



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**MUKOKUTANÖZ BEHÇET HASTALARINDA KULLANILAN
SİSTEMİK TEDAVİLERİN İLAÇTA KALIM VE YAN ETKİ
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ulviyya MAMMADZADA

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Ayşe BOYVAT

ANKARA

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MUKOKUTANÖZ BEHÇET HASTALARINDA KULLANILAN
SİSTEMİK TEDAVİLERİN İLAÇTA KALIM VE YAN ETKİ
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ulviyya MAMMADZADA

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayşe BOYVAT

ANKARA
2025

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Mukokutanöz Behçet Hastalarında Kullanılan Sistemik Tedavilerin İlaçta Kalım ve Yan Etki Açısından Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere 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 Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 06.03.2024 tarihinde, İ02-152-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ulviyya Mammadzada

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

MUKOKUTANÖZ BEHÇET HASTALARINDA KULLANILAN SİSTEMİK TEDAVİLERİN İLAÇTA KALIM VE YAN ETKİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **13**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**
İNTERNET KAYNAKLARI

% **9**
YAYINLAR

% **3**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN | |
|--|--|
| Adı, Soyadı: Ulviyya Mammadzada | Sınav tarihi: 25 / 04 / 2025 |
| Anabilim/Bilim Dalı: Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı | |
| Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ayşe BOYVAT | |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER | |
|--|--|
| Tezin Başlığı: Mukokutanöz Behçet Hastalarında Kullanılan Sistemik Tedavilerin İlaçta Kalım ve Yan Etki Açısından Değerlendirilmesi | |
| Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi | |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 | |

| III. KARAR | |
|---|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne | |
| <input type="checkbox"/> Reddine | |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. | |

| IV. AÇIKLAMALAR | |
|---|--|
| <i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i> | |

Prof. Dr. Nihal KUNDAKÇI

Jüri Başkanı

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe BOYVAT

Jüri Üyesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Prof. Dr. Pelin KOÇYİĞİT

Jüri Üyesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, tezimin her aşamasında desteğini ve ilgisini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım kıymetli hocam Prof. Dr. Ayşe Boyvat'a,

Hasta yaklaşımlarıyla bana rehber ve örnek olan, uzmanlık eğitim sürecimde çok önemli katkıları bulunan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nın saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Nihal Kundakçı, Prof. Dr. Seher Bostancı, Prof. Dr. Hatice Şanlı, Prof. Dr. Pelin Koçyiğit, Doç. Dr. İncilay Kalay Yıldızhan, Doç. Dr. Ayşe Öktem'e,

Birbirimize destek olduğumuz, çok şey paylaştığımız, uzmanlık eğitim sürecimi daha keyifli hale getiren asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde, her koşulda bana sevgi ve güven veren, her düşüğümde beni kaldıran bugünlere gelmemde çok şeyimi ona borçlu olduğum canım anneme,

Varlığı ve sevgisiyle bu hayata katlanma gücüm olan, sevgili eşim Burhaneddin'e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ülviyye Memmedzade

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----------|
| Etik Beyan | ii |
| Özgünlük Raporu | iii |
| Kabul Onay Sayfası | iv |
| Önsöz | v |
| İçindekiler | vi |
| Simgeler ve Kısaltmalar | ix |
| Şekiller Dizini | x |
| Tablolar Dizini | xi |
| 1. TÜRKÇE ÖZET | 1 |
| 2. ABSTRACT | 3 |
| 3. GİRİŞ VE AMAÇ | 5 |
| 4. GENEL BİLGİLER | 7 |
| 4.1. Tanım ve tarihçe | 7 |
| 4.2. Epidemiyoloji | 7 |
| 4.3. Etyoloji ve Patogenez | 8 |
| 4.3.1. Genetik Faktörler | 8 |
| 4.3.2. İmmünolojik Değişiklikler | 9 |
| 4.3.3. Mikrobiyal Etkenler ve Isı Şoku Proteinleri | 10 |
| 4.3.4. Endotel Hücre Disfonksiyonu ve Tromboz | 11 |
| 4.4. Klinik Bulgular | 12 |
| 4.4.1. Deri ve Mukoza Bulguları | 12 |
| 4.4.1.1. Oral Aftöz Ülserler | 12 |
| 4.4.1.2. Genital Ülserler | 13 |
| 4.4.1.3. Papülopüstüler Lezyonlar | 13 |
| 4.4.1.4. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar | 14 |
| 4.4.1.5. Diğer Deri Bulguları | 14 |
| 4.4.2. Eklem Tutulumu | 15 |
| 4.4.3. Göz Tutulumu | 15 |
| 4.4.4. Vasküler Tutulum | 16 |
| 4.4.4.1 Yüzeysel Tromboflebit | 17 |
| 4.4.4.2 Alt ekstremitte derin ven trombozu | 17 |
| 4.4.4.3 Vena cava inferior ve superior trombozu | 18 |
| 4.4.4.4 Pulmoner arter tutulumu | 18 |
| | vi |

| | |
|--|-----------|
| 4.4.4.5 Kardiyak tutulum | 19 |
| 4.4.4.6 Pulmoner arter dışı arter tutulumu | 19 |
| 4.4.5. Nörolojik Tutulum | 19 |
| 4.4.5.1 Parankimal Tutulum | 20 |
| 4.4.5.2 Nonparankimal Tutulum | 20 |
| 4.4.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu | 21 |
| 4.5. Tanı | 21 |
| 4.6. Tedavi | 24 |
| 4.6.1 Mukokutanöz bulguların tedavisi | 24 |
| 4.6.1.1 Topikal steroidler | 24 |
| 4.6.1.2 Pimekrolimus | 24 |
| 4.6.1.3 Antimikrobiyal ajanlar | 25 |
| 4.6.1.4 Sukralfat | 25 |
| 4.6.1.5 Diğer tedaviler | 25 |
| 4.6.1.6 Sistemik steroid tedavisi | 25 |
| 4.6.1.7 Kolşisin | 26 |
| 4.6.1.8 Kolşisin-benzatin penisilin kombinasyonu | 26 |
| 4.6.1.9 Dapson | 27 |
| 4.6.1.10 Apremilast | 27 |
| 4.6.1.11 Azatioprin | 28 |
| 4.6.1.12 Talidomid | 29 |
| 4.6.1.13 İnterferon Alfa | 29 |
| 4.6.1.14 TNF alfa inhibitörleri | 30 |
| 4.6.1.15 IL 17 inhibitörleri | 30 |
| 4.6.1.16 IL 12-23 inhibitörleri | 31 |
| 4.6.1.17 IL1 inhibitörleri | 31 |
| 4.6.2 Majör Organ Tutulumlarının Tedavisi | 31 |
| 4.7 Prognoz | 32 |
| 5. GEREÇ ve YÖNTEM | 34 |
| 5.1 Çalışma planı ve parametreler | 34 |
| 5.2 İstatistiksel yöntemler | 35 |
| 6. BULGULAR | 36 |
| 6.1 Tanımlayıcı özellikler | 36 |
| 6.2 Kolşisin tedavisinin ilaçta kalım bulguları ve analizi | 39 |
| 6.3 İkinci basamak tedavilerin ilaçta kalım bulguları ve analizi | 43 |

| | |
|-----------------------------|-----------|
| 7. TARTIŞMA | 47 |
| 8. SONUÇ ve ÖNERİLER | 56 |
| 9. KAYNAKLAR | 58 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------------|--|
| BTA | : Bilgisayarlı tomografi anjiyografi |
| DVT | : Derin ven trombozu |
| ERAP | : Endoplazmik retikulum aminopeptidaz |
| EULAR | : Avrupa Romatoloji Birliği |
| G6PD | : Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz |
| GIS | : Gastrointestinal sistem |
| HLA | : İnsan lökosit antijeni |
| HSP | : Isı şok proteinleri |
| HSV-1 | : Herpes simpleks virüsü-1 |
| ICBD | : Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri |
| IgA | : İmmünoğlobulin A |
| IL | : İnterlökin |
| ISG | : Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu |
| KCFT | : Karaciğer fonksiyon testleri |
| KIR | : Öldürücü hücre benzeri reseptör |
| MHC | : Majör doku uyumluluk kompleksi |
| MICA | : Majör histokompatibilite kompleksi sınıf 1 zincir ilişkili gen A |
| MRA | : Manyetik rezonans anjiyografi |
| NET | : Nötrofil hücre dışı tuzak |
| NK | : Doğal öldürücü hücre |
| NO | : Nitröz oksit |
| PG | : Prostaglandin |
| SVST | : Serebral venöz sinüs trombozu |
| TH | : T yardımcı |
| TNF | : Tümör nekroz faktörü |
| tPA | : Doku plazminojen aktivatörü |
| TPMT | : Tiyopürin metil transferaz |
| VCI | : Vena kava inferior |
| VCS | : Vena kava superior |
| VEGF | : Vasküler endotelial büyüme faktörü |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 6.1. Mukokutanöz bulguların dağılımı | 37 |
| Şekil 6.2. Kullanılan tedavi ajanına göre hasta sayıları | 37 |
| Şekil 6.3. Kolşisin monoterapisi için ilaçta kalım analizi | 40 |
| Şekil 6.4. Kolşisin monoterapisi için hastalarının erken ve >25 yaş başlangıçlı olma durumuna göre yapılan ilaçta kalım analizi grafiği | 41 |
| Şekil 6.5. Erkek ve kadın cinsiyete göre kolşisin monoterapisinde kalım | 42 |
| Şekil 6.6. Kolşisinle kombine azatioprin ve dapson tedavisi için yapılan ilaçta kalım analizi..... | 46 |



TABLÖLAR DİZİNİ

| | | |
|-------------------|---|----|
| Tablo 4.1. | Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) Tanı Kriterleri..... | 23 |
| Tablo 4.2. | Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD) | 23 |
| Tablo 6.1. | Mukokutanöz Behçet Hastalarının demografik özellikleri..... | 36 |
| Tablo 6.2. | Tedavi basamaklarına göre hastaların cinsiyet, yaş ve tedavi süreleri dağılımı... | 38 |
| Tablo 6.3. | Kolşisin doz azaltımını gerektiren yan etkiler | 39 |
| Tablo 6.4. | Kolşisin tedavisine devam durumu ve kesilme nedenleri | 39 |
| Tablo 6.5. | Monoterapi sonlanımında tanı yaşının etkisi..... | 42 |



1. TÜRKÇE ÖZET

Mukokutanöz Behçet Hastalarında Kullanılan Sistemik Tedavilerin İlaçta Kalım ve Yan Etki Açısından Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızda mukokutanöz Behçet hastalığında, sistemik tedavilerin ilaçta kalım sürelerini ve bu süreyi etkileyen öngörücü faktörleri değerlendirmek amaçlanmaktadır. Kolşisin, dapson, azatioprin ve anti-TNF- α ajanları klinik pratikte sıkça kullanılmasına rağmen, bu ilaçlara ilişkin uzun dönemli kullanım verileri sınırlıdır. Kaplan–Meier analizine dayalı ilaçta kalım yöntemi kullanılarak yapılacak bu çalışma, tedavi etkinliği, güvenliği, hasta uyumu ve memnuniyeti gibi çok boyutlu parametreleri kapsamlı şekilde değerlendirmeyi hedeflemektedir. Ayrıca, tedavi süresini uzatan faktörlerin belirlenmesi, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayarak klinik dermatoloji pratiğinde uzun vadeli hasta yönetimini iyileştirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 2015–2024 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Tanı ve Tedavi Ünitesi'nde düzenli takip edilen ve Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri'ni (ICBD) karşılayan 159 mukokutanöz Behçet hastası değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, tedavi ajanları, tedavi süreleri ve tedavi değişiklikleri (kombine tedaviler dahil) kaydedildi. Kolşisin monoterapi süresi ve kolşisin tedavisine yeterli yanıt alınmadığında ek ajanlara (azatioprin, dapsone, adalimumab) geçiş süreleri değerlendirildi. Hastalar cinsiyet ve hastalık başlangıç yaşı (≤ 25 ve >25 yaş) olmak üzere alt gruplara ayrılarak analiz edildi.

İlaçta kalım analizlerinde Kaplan–Meier eğrileri ve log-rank testleri kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular. Hastaların %75'i kadın (n:120), %25'i (n:39) erkekti. Hastaların %35'i (n: 57) erken başlangıçlı yani 25 yaş ve altı grupta, %65'i (n:102) 25 yaş üstü grupta bulunmaktaydı. İzlem süresi ortalama $63,7 \pm 34$ aydı. Hastaların %79,87 'si monoterapi olarak kolşisin tedavisi almaktayken hastaların %20,13'ünde izlemde yeterli etki sağlanamaması nedeniyle dapson, azatioprin veya adalimumabla kombine tedaviye geçilmiştir. Hastaların 48'inde (%30,2) kolşisin tedavisi sonlandırılmıştır. Kolşisin tedavisini bırakan hastalar arasında en yaygın sebebin %27,05 oranıyla diğer sebepler (gebelik ve ilaç kullanmak istememe) olduğu

görülmüştür. Kolşisin monoterapisi için yapılan Kaplan Meier yaşam analizinde hesaplanan tahmini ilaçta kalım 99,6 aydır. Analizden elde edilen veriler ışığında monoterapinin ilaçta kalım oranları 60. Ayda %83,9, 120.ayda %63,7 olarak hesaplanmıştır. Kolşisin monoterapisinden kombine terapiye geçişte hastaların tanı yaşına göre erken başlangıçlı ve >25 yaş başlangıçlı grup karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0.943) Kolşisin monoterapisinden kombine terapiye geçişte hastaların cinsiyetine göre değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,915). Otuz üç hasta kolşisin tedavisine ek aralıklı olarak ayda bir 1.200.000 Ü benzatin penisilin kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Hastalarımızın 29'unda kolşisinle birlikte azatioprin tedavisi uygulanmıştır. Kaplan -Meier analizine göre azatioprinin tedavide kalım oranları 3.ayda %100, 6.ayda %85, 12.ayda %50 olarak hesaplanmıştır. Azatioprin tedavisinin en sık kesilme nedeni yan etkiler (%24,1) olup, bunu sırasıyla belirgin klinik yanıt alınması ve diğer sebepler izlemektedir. Yetersiz klinik etki ise %10,3 oranıyla en az tedavi kesilme nedeni olarak görülmektedir. On dört hastada ise kolşisinle kombine olarak dapson tedavisi almış olup Kaplan – Meier analizine göre dapsonun tedavide kalım oranları 3.ayda %85, 6.ayda %71, 12.ayda %7 olarak hesaplanmıştır. Dapson kullanan hastaların tedavi sonlanım nedenleri arasında yetersiz klinik yanıt (%42,8) ve yan etki (%28,5) öne çıkmaktadır. Çok şiddetli mukokutanöz bulgusu olan 2 hastada ise adalimumab tedavisine geçilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın bulguları, mukokutanöz Behçet hastalarında kolşisin tedavisinin yüksek ilaçta kalım oranlarına sahip olduğunu ve hastaların %79,9'unda kolşisin monoterapisi ile yeterli klinik yanıt elde edildiğini göstermektedir. Kaplan–Meier analizine göre kolşisin için saptanan 99,6 aylık ilaçta kalım süresi, bu ilacın uzun süreli kullanımında hem etkili hem de güvenli olduğunu ortaya koymaktadır. Erken başlangıçlı Behçet hastaları ile >25 yaşında tanı alan hastalar karşılaştırıldığında, kolşisin monoterapisinde kalım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Benzer şekilde, kadın ve erkek hastalar arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır. İkinci basamak tedavilerden azatioprin için tedavi sonlanımının en önemli nedeni yan etkiler olurken, dapson tedavisinde ise yetersiz klinik etki ön plana çıkmıştır. Kronik dermatolojik hastalıklarda yapılacak ilaçta kalım çalışmaları ile hem tedavi stratejilerinin daha iyi anlaşılması hem de hasta yönetiminin optimize edilmesi mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, mukokutanöz bulgular, ilaçta kalım, kolşisin, azatioprin, dapson

2. ABSTRACT

Evaluation of Drug Survival and Adverse Effects of Systemic Therapies Used in Mucocutaneous Behçet's Disease

Aim: This study aims to evaluate drug survival and its predictive factors in patients diagnosed with mucocutaneous Behçet's disease. Despite the frequent use of systemic treatments such as colchicine, dapsone, azathioprine, anti-TNF- α agents in the treatment of mucocutaneous Behçet's disease, real-world data on their long-term continuation rates remain scarce. By employing Kaplan–Meier-based drug survival analysis, this research seeks to provide a holistic understanding of treatment efficacy, safety, adherence, and patient satisfaction. Identifying predictors of prolonged treatment duration will further support personalized therapeutic strategies and enhance long-term disease management in clinical dermatology.

Materials and Methods: This retrospective study included 159 patients diagnosed with mucocutaneous Behçet's disease who were regularly followed between January 2015 and December 2024 at the Multidisciplinary Diagnosis and Treatment Unit of Ankara University Faculty of Medicine. All patients met the International Criteria for Behçet's Disease (ICBD). Demographic data, clinical findings, treatment agents, durations, and changes in treatment (including combination therapies) were recorded. The duration of colchicine monotherapy and transition to additional agents (azathioprine, dapsone, adalimumab) in patients with incomplete response to colchicine were evaluated. Patients were stratified by sex and age of disease onset (≤ 25 vs. >25 years) for subgroup analysis.

