vücut kitle indeksi (VKİ) $25,1 \pm 3,7$, AS grubundaki hastaların ortalama boyu $169,1 \pm 10,7$ cm, kilosu $76,1 \pm 11,2$ kg, VKİ $26,5 \pm 2,9$, mukokutanöz BH grubundaki hastaların ortalama boyu $166,1 \pm 10,1$ cm, kilosu $69,8 \pm 12,1$ kg, VKİ $25,2 \pm 4,0$, vasküler BH grubundaki hastaların ortalama boyu $169,3 \pm 9,8$ cm, kilosu $71,8 \pm 15,2$ kg, VKİ $24,9 \pm 4,5$ olarak saptandı.

Ankilozan spondilit grubunun ortalama hastalık süresi $8,8 \pm 5,1$ yıl, mukokutanöz BH grubunun $14,3 \pm 9,4$ yıl, vasküler BH grubunun $11,6 \pm 8,5$ yıl idi. AS grubundaki hastaların ortalama hastalık süresi, mukokutanöz BH grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p:0,032$).

Vasküler Behçet hastalarının tamamında alt ekstremitte ven trombozu öyküsü mevcut idi. Hastaların 18'inde (%60) bilateral, 3'ünde (%10) sağ ekstremitede, 9'unda (%30) sol ekstremitede alt ekstremitte ven trombozu saptandı.

Sağlıklı kontrol grubundaki hastaların ortalama eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) $11,2 \pm 7,6$ mm/saat, CRP $3,7 \pm 4,4$ mg/L, AS grubundaki hastaların ortalama ESH $16,7 \pm 13,5$ mm/saat, CRP $8,7 \pm 14,5$ mg/L, mukokutanöz BH grubundaki hastaların ortalama ESH $11,6 \pm 9,6$ mm/saat, CRP $4,1 \pm 5,3$ mg/L, vasküler BH grubundaki hastaların ortalama ESH $10,8 \pm 9,0$

mm/saat, CRP $8,3 \pm 16,2$ mg/L ölçülmüştür. AS ve BH gruplarında ESH ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Grupların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar bulguları tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Kontrol ve Hasta Gruplarının Demografik ve Antropometrik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=30)	AS* (n=30)	Mukokutanöz BH* (n=30)	Vasküler BH* (n=30)	p
Yaş	$49,4 \pm 9,4$	$44,4 \pm 9,7$	$43,7 \pm 9,5$	$41,8 \pm 12,1$	0,033
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	8 (26,7)	13 (43,3)	10 (33,3)	16 (53,3)	0,162
Kadın	22 (73,3)	17 (56,7)	20 (66,7)	14 (46,7)	
Sigara, n (%)					
Kullanmıyor	17 (56,7)	18 (60,0)	21 (70,0)	15 (50,0)	0,460
Kullanıyor	13 (43,3)	12 (40,0)	9 (30,0)	15 (50,0)	
Sigara Paket/Yıl	$23,9 \pm 17,1$	$17,5 \pm 5,8$	$21,4 \pm 15,4$	$18,5 \pm 10,6$	0,906
Boy(cm)	$167,2 \pm 7,7$	$169,1 \pm 10,7$	$166,1 \pm 10,1$	$169,3 \pm 9,8$	0,534
Kilo(kg)	$70,2 \pm 1,7$	$76,1 \pm 11,2$	$69,8 \pm 12,1$	$71,8 \pm 15,2$	0,205
VKİ*	$25,1 \pm 3,7$	$26,5 \pm 2,9$	$25,2 \pm 4,0$	$24,9 \pm 4,5$	0,363
Hastalık Süresi (Yıl)	-	$8,8 \pm 5,1$	$14,3 \pm 9,4$	$11,6 \pm 8,5$	0,032
ESH* (mm/saat)	$11,2 \pm 7,6$	$16,7 \pm 13,5$	$11,6 \pm 9,6$	$10,8 \pm 9,0$	0,091
CRP* (mg/L)	$3,7 \pm 4,4$	$8,7 \pm 14,5$	$4,1 \pm 5,3$	$8,3 \pm 16,2$	0,183

*AS: Ankilozan Spondilit, BH: Behçet hastalığı, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, VKİ: Vücut kitle indeksi

Behçet hastalarının son 1 ayda olan şikayetlerinin değerlendirildiği hastalık aktivite indekslerinden, Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu (BDCAF) ve Behçet Sendromu Aktivite Skalası (BSAS) ölçümü yapıldığında, mukokutanöz Behçet grubundaki hastaların ortalama BDCAF skoru $1,8 \pm 1,6$ (0-5), BSAS skoru $15,4 \pm 15,3$ (0-50), Vasküler Behçet grubundaki hastaların ortalama BDCAF skoru $2,1 \pm 1,6$ (0-6), BSAS skoru $16,9 \pm 15,2$ (0-52) ölçüldü. BSAS ve BDCAF skorları karşılaştırıldığında mukokutanöz ve vasküler BH grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Behçet hastalarının semptom öyküleri değerlendirildiğinde tanı konduğu andan son muayene zamanına kadar tüm hastalarda oral aft öyküsü mevcuttu. Mukokutanöz Behçet grubundaki hastaların 26'sında (%86,7), genital ülser, 15'inde (%50) eritema nodozum, 23'ünde (%76,7) papülopüstüler eritem, 1'inde (%3,3) artirit öyküsü mevcuttu. Vasküler Behçet grubundaki hastaların 25'inde (%83,3) genital ülser, 17'sinde (%83,5) eritema nodozum, 25'inde (83,3) papülopüstüler eritem, 2'sinde (%6,7) artirit öyküsü mevcuttu.

Son 1 ay içindeki klinik bulgulara bakıldığında mukokutanöz Behçet grubundaki hastaların 4'ünde (%13,3) baş ağrısı, 12'sinde (%40) artralji, 4'ünde (13,3) gastrointestinal sistem (GİS) şikayeti (karın ağrısı, ishal) mevcuttu. Vasküler Behçet grubundaki hastaların 3'ünde (%10) baş ağrısı, 13'ünde (%43,3) artralji, 2'sinde (%6,7) GİS şikayeti mevcuttu.

Paterji testi, mukokutanöz Behçet grubunda 9 hastada (%30) pozitif, 10 hastada (%33,3) negatifti, 11 hastada (%36,7) ya paterji testi daha önce yapılamamış ya da sonucu bilinmiyordu. Vasküler Behçet grubunda 9 hastada (%30) pozitif, 17 hastada (%56,7) negatifti, 4 hastada (%13,3) ya paterji testi daha önce yapılamamış ya da sonucu bilinmiyordu.

Mukokutanöz Behçet grubundaki hastaların 21'inde (%70) üveit öyküsü yokken, 1'i (3,3) panüveit, 8'i (%26,7) ön üveit olmak üzere 9 hastada üveit öyküsü mevcuttu. Vasküler Behçet grubundaki hastaların 17'sinde (%56,7) üveit öyküsü yokken, 3'ü (%10) panüveit, 8'i (%26,7) ön üveit, 2'si (%6,7) arka üveit olmak üzere toplam 13 hastada üveit öyküsü mevcuttu.

Mukokutanöz Behçet grubundaki hastaların 28'i (%93,3) kolşisin, 6'sı (%20) hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaç (DMARD, metotreksat veya salazoprin), 4'ü (%13,3) immünsupresif tedavi (Azatioprin veya prednizolon), 1'i (%3,3) biyolojik ajan (Anti-TNF α , adalimumab), 5'i (%16,7) depo penisilin kullanmaktaydı. Vasküler Behçet grubundaki hastaların 26'sı (%86,7) kolşisin, 5'i (%16,7) DMARD, 10'u (%33,3) immünsupresif tedavi, 3'ü (%10) depo penisilin tedavisi kullanmaydı.