Kaplan–Meier survival curves and log-rank tests were used to assess drug survival across treatment groups and subgroups. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results: Among the patients, 75% were female (n=120) and 25% were male (n=39). A total of 57 patients (35%) were classified in the early-onset group, defined as age 25 and under, whereas the remaining 102 patients (65%) were in the over-25 age group. The average follow-up period was 63.7 ± 34 months. While 79,87% of the patient received colchicine as a monotherapy, 20,13% were switched to combination therapy with dapsone, azathioprine or adalimumab due to insufficient treatment response during follow up. Colchicine treatment was discontinued in 48 patients (30.2%). Among those who discontinued colchicine, the most common reason (27.05%) was categorized as “other reasons” (e.g., pregnancy or refusal to continue medication). In the Kaplan – Meier survival analysis for colchicine monotherapy, estimated drug survival time was calculated as 99,6 months. Based on the analysis, the drug survival rates

monotherapy were 83,9% at month 60 and 63,7% at month 120. When comparing patients who transitioned from monotherapy to combination therapy based on age at diagnosis, no statistically significant difference was found between the early-onset and over-25 age groups ($p=0.943$). Similarly, no statistically significant difference was found in terms of gender ($p=0.915$). Thirty-three patient received monthly, 1.200.000 IU benzathine penicilline in addition to colchicine as intermittent combination therapy. Twenty-nine patients were treated with azathioprine in combination with colchicine. According to Kaplan-Meier analysis, the treatment survival rates for azathioprine were calculated as 100% at month 3, 85% at month 6, and 50% at month 12. The most common reason for discontinuation of azathioprine was side effects (24.1%), followed by clear clinical response and other reasons. The least common reason was insufficient clinical efficacy (10.3%). Fourteen patients received dapsone in combination with colchicine. According to Kaplan-Meier analysis, the treatment survival rates for dapsone were calculated as 85% at month 3, 71% at month 6, and 7% at month 12. Among patients who discontinued dapsone, the most common reasons were insufficient clinical response (42,8%) and side effects (28,5%). In two patients with very severe mucocutaneous findings, treatment was switched to adalimumab.

Conclusion: Our findings indicate that colchicine treatment is associated with high drug survival rates in patients with mucocutaneous Behçet's disease, and adequate clinical response was achieved with colchicine monotherapy in 79.9% of the patients. According to Kaplan-Meier analysis, the observed 99.6-month drug survival duration demonstrates both the long-term efficacy and safety of colchicine therapy.

No statistically significant difference in monotherapy duration was observed between early-onset patients and those diagnosed after the age of 25. Similarly, there was no significant difference in drug survival between male and female patients. Among second-line treatments, adverse effects were the primary reason for azathioprine discontinuation, whereas dapsone was more commonly discontinued due to insufficient clinical response. Expanding drug survival studies in other chronic dermatologic conditions may contribute to a better understanding of therapeutic strategies and significantly improve patient management.

Key Words: Behçet's disease, mucocutaneous findings, drug survival, colchicine, azathioprine, dapsone

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı, mukokutanöz bulgular ve çoklu organ tutulumlarıyla seyreden geniş spektrumlu bir sistemik vaskulittir. Hastalığın etyopatogenezi şimdiye kadar kesin olarak aydınlatılmamış olsa da genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli antijenlerin tetiklemesiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalar en sık 20-40 yaşlar arasında tanı almaktadırlar. Tekrarlayan oral ülserler hastalığın en sık bulgusu olup hastaların büyük bölümünde hastalığın ilk bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır (1). En sık görülen diğer mukokutanöz bulgular ise genital ülser, papülopüstüler lezyonlar ve eritema nodosum benzeri lezyonlardır. Morbidite ve mortaliteye neden olabilen sistem bulguları arasında göz, eklem, nörolojik, vasküler ve gastrointestinal tutulumlar yer almaktadır.

Behçet hastalığının etyopatogenezi henüz net olarak ortaya konamamış olduğundan günümüzde tedavi büyük ölçüde semptomatik olup, temel hedef inflamasyonu baskılamak ve hastalığa bağlı bulguların sıklığını ve şiddetini azaltmaktır.

Mukokutanöz Behçet hastalığı, major organ tutulumunun olmadığı sadece tekrarlayan mukokutanöz bulgularla seyreden Behçet hastalığının bir alt tipidir. Bu form genellikle daha olumlu bir prognoza sahiptir.

Mukokutanöz Behçet hastalığının tedavisinde günümüzde en sık kullanılan sistemik ilaçlar kolşisin, dapson, azatioprin, anti-TNF alfa inhibitörleri ve apremilastır (2). Kolşisin ve benzatin penisilin kombinasyonunun da tek başına kolşisin tedavisine göre mukokutanöz bulguların tedavisinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (3).

Son yıllarda “ilaçta kalım” veya “tedavide kalım” terimleri dermatoloji alanında giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. İlaçta kalım, Kaplan–Meier analizine dayanan ve bir tedavinin hastalar tarafından ne kadar süreyle sürdürüldüğünü ölçen kapsamlı bir sonuç göstergesidir. Bu yaklaşım; tedavinin etkinliği, yan etki profili, hasta memnuniyeti ve hekim tercihleri gibi birçok önemli faktörü bütüncül bir şekilde yansıttığı için, özellikle kronik hastalıkların uzun dönemli yönetiminde klinik karar alma süreçlerinde değerli bir yöntem haline gelmiştir. Aynı etkinliğe sahip olduğu düşünülen ilaçlar arasında hangisinin daha uzun süre kullanıldığını ortaya koymak, tedavi seçimlerinde klinisyenler için önemli ölçüde yol gösterici olmaktadır.

İlaçta kalım analizlerinin bir diğer önemli amacı da, belirli bir ilacın kullanım süresini etkileyen öngörücü faktörleri (prediktörleri) belirlemektir. Bu tür veriler, hangi hasta gruplarının belirli bir tedaviden daha fazla yarar sağlayabileceğini ortaya koyarak kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlar. Günümüzde dermatoloji alanında yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu, psoriasis tedavisinde biyolojik ajanların

değerlendirilmesine odaklanmaktadır, ancak bu metodolojinin diğer dermatolojik hastalıklar için de yaygınlaştırılması, hem tedavi stratejilerinin daha iyi anlaşılmasını hem de hasta yönetiminin optimize edilmesini sağlayacaktır.

Literatürde mukokutanöz Behçet hastalarında kullanılan sistemik tedavilerin etkinliğine yönelik çalışmalar olmakla birlikte ilaçta kalım süreleriyle ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız mukokutanöz Behçet hastalığında kullanılan ilaçlarda ilaçta kalım süresini ve ilaçta kalımı etkileyen faktörleri araştırarak hasta bazlı takip ve yönetim stratejileri geliştirmeye katkıda bulunmak amacıyla planlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Tanım ve tarihçe

Behçet hastalığı deri ve mukoza bulgularına ek olarak göz, eklem, vasküler, nörolojik sistem ve gastrointestinal sistem tutulumlarıyla karakterize, kronik multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık ataklar halinde seyreder ve patogeneğinde temel olay vaskulittir. Mukokutanöz bulgular hastaların çoğunda sistem tutulumlarından önce başlangıç gösterdiklerinden tanıda büyük önem taşımaktadırlar.

Behçet hastalığı ilk olarak 1937 yılında Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından üç semptomlu bir hastalık olarak (tekrarlayan oral aftöz ülser, genital ülser ve hipopiyonlu uveit) tanımlanmıştır. 1947'de Cenevrede düzenlenen Uluslararası Dermatoloji Kongresi'nde 'Morbus Behçet' olarak adlandırılması önerilmiştir (4,5) ve bu tarihten itibaren tüm dünyada "Behçet Hastalığı" olarak tanınır hale gelmiştir.

4.2. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı her yaşta görülebilmemesine rağmen en sık üçüncü ve dördüncü dekada teşhis edilir. Hastalık çocuklarda ve 40 yaş üstü erişkinlerde daha nadir olarak tanı almaktadır (6-8). Kadın ve erkekleri eşit oranda etkilediği bildirilmekle birlikte, Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde erkek, Japonya ve Kore'de de kadın egemenliği bildirilmiştir (8,9).

Behçet hastalığının prevalansı özellikle tarihi İpek Yolu'nun geçtiği Akdeniz bölgesinde, Ortadoğu'da ve Uzakdoğu'da daha yüksek saptanmıştır. Hastalık Kuzey Avrupa ve Amerika'da ise oldukça seyrek görülmektedir. Türkiye'de 1981-2004 yılları arasında gerçekleştirilen 5 alan çalışmasında hastalığın prevalansı 20-420/100000 olarak saptanmıştır (10,11).

Behçet hastalığının tarihi İpek yolu üzerindeki ülkelerde sık görülmesi, hastalığın gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olabileceğini işaret etmektedir. Hastalık için endemik bölgeler olarak kabul edilen bu ülkelerde HLA-B51 (Human leukocyte antigen) antijeni de başka bölgelere kıyasla daha sık saptanmaktadır. HLA-B51 antijen sıklığı genel popülasyonda %20- %25, Behçet hastalarında %50- %80 arasında bildirilmiştir (8,9). Etnik ve çevresel faktörler hastalığın prevalansının yanında klinik bulgularını ve prognozunu da etkilemektedir.

Türkiye'deki Behçet hastalığı olgularında nörolojik tutulum %2,2-7,3 arasında görülmekle birlikte özellikle Orta Doğu kaynaklı verilerde bu oran oldukça yüksek (Suudi Arabistan'da %44, Tunus'ta %31) saptanmıştır (12–14).

Uzak Doğu ülkelerinde Behçet hastalığı vakalarında gastrointestinal sistem tutulumu daha sık görülürken, Akdeniz ülkeleri ve Türkiye'de bu oran oldukça düşüktür. Paterji testi pozitifliği oranları ise Türkiye, Orta Doğu ve Japonya'da Avrupa ve Amerika'ya oranla daha yüksek tespit edilmiştir (12,13,15). Bu veriler, hastalığın bölgesel dağılımında ve klinik bulgularında önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir.

4.3. Etiyoloji ve Patogenez

Behçet hastalığının etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan kişilerde, çeşitli mikrobiyal veya çevresel faktörlerin etkisiyle meydana gelen immunolojik değişikliklerin, hastalığın gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Behçet hastalığının endemik olduğu bölgelerden prevalansın düşük olduğu bölgelere göç eden kişilerde hastalık riskinde anlamlı azalma olması, hastalığın gelişiminde çevresel faktörlerin önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır (8).

4.3.1. Genetik Faktörler

Behçet hastalığının patogenezinde sorumlu olduğu düşünülen genler, majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) lokusunda ve MHC lokusu dışında yer alan genler olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir. HLA-B51, MICA (majör histokompatibilite kompleksi sınıf 1 zincir ilişkili gen A) geni ve tümör nekroz faktörü (TNF), MHC lokusunda yer alan genlerdir. IL-1, faktör V, ICAM-1, KIR, eNOS ve MEFV gibi genler ise MHC bölgesi dışında yerleşmektedir (16).

Araştırmalar HLA-B51 alelinin, tarihi İpek Yolu coğrafyasında, özellikle Türkiye ve Japonya'da hastalardaki en güçlü genetik belirteç olduğunu göstermektedir (17). Batı Avrupa ve ABD'de ise HLA-B51 normal popülasyonda ve Behçet hastalarında daha düşük oranlarda saptanmış olup bu alelin varlığının hastalıkla ilişkisinin daha zayıf olduğu belirlenmiştir (18).

Behçet hastalığının oluşumunda HLA moleküllerinin hangi mekanizma ile rol oynadığı net olarak bilinmese de NK (natural killer) hücrelerinde, KIR (killer immunoglobulin like receptors) reseptörlerle etkileşimlerinin NK hücre aracılı hücre sel sitotoksisiteyi ve nötrofil

aktivasyonunu tetiklediği, HLA molekülleri aracılığıyla CD8+ T hücrelerine antijen sunumunun da immün sistemi uyardığı düşünülmektedir(19–21). Ayrıca HLA-B51 molekülünün, nötrofillerin aktivasyonunda artışla nötrofiller tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de kontrol ettiği düşünülmektedir (22). Son yıllarda HLA-B51 ile endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) polimorfizminin epistatik etkileşiminin hastalığın patofizyolojisindeki rolünü açıklamaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. ERAP1, endoplazmik retikulumdaki aminoterminal peptitlerden hücre yüzeyinde MHC-I tarafından sunulacak peptitleri kesen ve hazırlayan bir enzimdir. ERAP1 ve MHC-I polimorfizmleri, özellikle mikrotravma alanlarında T hücrelerine antijen sunumunu değiştirerek Behçet hastalığının oluşmasına ve klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olabilir (23). Bazı çalışmalarda MICA geninin epitel hücrelerinde ısı şok proteini ile indüklenen ekspresyonu ve immün yanıtındaki rolü nedeniyle Behçet hastalığında genetik yatkınlığa neden olabileceği öne sürülmüştür (24,25). Hastalığın HLA-B5'in yanı sıra IL-10, IL-23R/IL-12RB2 ve TNF- α genlerindeki polimorfizmlerle ilişkisi de bildirilmiştir (21). Ayrıca IL-1 α ve β , IL-8, IL-12, CTLA-4, VEGF, ICAM-1, eNOS ve nükleer faktör kapp B1 gen polimorfizmlerinin hastalıkla ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (26).

4.3.2. İmmünolojik Değişiklikler

Behçet hastalığının gelişiminde hem doğal hem de kazanılmış bağışıklıktaki bozukluklar rol oynamaktadır. Günümüzde bu hastalığa yönelik immünolojik çalışmalar özellikle hücresel bağışıklık üzerine yoğunlaşmıştır. Araştırmalar Th (T yardımcı) 1 ve Th17 immün yanıtının temel önemini göstermiştir.

Hastalığın aktif döneminde Th1 kaynaklı interlökin (IL)-2, IL-12, IL-18 ve interferon gama seviyeleri ve Th17 kaynaklı IL-17, IL-21, IL-22 ve IL-23 sitokin üretiminin arttığı bildirilmiştir (27).

IL-17, çeşitli hücrelerden salgılanan proinflamatuvar bir sitokindir ve nötrofil kemotaksisine neden olan TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve CXCL1'in üretimini sağlar. Özellikle organ tutulumu olan hastalarda hastalığın aktif döneminde IL-17'nin yüksek düzeylerde tespit edildiği gösterilmiştir (28).

Hastalıkta saptanan diğer bir bulgu ise CD4+/CD8+ T hücre oranında düşüklüktür. HLA-B51 pozitif aktif Behçet hastalarında in vivo olarak CD4+ T hücrelerinden ziyade CD8+ $\gamma\delta$ T hücrelerinin aktive edildiği ve dolayısıyla bu sitotoksik T hücrelerinin klinik görünümde kritik bir rol oynadığı bildirilmiştir (29).

Özellikle mukokutanöz lezyonlardan alınan deri biyopsilerinde artan nötrofil aktivasyonu ve infiltrasyonu gösterilmiştir (36). Bu nötrofiller, NET (nötrofil hücre dışı tuzak) oluşumu yoluyla doku hasarına yol açmaktadırlar. NET'ler, sitokinler ve nötrofillerden salınan antimikrobiyal peptidler tarafından oluşturulan, yoğunlaşmış kromatin liflerinden oluşan ağlardır.

Behçet hastalığı otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların özelliklerini taşımaktadır. Belirgin bir tetikleyici olmaksızın tekrarlayan nötrofil aracılı inflamatuvar ataklar, proinflamatuvar sitokinlerin artan seviyeleri ve MEFV10 mutasyonları ile nadir görülen bir ilişki, otoinflamatuvar hastalıklara benzer özelliklerdir(7).

4.3.3. Mikrobiyal Etkenler ve Isı Şoku Proteinleri

Behçet hastalığında görülen inflamatuvar yanıtın başlamasında mikroorganizmaların tetikleyici faktör oldukları, özellikle HSV-1 (herpes simpleks virüsü-1) ve streptokok suşları gibi mikrobiyal faktörlerin hastalığı tetikleyebileceği kabul edilmektedir (30).

Hastaların mononükleer hücrelerinde HSV-1 genomunun saptanması ve hastaların tükürüğünde, genital ve bağırsak ülserlerinde HSV-DNA'nın saptanması, HSV-1'in etiolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir (26)(31,32).

Streptokok türlerinden özellikle Streptococcus sanguinis suşu sorumlu tutulmuş olup, birçok çalışmaya konu olmuştur. Hastalarda S. sanguis'e karşı deri reaktivitesi ve serum antikor seviyeleri artmış bulunmuştur (33).

Çoğunlukla ilk semptom olarak oral aftların ortaya çıkması, diş tedavileri sonrasında oral aftlarda artış gözlenmesi, benzatin penisilin tedavisi ile mukokutanöz bulgular ve artrit gibi semptomların azalması ağız florasında yer alan Streptokok türlerinin hastalığın gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmektedir (3,34). Ayrıca yüksek seyreden anti-streptolisin O titresi ile eritema nodozum sıklığı arasında bir korelasyon olduğu da rapor edilmiştir (35).

Isı şoku proteinleri (HSP'ler), tüm canlı hücrelerde bulunan ve hücrel stres koşullarında sentezi artan moleküllerdir. Bu molekül, proteinlerin denatürasyonunu önleyerek hücreleri erken ölümden koruyan bir protein ailesidir. Bakterilerden elde edilen HSP65'in insan hücrelerinde yer alan HSP 60 ile yapısal benzerlik gösterebileceği saptanmıştır (36).

Yapılan araştırmalar Behçet hastalarının eritema nodozum ve mukokutanöz ülserlerinde HSP 60'ın epidermal ekspresyonunun anlamlı derecede arttığı göstermiştir(37). Bakteriyel HSP'ye karşı çapraz reaksiyon gösteren otreaktif T hücrelerinin, proinflamatuvar T yardımcı hücre (Th)

tip 1 sitokin yanıtı ile endojen HSP'ye karşı otoimmüniteyi indükleyebileceği öne sürülmektedir (38).

4.3.4. Endotel Hücre Disfonksiyonu ve Tromboz

Endotel disfonksiyonu ve pıhtılaşma sistemi bozuklukları, lökosit migrasyonunu ve damar geçirgenliğini artırarak dokuda inflamasyon ve tromboza eğilime neden olur (39,40). Tromboza yatkınlığın nedenini belirlemek için yapılan araştırmalarda damar endotel hücrelerine karşı oluşan antikörlerin %18-50 oranında pozitif olduğu ancak bunların damar tutulumu ile ilgisi olmadığı tespit edilmiştir (41-43). Aynı zamanda hastaların serumunda endotel aktivasyonuna neden olan E-selektin, endotel kaynaklı von Willebrand faktörü ve trombomodulin serum düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (43-45). PG-I2 (prostoglandin I-2) ve NO (nitrik oksit) oluşumunun azalması da endotel disfonksiyonunu destekleyen bulgulardandır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin damar tutulumu olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunması, tromboza yatkınlığa neden olabilen diğer faktörlerdendir (46,47).

Homosisteinemi, Protein C, protein S, antitrombin III eksiklikleri, faktör V ve protrombin II mutasyonları gibi durumların Behçet hastalığında tromboz eğilimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (48-50). Trombofilik faktörlerin etkilerine yönelik yapılan diğer bazı araştırmalarda ise protrombin ve MTHFR gen polimorfizmleri, Faktör V Leiden mutasyonu, hiperhomosisteinemi gibi durumlarda tromboz öyküsü olan ve olmayan Behçet hastaları arasında fark gösterilememiştir (51).

Fibrinolitik sistem aktivitesinde azalmayı gösteren doku plazminojen aktivatörü (tPA) düzeylerinin azaldığı, tPA inhibitör düzeylerinin ise arttığı belirtilmektedir(52,53), ancak bu parametreler ile Behçet hastalığına bağlı tromboz arasında güçlü bir ilişki bulunamamıştır (54,55).

Sonuç olarak, Behçet hastalığında tromboza yatkınlığın temel nedeni immün yanıtla bağlı olarak damar yüzey yapısının bozulması (endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu) olsa da tromboz gelişimine pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemlerdeki bazı anormalliklerin de katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

4.4. Klinik Bulgular

4.4.1. Deri ve Mukoza Bulguları

Behçet hastalığının en sık görülen bulgusu olan mukokutanöz lezyonlar hastaların büyük çoğunluğunda sistemik tutulumdan önce görülmektedirler ve bu nedenle hastalığın erken tanı ve tedavisinde büyük önem taşımaktadırlar (21). Hastaların yaklaşık %60 'ında sadece mukoza ve deri bulguları mevcuttur (56).

En sık görülen deri ve mukoza bulguları; oral aftöz ülserler, genital ülserler, papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve yüzeysel tromboflebittir.

4.4.1.1. Oral Aftöz Ülserler

Tekrarlayan oral aftöz ülserler hastaların yaklaşık %70'inde ilk semptom bulgusu olarak görülürler (1). En sık görülen bulgu olmasına rağmen bu semptomu göstermeden hastalığın diğer bulgularını gösteren olgular da rapor edilmiştir (57).

Araştırmalar hastalığın tanısının oral ülserler ortaya çıktıktan ortalama 4-8 yıl sonra sonra konulduğunu göstermiştir (58-60).

Oral aftöz ülserler yuvarlak veya oval, eritematöz bir halo ile çevrili, üzeri sarı-beyaz bir psödomembranla kaplı olan yüzeysel ülserasyonlardır. Genellikle dudaklar, bukkal mukoza ve dil gibi oral mukozanın keratinizasyon göstermeyen bölgelerine yerleşmekle birlikte nadir de olsa keratinize mukoza bölgelerinden olan dil sırtı, sert damak ve diş eti bölgelerinde görülebilirler, tonsil üzerine ve farenkse yerleşebilirler (61).

Aftlar morfolojik olarak minör, majör ve herpetiform ülserler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar. Klinikte minör ülserler en sık karşılaşılan form olup boyutları 1 cm'den küçüktür ve 1-2 hafta içerisinde iz bırakmadan kaybolurlar. Majör ülserler ise daha az görülürler, morfolojisi minör aftlara benzemekle birlikte daha büyük, çapları yaklaşık 1-3cm boyutlarında, minör ülserlere göre daha ağrılı olan ülserlerdir. Major aftların iyileşmesi 10-40 gün kadar sürebilir ve skatris bırakabilirler.

En nadir görülen oral aft formu ise herpetiform aftlardır. Herpetiform aftlar sayıları genellikle 10-100 arasında değişebilen, 1-3 mm boyutlarında olan aftlardır. Birbiriyle birleşerek daha geniş ülserasyonlar oluşturabilirler (61,62). Skatris bırakmadan iyileşirler.

Oral aftların ayırıcı tanısında birçok hastalıkta, örneğin rekürren aftöz stomatit, B12, demir ve folik asit eksikliği, inflamatuvar barsak hastalıkları, Reiter sendromu, sistemik lupus eritematozus, siklik nötropenide de tekrarlayan oral aftların görülebildiği unutulmamalıdır. Tekrarlayan oral herpes simpleks enfeksiyonları ile herpetiform aftlar klinik benzerlikler sergileyebilir.

Herpetiform aftlar çocuklarda görülen primer herpetik gingivostomatit, herpangina ve el-ayak hastalığı gibi viral ekzantemlerde açılan veziküller nedeniyle ortaya çıkan yüzeysel ülserasyonlara benzerlik gösterebilmektedir.

Oral ülserlerin histopatolojik incelemesinde nötrofil, lenfosit, plazma hücreleri ve histiyositlerden oluşan inflamasyon izlenmektedir. Alınan biyopsi örneklerinde perivasküler infiltrasyonun çok yoğun olduğu bölgelerde fokal lenfositik vaskülit veya lökositoklastik vaskülit tespit edilmiştir (63).

4.4.1.2. Genital Ülserler

Genital ülserler Behçet hastalığını tanımlayan spesifik bulgulardan biridir ve hastaların %57-93'ünde görülmektedir (62). Oral ülserlerden sonra en sık ikinci mukokutanöz bulgudur. Kadınlarda en sık labium majus ve labium minusa yerleşirler. Erkeklerde ise sıklıkla skrotumda yerleşirler. Daha nadir görüldüğü bölgeler ise penis, pubis, inguinal ve perianal bölgedir. Klinik görünümü oral aftöz ülserlere benzer ancak daha geniş ve derindir, daha yavaş iyileşir ve daha az tekrarlarlar. Genital ülserler sıklıkla skatris bırakarak iyileşir (64,65).

Genital ülserlerin kadınlarda daha şiddetli olup nadir durumlarda rektum, mesane veya üretrada fistüllere neden olabildiği bildirilmiştir (61).

Lezyonların histopatolojik incelemesinde oral aftöz ülserlere benzer bulgular görülmektedir. Ayırıcı tanıda genital herpes simpleks enfeksiyonu, fiks ilaç erüpsiyonu, otoimmün büllöz dermatozlar, eroziv liken planus, sifilis ve diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar dikkate alınmalıdır.

4.4.1.3. Papülopüstüler Lezyonlar

Papülopüstüler lezyonlar Behçet hastalığının en sık görülen deri lezyonlarıdır ve hastaların %30-96'sında görülürler (62). Yapılan araştırmalarla artriti olan hastalarda papülopüstüler lezyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (66,67).

Eritemli papüller şeklinde başlar ve 24-48 saat içinde püstüllere dönüşürler. Genellikle alt ekstremiteler ile gluteal bölgede yerleşir, ancak üst ekstremiteler, gövde, yüz, boyun gibi diğer bölgelerde de yerleşebilirler (68).

Klinik olarak folikülit ve akne vulgaristen ayırımı zor olsa da histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit veya perivasküler nötrofilik infiltrasyonun saptanması tanıda destekleyicidir. Ancak bazı araştırmalar histopatolojik olarak süpüratif folikülit veya perifoliküler infiltrasyonla karakterize bulguların da tespit edilmesi nedeniyle papülopüstüler lezyonların akne ve folikülitten hem klinik hem de dermatopatolojik olarak ayırımının zor olduğuna dikkat çekmişlerdir (69). Sonuç olarak, ekstremiteler gibi seboreik olmayan bölgelerde görülen papülopüstüler lezyonların hastalığa daha spesifik olarak kabul edilmesi önerilmektedir (61).

Son yıllarda, önceleri steril kabul edilen püstüler lezyonların içeriğinde *Staphylococcus aureus* ve *Prevotella* türleri gösterilmiştir (70).

4.4.1.4. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar

Eritema nodosum benzeri lezyonlar hastalığın ikinci en sık görülen deri bulgusu olup %15-78 oranında görülmektedir (62). Kadınlarda daha sık karşılaşılan bu lezyonlar en sık alt ekstremitelerde pretibial alanlarda yerleşmektedirler, ancak üst ekstremitelerde, yüzde, boyunda ve gluteada da görülebilirler. Eritemli, ağrılı nodüller lezyonlar şeklinde görülür ve ülser olmazlar. Tekrarlama eğiliminde olan bu lezyonlar ortalama 1-6 hafta içinde pigmentasyon bırakarak iyileşir (68). Klinik olarak Behçet hastalığının eritema nodosum benzeri lezyonları diğer nedenlere bağlı klasik eritema nodosum lezyonlarına benzese de histopatolojik olarak vaskülit veya vasküler reaksiyon bu lezyonların ayırt edici bulgusudur (71).

4.4.1.5. Diğer Deri Bulguları

Ekstragenital ülserler klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına benzemektedir ve genellikle skatrisle iyileşmektedirler. Sıklıkla inguinal bölge, aksilla, göğüs altları ve ayak parmak arasına yerleşim gösterir. Hastaların %3'ünde görülmesine rağmen ekstragenital ülser hastalık için oldukça spesifik bir bulgudur (72,73).

Sweet sendromu benzeri lezyonlar ateş ve lökositozla birlikte sıklıkla yüz, boyun ve ekstremitelerde 1-4 cm çapında eritematöz plak, nodül bazen de püstül şeklinde görülürler (74). Behçet hastalarında görülen Sweet sendrom benzeri lezyonların histopatolojik örneklerinde, hastalığın diğer deri bulgularında olduğu gibi yoğun nötrofil infiltrasyonu ve vaskulit bulguları gösterilmiştir (75–77).

Behçet hastalığında görülebilecek diğer deri bulguları arasında pyoderma gangrenosum benzeri lezyonlar, pernio benzeri kutanöz lezyonlar, eritema multiforme benzeri lezyonlar, subungal infarktlar, palpabl purpuralar ve hemorajik büller sıralanabilir (78).

4.4.2. Eklem Tutulumu

Eklem tutulumu Behçet hastalarının yaklaşık %40-70 'inde bulunmaktadır. En sık etkilenen eklemler diz ve ayak bileği eklemleri olup daha az sıklıkla el bileği ve dirsek eklemleri de etkilenebilir (79). Eklem tutulumunun tipik özelliği deformiteye neden olmaması ve birkaç hafta içinde kendi kendini sınırlamasıdır (80). Ancak az sayıda olsa da sakroiliak, kalkaneal, el ve ayaklarda metatarsofalangeal ve interfalangeal eklemlerde eroziv artrit vakaları bildirilmiştir (80). Eklem tutulumu en sık asimetrik oligoartiküler tutulum şeklindedir, bunu sırasıyla monoartrit ve poliartit izlemektedir (81). Literatürde %7 oranında sakroileit tutulum şekli bildirilmiştir (82). Sinoviyal sıvı incelemesi inflamatuvar artrit lehine olsa da deformatif artrit olmadığı için sinovyal sitokin düzeyleri romatoid artrite göre daha düşük bulunmuştur (83).

4.4.3. Göz Tutulumu

Behçet hastalarında göz tutulumu hastaların %25 -75'inde görülmekte olup, erkeklerde görülme sıklığı ve şiddeti daha fazladır (84). Hastaların yaklaşık %5-10'unda oküler tutulum hastalığın başlangıç bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir (12). Göz tutulumunun genellikle hastalığın başlangıcından sonraki 5 yıl içinde ortaya çıktığı bilinmektedir (85).

Retrospektif bir çalışmada 880 Türk Behçet hastasında en sık görülen bulgunun panüveit olduğu, bunların %78'inin bilateral olduğu, erkek oranının %68 olduğu, hastalığın ortalama başlangıç yaşının erkeklerde 28,5, kadınlarda ise 30 yaş olduğu görülmüştür (84). Hipopiyon ön kamaranın alt kısmına humör aközdeki hücrelerin birikmesi sonucu oluşan ön üveit şeklindedir. Hastaların şikayetleri genellikle göz kızarıklığı, ağrı ve fotofobi şeklinde başlamaktadır, ağrı şikayeti arka üveite göre daha sık görülmektedir. Başlangıçtaki bulgular ön

uveada ortaya çıkarken, tekrarlayan ataklar sonrasında hastaların çoğunda ön ve arka posterior sineşi, iris atrofi gibi bulgular görülebilmektedir.

Tekrarlayan retinal vazooklüziv patolojiler Behçet hastalığına bağlı üveitlerin tipik özelliğidir. Destruktif ataklar duysal retinada kalıcı hasara neden olmakla geri dönüşümsüz görme kaybına sebep olabilmektedir. Vitroz humorde lökositlerin görülmesi ve korioretinal bölgede aktif inflamasyonun ortaya çıkması ile arka üveit tanısı konulmaktadır. Hastalarda öncelikli şikâyet bulanık görme olup, vitreus içerisine yayılan lökositler, yoğunlaşmış fibriller, bantlar ve opasiteler hasta tarafından uçuşan cisimler olarak tanımlanır (86).

Retinal vaskülit arka segment tutulumunda karakteristik bir bulgu olup ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Behçet hastalığında okuler tutulum olarak episklerit, sklerit, konjonktival ülserler, keratit, izole optik nörit, orbital inflamatuvar hastalık ve okülomotor palsi gibi daha nadir klinik prezantasyonlar bildirilmiştir (87).

4.4.4. Vasküler Tutulum

Behçet hastalığında damar tutulumu erkeklerde daha sık görülmekte olup mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir (61,85).

Hastalığın seyrinde damar tutulumu etnik farklılıklar göstermektedir. Vasküler tutulum Cezayir’de %62, Japonya’da %8 oranında bildirilmiştir (88). Türkiye’den yapılan araştırmalar %10-40 arasında oranlar göstermektedir (58,60,85,89,90).

Vasküler tutulum sıklıkla venöz tutulum şeklinde kendini gösterir. Arterial tutulum daha nadirdir. En sık yüzeysel tromboz ve alt ekstremitelerde derin ven trombozu izlenir. Arterial tutulum ise anevrizma ve daha nadir olarak oklüzyon olarak kendini gösterir. Alt ekstremitte venöz trombozu ve serebral sinüs ven trombozu hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkma eğilimindeyken, periferik arter tutulumu daha ileri yaşlarda görülmektedir (91).Yapılan retrospektif bir araştırmada damar tutulumu olan hastaların %53,3’ü yüzeysel tromboflebit, %29,8’i derin ven trombozu, %3,6’ı arterial tutulum ile prezente olmuştur (90). Bazı damar tutulum çeşitleri bir arada görülmeye eğilimindedir. İntrakardiyak trombüs ve pulmoner arter tutulumu, sinüs ven trombozu ile derin ven trombozu ve pulmoner arter tutulumu, inferior vena kava trombozu ile Budd-Chiari sendromu arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (91–93).

Arterial tutulumda histopatolojik incelemelerde arteriyel damar duvarlarının tüm katmanlarında fibröz kalınlaşma ve fokal anevrizmal dilatasyon görülmüştür. Anevrizma katları arasında ise trombüs, elastik liflerde parçalanma, vazo vazorumların çevresinde nötrofilik ve lenfositik infiltrasyon saptanmıştır.

Venöz tutulumda inflame damar duvarına sıkı bir şekilde yapışan organize, trombüsler tespit edilmiştir. Damar duvarına sıkı bir şekilde yapıştığından dolayı emboli riski oldukça düşüktür.

Yapılan retrospektif araştırmalarda immünosupresif tedavilerin nüks oranını azalttığı ve sağkalımı uzattığı, antikoagulan tedavinin ise nüksü bir miktar azaltsa da anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir (94,95).

4.4.4.1 Yüzeysel Tromboflebit

Tromboflebit dermatolojik muayenede tespit edilen bir bulgu olmasına rağmen aslında bir tür damar tutulumudur. Yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozu (DVT) en sık görülen damar tutulum tipleridir (58,96). Tromboflebit alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca uzanan ağrılı, ısı artışı olan, eritemli bir endurasyon şeklinde görülmektedir (61). Tekrarlayan tromboflebitler sonucu venöz yetmezliğe bağlı bacaklarda ödem, staz dermatiti ve bacak ülserleri görülebilmektedir (97). Bazen morfolojik görünüm eritema nodozum ile benzeyebilir, ancak histopatolojik inceleme ve ultrasonografi ile ayırt edilebilmektedir.