Behçet hastalarının klinik bulguları tablo 6'da, kullandıkları tedaviler ise tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 6. Behçet Hasta Gruplarının Semptom Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi

	Mukokutanöz BH* (n=30)	Vasküler BH* (n=30)	p
Paterji, n (%)			
Negatif	10 (33,3)	17 (56,7)	0,079
Pozitif	9 (30,0)	9 (30,0)	
Bilinmiyor	11 (36,7)	4 (13,3)	
Oral Aft, n (%)			
Negatif	0	0	-
Pozitif	30 (100,0)	30 (100,0)	
Genital Ülser, n (%)			
Negatif	4 (13,3)	5 (16,7)	1,000
Pozitif	26 (86,7)	25 (83,3)	
Eritema Nodosum, n (%)			
Negatif			0,605
Pozitif	15 (50,0)	13 (43,3)	
	15 (50,0)	17 (56,7)	
Papülopüstüler Eritem, n (%)			
Negatif			0,519
Pozitif	7 (23,3)	5 (16,7)	
	23 (76,7)	25 (83,3)	
Üveit, n (%)			
Yok	21 (70,0)	17 (56,7)	0,381
Ön	8 (26,7)	8 (26,7)	
Arka	0	2 (6,7)	
Panüveit	1 (3,3)	3 (10,0)	
Baş Ağrısı, n (%)			
Yok	26 (86,7)	27 (90,0)	1,000
Var	4 (13,3)	3 (10,0)	
GIS* Semptom, n (%)			
Yok	26 (86,7)	28 (93,3)	0,671
Var	4 (13,3)	2 (6,7)	
Artralji, n (%)			
Yok	18 (60,0)	17 (56,7)	0,793
Var	12 (40,0)	13 (43,3)	
Artrit, n (%)			
Yok	29 (96,7)	28 (93,3)	1,000
Var	1 (3,3)	2 (6,7)	
BSAS*	15,4 ± 15,3	16,9 ± 15,2	0,705
BDCAF*	1,8 ± 1,6	2,1 ± 1,6	0,478

* BH:Behçet hastalığı, GİS:Gastrointestinal Sistem, BSAS:Behçet Sendromu Aktivite Skalası,

BDCAF:Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu

Tablo 7. Behçet Hasta Gruplarının Tedavi Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi

	Mukokutanöz Behçet (n=30)	Vasküler Behçet (n=30)	p
Kolşisin, n (%)			
Kullanmıyor	2 (6,7)	4 (13,3)	0,671 ¹
Kullanıyor	28 (93,3)	26 (86,7)	
DMARD*, n (%)			
Kullanmıyor	24 (80,0)	25 (83,3)	0,739 ²
Kullanıyor	6 (20,0)	5 (16,7)	
İmmüsupresif Tedavi, n (%)			
Kullanmıyor	26 (86,7)	20 (66,7)	0,067 ²
Kullanıyor	4 (13,3)	10 (33,3)	
Biyolojik Ajan, n (%)			
Kullanmıyor	29 (96,7)	27 (90,0)	0,612 ¹
Kullanıyor	1 (3,3)	3 (10,0)	
Depo Penisilin, n (%)			
Kullanmıyor	25 (83,3)	27 (90,0)	0,706 ¹
Kullanıyor	5 (16,7)	3 (10,0)	

*DMARD: Hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaç

Sağlıklı kontrol, AS, mukokutanöz BH ve vasküler BH gruplarında hastaların alt ekstremitte ven duvar kalınlıklarının ortalama değerleri karşılaştırıldı. Sağlıklı kontrol, AS, mukokutanöz ve vasküler BH gruplarında sağ CFV duvar kalınlığı (sırasıyla $0,13 \pm 0,02$ mm, $0,13 \pm 0,02$ mm, $0,14 \pm 0,02$ mm, $0,14 \pm 0,04$ mm, p: 0,246), sol CFV duvar kalınlığı (sırasıyla $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,12 \pm 0,03$ mm, $0,13 \pm 0,02$ mm, $0,13 \pm 0,04$ mm, p: 0,399), sağ FV duvar kalınlığı (sırasıyla $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,12 \pm 0,03$ mm, $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,15 \pm 0,08$ mm, p: 0,357), ölçümleri değerlendirildiğinde dört grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sol FV duvar kalınlığı (sırasıyla $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,11 \pm 0,02$ mm, $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,16 \pm 0,07$ mm, **p:0,001**) ölçümleri değerlendirildiğinde, AS grubu ile vasküler BH grubu arasında vasküler BH grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p:0,037**). Sağlıklı kontrol, AS, mukokutanöz ve vasküler BH gruplarında sağ VSM proksimal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,15 \pm 0,11$ mm, $0,14 \pm 0,08$ mm, $0,12 \pm 0,03$, $0,21 \pm 0,15$ mm, **p:0,009**) ölçümleri değerlendirildiğinde, mukokutanöz BH ile vasküler BH grubu arasında, vasküler BH grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p:0,020**). Vasküler BH grubunda sağ VSM proksimal düzey duvar kalınlığı sağlıklı kontrol ve AS grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı

farklılığa ulaşmadı. Sol VSM proksimal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,14 \pm 0,07$ mm, $0,16 \pm 0,13$ mm, $0,13 \pm 0,06$ mm, $0,25 \pm 0,21$ mm **p:0,002**) ölçümleri değerlendirildiğinde, sağlıklı kontrol grubu ve mukokutanöz BH grubu ile vasküler BH grubu arasında, vasküler BH grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla **p: 0,033 ve 0,046**). Sağ VSM distal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,14 \pm 0,08$ mm, $0,18 \pm 0,12$ mm, $0,20 \pm 0,14$ mm, $0,40 \pm 0,22$ mm, **p:<0,001**) ölçümleri değerlendirildiğinde, vasküler BH grubu ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Sol VSM distal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,14 \pm 0,10$ mm, $0,16 \pm 0,09$ mm, $0,18 \pm 0,10$ mm, $0,39 \pm 0,18$ mm, **p:<0,001**) ölçümleri değerlendirildiğinde, vasküler BH grubu ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sağlıklı kontrol, AS, mukokutanöz ve vasküler BH gruplarında sağ VSP duvar kalınlığı (sırasıyla $0,19 \pm 0,16$ mm, $0,18 \pm 0,12$ mm, $0,27 \pm 0,19$ mm, $0,47 \pm 0,27$ mm, **p:<0,001**) ölçümleri değerlendirildiğinde vasküler BH grubu ve diğer üç grup arasında vasküler BH lehine anlamlı farklılık saptandı, mukokutanöz BH grubu ile sağlıklı kontrol grubu ve AS grubu karşılaştırıldığında mukokutanöz BH grubunda duvar kalınlığı daha yüksek ölçülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p:0,359 ve 0,169). Sol VSP duvar kalınlığı (sırasıyla $0,20 \pm 0,19$ mm, $0,17 \pm 0,12$ mm, $0,26 \pm 0,18$ mm, $0,44 \pm 0,24$ mm, **p:<0,001**) ölçümleri değerlendirildi, vasküler BH grubu ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Mukokutanöz BH grubunda sol VSP duvar kalınlığı sağlıklı kontrol ve AS grubundan yüksek olmakla birlikte anlamlı farklılığa ulaşmadı (sırasıyla p:0,789 ve 0,185). Sağlıklı kontrol, AS, mukokutanöz ve vasküler BH gruplarında sağ popliteal ven duvar kalınlığı (sırasıyla $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,13 \pm 0,03$ mm, $0,13 \pm 0,02$ mm, $0,19 \pm 0,18$ mm, **p:0,05**) sol popliteal ven duvar kalınlığı (sırasıyla $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,13 \pm 0,03$ mm, $0,13 \pm 0,02$ mm, $0,21 \pm 0,31$ mm, **p:0,095**) ölçümleri değerlendirildiğinde vasküler BH grubunda diğer üç gruba göre daha yüksek olmakla birlikte anlamlı farklılık saptanmadı.