Ultrasonografide hipoekoik nodüller görülmesi ve damar lümeninde trombüs tespit edilmesi tromboflebit tablosu lehine değerlendirilmektedir. Eritema nodozum ise hiperekoik ve sınırları düzgün olarak tespit edilmektedir (98). Yüzeysel tromboflebit kliniği ile izlenen hastaların büyük damar tutulumları yönünden yakın takibi önerilmektedir (61).

4.4.4.2 Alt ekstremitelerde derin ven trombozu

Alt ekstremitelerde derin ven trombozunun vasküler Behçet hastalarının %70'inde saptandığı, hastaların %82 'sinde ise ilk damar tutulumu olarak görüldüğü bildirilmiştir (91,94,99). Femoral ve popliteal venler en sık DVT gelişen derin venlerdir. Behçet hastalığına bağlı DVT gelişen hastalarda daha sık nüks, daha az rekanalizasyon ve daha fazla kollateral oluşumu saptanmıştır (100). Genellikle, DVT gelişen hastaların başvuru şikayeti ilgili ekstremitelerde ağrı, şişlik ve kızarıklıktır. Fizik muayenede eritem, ısı artışı ve ödem saptanmaktadır. DVT sonrası kronik dönemde ise venöz yetmezlik ve ödem bulgularının eşlik ettiği post-trombotik sendrom gelişebilmektedir.

4.4.4.3 Vena cava inferior ve superior trombozu

Alt ekstremitelerde derin ven trombozunun uzantısı nedeniyle vena cava inferiorun (VCI) infrahepatik kısmı en sık tromboz gelişen kısımdır. Akut dönemde hastalar bel veya karın ağrısı ile başvurabilirler. Abdominal bölgede kollaterallerin görülmesi tanıda yardımcı bir bulgudur. VCI sendromlu bir hastada hepatik ven trombozu geliştiğinde ortaya çıkan, karın ağrısı, hepatomegali ve asitle karakterize duruma Budd-Chiari sendromu adı verilmektedir. Budd-Chiari sendromunda genel olarak hepatik venlerden atriyo-kaval bileşkeye kadar herhangi bir seviyede hepatik venöz obstrüksiyon görülebilir. Behçet hastalığının nadir görülen komplikasyonlarından biridir.

Vena cava superior (VCS) trombozu, VCI trombozundan daha az sıklıktadır. Akut dönemde yüz, boyun, üst ekstremitelerde ödem, dispne ve juguler venlerde belirginlik ortaya çıkar. Kronik dönemde ise ödemin azalmasıyla birlikte eforla dispne devam edebilir, öne eğilme veya uzanmayla baş ve boyun dolgunluğu şiddetlenir.

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) veya bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) vena cava trombozunu saptamak için tercih edilen görüntüleme yöntemleridir (101).

4.4.4.4 Pulmoner arter tutulumu

Arteriyel sistem tutulumu anevrizma oluşumu veya oklüzyon şeklinde gelişmekte olup önemli mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Pulmoner arter tutulumu arteriyel tutulumun en sık görülen şeklidir. Pulmoner arterde anevrizma, tromboz veya her ikisi birden görülebilir.

Hemoptizi ile başvuran Behçet hastalarında ilk akla gelen pulmoner anevrizma olmalıdır. Genellikle bilateraldir ve sıklıkla tromboflebit ile birlikte görülür. Ateş, dispne, terleme, hemoptizi, öksürük ve göğüs ağrısı ile kendini gösterir (92). İmmünsüpresif tedavi ile anevrizma ve trombüslerin %70'i gerileyebilir veya kaybolabilir, %20'sinde ise tekrarlama görülebilir. Pulmoner arter hastalığı olan 47 hastada yapılan çalışmada, pulmoner arter anevrizması olan 26 hasta, pulmoner arter trombozu olan 13 hasta ve her iki hastalığı da taşıyan 8 hasta bildirilmiştir (92).

4.4.4.5 Kardiyak tutulum

Behçet hastalığına bağlı kardiyak tutulum nadir görülmekle birlikte önemli bir mortalite nedenidir. Perikardit, miyokardit, koroner arter anevrizması, intrakardiyak trombus, kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği ve kapak hastalıkları gibi farklı patolojiler görülebilmektedir (102).

4.4.4.6 Pulmoner arter dışı arter tutulumu

En sık etkilenenler infrarenal abdominal aort, iliak, femoral, popliteal ve karotis arterleridir. Arteriyal tutulum sıklıkla anevrizma şeklinde ortaya çıkar ve pulmoner arter dışı anevrizmalar daha geç ortaya çıkma eğilimindedir. Abdominal aort anevrizması, bel ağrısı, karın ağrısı gibi nonspesifik semptomlara neden olduğundan geç tanı konulabilmektedir. Arterde kanülasyon bölgesinde anevrizma gelişme riskinden dolayı görüntüleme için klasik anjiyografi önerilmez.

4.4.5. Nörolojik Tutulum

Nöro-Behçet olarak adlandırılan nörolojik sistem tutulumu, erkeklerde kadınlara göre daha sık olup hastaların %10'undan azında görülmektedir (103,104). Türkiye'den yapılan çalışmalarda prevalansın %1,3-13 arasında olduğu bildirilmiştir (58,61,105). Hastalığının başlangıcından nörolojik tutulumun ortaya çıkmasına kadar geçen süre ortalama 4-10 yıl olarak bildirilmiştir (103,106,107).

Merkezi sinir sistem tutulumlu nörolojik hastalık parankimal (%80) veya non-parankimal (%29) olarak sınıflandırılmaktadır (103). Parankimal tip daha sık görülür, beyin sapı, hemisferik, spinal ve meningoensefalitik bulgularla ortaya çıkar. Nonparankimal tipte ise serebral venöz sinüs trombozu (SVST) ve arteriyel tutulum yer alır. Nadiren nöropati, miyopati ve nöromüsküler bağlantı bozuklukları şeklinde periferik sinir sistemi tutulumu görülebilmektedir (108).

4.4.5.1 Parankimal Tutulum

Parankimal tutulumda en sık beyin sapı etkilenir, hemiparezi, disfaji, görme alanı defektleri, bilişsel bozukluk görülebilir. Baş ağrısı en sık görülen semptomdur; ancak Behçet hastalarında da sık görülen migren ve gerilim tipi baş ağrılarında ayırt edilmesi gerekmektedir. Beyin sapı bulguları arasında bilateral veya unilateral sensörimotor semptomlar, kranial sinir paralizileri ve serebellar ataksi bulunur. Hastaların yaklaşık %10'unda hemisferik tutulum görülebilmekte, bu nedenle multipl skleroz benzeri klinik tablo ortaya çıkabilmektedir.

Spinal tutulum, beyin/beyin sapı tutulumlarına göre daha az görülür ancak daha kötü prognoza sahiptir. En sık servikal ve torasik segmentler etkilenmekle birlikte paraparezi, duyu kaybı, cinsel ve üriner disfonksiyon gibi transvers myelit bulguları ortaya çıkmaktadır (109). Nörolojik tutulumunun saptanmasında tercih edilen radyolojik yöntem manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. MR'de mezensefalon-diensefalon bileşkesinde yukarıya ve pontobulber bölgeye doğru uzanan hiperintens lezyonların izlenmesi en sık izlenen radyolojik bulgudur.

Semptomların subakut veya ilerleyici başlangıçlı olması, parankimal lezyonlarda hemorajik bileşenlerin gösterilmesi, lezyonların özellikle sınırlı venöz anastomozların olduğu bölgelerde yerleşmesi ve lezyona yakın bölgelerde belirgin venöz yapıların bulunması gibi bulgular, venöz patogenezin de parankimal tutulumda rol oynadığını düşündürmektedir (110).

4.4.5.2 Nonparankimal Tutulum

Nörolojik tutulumu olan olguların yaklaşık %20'sinde dural sinüs trombozu ve buna bağlı intrakranial hipertansiyon şeklinde nonparankimal tutulum görülür (103). En sık tutulan bölgeler superior sagittal sinüs, transvers sinüsler, derin serebral venler ve kavernoöz sinüslerdir (108). Bu tutulum formu sınırlı semptomlar göstererek nörolojik açıdan daha iyi prognozludur. Klinik özellikler trombozun yeri, oranı ve yaygınlığına göre değişmektedir. Genellikle sırtüstü pozisyonda artan, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği, subakut başlangıçlı şiddetli baş ağrısı görülmektedir. Klinik şüphe varsa nörolojik muayene sonrasında kranial MR yapılmalıdır. Tıkanık dural sinüste akım kaybı fenomeni dışında MR normaldir (111). Beyin omurilik sıvı basıncını ölçmek için lomber ponksiyon yapılması da önerilmektedir (110). Nadiren servikosefalik arterlerde stenoz, anevrizma oluşumu veya diseksiyon şeklinde arteriyel tutulum görülebilir. Bu anormalliklerin altında yatan patolojinin vas vazorum vaskülit olduğu ileri sürülmektedir (112).

Akut ataklarda tedaviye yüksek doz kortikosteroidlerle başlanmalı ve immünosüpresif tedavi ile devam edilmelidir. Behçet hastalığının göz tutulumunda kullanılan siklosporinin nörolojik tutulum riskini artırabileceği gösterilmiştir (113).

4.4.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Entero-Behçet olarak da bilinen gastrointestinal sistem tutulumu kötü prognozlu bir bulgu olup sıklığı ülkeler arasında önemli ölçüde değişmektedir. Uzak Doğu'da %30-50'lere kadar varırken, Türkiye'de farklı çalışmalarda ortalama %1-3 civarında bulunmuştur (60,114). Yapılan bir meta-analizde cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (115).

Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümü etkilenebilir; ancak terminal ileum, çekum ve çıkan kolon en sık etkilenen bölgelerdir. Özofagus, mide ve duodenum nadir tutulan GİS bölgeleridir.

Klinik bulgular oldukça değişkendir, hastalar karın ağrısı, kilo kaybı, kanama, kusma ve ishal gibi bulgularla başvurabilirler. İntestinal damarların vaskülitli bağırsak mukozasında lokal veya difüz, yüzeysel veya derin olabilen ülserasyonlara neden olmaktadır (116). Yüzeysel ülserler genellikle kendiliğinden iyileşirken, derin ülserler bağırsak duvarına penetre olarak perforasyon ve mortaliteye yol açabilmektedirler (117).

Entero-Behçet hastalığının bulguları Crohn hastalığı ile önemli oranda benzerlik göstermektedir. Endoskopi ile ülser morfolojisi ve dağılımının belirlenmesi Crohn ve Entero-Behçet hastalığını ayırmada yardımcı olabilmektedir. Histopatolojik incelemelerde daha derin yerleşimli, ileoçekal bölgede 5 veya daha az ülser varlığı, kaldırım taşı görünümü olmayışı, daha az granülom oluşumu Behçet hastalığını destekleyen bulgulardandır.

Karaciğer tutulumu en sık Budd-Chiari sendromu şeklinde görülür (118,119).

4.5. Tanı

Behçet hastalığında kesin tanı koydurucu laboratuvar veya histopatolojik bulgular olmadığından tanı klinik bulgulara göre konulur. Birçok çalışmada farklı sitokin düzeyleri, adezyon molekülleri araştırılmış olup, ilişkiler gösterilmiş olsa da bunlar klinik pratikte kullanışlı değildirler.

Mukokutanöz lezyonlar hastalığının en sık görülen bulguları olup hastaların çoğunda sistem tutulumundan önce ortaya çıkarlar ve bu nedenle hastalığının erken tanısı ve tedavisi açısından büyük önem taşırlar (120).

Genellikle klinik bulguları çok olan hastalarda tanısız açıdan sorun yaşanmazken, bulguları az olan hastalarda tanıya ulaşmada zorluk yaşanabilmektedir. Paterji testi hastalığının tanısında yardımcı test olarak kullanılan ve deri hiperreaktivitesini gösteren bir testtir. Deriye intradermal pikür yapıldıktan 24-48 saat sonra injeksiyon yerinde eritemli haloya sahip papül veya püstül gelişmesi pozitif kabul edilir. En sık kullanılan yöntem, ön kolun avasküler bölgesine 45 derecelik açıyla 20-22 gauge iğne ile en az üç adet intradermal pikür uygulanmasıdır (121).

Paterji reaksiyonunun sadece deri ile sınırlı olmadığı, göz cerrahisi sonrası gelişen üveit ataklarının, artrosentez sonrası gelişen sinovitin, intraarteriyel cerrahi veya travma sonrası anevrizma gelişiminin de paterji fenomenine bağlı olduğu düşünülmektedir (121).

Paterji pozitifliği Behçet hastalığının tanısında önemli bir kriter olmakla birlikte patognomonik değildir, eritema elevatum duitinum, Sweet sendromu ve pyoderma gangrenozum gibi nötrofil kemotaksisinin arttığı bazı hastalıklarda da pozitif olabileceği bildirilmiştir (76). Sağlıklı kişilerde de %2-7 oranında paterji pozitifliği görülebilmektedir (122).

Paterji pozitifliği hastanın etnik kökenine göre değişebilmektedir. Türkiye, Japonya ve Doğu Akdeniz ülkelerinde %50-88 oranında pozitiflik saptanırken, İngiltere ve Amerika'da bu oran %5'lere düşmektedir(13,14). Testin duyarlılığı ve özgüllüğü; testte kullanılan iğnenin kalınlığı, iğne ucunun sivri veya künt olması, delme sayısı, uygulama yöntemi, uygulama alanı, uygulama alanının antiseptikle temizlenip temizlenmediği gibi birçok faktörden etkilenmektedir (123–127). Günümüzde pozitiflik oranlarındaki azalmanın bir nedeninin, daha az travmatik, tek kullanımlık iğnelerin kullanımı olduğu öne sürülebilir (128).

Behçet hastalığının tanısı klinik bulgulara dayandığından tanının daha objektif olabilmesi ve çalışmalarda hasta seçiminde standardizasyon sağlanması amacıyla çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterlerin içinde en yaygın olarak kullanılan kriterler 1990 yılında geliştirilen Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu [International Study Group (ISG)], 2003 yılında revize edilen ve son olarak 2014 yılında geliştirilen Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri [The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD)] 'dir.

ISG kriterlerine göre tekrarlayan oral aft olması zorunlu kabul edilerek diğer 4 kriterden 2'sinin varlığı Behçet hastalığı tanısını koydurmaktadır (Tablo 4.1) (129). ISG kriterlerinin duyarlılığı %85, özgüllüğü %96 olup çok sayıda çalışma ile doğrulanmıştır. ICBD kriteri, ISG kriterlerinin duyarlılığının düşük olması nedeniyle tanı koymada yetersiz kalabileceği endişesi üzerine 2014 yılında oluşturulmuştur. ICBD kriterleri %94,8 duyarlılık ve %90,5 özgüllük

göstermektedir (10). ISG kriterleri ile karşılaştırıldığında ICBD kriterlerinde duyarlılığın arttığı, özgüllüğün ise azaldığı görülmüştür.

ISG kriterleri göz bulguları hariç tamamen mukokutanöz bulgulardan oluşurken, ICBD (Tablo 4.2) önemli mortaliteye neden olabilen vasküler ve nörolojik tutulumları da içermektedir. Bu kritere göre oral aft, genital ülser ve göz bulgularına 2 puan, deri lezyonları, vasküler tutulum ve nörolojik bulgulara 1 puan verilir. Paterji testi isteğe bağlı olup, yapıp pozitif bulunması durumunda 1 puan olarak kabul edilir. ICBD kriterinde ≥ 4 puan alınması durumunda Behçet hastalığı tanısı konulmaktadır. Japon tanı kriterleri ise özellikle Uzak Doğu ülkelerinde kullanımı tercih edilen bir kriterdir. ISG ve ICBD kriterlerinden farklı olarak, Japon tanı kriterlerinde artrit, epididimit ve gastrointestinal tutulum minör tanı kriterleri arasında yer almaktadır (130).

Tablo 4. 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) Tanı Kriterleri

| |
|--|
| Tekrarlayan oral aftlar; 1 yıl içinde en az 3 kez tekrar eden, hekim veya hasta tarafından gözlenen minör, majör veya herpetiform ülser Ek olarak aşağıdakilerden en az 2 tanesi |
| Tekrarlayan genital ülserler: Hekim veya hasta tarafından gözlenen ülser veya skarı Göz bulguları: Ön/ arka üveit, biyomikroskop ile vitreusta hücre saptanması veya oftalmolog tarafından saptanan retinal vaskülit Deri Lezyonları: Hekim veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum veya kortikosteroid tedavisi almayan erişkin hastalarda hekimin tanımladığı psödofollikülit, papülopüstüller lezyonlar veya akneiform lezyonlar Paterji testi pozitifliği: 24-48 saat sonra hekim tarafından değerlendirilir |

Tablo 4.2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD)

| Semptom/ Bulgu | Puan |
|--------------------|----------------|
| Oral aft | 2 |
| Genital ülser | 2 |
| Oküler lezyonlar | 2 |
| Deri lezyonları | 1 |
| Vasküler bulgular | 1 |
| Nörolojik bulgular | 1 |
| Paterji testi | 1* (opsiyonel) |

*Paterji testinin yapıldığı durumlarda, pozitif sonuç için fazladan bir puan verilir

4.6. Tedavi

4.6.1 Mukokutanöz bulguların tedavisi

Behçet hastalığının tanımlanmasından bu yana uzun bir süre geçmesine rağmen, standart tedavi protokolleri henüz oluşturulamamıştır. Bunun temel nedeni, hastalığın etyopatogenezinin tam olarak aydınlatılamamış olmasıdır. Günümüzde Behçet hastalığının tedavisi büyük ölçüde semptomatik olup, temel hedef inflamasyonu baskılamak ve hastalığa bağlı bulguların sıklığını ve şiddetini azaltmaktır.