Sağlıklı kontrol ve hasta gruplarının ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Sağlıklı Kontrol ve Hasta Gruplarının Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Sağlıklı Kontrol (n=30)	AS* (n=30)	Mukokutanöz BH* (n=30)	Vasküler BH* (n=30)	p
Sağ Ana FV duvar kalınlığı(mm)*	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,04	0,246
Sol Ana FV duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,04	0,399
Sağ FV duvar kalınlığı(mm)*	0,13 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,12 ± 0,02	0,15 ± 0,08	0,357
Sol FV duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,16 ± 0,07	0,001
Sağ VSM Proksimal düzey duvar kalınlığı (mm)*	0,15 ± 0,11	0,14 ± 0,08	0,12 ± 0,03	0,21 ± 0,15	0,009
Sol VSM Proksimal düzey duvar kalınlığı (mm)*	0,14 ± 0,07	0,16 ± 0,13	0,13 ± 0,06	0,25 ± 0,21	0,002
Sağ VSM Distal düzey duvar kalınlığı (mm)*	0,14 ± 0,08	0,18 ± 0,12	0,20 ± 0,14	0,40 ± 0,22	<0,001
Sol VSM Distal düzey duvar kalınlığı (mm)*	0,14 ± 0,10	0,16 ± 0,09	0,18 ± 0,10	0,39 ± 0,18	<0,001
Sağ VSP duvar kalınlığı (mm)*	0,19 ± 0,16	0,18 ± 0,12	0,27 ± 0,19	0,47 ± 0,27	<0,001
Sol VSP duvar kalınlığı (mm)*	0,20 ± 0,19	0,17 ± 0,12	0,26 ± 0,18	0,44 ± 0,24	<0,001
Sağ Popliteal Ven duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,13 ± 0,02	0,19 ± 0,18	0,05
Sol Popliteal Ven duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,13 ± 0,02	0,21 ± 0,31	0,095

*AS: Ankilozan Spondilit, BH: Behçet Hastası, CVF: Ana Femoral Ven FV: Femoral Ven, VSM: Vena Safena Magna, VSP: Vena Safena Parva

Mukokutanöz Behçet hastaları ve vasküler BH beraber Behçet Hasta grubu olarak değerlendirilerek, sağlıklı kontrol ve AS gruplarının alt ekstremitte ven duvar kalınlıkları ölçümleri karşılaştırıldı. Sağlıklı kontrol, AS ve BH gruplarında sağ CVF duvar kalınlığı (sırasıyla $0,13 \pm 0,02$ mm, $0,13 \pm 0,02$ mm, $0,14 \pm 0,04$ mm, $p:0,126$), sol CVF duvar kalınlığı (sırasıyla $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,12 \pm 0,03$ mm, $0,13 \pm 0,03$ mm, $p:0,230$), sağ FV duvar kalınlığı (sırasıyla $0,13 \pm 0,02$ mm, $0,12 \pm 0,03$ mm, $0,14 \pm 0,06$ mm, $p:0,278$), sağ VSM proksimal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,15 \pm 0,11$ mm, $0,14 \pm 0,08$ mm, $0,17 \pm 0,11$ mm, $p:0,615$), sol VSM proksimal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,14 \pm 0,07$ mm, $0,16 \pm 0,13$ mm, $0,19 \pm 0,17$ mm, $p:0,177$), sağ popliteal ven duvar kalınlığı (sırasıyla $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,13 \pm 0,03$ mm, $0,16 \pm 0,13$ mm, $p:0,218$), sol popliteal ven duvar kalınlığı (sırasıyla $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,13 \pm 0,03$ mm, $0,17 \pm 0,22$ mm, $p:0,280$) ölçümleri değerlendirildiğinde Behçet hastaları ile diğer iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Sol FV duvar kalınlığı (sırasıyla $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,11 \pm 0,02$ mm, $0,14 \pm 0,05$ mm, **$p:0,023$**) ölçümleri değerlendirildiğinde AS grubu ile Behçet hasta grubu arasında Behçet hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**$p:0,014$**). Sağ VSM distal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,14 \pm 0,08$ mm, $0,18 \pm 0,12$ mm, $0,30 \pm 0,21$ mm, **$p:<0,001$**), sol VSM distal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,14 \pm 0,10$ mm, $0,16 \pm 0,09$ mm, $0,29 \pm 0,18$ mm, **$p:<0,001$**), sağ VSP duvar kalınlığı (sırasıyla $0,19 \pm 0,16$ mm, $0,18 \pm 0,12$ mm, $0,37 \pm 0,25$ mm, **$p:<0,001$**), sol VSP duvar kalınlığı (sırasıyla $0,20 \pm 0,19$ mm, $0,17 \pm 0,12$ mm, $0,35 \pm 0,23$ mm, **$p:<0,001$**) ölçümleri değerlendirildiğinde Behçet hasta grubu ile diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Sağlıklı kontrol, AS ve Behçet hastalarının ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Sağlıklı Kontrol, Ankilozan Spondilit ve Behçet Hastalarının Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Sağlıklı Kontrol (n=30)	AS (n=30)	Behçet Hastaları (n=60)	p
Sağ Ana FV duvar kalınlığı (mm)*	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,14 ± 0,04	0,126
Sol Ana FV duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,13 ± 0,03	0,230
Sağ FV duvar kalınlığı (mm)*	0,13 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,14 ± 0,06	0,278
Sol FV duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,11 ± 0,02	0,14 ± 0,05	0,023
Sağ VSM Proksimal düzey duvar kalınlığı (mm)*	0,15 ± 0,11	0,14 ± 0,08	0,17 ± 0,11	0,615
Sol VSM Proksimal düzey duvar kalınlığı (mm)*	0,14 ± 0,07	0,16 ± 0,13	0,19 ± 0,17	0,177
Sağ VSM Distal düzey duvar kalınlığı (mm)*	0,14 ± 0,08	0,18 ± 0,12	0,30 ± 0,21	<0,001
Sol VSM Distal düzey duvar kalınlığı (mm)*	0,14 ± 0,10	0,16 ± 0,09	0,29 ± 0,18	<0,001
Sağ VSP duvar kalınlığı (mm)*	0,19 ± 0,16	0,18 ± 0,12	0,37 ± 0,25	<0,001
Sol VSP duvar kalınlığı (mm)*	0,20 ± 0,19	0,17 ± 0,12	0,35 ± 0,23	<0,001
Sağ Popliteal Ven duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,16 ± 0,13	0,218
Sol Popliteal Ven duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,17 ± 0,22	0,280

*AS: Ankilozan Spondilit, CVF: Ana Femoral Ven FV: Femoral Ven, VSM: Vena Safena Magna, VSP: Vena Safena Parva