Behçet hastalığı, atak ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik bir hastalıktır. Hastalığın klinik seyri bireyler arasında belirgin farklılıklar gösterdiğinden, uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirmek güçtür. Bazı hastalarda yalnızca hafif mukokutanöz belirtiler görülürken, bazı olgularda ciddi organ tutulumu gelişebilir ve bu durum yüksek morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bu nedenle tedavi yaklaşımı, her hastanın klinik özellikleri, semptomların sıklığı ve şiddeti göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir.

Mukokutanöz Behçet hastalığında, deri ve mukoza lezyonlarının tedavisinde topikal ajanlar sıklıkla sistemik tedavilerle birlikte kullanılmaktadır.

4.6.1.1 Topikal steroidler

Oral ve genital ülserlerin tedavisinde, aft oluşum sıklığını azaltmadığı bilinmekle birlikte, ağrıyı azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak amacıyla topikal kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmaktadır (131). Bu tedavi, özellikle erken dönem ülserlerde etkilidir.

Hastalara, topikal steroidleri günde en az üç kez uygulamaları ve oral aftlar için yapılan uygulamalarda ilacı sürdükten sonra en az 30 dakika boyunca herhangi bir şey yiyip içmemeleri gerektiği konusunda bilgi verilmelidir.

4.6.1.2 Pimekrolimus

Köse ve ark. nın 76 hastada yaptığı plasebo kontrollü çalışmasında kolşisin ve kolşisin+pimekrolimus alan hastalar ağrı süresi ve şiddeti açısından 3,7,10,14 ve 28. Günlerde

değerlendirmeye alınmıştır. Sonuç olarak pimekrolimusun genital ülserler üzerinde ağrı şiddetini azaltıcı etkisi bulunduğunu ortaya koyulmuştur (132).

4.6.1.3 Antimikrobiyal ajanlar

Oral aft tedavisinde en yaygın kullanılan antimikrobiyal ajanlar klorheksidin ve tetrasiklidir. Klorheksidin içeren gargaraların, oral aftlara bağlı ağrı şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Tetrasiklin, antibakteriyel ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir ajandır. Etkinliğinin büyük ölçüde antiinflamatuvar mekanizmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

4.6.1.4 Sukralfat

Sukralfat, ülserli dokuya bağlanarak koruyucu bir bariyer oluşturur. Önceki çalışmalarda, rekürren aftöz stomatit ve kemoterapiye bağlı gelişen stomatitlerin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda, sukralfatın oral aft sıklığını, ağrı şiddetini ve iyileşme süresini anlamlı ölçüde azalttığı saptanmıştır (133).

4.6.1.5 Diğer tedaviler

Tedavide belirtilen bu ajanlara ek olarak, oral hijyene dikkat edilmesi ve asitli, baharatlı, tuzlu yiyeceklerden kaçınılması önerilmektedir (134). Eritema nodozum benzeri lezyonların tedavisinde ise istirahat ve uygun oral analjezik tedavisine ek olarak, topikal borik asit ve alüminyum asetat gibi pansumanların kullanılması faydalı bulunmuştur.

4.6.1.6 Sistemik steroid tedavisi

Mukokutanöz Behçet hastalığında sistemik steroid tedavisi, yalnızca topikal tedavilere yanıt vermeyen şiddetli oral ve genital ülserlerde ve yaygın, belirgin inflamasyonun eşlik ettiği eritema nodosum lezyonlarında inflamasyonu hızla baskılamak ve iyileşme süresini kısaltmak amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, uzun süreli sistemik steroid tedavisinden kaçınılmalıdır.

Tedavide prednizolon genellikle 40-60 mg/gün dozunda başlanarak 1-2 hafta süreyle uygulanır. Klinik yanıt doğrultusunda doz kademeli olarak azaltılarak genellikle 4 hafta içinde kesilmesi önerilmektedir (135).

4.6.1.7 Kolşisin

Kolşisin, uzun yıllardır antiinflamatuvar etkileri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Kolşisin, etkisini birden fazla mekanizma üzerinden göstermektedir. En iyi anlaşılan mekanizması, serbest tubulin dimerlerine bağlanarak mikrotübül polimerizasyonunu inhibe etmesidir. Bu mekanizma aracılığıyla nötrofil L-selektin ekspresyonu, endotel hücrelerdeki E-selektin dağılımı ve kemotaktik ajan olan lökotrien-b4 salınımı inhibe edilmekte; böylece nötrofillerin adezyon, dağılım ve hücre içine alımı bozulmaktadır. Ayrıca kolşisin, çeşitli sitokinlerin, pirojenlerin ve süperoksit radikallerinin salınımını da baskılamaktadır. Bu etkileri sonucunda antimitotik bir ajan olarak hücre göçünü, sitokin salınımını ve hücre içi sinyal iletimini engelleyerek inflamatuvar hücrelerin aktivitesini azaltmakta ve belirgin bir antiinflamatuvar etki göstermektedir (136,137).

Mukokutanöz ve artiküler tutulum gösteren Behçet hastalarında gerçekleştirilen randomize kontrollü çalışmalarda kolşisinin deri bulguları ve artrit üzerinde etkili olduğu bulunmuş, ancak immünosupresif tedavi ihtiyacını azaltmada etkili olduğunu gösteren net bir kanıt saptanamamıştır. Çelişkili sonuçlara rağmen, güvenliği ve düşük maliyeti nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır (138).

Nadir olarak bulantı, diyare, lökopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve oligoazospermi gibi yan etkiler görülebilse de uzun süreli kullanım açısından güvenilir bir ilaç olarak değerlendirilmektedir.

4.6.1.8 Kolşisin-benzatin penisilin kombinasyonu

Behçet hastalığının patogenezinde streptokokal antijenlerin rolünü vurgulayan çalışmalar doğrultusunda, benzatin penisilin tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Çalgüneri ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen iki ayrı çalışmada, kolşisin ile birlikte üç haftada bir uygulanan 1.200.000 ünite benzatin penisilin tedavisinin, mukokutanöz lezyonların ve artrit ataklarının sıklığını azaltmada, yalnızca kolşisin tedavisine kıyasla anlamlı derecede daha etkili

olduğu gösterilmiştir (3,139). Ayrıca, başka bir çalışmada da bu kombine tedavinin mukokutanöz bulgular üzerindeki etkinliği desteklenmiştir (140).

4.6.1.9 Dapson

Mukokutanöz bulguların tedavisinde kullanılan bir diğer tedavi seçeneği dapsondur. Dapson, bir anilin türevi olup hem antibakteriyel hem de antiinflamatuvar/immünomodulatör etkiler gösteren bir ajandır. Özellikle nötrofil ve eozinofil birikimi ile karakterize dermatolojik hastalıkların tedavisinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Dapson'un antiinflamatuvar etkisi, nötrofil kemotaksisinin inhibe edilmesi ve nötrofillerin inflamasyon bölgesine göçünün engellenmesi ile ortaya çıkar. Ayrıca, nötrofillerin derideki lokalize immünoglobulin A'ya (IgA) ve endotele yapışmasını da önler. Yapılan araştırmalar, dapsonun IL-8, PGD2 ve TNF- α gibi inflamasyon medyatörlerinin salınımını inhibe ettiğini göstermektedir (141). Dapson ayrıca, nötrofillerin azurofilik granüllerinde ve monositlerin lizozomlarında bulunan miyeloperoksidaz enzimini inhibe ederek, bu enzimin hipokloröz asit üretimini engeller ve oksidatif strese bağlı doku hasarını önler (20).

Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, günlük 100 mg dozunda uygulanan dapson tedavisinin oral aftlar, genital ülserler, deri lezyonları, artrit atakları ve epididimit üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi edici etkisi olduğu gösterilmiştir (142). Ayrıca, dapsonun kolşisin ile sinerjistik etki gösterebileceği ve bu nedenle kombine tedavinin daha etkin olabileceği öne sürülmektedir. Dapson tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesinde glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) düzeyinin belirlenmesi önerilmekte olup, tedavi süresince özellikle hemolitik anemi ve methemoglobinemi açısından hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir.

4.6.1.10 Apremilast

Apremilast, fosfodiesteraz-4'ün oral yolla alınabilen seçici bir küçük molekül inhibitörüdür ve bu enzim üzerinde inhibisyon sağlayarak hücre içi siklik AMP (cAMP) seviyelerini artırır. Bu mekanizma aracılığıyla TNF- α , IL-23 ve IFN gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltırken, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırır.

Apremilast, Behçet hastalığına bağlı refrakter oral ülser tedavisinde etkili bir ajan olarak önce Amerika'da sonra Japonya, Avrupa Birliği ve İsviçre'de onaylanmıştır. 2019 yılında yayımlanan ve 104 deney ve 103 kontrol grubu hastası üzerinde gerçekleştirilen plasebo kontrollü RELIEF çalışması, apremilastın oral ülser sayısını ve hastalık aktivitesini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (143). Aynı çalışmanın bir uzantısı olarak apremilastın oral aftlardaki uzun dönem etkinliğinin değerlendirdiği diğer bir çalışmada ise bu etkilerin 64 hafta boyunca devam ettiği gösterilmiştir (144). Ancak, bu çalışma yalnızca oral ülser üzerindeki etkileri incelemiş ve diğer mukokutanöz bulgular üzerinde kesin bir sonuç elde edilmemiştir. En yaygın bildirilen yan etkiler gastrointestinal semptomlar olup, az sayıda vakada depresyon ve intihar düşüncesi raporlanmıştır. Apremilastın sistemik tutulumlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.6.1.11 Azatioprin

Azatioprin, Behçet hastalığının tüm sistem tutulumlarında etkinliği gösterilmiş bir immunsupresif ilaç olup antiproliferatif ve immünmodülatör özellikleri aracılığıyla inflamatuvar süreçleri baskılamaktadır. Mukokutanöz bulgular üzerine direk çalışması olmamakla birlikte sistem tutulumlarında etkinliğini araştıran çalışmalarda azatioprinin oral aftlar, genital ülserler ve diğer mukokutanöz lezyonların sıklığını ve şiddetini de anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (22).

Mevcut literatür, azatioprin tedavisinin mukokutanöz lezyonlarda belirgin klinik iyileşme sağladığını ve özellikle uzun süreli kullanımının hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Ancak, optimal doz ve tedavi süresi açısından kesin bir standart oluşturulmamış olup, klinik uygulamada genellikle 2-2,5 mg/kg/gün doz aralığında önerilmektedir.

Azatioprinin terapötik etkinliği ve hasta tolerabilitesi bireysel farklılıklar gösterebilmekte olup, özellikle myelosupresyon, hepatotoksisite ve gastrointestinal advers etkiler yönünden hastaların düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Mukokutanöz Behçet hastalığında tek başına veya diğer immunmodülatör/immunosupresif ajanlarla kombine olarak kullanılan azatioprin, dikkatli hasta seçimi ve düzenli takip ile hastalık yönetiminde önemli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

4.6.1.12 Talidomid

Günümüzde talidomid, immunomodülatör ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmakta olup, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) üzerinde inhibitör etki göstermektedir. Özellikle şiddetli orogenital ülserlerin tedavisinde en etkili ajanlardan biri olarak kabul edilmekte olup gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu ve artrit atakları üzerinde de klinik etkinliği gösterilmiştir.

Mukokutanöz Behçet hastalarında talidomid tedavisinin etkinliğini değerlendiren çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 96 erkek hastaya 24 hafta boyunca günlük 300 mg veya 100 mg talidomid uygulanmış ve her iki dozun terapötik etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışma bulgularına göre, talidomid tedavisi oral aftlar, genital ülserler ve papülopüstüler lezyonların sayısında plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır. Ancak, eritema nodosum lezyonlarında paradoksal bir artış gözlemlenmiştir (145).

Her iki dozun benzer etkinlik gösterdiği belirtilmekle birlikte, tedavinin yalnızca kısa vadeli fayda sağladığı ve kesilmesinin ardından lezyonların hızla nüksettiği rapor edilmiştir. Talidomidin, özellikle şiddetli orogenital ülserlerde oldukça etkili olduğu bildirilse de, teratojenite ve periferik nöropati gibi ciddi advers etkileri, ilacın yaygın kullanımını önemli ölçüde kısıtlamaktadır.

4.6.1.13 İnterferon Alfa

İnterferon tedavisinin, birçok çalışmada mukokutanöz lezyonlar, artrit atakları ve göz tutulumu açısından hastaların önemli bir kısmında tam veya parsiyel remisyon sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, mevcut çalışmalar incelendiğinde, interferon tedavisinin uygulama dozları ve tedavi süreleri açısından belirgin heterojenite içerdiği dikkat çekmektedir.

Farklı klinik araştırmalarda interferon alfa dozu değişkenlik göstermekte olup, bazı çalışmalarda 3 milyon ünite olarak belirlenirken, diğerlerinde 18 milyon üniteye kadar çıkan yüksek dozların tercih edildiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, tedavi süresi de 1 ila 60 ay arasında geniş bir aralıkta değişmekte olup, standardize edilmiş bir tedavi protokolünün bulunmadığı görülmektedir (146).

Behçet hastalığında interferon tedavisinin etkinliğini değerlendiren ve 2004 yılında yayımlanan bir derlemede interferon alfa tedavisinin uygulandığı 338 Behçet hastasının

%80'inde mukokutanöz lezyonlarda, %96'sında artrit ataklarında ve %94'ünde üveit ataklarında tam veya parsiyel remisyon sağlandığı rapor edilmiştir (147). Bulgular, interferon tedavisinin etkinliğinin uygulanan doz ile doğru orantılı olduğunu göstermekte olup, interferon alfa 2a'nın interferon alfa 2b'ye kıyasla daha üstün terapötik etkinlik sergilediği belirlenmiştir. İnterferon alfa, Behçet hastalığında etkili bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, yüksek maliyeti, iyi bilinen advers etkileri, parenteral uygulama gerekliliği ve standardize edilmiş bir tedavi protokolünün bulunmaması yaygın kullanımını sınırlayan başlıca faktörlerdir.

4.6.1.14 TNF alfa inhibitörleri

TNF- α , güçlü proinflamatuvar özelliklere sahip bir sitokin olup, Behçet hastalığının patogenezinde kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar, Behçet hastalarında TNF- α düzeylerinin belirgin şekilde arttığını göstermiştir. Özellikle mukokutanöz lezyonlar, artrit, oküler tutulum ve vasküler komplikasyonlar gibi klinik bulguların şiddetlenmesinde TNF- α 'nın etkili olabileceği öne sürülmektedir. EULAR (Avrupa Romatoloji Birliği) kılavuzlarına göre, şiddetli refrakter Behçet hastalarında TNF inhibitörleri önerilmektedir (2).

Klinik kullanıma sunulmuş üç farklı TNF-alfa inhibitörü bulunmaktadır. İnsan kaynaklı tamamen rekombinant bir anti-TNF- α monoklonal antikoru olan adalimumab, Behçet hastalığının tedavisinde etkili biyolojik ajanlar arasında yer almaktadır. Etanersept ise hem TNF- α hem de TNF- β 'yi inhibe eden bir rekombinant füzyon proteini olup, TNF aracılı inflamatuvar yanıtı baskılayarak hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında rol oynamaktadır. Bir diğer TNF alfa inhibitörü olan İnfliksimab, ağırlıklı olarak insan kökenli bir kimerik anti-TNF monoklonal antikordur.

4.6.1.15 IL 17 inhibitörleri

IL-17 tipi immun yanıtın Behçet hastalığının patogenezindeki rolü üzerine yapılan çalışmalar, IL-17 inhibitörlerinin Behçet hastalığı tedavisindeki etkinlili olabileceğini düşündürmüştür. Sekukinumab, bu alanda mukokutanöz lezyonlar ve eklem semptomlarında iyileşme sağlayarak önemli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır.

Çok merkezli gözlemsel bir çalışmada, Sekukinumab tedavisi, kolşisin, konvansiyonel immunsupresifler ve TNF inhibitörlerine dirençli ya da bu tedavilere tolerans göstermeyen 15

Behçet hastasında 6 aylık bir sürede %86,7 oranında tam veya kısmi yanıt sağlamıştır (148). Ancak diğer nedenlerle sekukinumab kullanan hastalarda Behçet hastalığına benzer klinik bulgular gelişmiş ayrıca göz tutulumu üzerine yapılan plasebo kontrollü çalışmada etkisiz olduğu bulunmuştur (149)

4.6.1.16 IL 12-23 inhibitörleri

Ustekinumab'ın Behçet hastalığının mukokutanöz lezyonları üzerindeki etkinliği sınırlı sayıda olguda ve klinik çalışmada incelenmiştir. Th1 ve Th17 hücrelerinin patogenezdaki rolü ve IL23R, IL12RB2 loküslerindeki genetik ilişkiler, ustekinumab kullanımını destekleyen faktörlerdir.