Vasküler Behçet hastalarının tamamında alt ekstremitte ven tromboz öyküsü mevcuttu. 30 hastanın 18'inde (%60) bilateral, 3'ünde (%10) sağ ekstremitede, 9'unda (%30) sol ekstremitede alt ekstremitte ven trombozu saptandı. Tromboz saptanan aynı taraflı ekstremitte ile karşı taraftaki ekstremitte ven duvar kalınlığı ölçümlerini karşılaştırmak için bilateral trombozu olan hastalar dışlandı, tek ekstremitede tromboz saptanan 12 hastanın, tromboz ile

aynı taraftaki etkilenen ekstremitedeki 6 ven (CVF, FV, VSM proksimal düzey, VSM distal düzey, VSP, popliteal ven) ile karşı taraf etkilenmeyen ekstremitedeki 6 venin duvar kalınlıkları karşılaştırıldı. Etkilenen taraftaki ve etkilenmeyen taraftaki CVF duvar kalınlığı (sırasıyla $0,13 \pm 0,02$ mm, $0,13 \pm 0,02$ mm, $p:1,000$), FV duvar kalınlığı (sırasıyla $0,18 \pm 0,11$ mm, $0,18 \pm 0,10$ mm, $p:0,772$), VSM proksimal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,33 \pm 0,26$ mm, $0,26 \pm 0,18$ mm, $p:0,664$) VSM distal düzey duvar kalınlığı (Sırasıyla $0,44 \pm 0,27$ mm, $0,38 \pm 0,19$ mm, $p:0,527$), VSP duvar kalınlığı (sırasıyla $0,43 \pm 0,26$ mm, $0,36 \pm 0,17$ mm, $p:0,470$), popliteal ven duvar kalınlığı (sırasıyla $0,21 \pm 0,28$ mm, $0,26 \pm 0,46$ mm, $p:0,450$) ölçümleri değerlendirildiğinde etkilenen taraftaki ven duvar kalınlıkları ile etkilenmeyen taraftaki ven duvar kalınlığı ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Tek taraflı trombozu olan 12 vasküler BH'nın etkilenmeyen taraftaki venlerin (9 sağ ekstremitte, 3 sol ekstremitte, toplam 72 ven) duvar kalınlığı ölçümleri ile sağlıklı kontrol (30 bilateral, toplam 360 ven), AS ((30 bilateral, toplam 360 ven), mukokutanöz BH ((30 bilateral, toplam 360 ven) duvar kalınlığı ölçümleri karşılaştırıldı. Etkilenmeyen taraftaki ekstremitte, sağlıklı kontrol, AS ve mukokutanöz BH gruplarında CVF duvar kalınlığı (sırasıyla $0,13 \pm 0,02$ mm, $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,13 \pm 0,03$ mm, $0,14 \pm 0,02$ mm, **$p:0,015$**) ölçümleri değerlendirildiğinde vasküler BH etkilenmeyen taraftaki CVF duvar kalınlığı ile diğer üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı, mukokutanöz BH grubu ile AS grubu arasında CVF duvar kalınlığı ölçümünde mukokutanöz BH lehinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**$p:0,031$**). Vasküler Behçet hastalarında etkilenmeyen taraftaki ekstremitte, sağlıklı kontrol, AS ve mukokutanöz BH gruplarında FV duvar kalınlığı (sırasıyla $0,18 \pm 0,10$ mm, $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,12 \pm 0,03$ mm, $0,12 \pm 0,02$ mm, **$p:0,031$**), VSM proksimal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,26 \pm 0,18$ mm, $0,14 \pm 0,09$ mm, $0,15 \pm 0,11$ mm, $0,13 \pm 0,05$ mm, **$p:<0,001$**), VSM distal düzey duvar kalınlığı (sırasıyla $0,38 \pm 0,19$ mm, $0,14 \pm 0,09$ mm, $0,17 \pm 0,11$ mm, $0,19 \pm 0,12$ mm, **$p:<0,001$**) ölçümleri değerlendirildiğinde vasküler BH etkilenmeyen taraf ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Vasküler Behçet hastalarında etkilenmeyen taraftaki ekstremitte, sağlıklı kontrol, AS ve mukokutanöz BH gruplarında VSP duvar kalınlığı (sırasıyla $0,36 \pm 0,17$ mm, $0,20 \pm 0,17$ mm, $0,18 \pm 0,12$ mm, $0,27 \pm 0,18$ mm, **$p:<0,001$**) ölçümleri değerlendirildiğinde vasküler BH etkilenmeyen taraf ile diğer üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı, mukokutanöz BH gurubu ile AS grubu arasında mukokutanöz BH lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, mukokutanöz BH gurubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla **$p:0,007$** ve $p:0,097$). Vasküler BH etkilenmeyen taraftaki ekstremitte, sağlıklı kontrol, AS ve mukokutanöz BH gruplarında popliteal ven duvar kalınlığı (sırasıyla $0,26 \pm 0,46$ mm, $0,12 \pm 0,02$ mm, $0,13 \pm 0,03$ mm, $0,13 \pm 0,05$ mm, $p:0,266$) ölçümleri değerlendirildiğinde etkilenmeyen taraftaki ven

duvar kalınlığı ölçümü daha yüksek olmasına rağmen diğer üç grup ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sağlıklı kontrol, ankilozan spondilit, mukokutanöz Behçet hastaları ile vasküler Behçet hastalarının etkilenen taraftaki ve etkilenmeyen taraftaki ekstremite ven duvar kalınlığı ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Sağlıklı Kontrol, Ankilozan Spondilit, Mukokutanöz Behçet hastaları ile Vasküler Behçet hastalarının Etkilenen Taraftaki ve Etkilenmeyen Taraftaki Ekstremitte Ven Duvar Kalınlığı Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Sağlıklı Kontrol (n=60)	AS* (n=60)	Mukokutanöz BH* (n=60)	Etkilenen Taraftaki Ekstremitte (n=12)	Etkilenmeyen Taraftaki Ekstremitte (n=12)	p
Ana FV duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,14 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,13 ± 0,02	0,015
FV duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,12 ± 0,03	0,12 ± 0,02	0,18 ± 0,11	0,18 ± 0,10	0,031
VSM proximal düzey duvar kalınlığı (mm)*	0,14 ± 0,09	0,15 ± 0,11	0,13 ± 0,05	0,33 ± 0,26	0,26 ± 0,18	<0,001
VSM distal düzey duvar kalınlığı (mm)*	0,14 ± 0,09	0,17 ± 0,11	0,19 ± 0,12	0,44 ± 0,27	0,38 ± 0,19	<0,001
VSP duvar kalınlığı (mm)*	0,20 ± 0,17	0,18 ± 0,12	0,27 ± 0,18	0,43 ± 0,26	0,36 ± 0,17	<0,001
Popliteal ven duvar kalınlığı (mm)*	0,12 ± 0,02	0,13 ± 0,03	0,13 ± 0,05	0,21 ± 0,28	0,26 ± 0,46	0,266

*AS: Ankilozan Spondilit, BH: Behçet Hastası, CVF: Ana Femoral Ven FV: Femoral Ven, VSM: Vena Safena Magna, VSP: Vena Safena Parva

7. TARTIŞMA

Behçet hastalığı, etiyolojisi net olmayan, Türkiye'nin de içinde olduğu Akdeniz ve Orta Doğu bölgesinde sık görülen, remisyon ve atak dönemleri ile seyreden, birçok organ ve sistemi tutabilen, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Behçet hastalığının tanısında ve atak dönemlerin gösterilmesinde spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Behçet hastalığı hem arteriyel hem de venöz sistemde, her boyuttan damarları tutabilen sistemik vaskülitir. Vasküler tutulum önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Venöz tutulum, arteriyel tutulumdan daha sık görülür. Alt ekstremitte ven trombozu, en sık görülen vasküler tutulum türüdür ve tüm vasküler olayların% 70'ini oluşturur ve genellikle diğer vasküler tutulum türlerinden önce görülür [127]. Doppler ultrasonografi, akut ile kronik DVT'yi ayırt etmede yardımcı olabilir [65].

Behçet Hastalığında ana etkilenim yeri ve semptomların sebebi venöz inflamasyon olduğu düşünülse de venöz inflamasyon ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Behçet hastalarındaki kutanöz lezyonların histopatolojik olarak incelenmesi ile yapılan bir çalışmada, ağırlıklı olarak venülit ve flebit zemininde kutanöz vaskülit nedeni olduğu [128], nöro-Behçet hastalarında yapılan otopsi çalışmasında ise hastalarda belirgin venöz damar tutulumu olduğu saptanmış [129]. Ayrıca posterior üveiti olan hastalarda yapılan çalışmalarda üveit sebebinin retinal ven tutulumu kaynaklı olduğu bulunmuş [130]. Tüm bu bulgular venöz inflamasyonun vasküler tutulumdan bağımsız olarak BH'nin temel bir özelliği olabileceğini düşündürmektedir [131].