Literatüre bakıldığında Mirouse ve ark. nın konvansiyonel tedavilere dirençli 14 hastada ustekinumab tedavisinin orogenital ülserler ve papülopüstüler lezyonlar üzerine etkisini 12 hafta süresince gözlemlemiş ve lezyonlar üzerine olumlu etkilerini ve güvenilirliğini bildirmiştir (150)

4.1.1.17 IL1 inhibitörleri

IL-1, otoinflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynayan önemli bir sitokin olup Behçet hastalığının patogenezinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Behçet hastalarında yüksek IL-1 beta seviyeleri gözlemlendiğinden, anti-IL-1 tedavisi potansiyel bir tedavi yaklaşımı olarak araştırılmaktadır. Ancak, mukokutanöz belirtiler üzerine yapılan çalışmalar sınırlı ve çelişkili sonuçlar sunmaktadır. Kanakinumab, gevokizumab ve anakinra gibi tedavilerde bazı olumlu yanıtlar gözlenirse de etkinlik genellikle sınırlıdır ve sürdürülebilir sonuçlar elde edilememiştir (151–153). Bu nedenle, Behçet hastalığında anti IL-1 tedavilerinin etkinliğini daha iyi değerlendirebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.6.2 Majör Organ Tutulumlarının Tedavisi

Majör organ tutulumu, genellikle ciddi komplikasyonlarla seyretmekte olup, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçülerde artırmaktadır. Tedavideki temel amaç akut inflamasyonu baskılamak, nüksleri önlemek ve organ hasarını azaltmaktır. Behçet hastalığında göz tutulumu,

genellikle panüveit şeklinde ortaya çıkar ve uygun tedavi edilmediğinde kalıcı görme kaybına yol açabilmektedir. Tedavide ve uzun vadede elde edilen olumlu sonuçlar açısından etkinliği kanıtlanmış olan azatioprin, siklosporin-A, interferon-alfa tedavileri yanında, refrakter olgularda anti TNF ajanlar ve biyolojik tedaviler EULAR önerilerine göre modern tedavi stratejileri arasında öne çıkmaktadır (78,131,152,153)

Vasküler tutulum hem arteriyel hem de venöz damarları etkileyebilmektedir. Büyük damar tutulumunda genellikle yüksek doz kortikosteroidlere ek olarak azatiopurin başta olmak üzere immünosupresif ajanlar eklenmektedir. 2018 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, Behçet hastalığında venöztromboz tedavisinde adalimumabın, azatioprin, siklosporin, siklofosfamid ve metotreksat gibi tedavilere kıyasla daha üstün sonuçlar verdiği ve daha hızlı iyileşme sağladığı tespit edilmiştir. Antikoagulan tedavi ise Behçet hastalığında olası mevcut anevrizmalar nedeniyle kanama riskini artırması ve venöz trombozlarda emboli riskinin son derece düşük olması nedeniyle etkinliği ve güvenirliliği tartışmalı olan bir tedavidir (154).

Behçet hastalığının parankimal tip nörolojik tutulumunda, tedaviye genellikle pulse intravenöz metilprednizolon ile başlanıp, ardından oral tedaviye geçilmektedir. Tedavi süresi hastalığın seyrine göre belirlenmektedir. Siklofosfamid, mikofenolat, metotreksat ve azatioprin idame tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır. Siklofosfamidin, parankimal ve büyük damar tutulumu olan hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir (155,156). Ancak, Siklosporin, nörotoksik etkiler ve hipertansiyon riskinin artması nedeniyle nörolojik tutulum tedavisinde önerilmemektedir. Son yayınlar TNF-alfa inhibitörlerinin, parankimal tutulumlu hastalarda yüksek remisyon oranları sağladığını göstermiştir (108).

Gastrointestinal tutulum tedavisine yönelik çalışmalardan elde edilen veriler oldukça sınırlı olmakla birlikte, GIS ülserlerinin tedavisinde ilk olarak sistemik steroid ve azatioprin tedavisi birlikte kullanılırken (114,116), dirençli vakalarda TNF-alfa inhibitörlerine geçilmektedir (117,118)

4.7 Prognoz

Behçet hastalığı kadın ve erkeklerde eşit oranda görülen, relaps ve remisyonlarla seyreden hastaların yaşam süresini etkilemeyen bir vaskulittir. Periyodik alevlenmeler şeklinde ortaya çıkar; atakların şiddeti zamanla azalırken, remisyonların süresi ise uzamaktadır. Özellikle genç erkeklerde daha ağır seyrettiği, sistem tutulumlarının genç erkeklerde daha sık ve şiddetli olduğu bilinmektedir. Majör organ tutulumlarının çoğu genellikle tanıdan sonraki

ilk 5 yıl içinde ortaya çıksa da bazı hastalarda tanı kriterlerinin oluşumundan önce veya çok sonrasında da gelişebilmektedir. Bu durum hastalığın bireyler arasında çok farklı bir seyir gösterebileceğini ve uzun dönem izlemin önemini vurgulamaktadır.

Juvenil veya pediatrik Behçet hastalığı terimi, tanı kriterlerini 16 yaşından önce karşılayan hasta grubu için kullanılmaktadır. Boyvat ve arkadaşlarının 2023 yılında kliniğimizde yaptıkları, 1667 erişkin ve 101 juvenil hastayı değerlendirdikleri çalışmada, juvenil ve erişkin Behçet hastaları arasında mukokutanöz ve majör organ tutulum oranlarında anlamlı fark saptanmadığı gösterilmiştir (105).

Behçet hastalığının 40 yaşın üzerinde başlaması nadirdir. Geç başlangıçlı Behçet hastalığının kesin bir yaş sınırı olmamakla birlikte, bazı araştırmacılar bu sınırı 40 yaş olarak belirlerken, bazıları ise 50 yaş sonrasında ortaya çıkan vakaları geç başlangıçlı olarak kabul etmektedir (157). Geç başlangıçlı Behçet hastalığında majör organ tutulum riski erken başlangıçlı hastalara göre daha az olma eğilimindedir.

Bazı çalışmalar HLA-B51 pozitifliği ile şiddetli klinik seyir ve kötü prognoz arasında ilişki olduğunu öne sürmektedir (158,159). Bununla birlikte bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmalarda HLA-B51 pozitifliğinin hastalık progresyonu ve klinik şiddeti üzerinde etkili bir faktör olmadığı veya etkisinin sınırlı olduğu görüşü ileri sürülmektedir (160,161).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1 Çalışma planı ve parametreler

01.01.2015 – 31.12.2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Behçet Hastalığı Tanı ve Tedavi Ünitesi'nde düzenli takip edilen 849 hastanın bilgileri retrospektif olarak hastane veri tabanından elde edildi. Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri'ni tamamlayan ve bu tarihler arasında tanı alıp tedavi başlanan 269 hasta bulunmaktaydı. Çalışmamız mukokutanöz Behçet hastalığı olan hastalarda ilaçta kalımı değerlendirmeyi amaçladığı için tanı sırasında sistemik tutulumu olan 54 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Bunun dışında 21 hasta izlem sırasında sistemik tutulum geliştiği için, 20 hasta eşlik eden ve immünomodülatör veya immünosupresif tedavi gerektiren farklı romatolojik hastalıkları bulunduğu için, 15 hasta ise izlem verilerinde eksiklik olduğu için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza dahil edilen mukokutanöz 159 Behçet hastasının; cinsiyet, yaş, ICBD kriterlerini tamamladıkları yaş, klinik bulguları, kullandıkları tedaviler, tedavi başlama zamanı, tedavide kullanılan ilaçların kullanım süreleri, tedavilerin kullanım durumu (devam ediyor, sonlanmış), tedavi sonlandırma nedenleri (Belirgin klinik yanıt alınması, yan etki görülmesi, yetersiz klinik yanıt, diğer.) kaydedildi. Üç aydan daha fazla ilaç kullanımını bırakmış olan hastalar tedavisi sonlanmış olarak kabul edildi.

Çalışmamızda mukokutanöz Behçet hastalığı tedavisinde 1.basamak tedavi ajanı olarak kullanılan kolşisin tedavisine, diğer tedavi ajanlarının (dapson, azatioprin, adalimumab) eklenmesi monoterapinin sonlanması olarak tanımlandı ve bu süre tüm hastalarda değerlendirilmeye alındı.

Hastalar; kadın ve erkek, erken başlangıçlı (tanı yaşı \leq 25), tanı yaşı $>$ 25 olarak alt gruplara ayrıldı. Kolşisin monoterapisinde kalım analizi bu alt gruplara göre araştırıldı. Kolşisin monoterapisine yanıt vermeyen ve 2. basamak tedavi olarak kolşisin tedavisine ek olarak dapson veya azatioprin kullanan hastalarda da dapson ve azatioprin için ilaçta kalım analizi yapıldı.

5.2 İstatistiksel yöntemler

Tanımlayıcı istatistikler; frekans (%), sayı, ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Monoterapi için ilaçta kalım Kaplan – Meier yaşam analizi ile değerlendirildi. Bu analize cinsiyet ve tanı yaşı değişkeninin etkisi log rank testi ile araştırıldı. Dapson ve azatioprin tedavisi ilaç bazında ilaçta kalımı Kaplan – Meier yaşam analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi. İstatistiklerin gerçekleştirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Versiyon 28.0, Chicago, IL.) kullanıldı.

Çalışma protokolü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'na İ02-152-24 karar numarası ile onaylandı.



6. BULGULAR

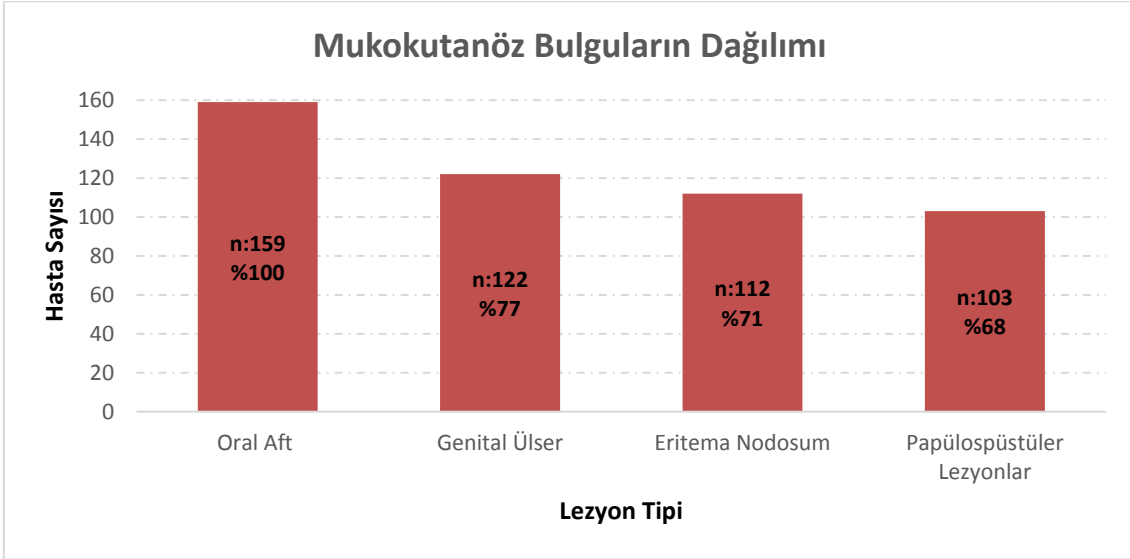
6.1 Tanımlayıcı özellikler

Çalışmamız mukokutanöz Behçet hastalığı bulunan 159 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların %75'i kadın (n:120), %25'i (n:39) erkek 'ti. Tanı yaşı 16 ve 56 arasında değişmekte olup ortalama yaş $30,89 \pm 9,90$, takip süreleri 12 ile 128 ay arasında değişmekte olup ortalama $63,7 \pm 34$ ay'dı. Hastaların %35'i (n: 57) erken başlangıçlı yani 25 yaş ve altı grupta, %65'i (n:102) 25 yaş üstü grupta bulunmaktaydı. Hastalarımızın demografik özellikleri Tablo 6.1 'de gösterilmiştir.

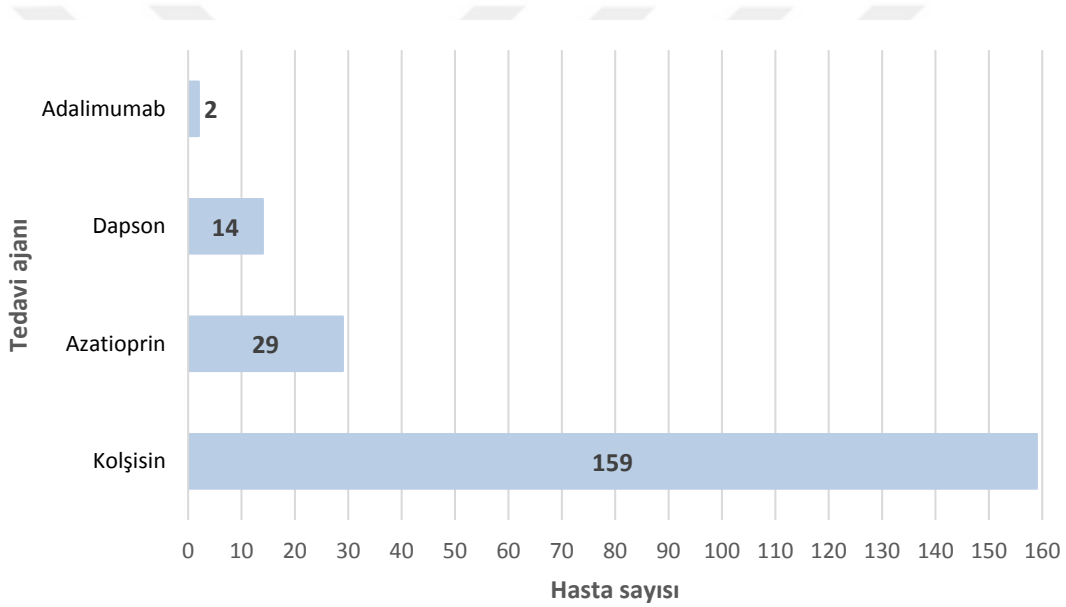
Tablo 6.1. Mukokutanöz Behçet Hastalarının demografik özellikleri

| Mukokutanöz Behçet hasta sayısı | 159 |
|--|---------------------------------|
| Cinsiyet Kadın Erkek | 120 (%75) 39 (%25) |
| Tanı kriterlerini doldurduğu yaş ≤ 25 yaş >25 yaş | 57 (%35) 102 (%65) |
| İzlem süresi (ay) (min-max) | 12- 128 ay ort $63,7 \pm 34$ ay |

Şekil 6.1'de görüldüğü üzere hastalarımızın hepsinde oral aft mevcuttu, %77'sinde genital ülser, %71'inde eritema nodosum, %68 hastada ise papülopüstüler lezyon bulunmaktaydı.



Şekil 6.1. Mukokutanöz bulguların dağılımı



Şekil 6.2. Kullanılan tedavi ajanına göre hasta sayıları

Hastalarımızın kullandıkları tedaviler açısından değerlendirilmesinde, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Behçet Hastalığı Tanı ve Tedavi Ünitesinde Behçet hastalığı tanısı koyduğumuz tüm hastalara kontrendikasyon yoksa birinci basamak tedavi olarak kolşisin tedavisi başlandığından 159 hastanın hepsi kolşisin tedavisi kullanmıştı. İzlem sırasında azatioprin kullananların sayısı 29, dapson kullananların sayısı 14, adalimumab kullananların sayısının ise 2 olduğu saptandı. Hastalarımızın 127'si yani %79,87'si monoterapi olarak kolşisin tedavisi almaktayken 32 hastada (%20,13) izlemde yeterli etki sağlanamaması nedeniyle dapson, azatioprin veya adalimumabla kombine tedaviye geçilmiştir (Şekil 6.2).

Mukokutanöz Behçet tanısı alan hastalarımızda 1. basamak olarak kolşisin tedavisi başlanmakta, yeterli yanıt alınmadığında 2. basamak olarak kolşisinle birlikte azatioprin ya da dapson tedavisine geçilmektedir. Tablo 6.2’de hastalarımızda 1., 2. ve 3. Basamak olarak kullanılmış olan tedaviler ve tedavi süreleri görülmektedir.

Tablo 6.2. Tedavi basamaklarına göre hastaların cinsiyet, yaş ve tedavi süreleri dağılımı

| Tedavi | Toplam Sayı | Erkek Cinsiyet (%) | Tedavi süresi | | |
|--------------------------|--------------------|---------------------------|----------------------|-------------|------------|
| | | | Ortalama SS | Min. | Max |
| <i>1. Basamak Tedavi</i> | | | | | |
| Kolşisin | 159 | 39 (%25) | 63,62 ± 34,95 | 12 | 128 |
| <i>2. Basamak Tedavi</i> | | | | | |
| Azatioprin | 19 | 5 (%26,3) | 13,5 ± 8 | 2 | 36 |
| Dapson | 14 | 1 (%7,1) | 9,14 ± 4,9 | 3 | 22 |
| <i>3. Basamak Tedavi</i> | | | | | |
| Azatioprin | 10 | 1 (%10) | 13,2±9,6 | 1 | 27 |
| Adalimumab | 2 | 1 (%50) | 8,5 ± 3,5 | 6 | 11 |

Hastalarımızda kolşisin tedavisine 1.5 mg/gün olarak başlanmış, lezyonların şiddetine göre 1-1.5 mg/gün dozunda tedaviye devam edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %75,47’si (n:120) önerilen dozda kolşisin tedavisine devam etmiştir. Buna karşılık, hastaların %16,3’ünde yan etkiler nedeniyle doz azaltılmasına gidilmiştir. Yan etkilerin içinde en sık olarak 14 hastada (%8,8) mide bulantısı, ishal, karın ağrısı gibi GİS yan etkileri, 12 hastada (%7,5) ise karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik nedeniyle doz azaltılmıştır.

Bunun dışında 13 hasta (%8,1) ilaç kullanmak istememe, kullanılan diğer ilaçlarla etkileşim endişesi veya ilaç almayı unutma gibi nedenlerle kolşisin tedavisini önerilen dozdan daha düşük kullanmışlardır.

Tablo 6.3. Kolşisin doz azaltımını gerektiren yan etkiler

| | n / % |
|--|------------|
| Yan etki nedeniyle doz azaltan hastalar | 26 (%16,3) |
| KCFT yüksekliği | 12 (%7,5) |
| GIS yan etkileri | 14 (%8,8) |

6.2 Kolşisin tedavisinin ilaçta kalım bulguları ve analizi

Kolşisin, azatioprin, dapson ve adalimumab tedavisi uygulanan hastalar, tedaviye verdikleri yanıt doğrultusunda beş farklı kategoride değerlendirilmiştir: (1) tedaviye devam edenler, (2) yan etkiler nedeniyle tedavisi sonlandırılanlar, (3) belirgin klinik iyileşme sağlanması nedeniyle tedavisi sonlandırılanlar, (4) tedaviye yanıtızlık nedeniyle tedavisi sonlandırılanlar ve (5) diğer sebeplerden (gebelik, kendisi kesme, takipten çıkma gibi) nedenlerle tedavisi sonlandırılanlar.

Tablo 6.4. Kolşisin tedavisine devam durumu ve kesilme nedenleri

| | n | % |
|---|-----|------|
| Tedaviye devam eden hasta sayısı | 111 | 69,8 |
| Kolşisin tedavi kesilme nedenleri; | | |
| • Belirgin klinik yanıt alınması | 3 | 1,88 |
| • Yan etki görülmesi | 2 | 1,27 |
| • Diğer | 43 | 27 |

Kolşisin tedavisi alan 159 hastanın %69,8'i (n:111) kolşisin tedavisine izlem süresince düzenli devam etmiştir. Kolşisin tedavi süresi hastalarımızda 12 ay-120 ay arasında değişmekte olup, ortalama tedavi süresi $68,27 \pm 35,58$ aydır. İzlem sırasında 48 hasta (%30,2) tedaviyi bırakmıştır.

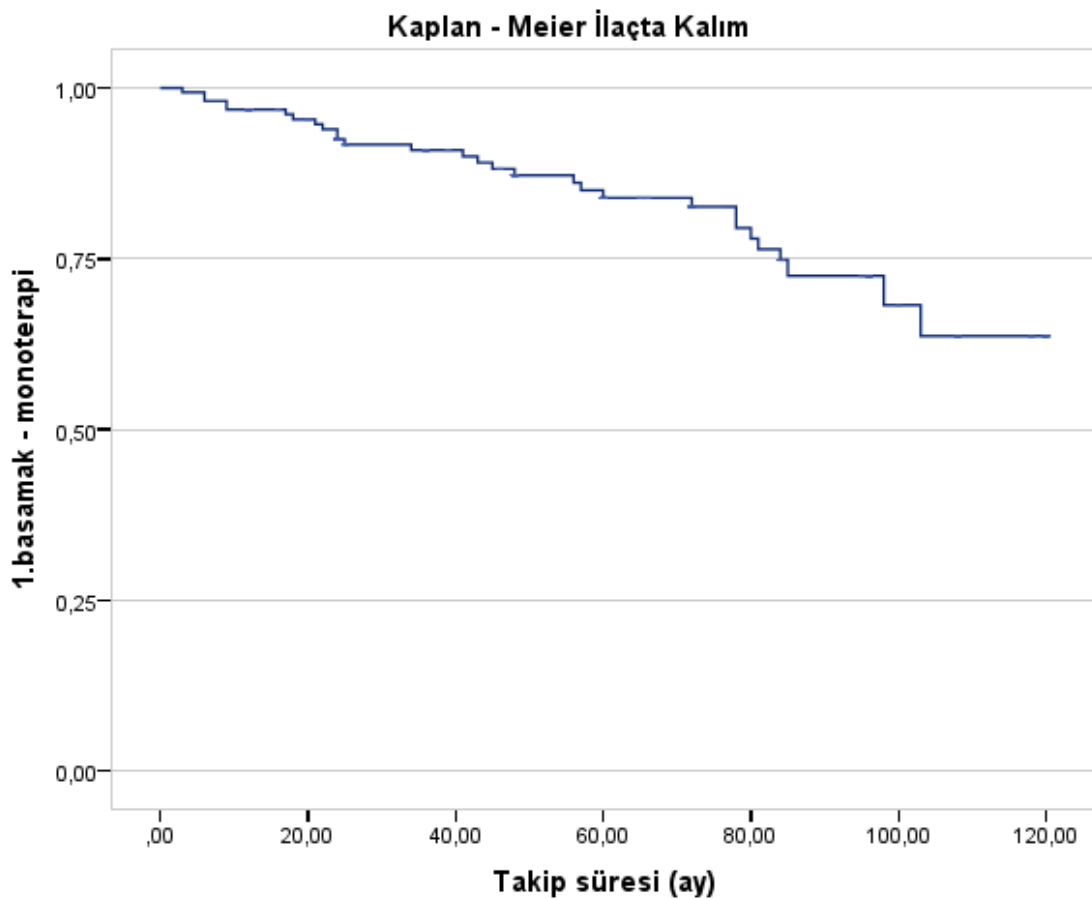
Kolşisin tedavi kesilme nedenleri değerlendirildiğinde; 2 hastada (%1,27) tedavi yan etki nedeniyle sonlandırılmıştır. Bir hastada KCFT yüksekliği nedeniyle tedavi kesilirken diğer hastada tümör markeri CA 72.4 yüksekliği nedeniyle tedavi kesilmiştir.

Kolşisin tedavisi 3 hastada (%1,88) uzun süredir mukokutanöz lezyonların hiç tekrarlamamış olması nedeniyle kesilmiştir. Bu hastaların ortalama tedavi süresi $68,66 \pm 43,82$ ay olarak hesaplanmıştır. Medyan tedavi süresi 48 ay olup, tedavi süresi en az 39 ay ve en fazla 119 ay olarak belirlenmiştir.

Diğer sebepler nedeniyle (gebelik ve ilaç kullanmak istememe gibi nedenler) tedaviyi bırakan 43 hasta (%27,05) bulunmaktadır.

Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğunun kolşisin tedavisine devam ettiği görülmektedir. Tedaviye devam edilmeme nedenlerinin başında gebelik ve ilaç kullanmak istememe gibi nedenlerle %27,05 oranıyla diğer sebepler yer almaktadır.

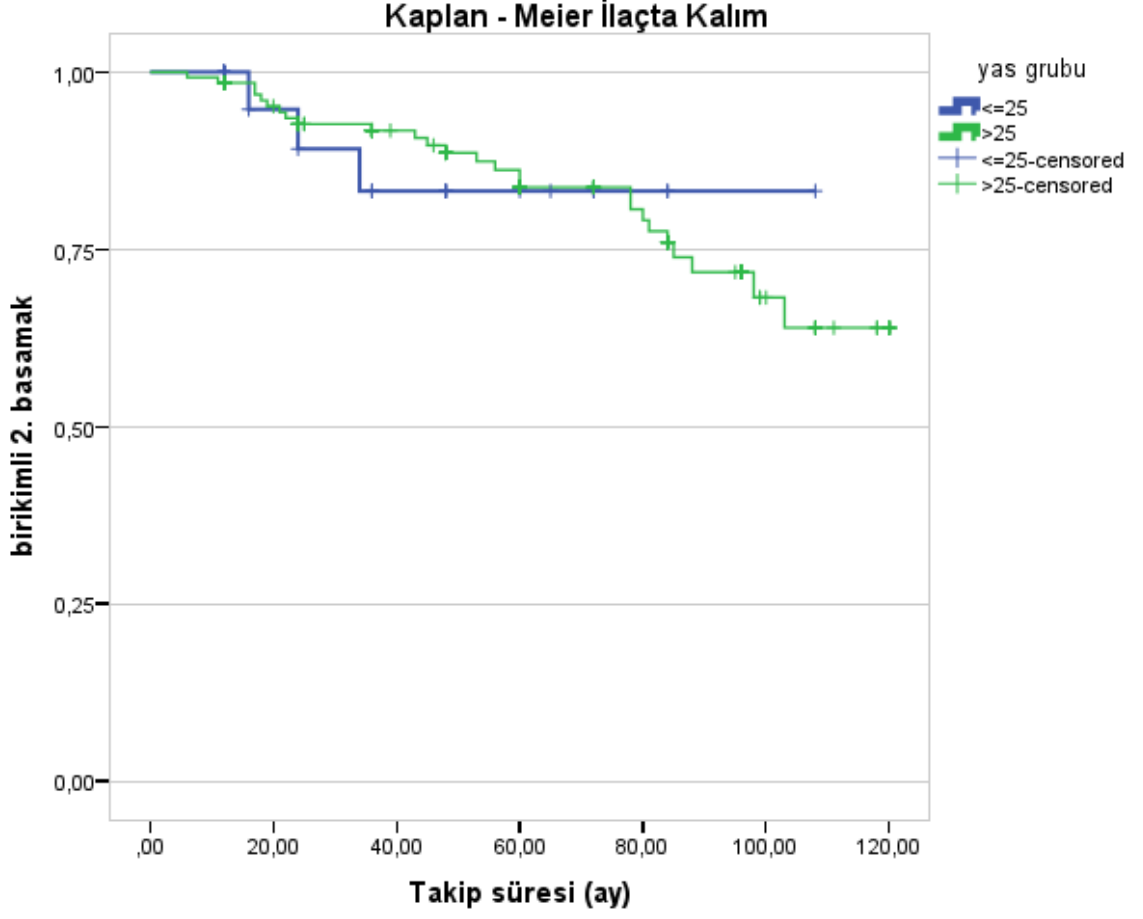
Çalışmamızda 33 hasta kolşisin tedavisine ek aralıklı olarak ayda bir 1.200.000 Ü benzatin penisilin kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalardan 10'u erkek, 23'ü kadındı.



Şekil 6.3. Kolşisin monoterapisi için ilaçta kalım analizi

Şekil 6.3'te 1. Basamak tedavi olarak kolşisin monoterapisi alan hastaların 2.basamak tedaviye geçişi olay kabul edilerek gerçekleştirilmiş Kaplan-Meier eğrisi gösterilmektedir. Halen monoterapiye devam eden hastalar sansürlü veri olarak hesaplanmıştır. Grafikte sansür işaretleri kaldırılmıştır.

Analizden elde edilen veriler ışığında monoterapinin ilaçta kalım oranları 60. Ayda %83,9, 120.ayda %63,7 olarak hesaplanmıştır. İlaçta kalım için hesaplanan tahmini süre 99,6 aydır.

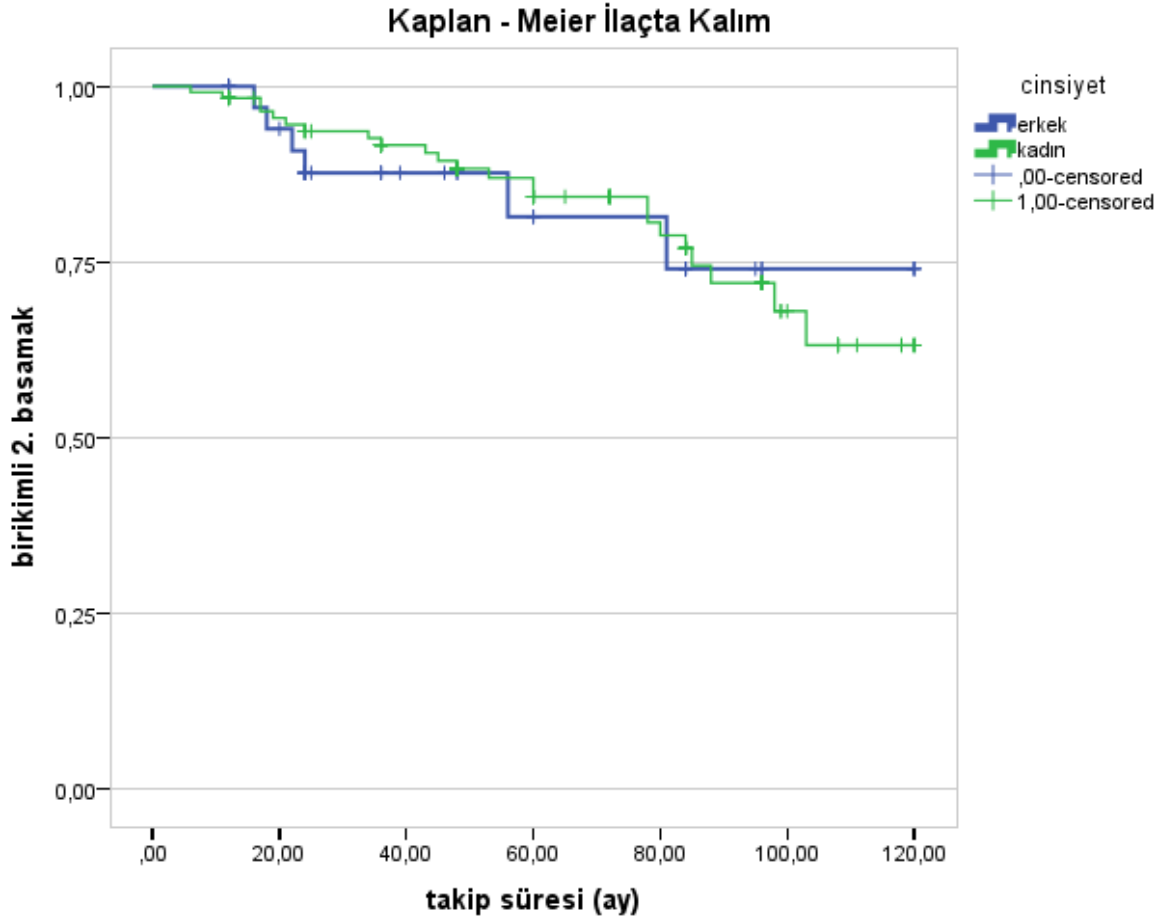


Şekil 6.4. Kolşisin monoterapisi için hastalarının erken ve >25 yaş başlangıçlı olma durumuna göre yapılan ilaçta kalım analizi grafiği

Tablo 6.5. Monoterapi sonlanımında tanı yaşının etkisi

| Yaş Grupları | Ortalama | | | | Log-rank Sig. |
|--------------|-------------------|----------------|-------------------|-----------|---------------|
| | Tahmini süre (ay) | Standart Sapma | 95% Güven Aralığı | | |
| | | | Alt Sınır | Üst Sınır | |
| <=25 | 94,078 | 7,359 | 79,654 | 108,502 | . |
| >25 | 100,303 | 3,344 | 93,748 | 106,857 | . |
| Genel | 100,177 | 3,191 | 93,923 | 106,432 | 0,943 |

Tablo 6.5'te monoterapiden kombine terapiye geçişte hastaların tanı yaşına göre erken başlangıçlı ve >25 yaş başlangıçlı grup karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0.943)



Şekil 6.5. Erkek ve kadın cinsiyete göre kolşisin monoterapisinde kalım

Tablo 6.6. Monoterapi sonlanımında cinsiyet etkisi

| Cinsiyet | Ortalama | | | | Log-rank Sig. |
|----------|-------------------|----------------|-------------------|-----------|---------------|
| | Tahmini süre (ay) | Standart Sapma | 95% Güven Aralığı | | |
| | | | Alt Sınır | Üst Sınır | |
| Erkek | 100,788 | 7,011 | 87,046 | 114,530 | . |
| Kadın | 100,416 | 3,524 | 93,510 | 107,323 | . |
| Genel | 100,177 | 3,191 | 93,923 | 106,432 | 0,915. |

Tablo 6.6’da monoterapiden kombine terapiye geçişte hastaların cinsiyetine göre erkek ve kadın grup karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,915)

6.3 İkinci basamak tedavilerin ilaçta kalım bulguları ve analizi

Tablo 6.7. Azatioprin tedavisine devam durumu ve kesilme nedenleri

| | n | % |
|---|----|------|
| Azatioprin kullanan hasta sayısı | 29 | 100 |
| Tedaviye devam edenler | 7 | 24,1 |
| Tedavisi sonlandırılan; | | |
| • Belirgin klinik yanıt alınması | 6 | 20,6 |
| • Yan etki görülmesi | 7 | 24,1 |
| • Yetersiz klinik yanıt | 3 | 10,3 |
| • Diğer | 6 | 20,6 |

Azatioprin kullanmış olan 29 hastanın 23’ü kadın 6’sı erkek olup, tedavi süresi 1 ay ile 36 ay arasında değişmekteydi (ortalama kullanım süresi $13,41 \pm 8,46$ ay). Azatioprin tedavisi en erken 6 ay, en geç 103 ay sonra (ortalama $48,03 \pm 30,29$) kolşisinle kombine edilmiştir. Azatioprin tedavisine devam etmekte olan hasta sayısı 7’dir.