2011 yılında Kristopher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, daha önce DVT tanısı almamış popliteal, femoral veya iliak venlerde akut DVT saptanan 22 hasta incelendiğinde, etkilenen segmentteki ölçülen duvar kalınlığı, etkilenmeyen segmentteki ölçümlere göre 1,5 kat artış bulunmuş. Bu hastaların 6. aydaki değerlendirilmesinde etkilenen segmentteki ölçülen duvar kalınlık artışının 1,9 kata yükseldiği saptanmış. 6. aydaki değerlendirmede tam rezolüsyonu olan 12 hasta ile persistan trombüsü olan 10 hasta ve 10 sağlıklı kontrolün doppler usg ile damar duvar kalınlığı karşılaştırılmış, DVT öyküsü olup iyileşen hastalarda, persistan trombüsü olan hastalara göre ölçülen damar duvar kalınlığında 1,4 katlık, sağlıklı kontrol grubuna göre damar duvar kalınlığında 1,8 katlık artış saptanmış [132]. 2017 yılında Chandrashekar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akut DVT saptanan 35 hasta, posttrombotik sendromu (PTS) olan 15 hasta ve 32 sağlıklı kontrol grubunun duvar kalınlıkları ölçümleri değerlendirilmiş. DVT ve PTS hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre etkilenen venlerde

duvar kalınlığında anlamlı artış saptanmıştır. PTS hastalarında etkilenmeyen venlerde de sağlıklı kontrol grubuna göre duvar kalınlığında anlamlı artış saptanmış, aynı artışın akut DVT grubunda olmadığı görülmüş. Bu bulguların nedeni olarak, trombusun venöz duvar üstündeki orijinal etkisinin ötesinde, tromboz bölgesinde ve ilerisinde gelişebilecek reflüden ve orijinal olaydan sonra gelişen asemptomatik trombozlardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür [133].

2014 yılında yayınlanan, Ambrose ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 5 Behçet hastası ile 7 sağlıklı kontrol grubunun manyetik rezonans (MR) görüntüleri karşılaştırılmış, sağlıklı kontrol grubuna göre Behçet hastalarında popliteal duvar kalınlığında anlamlı artış saptanmış [5]. Bizim çalışmamızda vasküler BH ile diğer grupların karşılaştırılmasında popliteal ven duvar kalınlığı ölçümleri vasküler BH grubunda daha yüksek ölçülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Alibaz Öner ve ark.'larının yaptığı çalışmada 152 Behçet hastası, 27 ankilozan spondilit, 23 sistemik vaskülit, 43 antifosfolipit sendromu, 29 venöz yetmezlik, 25 inflamatuvar nedenlere bağlı olmayan DVT hastası ve 51 sağlıklı kontrol grubunun CVF duvar kalınlığı ölçümü karşılaştırılmış. Behçet hastalarında diğer tüm gruplara göre CVF duvar kalınlığı ölçümünde anlamlı artış saptanmış [131]. Bizim çalışmamızda Behçet hastaları ile diğer gruplar arasında CVF duvar kalınlığı ölçümünde anlamlı kalınlık artışı saptanmadı.

2019 yılında yayınlanan, Seyahi ve ark.'larının yaptığı çalışmada, 50 alt ekstremitte DVT öyküsü olan Behçet hastası, 50 vasküler tutulum öyküsü olmayan Behçet hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubunun alt ekstremitte ven duvar kalınlıkları doppler USG ile ölçülerek karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada DVT öyküsü olan Behçet hastalarının CVF, FV, VSM duvar kalınlıkları ölçümü diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ayrıca Behçet hastalarında DVT olan bacak ile diğer alt ekstremitedeki etkilenmemiş kontraletal venlerin duvar kalınlığı ölçümü karşılaştırıldığında, etkilenen venlerdeki duvar kalınlığı ölçümü etkilenmeyen kontraletal venlerin duvar kalınlık ölçümüne göre anlamlı yüksek saptanmıştır [134]. Seyahi ve ark.'larının çalışmasıyla benzer şekilde bizim çalışmamızda da vasküler Behçet hastalarında doppler USG ile ölçülen VSM ve VSP duvar kalınlıkları sağlıklı kontrol, AS ve mukokutanöz BH gruplarına göre anlamlı artış saptandı ancak CVF ve FV duvar kalınlığı ölçümünde anlamlı kalınlık artışı saptanmadı. Ayrıca bizim çalışmamızda vasküler Behçet hastalarında kontralateral etkilenmemiş alt ekstremitte FV, VSM ve VSP ven duvar kalınlık ölçümleri sağlıklı kontrol, AS, mukokutanöz Behçet hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Seyahi ve ark.'larının çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda vasküler tutulumu olmayan mukokutanöz Behçet hastalarında ölçülen ven duvar kalınlıkları sağlıklı kontroller ve AS hastalarından farklı değildi; önemli bir bulgumuz da DVT öyküsü olan vasküler tutumlu BH hastalarında etkilenen ve etkilenmeyen alt ekstremitte FV, VSM ve VSP

duvar kalınlıkları neredeyse birbirine benzer ölçüde artmıştı ve iki ekstremitte arasında anlamlı fark bulunmadı. Vasküler Behçet hastalarında doppler USG ile hem etkilenen hem de etkilenmeyen ekstremitte ven duvar kalınlığı artışının saptanması, bu durumun tromboza sekonder değil de sistemik inflamasyona bağlı arttığını bize düşündürmektedir. Seyahi ve ark.'larının çalışmasıyla benzer şekilde bizim çalışmamızda da vasküler tutulumlu Behçet hastalarında ven duvar kalınlığı artışının gösterilmesi; Behçet hastalarında doppler ultrasonografi ile ven duvar kalınlığı ölçümünün venöz trombozu ön görmede kullanılabileceğini düşündürmektedir

Alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi işlemi hastalar supin pozisyonda veya ayakta iken yapılabilir. Ancak supin pozisyonda yapılan incelemeler sırasında yeterli venöz doluş sağlanamaması nedeniyle yalancı negatif ve pozitif sonuçlar sıklıkla saptanabilir. Venöz doluşun artırılarak işlemin doğruluğunu artırmak amaçlı hastaların ayakta incelenmesi önerilmektedir [135]. Seyahi ve ark. ve Alibaz Öner ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda CVF ve FV duvar kalınlıkları ölçümleri bizim çalışmamızdaki ölçümlerden daha yüksek bulunmuştur. Bunu sebebi olarak bizim çalışmamızda hastaların ultrasonografi incelemesinin hasta ayakta dik konumda dururken yapılmış olması ve damarlardan oblik kesitler alınarak duvar kalınlığı ölçümünün yapılması nedeniyle olduğu düşünülmüştür.

Behçet hastalarında vasküler tutulumu ön görmemizi sağlayacak serolojik veya histolojik belirteç bulunmamaktadır. Çalışmamızda vasküler BH'larında hem tromboz öyküsü olan ekstremitte hem de tromboz öyküsü olmayan karşı ekstremitte ölçülen duvar kalınlığı, sağlıklı kontrol, AS ve mukokutanöz BH ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Gruplar arasında sedimentasyon, crp değerleri arasında fark olmaması, mukokutanöz BH ile vasküler BH arasında hastalık aktivite indeksleri ölçümü ve hastalık süresi arasında fark saptanmaması nedeni ile hastalık aktivitesi ve hastalık süresi ile venöz duvar kalınlığı ve vasküler tutulum arasında korelasyon olmadığı düşünüldü.

Vasküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarını incelememiz, sağlıklı kontrol hastalarına ek olarak başka bir sistemik inflamasyona neden olabilecek başka bir inflamatuvar hastalık olan AS hastalarının incelenmesi ve her iki cinsiyetten hastaların incelenmesi, ultrasonografi işleminin alanında uzman bir hekim tarafından hastaların klinik bilgileri açısından kör olarak yapılması çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmaktadır. Trombozla seyreden başka hasta grubunun olmaması, tek taraflı alt ekstremitte tromboz öyküsü olan hasta sayımızın sınırlı olması, ultrasonografi incelemesinin tek bir hekim tarafından yapılarak başka bir hekim ile ölçümleri korele olup olmadığı değerlendirilmemesi çalışmamızın kısıtlamalarıdır.

Sonuç olarak sağlıklı kontroller ve mukokutanöz Behçet hastalarına göre vasküler Behçet hastalarında anlamlı ven duvar kalınlığı artışının gösterilmesi; ayrıca vasküler Behçet hastalarında hem etkilenen hem de etkilenmeyen tarafta birbirine oldukça benzer ven duvar kalınlığında artış olması ve etkilenmeyen karşı ekstremite ven duvar kalınlığının sağlıklı kontrol ve mukokutanöz Behçet hastalarına göre daha kalın ölçülmesi, ven duvar kalınlığındaki artışın sistemik inflamasyondan kaynaklı olabileceğini ve yapılan doppler USG de damar duvar kalınlığı artışı saptanmasının gelişebilecek trombozu ön görmede kullanılabileceğini bize düşündürmüştür. Bu sonuçlarımızın tromboz öyküsü olmayan ancak ven duvar kalınlığında artış saptanan ve daha fazla sayıda hastanın dahil edilerek planlanan tromboz riskinin değerlendirildiğı prospektif bir çalışmayla desteklenmesi gerekir.



8.SONUÇLAR

Bu çalışmamızda Behçet hastalarında alt ekstremitte doppler ultrasonografi ile ven duvar kalınlığı ölçümü yapılarak, vasküler tutulumun öngörülmesinde kullanılıp kullanılamayacağının araştırılması amaçladık. Çalışmamızda, diğer benzer çalışmalarda [5, 131, 134] olduğu gibi, Behçet hastalarında ven duvar kalınlığının kontrol gruplarına göre anlamlı olarak artmış olduğunu saptadık. Çalışmamızda vasküler tutulumlu Behçet hasta grubunda doppler USG ile ölçülen VSM ve VSP ven duvar kalınlığında mukokutanöz Behçet, AS hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı artış olduğunu saptadık. Vasküler tutulumlu Behçet grubunda anlamlı duvar artışının saptanması alt ekstremitte venöz doppler usg ile damar duvar kalınlığı ölçümünün henüz vasküler olaylar gelişmeden hastalık tutulum tipini belirlemede önemli bir yöntem olabilir. Bu sonuçların daha geniş ölçekli prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mutlu, S. and C. Scully, *The person behind the eponym: Hulûsi Behcet (1889-1948)*. Journal of oral pathology & medicine, 1994. **23**(7): p. 289-290.
2. Emmi, G., et al., *Vascular Behçet's syndrome: an update*. Internal and Emergency Medicine, 2019. **14**(5): p. 645-652.
3. Seyahi, E., *Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement*. Best practice & research Clinical rheumatology, 2016. **30**(2): p. 279-295.
4. Nasr, H. and J. Scriven, *Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis)*. Bmj, 2015. **350**.
5. Ambrose, N., et al., *Magnetic resonance imaging of vein wall thickness in patients with Behçet's syndrome*. Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(4 Suppl 84): p. S99-102.
6. Alibaz-Oner, F., et al., *Venous vessel wall thickness in lower extremity is increased in male patients with Behcet's disease*. Clinical rheumatology, 2019. **38**(5): p. 1447-1451.
7. Hatemi, G., et al., *One year in review 2018: Behçet's syndrome*. Clin Exp Rheumatol, 2018. **36**(Suppl 115): p. S13-27.
8. Feigenbaum, A., *Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases*. The British journal of ophthalmology, 1956. **40**(6): p. 355.
9. Verity, D., et al., *Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives*. Tissue antigens, 1999. **54**(3): p. 213-220.
10. Azizlerli, G., et al., *Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey*. International journal of dermatology, 2003. **42**(10): p. 803-806.
11. Yurdakul, S., V. Hamuryudan, and H. Yazici, *Behçet syndrome*. Current opinion in rheumatology, 2004. **16**(1): p. 38-42.
12. Calamia, K.T., et al., *Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study*. Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2009. **61**(5): p. 600-604.
13. Karıncaoglu, Y., et al., *Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: a controlled multicenter study*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **58**(4): p. 579-584.
14. Treudler, R., C. Orfanos, and C.C. Zouboulis, *Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behçet disease in Germany*. Dermatology, 1999. **199**(1): p. 15-19.
15. Yazici, H., et al., *Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 1984. **43**(6): p. 783-789.
16. Akpolat, T., et al., *Familial Behçet's disease*. The European journal of medicine, 1992. **1**(7): p. 391-395.
17. Koné-Paut, I., et al., *Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands*. The Journal of pediatrics, 1999. **135**(1): p. 89-93.
18. Gülbay, B., et al., *Familial Behçet's disease of adult age: a report of 4 cases from a Behçet family*. Internal Medicine, 2012. **51**(12): p. 1609-1611.
19. Alipour, S., et al., *Epigenetic alterations in chronic disease focusing on Behçet's disease*. Biomedicine & pharmacotherapy, 2017. **91**: p. 526-533.
20. Greco, A., et al., *Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options*. Autoimmunity reviews, 2018. **17**(6): p. 567-575.
21. Bodis, G., V. Toth, and A. Schwarting, *Role of human leukocyte antigens (HLA) in autoimmune diseases*. Rheumatology and therapy, 2018. **5**(1): p. 5-20.
22. Takeuchi, M., D.L. Kastner, and E.F. Remmers, *The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review*. Journal of autoimmunity, 2015. **64**: p. 137-148.

23. Gül, A. *Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond*. in *Seminars in immunopathology*. 2015. Springer.
24. Zouboulis, C.C., et al., *Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe*. Yonsei medical journal, 1997. **38**: p. 411-422.
25. Lehner, T., *The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease*. International reviews of immunology, 1997. **14**(1): p. 21-32.
26. Studd, M., D. McCance, and T. Lehner, *Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction*. Journal of medical microbiology, 1991. **34**(1): p. 39-43.
27. Cho, S., et al., *Serum IgA reactivity against GroEL of Streptococcus sanguinis and human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in patients with Behçet disease*. British Journal of Dermatology, 2013. **168**(5): p. 977-983.
28. Alpsoy, E., et al., Ayse Akman¹, Hasan Kacaroglu², Levent Donmez³, Ali Bacanlı¹ and. J Clin Periodontol, 2007. **34**: p. 485-491.
29. Lehner, T., et al., *Association between the 65-kilodalton heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome*. Infection and Immunity, 1991. **59**(4): p. 1434-1441.
30. de Chambrun, M.P., et al., *New insights into the pathogenesis of Behcet's disease*. Autoimmunity reviews, 2012. **11**(10): p. 687-698.
31. Pay, S., et al., *Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells*. Rheumatology international, 2007. **27**(5): p. 417-424.
32. Kulaber, A., et al., *Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease*. Rheumatology International, 2007. **27**(12): p. 1113-1118.
33. Tong, B., et al., *Immunopathogenesis of Behcet's disease*. Frontiers in immunology, 2019. **10**: p. 665.
34. Liu, X., et al., *Higher expression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 in ocular Behcet's disease*. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2013. **54**(9): p. 6012-6017.
35. Gunduz, K., G. Ozturk, and E. Sozmen, *Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and plasma nitrite and nitrate levels in patients with Behcet disease and recurrent aphthous stomatitis*. Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology, 2004. **29**(2): p. 176-179.
36. Direskeneli, H., et al., *Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease*. Clinical rheumatology, 1995. **14**(1): p. 55-61.
37. Bulur, I. and M. Onder, *Behçet disease: new aspects*. Clinics in dermatology, 2017. **35**(5): p. 421-434.
38. Kiraz, S., et al., *Pathological haemostasis and 'prothrombotic state' in Behçet's disease*. Thrombosis research, 2002. **105**(2): p. 125-133.
39. Okada, A.A., *Behçet's disease: general concepts and recent advances*. Current opinion in ophthalmology, 2006. **17**(6): p. 551-556.
40. Balta, I., et al., *Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **70**(2): p. 291-296.
41. Capkin, E., et al., *Ischemia-modified albumin (IMA): A novel marker of vascular involvement in Behcet's disease?* Joint Bone Spine, 2014. **82**(1): p. 68-69.
42. Yurdakul, S. and H. Yazici, *Behçet's syndrome*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2008. **22**(5): p. 793-809.
43. Davatchi, F., et al., *Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis*. Expert review of clinical immunology, 2017. **13**(1): p. 57-65.

44. Yazici, H., et al., *Behçet syndrome: a contemporary view*. Nature Reviews Rheumatology, 2018. **14**(2): p. 107.
45. Alpsoy, E., *Behcet's disease: a comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions*. The Journal of dermatology, 2016. **43**(6): p. 620-632.
46. O'NEILL, T., et al., *Validation of the International Study Group criteria for Behçet's disease*. Rheumatology, 1994. **33**(2): p. 115-117.
47. Uva, L., et al., *Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease*. Acta reumatologica portuguesa, 2013. **38**(2).
48. Alpsoy, E., C.C. Zouboulis, and G.E. Ehrlich, *Mucocutaneous lesions of Behçet's disease*. Yonsei medical journal, 2007. **48**(4): p. 573-585.
49. Mendes, D., et al., *Behçet's disease—a contemporary review*. Journal of autoimmunity, 2009. **32**(3-4): p. 178-188.
50. Seyahi, E., *Phenotypes in Behçet's syndrome*. Internal and emergency medicine, 2019. **14**(5): p. 677-689.
51. Kim, B. and P.E. LeBoit, *Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis*. The American journal of dermatopathology, 2000. **22**(5): p. 379-390.
52. Inaloz, H.S., et al., *The significance of immunohistochemistry in the skin pathergy reaction of patients with Behçet's syndrome*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2004. **18**(1): p. 56-61.
53. Yazici, H., et al., *A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease*. Annals of the rheumatic diseases, 1984. **43**(1): p. 74-75.
54. Kaklamani, V.G., G. Vaiopoulos, and P.G. Kaklamanis. *Behçet's disease*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998. Elsevier.
55. Karaca, M., et al., *The papulopustular lesion/arthritis cluster of Behcet's syndrome also clusters in families*. Rheumatology, 2012. **51**(6): p. 1053-1060.
56. Benezra, D. and E. Cohen, *Treatment and visual prognosis in Behçet's disease*. British journal of ophthalmology, 1986. **70**(8): p. 589-592.
57. Takeuchi, M., et al., *Risk and prognostic factors of poor visual outcome in Behcet's disease with ocular involvement*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2005. **243**(11): p. 1147-1152.
58. Wechsler, B., et al., *Neurological manifestations of Behcet's disease*. Revue neurologique, 2002. **158**(10 Pt 1): p. 926-933.
59. Al-Araji, A. and D.P. Kidd, *Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management*. The Lancet Neurology, 2009. **8**(2): p. 192-204.
60. Davatchi, F., et al., *How to deal with Behcet's disease in daily practice*. International journal of rheumatic diseases, 2010. **13**(2): p. 105-116.
61. Hatemi, I., G. Hatemi, and A.F. Çelik, *Gastrointestinal Involvement in Behçet Disease*. Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2018. **44**(1): p. 45-64.
62. Saadoun, D., et al., *Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients*. Medicine, 2012. **91**(1): p. 18-24.
63. Tascilar, K., et al., *Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course*. Rheumatology, 2014. **53**(11): p. 2018-2022.
64. Seyahi, E., et al., *Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behcet syndrome: an observational study*. Medicine, 2015. **94**(44).
65. Leiba, M., et al., *Behçet's disease and thrombophilia*. Annals of the rheumatic diseases, 2001. **60**(12): p. 1081-1085.
66. Aydinli, M. and Y. Bayraktar, *Budd-Chiari syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis*. World journal of gastroenterology: WJG, 2007. **13**(19): p. 2693.

67. Desbois, A.C., et al., *Behçet's disease in Budd-Chiari syndrome*. Orphanet journal of rare diseases, 2014. **9**(1): p. 104.
68. Seyahi, E., et al. *An outcome survey of 43 patients with Budd–Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center*. in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015. Elsevier.
69. Uzun, O., et al., *Pulmonary involvement in Behçet's disease*. Respiration, 2008. **75**(3): p. 310-321.
70. Seyahi, E., et al., *Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients*. Medicine, 2012. **91**(1): p. 35-48.
71. Seyahi, E., et al., *The estimated pulmonary artery pressure can be elevated in Behçet's syndrome*. Respiratory medicine, 2011. **105**(11): p. 1739-1747.
72. Geri, G., et al., *Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature*. Medicine, 2012. **91**(1): p. 25-34.
73. Davatchi, F., et al., *The saga of diagnostic/classification criteria in Behcet's disease*. International journal of rheumatic diseases, 2015. **18**(6): p. 594-605.
74. Wechsler, B., et al., *Criteria for diagnosis of Behçet's disease*. Lancet (British edition), 1990. **335**(8697): p. 1078-1080.
75. Davatchi, F. *Evaluation and revision of the International Study Group Criteria for Behçet's disease*. in *2007 American College of Rheumatology Meeting*. Boston. 2007.
76. Bhakta, B., et al., *Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity*. Rheumatology, 1999. **38**(8): p. 728-733.
77. Hatemi, G., et al., *Outcome measures used in clinical trials for Behçet syndrome: a systematic review*. The Journal of rheumatology, 2014. **41**(3): p. 599-612.
78. Yilmaz, S., et al., *Patient-driven assessment of disease activity in Behçet's syndrome: cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Behçet's Syndrome Activity Score*. Clin Exp Rheumatol, 2013. **31**(3 Suppl 77): p. 77-83.
79. Mat, C., et al., *Behçet's syndrome: facts and controversies*. Clinics in dermatology, 2013. **31**(4): p. 352-361.
80. Alpsoy, E. and A. Akman, *Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment*. Archives of dermatological research, 2009. **301**(10): p. 693-702.
81. CHAMS-DAVATCHI, C., et al., *Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behcet's disease: a randomized double-blind controlled trial*. International journal of rheumatic diseases, 2010. **13**(3): p. 253-258.
82. Matthews, R., et al., *Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1987. **63**(2): p. 189-191.
83. Scully, C. and S. Porter, *Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **46**(3): p. 198-206.
84. Taylor, L., D. Walker, and J. Bagg, *A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration*. British dental journal, 1993. **175**(4): p. 125-129.
85. Alpsoy, E., *New evidence-based treatment approach in Behçet's disease*. Pathology research international, 2012. **2012**.
86. Alpsoy, E., *Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions*. Clinical and experimental rheumatology, 2005. **23**(4): p. 532.
87. Gorsky, M., et al., *Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study*. Dermatology online journal, 2007. **13**(2).
88. Alpsoy, E., et al., *The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. Archives of Dermatology, 1999. **135**(5): p. 529-532.
89. Messadi, D.V. and F. Younai, *Aphthous ulcers*. Dermatologic therapy, 2010. **23**(3): p. 281-290.

90. Hatemi, G., et al., *EULAR recommendations for the management of Behçet disease*. Annals of the rheumatic diseases, 2008. **67**(12): p. 1656-1662.
91. Mat, C., et al., *A double-blind trial of depot corticosteroids in Behcet's syndrome*. Rheumatology, 2006. **45**(3): p. 348-352.
92. Evereklioglu, C., *Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease*. Survey of ophthalmology, 2005. **50**(4): p. 297-350.
93. Simsek, H., S. Dundar, and H. Telatar, *Treatment of Behçet disease with indomethacin*. International journal of dermatology, 1991. **30**(1): p. 54-57.
94. Davatchi, F., et al., *Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial*. Modern Rheumatology, 2009. **19**(5): p. 542-549.
95. Sammaritano, L.R., et al., *2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases*. Arthritis & Rheumatology, 2020. **72**(4): p. 529-556.
96. Hatemi, G., Y. Yazici, and H. Yazici, *Behçet's syndrome*. Rheumatic Disease Clinics, 2013. **39**(2): p. 245-261.
97. Hamuryudan, V., et al., *Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study*. The Israel Medical Association journal: IMAJ, 2002. **4**(11 Suppl): p. 928-930.
98. Adler, Y., U. Mansmann, and C.C. Zouboulis, *Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behçet's disease*. Dermatology, 2001. **203**(4): p. 322-324.
99. Özdal, P.Ç., et al., *Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behcet's disease*. Documenta ophthalmologica, 2002. **105**(3): p. 301-312.
100. Matsumura, K., H. Nakase, and T. Chiba, *Efficacy of oral tacrolimus on intestinal Behcet's disease*. Inflammatory Bowel Diseases, 2010. **16**(2): p. 188-189.
101. Hatemi, G., et al., *2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 2018. **77**(6): p. 808-818.
102. Shek, L. and D. Lim, *Thalidomide in Behçet's disease*. Biomedicine & pharmacotherapy, 2002. **56**(1): p. 31-35.
103. Liang, G.C. and E.M. Chang, *Pentoxifylline Use for Behçet's Disease*, in *Adamantiades-Behçet's Disease*. 2004, Springer. p. 591-594.
104. Sfrikakis, P., et al., *Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease*. Annals of Internal Medicine, 2004. **140**(5): p. 404-406.
105. Yildiz, N., et al., *Successful treatment with adalimumab in a patient with coexisting Behçet's disease and ankylosing spondylitis*. Rheumatology international, 2010. **30**(11): p. 1511-1514.
106. Yamada, Y., et al., *Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease*. British Journal of Ophthalmology, 2010. **94**(3): p. 284-288.
107. Fabiani, C., et al., *Long-term retention rates of adalimumab and infliximab in non-infectious intermediate, posterior, and panuveitis*. Clinical rheumatology, 2019. **38**(1): p. 63-70.
108. Arida, A., et al. *Anti-TNF agents for Behcet's disease: analysis of published data on 369 patients*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011. Elsevier.
109. Davatchi, F., et al., *Rituximab in intractable ocular lesions of Behcet's disease; randomized single-blind control study (pilot study)*. International Journal of Rheumatic Diseases, 2010. **13**(3): p. 246-252.
110. Perez-Pampin, E., et al., *Remission induction in a case of refractory behcet disease with alemtuzumab*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology, 2013. **19**(2): p. 101-103.
111. Urbaniak, P., P. Hasler, and S. Kretzschmar, *Case report Refractory neuro-Behçet treated by tocilizumab: a case report*. Clin. Exp. Rheumatol., 2012. **30**(72): p. S73-S75.

112. Botsios, C., et al., *Resistant Behçet disease responsive to anakinra*. Annals of Internal Medicine, 2008. **149**(4): p. 284-286.
113. Sharquie, K.E., R.A. Najim, and A.R. Abu-Raghif, *Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study*. The Journal of dermatology, 2002. **29**(5): p. 267-279.
114. Proft, F. and D. Poddubnyy, *Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria*. Therapeutic advances in musculoskeletal disease, 2018. **10**(5-6): p. 129-139.
115. Bridgwood, C., et al., *Spondyloarthritis: new insights into clinical aspects, translational immunology and therapeutics*. Current opinion in rheumatology, 2018. **30**(5): p. 526-532.
116. Wadat, A., et al., *Enthesitis: much more than focal insertion point inflammation*. Current rheumatology reports, 2018. **20**(7): p. 1-8.
117. Wang, R. and M.M. Ward, *Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update*. Current opinion in rheumatology, 2018. **30**(2): p. 137.
118. Agca, R., et al., *EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update*. Annals of the rheumatic diseases, 2017. **76**(1): p. 17-28.
119. Mahmoudi, M., et al., *Association between rs6759298 and ankylosing spondylitis in iranian population*. Avicenna journal of medical biotechnology, 2018. **10**(3): p. 178.
120. Aloush, V., et al., *Evaluating IBD-specific antiglycan antibodies in serum of patients with spondyloarthritis and rheumatoid arthritis: are they really specific?* Clinical and experimental rheumatology, 2018. **37**(1): p. 32-36.
121. Kucybała, I., A. Urbanik, and W. Wojciechowski, *Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading?* Rheumatology international, 2018. **38**(10): p. 1753-1762.
122. Omar, A., et al., *Analysis of dedicated sacroiliac views to improve reliability of conventional pelvic radiographs*. Rheumatology, 2017. **56**(10): p. 1740-1745.
123. Linden, S.V.D., H.A. Valkenburg, and A. Cats, *Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis*. Arthritis & Rheumatism, 1984. **27**(4): p. 361-368.
124. Weber, U., et al., *Imaging in spondyloarthritis: controversies in recognition of early disease*. Current rheumatology reports, 2016. **18**(9): p. 1-12.
125. Liang, H., et al., *The comparative efficacy of group-versus home-based exercise programs in patients with ankylosing spondylitis: Protocol for a meta-analysis*. Medicine, 2018. **97**(29).
126. Krabbe, S., et al., *Extremely poor patient-reported outcomes are associated with lack of clinical response and decreased retention rate of tumour necrosis factor inhibitor treatment in patients with axial spondyloarthritis*. Scandinavian journal of rheumatology, 2019. **48**(2): p. 128-132.
127. Yazici, H. and E. Seyahi, *Behçet syndrome: the vascular cluster*. Turkish journal of medical sciences, 2016. **46**(5): p. 1277-1280.
128. Chen, K.-R., et al., *Cutaneous vasculitis in Behcet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1997. **36**(5): p. 689-696.
129. Kawakita, H., et al., *Neurological aspects of Behçet's disease: a case report and clinico-pathological review of the literature in Japan*. Journal of the neurological sciences, 1967. **5**(3): p. 417-439.
130. Tugal-Tutkun, I., V. Gupta, and E.T. Cunningham, *Differential diagnosis of Behçet uveitis*. Ocular immunology and inflammation, 2013. **21**(5): p. 337-350.
131. Alibaz-Oner, F., et al., *Femoral vein wall thickness measurement: A new diagnostic tool for Behçet's disease*. Rheumatology, 2021. **60**(1): p. 288-296.

132. Deatrick, K.B., et al., *Postthrombotic vein wall remodeling: preliminary observations*. Journal of vascular surgery, 2011. **53**(1): p. 139-146.
133. Chandrashekar, A., et al., *Vein wall remodeling in patients with acute deep vein thrombosis and chronic postthrombotic changes*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2017. **15**(10): p. 1989-1993.
134. Seyahi, E., et al., *Increased vein wall thickness in Behçet disease*. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 2019. **7**(5): p. 677-684. e2.
135. Thorisson, H.M., J.S. Pollak, and L. Scoutt, *The role of ultrasound in the diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency*. Ultrasound quarterly, 2007. **23**(2): p. 137-150.