Azatioprin tedavisinin kesildiği hastalar dört farklı grupta incelenmiştir. Belirgin klinik yanıt alınması nedeniyle tedavisi sonlandırılan 6 hastanın ilacı ortalama kullanım süresi 8-27 ay arasında değişmekte olup ortalama süre $13,66 \pm 6,77$ ay olarak hesaplanmıştır. Yan etki nedeniyle azatioprin tedavisi sonlandırılan 7 hasta bulunmaktadır. Hastaların 3’ünde KCFT yüksekliği, 3 hastada GIS intoleransı, 1 hastada ise bisitopeni (anemi ve lökopeni) geliştiği için tedavi sonlandırılmıştır.

Azatioprin kullanan 3 hastada ise yetersiz etki nedeniyle ortalama $11,33 \pm 5,03$ ay sonra tedavi sonlandırılmıştır.

Altı hastada ise tedavi diğer nedenlerle (hastaların immünosupresif tedavi kullanmak istememesi) sonlandırılmıştır.

Azatioprin tedavi kesilme nedenlerine bakıldığında, en sık kesilme nedeninin yan etkiler (%24,1) olduğu, bunu sırasıyla belirgin klinik yanıt alınması ve diğer sebeplerin izlediği görülmektedir. Yetersiz klinik etki ise %10,3 oranıyla en az tedavi kesilme nedeni olarak görülmektedir.

Tablo 6.8. Dapson tedavisine devam durumu ve kesilme nedenleri

| | n | % |
|-------------------------------------|----|------|
| Dapson kullanan hasta sayısı | 14 | 100 |
| Tedaviye devam edenler | 0 | 0 |
| Tedavisi sonlandırılan; | | |
| • Belirgin klinik yanıt alınması | 1 | 7,1 |
| • Yan etki görülmesi | 4 | 28,5 |
| • Yetersiz klinik yanıt | 6 | 42,8 |
| • Diğer | 3 | 21,4 |

Dapson kullanan hasta sayısı 14 olup bu hastalardan 13'ü kadın, 1'i erkek'ti. En kısa kullanım süresi 3 ay, en uzun kullanım süresi 22 ay olup ortalama kullanım süresi $9,14 \pm 4,94$ ay olarak hesaplanmıştır.

Dapson, hastalara ortalama $46,42 \pm 30,85$ ay sonra kombine edilmiştir. en erken 3 ay, en geç 84 ay sonra kombine tedaviye başlanmıştır.

Dapson tedavisine devam eden hasta bulunmamaktadır. 1 hastada (%11,6) belirgin klinik yanıt alınmasıyla 7 aylık kullanım sonrasında tedavi sonlandırılmıştır.

Dapson tedavisi alan 14 hastanın 4'ünde (%28,5) tedavi yan etki nedeniyle sonlandırılmıştır. 1 hastanın tedavisi methemoglobinemi nedeniyle (METHB %10, HB:9.5), 1 hastada anemi saptanması ve nefes darlığı belirtmesi nedeniyle, 2 hastanın tedavisi ise belirgin methemoglobinemi veya anemi bulunmamasına rağmen hastaların nefes darlığı belirtmesi nedeniyle kesilmiştir.

Yetersiz etki nedeniyle tedavi 6 hastada ortalama $10,25 \pm 1,5$ ay (9 ay-12 ay) sonra sonlandırılmıştır.

Üç hastamızda ise dapson tedavisine dramatik yanıt alınmasına rağmen 2 hastada ilacın temin edilememesi, 1 hastada ise gebelik nedeniyle tedavi kesilmiştir.

Hastaların hiçbirisi ülkemizde dapsonun temin edilmesinde sorunlar olması nedeniyle tedavisini güncel olarak kullanmamaktadır. Tedavi sonlanım nedenleri arasında yetersiz klinik yanıt ve yan etki öne çıkmaktadır.

Çalışmamızda adalimumab tedavisi 1 kadın ve 1 erkek olmak üzere 2 hastada 3. basamak tedavi olarak kullanılmıştır. Hastalardan biri 6 ay kullanımdan sonra diğer nedenlerden (immünosupresan ilaç almak istemediği için) ilacı kesilmiştir. Diğer hastada ise 11 aydır tedaviye devam edilmektedir.

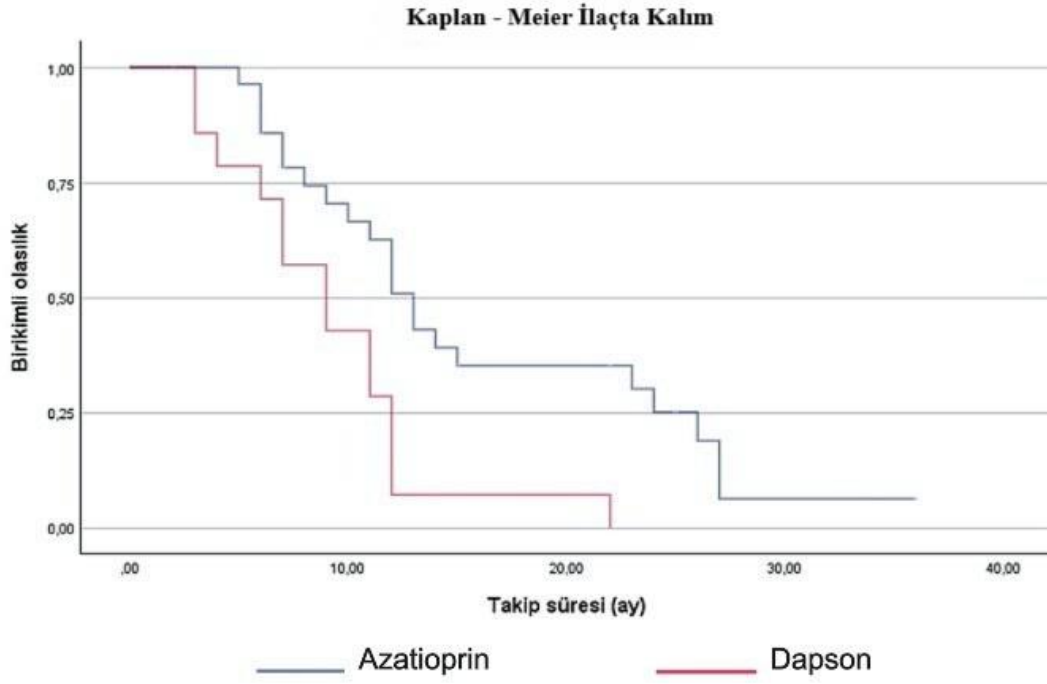
Tablo 6. 9. 2.basamak tedavi ajanlarına göre zaman içindeki hasta devam oranları

| Tedavi ajanı | Hasta sayısı: n, yüzde oranı (%) | | |
|-------------------|----------------------------------|----------|----------|
| | 3.ay | 6.ay | 12.ay |
| Azatioprin | 27 (%93) | 24 (%82) | 15 (%51) |
| Dapson | 12 (%85) | 11 (%78) | 4 (%28) |

Azatioprini en az 3 ay kullanan hasta sayısı 27 (%93) iken 6. ayında kullanan 24 (%82), 12. ayında kullanan 15 (%51) dir.

Dapson'u en az 3 ay kullanan hasta sayısı 12 (%85) iken 6. ayında kullanan 11 (%78), 12. ayında kullanan 4 (%28) dir.

Kaplan Meier ilaçta kalım analizine göre dapson tedavisi kullanan hastalarda tedavi devam oranları 3.ayda %85, 6. Ayda %71, 12.ayda %7 olarak hesaplanmıştır. Azatioprin için bu oranlar 3.ayda %100, 6.ayda %85, 12.ayda %50 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 6.6. Kolşisinle kombine azatioprin ve dapson tedavisi için yapılan ilaçta kalım analizi

Şekil 6.4'te kolşisinle kombine olarak kullanılan azatioprin ve dapson tedavisi alan hastalar için yapılan ilaçta kalım analizlerinin Kaplan-Meier eğrileri aynı grafik üstünde birlikte gösterilmektedir.

Analizden elde edilen veriler ışığında dapsonun ilaçta kalım oranları 3.ayda %85, 6. Ayda %71, 12.ayda %7 olarak hesaplanmıştır. Azatioprin için bu oranlar 3.ayda %100, 6.ayda %85, 12.ayda %50 olarak hesaplanmıştır.

7. TARTIŞMA

Son yıllarda “ilaçta kalım” veya “tedavide kalım” terimleri dermatoloji alanında giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Dermatolojide nispeten yeni bir metodoloji olan bu yaklaşım, özellikle psoriasis tedavisinde biyolojik ajanların değerlendirilmesine yönelik çalışmalarda öne çıkmaktadır.

İlaçta kalım, temelini Kaplan–Meier analizine dayandırmakta olup, ilk olarak 1991 yılında romatoloji alanında tanımlanmıştır (162). Bu yöntem, belirli bir ilacın hastalar tarafından kullanım süresini değerlendiren bütüncül bir sonuç ölçütüdür. Tedavi etkinliği, güvenliği ve hasta-hekim tercihleri gibi birçok faktörü kapsayan bu yöntem, klinik karar alma süreçlerinde önemli bir rol oynayabilmektedir. Bu bağlamda, ilaçta kalım süresi uzun olan ilaçların belirlenmesi ve ilaçta kalım sürelerini artırmaya yönelik stratejilerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Özellikle kronik hastalıkların uzun süreli tedavisinde, eşdeğer ilaçlar arasında hangisinin daha uzun ilaçta kalım süresine sahip olduğunun belirlenmesi, hekimlerin tedavi seçim süreçlerini yönlendirmede kritik bir faktördür. Bununla birlikte, yeni ilaçların piyasaya sürülmesi, geri ödeme politikalarındaki değişiklikler, belirli ilaçların ilaçta kalım süresini zaman içinde önemli ölçüde etkileyebilir ve aynı nedenle ülkeler arasında belirgin farklılıklar görülebilir (163).

İlaçta kalım analizlerinin temel amaçlarından biri, belirli bir ilacın ilaçta kalım süresi ile ilişkili prediktörleri belirlemektir. Klinik pratik açısından anlamlı olan bu prediktörler, belirli bir ilaçtan en fazla fayda görebilecek hasta gruplarının belirlenmesine katkı sağlayabilir. Örneğin, eğer erkek cinsiyetin belirli bir ilaç için ilaçta kalım açısından güçlü bir olumlu prediktör olduğu gösterilmişse, bu ilacın erkek hastalarda öncelikli olarak tercih edilmesi, kadın hastalar için ise alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi uygun olabilir.

İlaçta kalım analizlerinin bir diğer önemli kullanım alanı, farklı hastalık gruplarında aynı ilaç için ilaçta kalım sürelerinin karşılaştırılmasıdır. Bu tür karşılaştırmalar, farklı hastalıklarda kullanılan benzer ilaçlara ilişkin elde edilen verilerin birbirine ne ölçüde aktarılabilceğini anlamak açısından önem taşımaktadır. Örneğin, anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) tedavilerinin farklı romatizmal hastalıklardaki ilaçta kalım analizleri karşılaştırılmış ve bu yaklaşımın disiplinler arası bilgi paylaşımına da katkı sağlayabileceği gösterilmiştir (164).

Dermatoloji alanında ilaçta kalım üzerine yapılan çalışmalar, büyük ölçüde biyolojik ajanların psoriasis tedavisinde kullanımını değerlendirmekle sınırlı kalmıştır. Günümüzde dermatolojide psoriasis dışında diğer kronik hastalıklarda ilaçta kalım çalışmaları son derece sınırlıdır. Klinik pratiğe yön veren önemli bir metodoloji olarak dermatoloji alanında kullanılan bu yöntemin kapsamının genişletilmesi ve diğer dermatolojik hastalıklara uyarlanması, tedavi stratejilerinin daha iyi anlaşılmasına ve hasta yönetiminin optimize edilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

Behçet hastalığında tedavinin temel amacı, hastalığın tekrarlayan inflamatuvar ataklarını kontrol altına almak, geri dönüşümsüz organ hasarını önlemek, multidisipliner bir yaklaşımı koordine etmek, bireyselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmek ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır.

Hastalığın heterojen klinik özellikler göstermesi nedeniyle tedavi genellikle baskın semptomlara odaklanarak düzenlenmektedir. Bununla birlikte, aynı hastada bile semptomların şiddeti hastalık seyri boyunca değişkenlik gösterebilir. Eklem tutulumu ve mukokutanöz bulgular, hastalığın morbiditesini etkileyen temel faktörler arasında yer alırken, göz, nörolojik, gastrointestinal ve vasküler tutulumlar, yalnızca ciddi morbiditeye değil, aynı zamanda az sayıda hastada da olsa mortaliteye neden olmaktadır.

Tedavi planlamasında hastanın cinsiyeti, hastalık başlangıç yaşı, toplam hastalık süresi, tutulan sistemler ve atakların sıklık ve şiddeti dikkate alınmalıdır. Hastalığın aktif inflamatuvar dönemlerinde oluşabilecek sekellerin önüne geçebilmek adına, gerekli durumlarda immünosupresif tedaviye zaman kaybetmeden başlanması önerilmektedir.

Behçet hastalığının klinik seyrinin heterojen olması ve tedaviye yönelik kontrollü çalışmaların yetersizliği nedeniyle standartlaştırılmış, spesifik bir tedavi algoritması henüz oluşturulmamıştır. Bu nedenle, güncel kılavuzlar ve hastaya özgü bireyselleştirilmiş yaklaşımlar, Behçet hastalığının yönetiminde temel belirleyiciler olmaya devam etmektedir.

Günümüzde sistem tutulumlarının izlenmediği mukokutanöz Behçet hastalığında en sık kullanılan sistemik ilaçlar arasında kolşisin, dapson, apremilast, azatioprin, siklosporin, talidomid, interferon alfa, TNF- alfa inhibitörleri yer almakla birlikte daha etkili ve güvenli yeni tedavi arayışları da devam etmektedir (2,143,146).

Mukokutanöz bulguların sistemik tedavisinde ilk basamak tedavi olarak sıklıkla kolşisin kullanılmaktadır. Kolşisin, "Colchicum Autumnale" bitkisinden elde edilen bitkisel kökenli bir alkaloiddir. Mukokutanöz tutulum tedavisinde tüm dünyada en yaygın olarak kullanılan ilaçtır

ve günümüze kadar çok sayıda çalışma ve klinik deneyim mukokutanöz bulgularda etkili olduğunu göstermektedir.

Biyoyararlanımı %24-88 arasında değişmekte olan ilacın yarılanma ömrü 20-40 saattir, bu süreler böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda uzamaktadır. Başlıca safra yoluyla atılır. Ancak, %10-20 oranında renal yolla da atılır (165). Böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle GFR'si 25 ml/dk'nın altında olanlarda, kolşisinin yarı ömrü uzamakta ve kolşisin birikimine bağlı toksisite gelişebilmektedir (166).

En sık bildirilen yan etkiler arasında karın ağrısı, mide bulantısı ve diyare yer almaktadır. Ancak bu yan etkiler genellikle hafiftir ve doz düşürüldüğünde geri dönüşümlüdür.

Geniş bir hasta grubunda kolşisinin ishal (%10,8), transaminazlarda yükselme (%5,9), lökopeni (%1,1), böbrek yetmezliği (%3), myopati (%0,5), yüksek dozlarda oligo/azospermi ve nadiren deri döküntüleri ortaya çıkardığı bildirilmiştir (167–170).

Kolşisin tüm dünyada mukokutanöz Behçet hastalığında en sık kullanılan ilaç olmasında rağmen kolşisinle yapılan plasebo kontrollü randomize çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Behçet hastalığında kolşisin tedavisinin etkinliğini inceleyen erken dönem çalışmalarından biri, Aktulga ve arkadaşları tarafından 1980 yılında gerçekleştirilmiştir. Altı ay süreli plasebo kontrollü bu çalışmada her iki grupta 14 erkek hasta yer almıştır ve kolşisinin sadece eritema nodozum ve artrit semptomları üzerinde olumlu sonuç gösterdiği bildirilmiştir (171). Yurdakul ve ark.nın 2001 yılında yaptığı çalışma, aynı merkezden daha geniş hasta serisinde gerçekleştirilen bir çalışma olup çalışmaya majör organ tutulumu olmayan 116 hasta dahil edilmiştir (138). Hastaların 2 yıl süre ile izlendiği bu çalışmanın sonucunda, kolşisinin kadınlarda genital ülser hem erkek hem de kadın hastalarda eritema nodozum ve artrit üzerinde etkili olduğu, oral aftlar üzerinde ise her iki cinste de anlamlı etki göstermediği belirlenmiştir. Yan etki açısından değerlendirildiğinde hastaların hafif düzeyde karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık, ishal etkileri her ziyarette sorularak kaydedilmiş ve belirtilen bu şikayetler sebebiyle ilacın dozunun azaltıldığı az sayıda hasta olduğu bildirilmiştir.

Kolşisinle ilgili yapılan başka bir randomize kontrollü çalışma ise 2009 yılında Davatci ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. 169 hasta ile yapılan bu çalışmada, kolşisin grubunda plasebo kontrol grubuna göre oral ve genital ülserler, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyonlarında belirgin azalma olduğu, kolşisinin her iki cinste de etkili olduğu ve etkinlik açısından kadın ve erkek hastalar arasında belirgin bir fark bulunmadığı belirtilmiştir (167). Hastaların %10,6'sında bulantı, kusma, ishal ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gibi hafif düzeyde yan etkiler gözlemlenmiştir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Behçet Hastalığı Tanı ve Takip Ünitesinde hastalara tanı konulduğunda kolşisin tedavisi başlanmakta ve zaman içinde immunsupresif tedavi ihtiyacı doğsa bile kolşisin tedavisine de devam edilmektedir. Kolşisinin erkek hastalarda etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya konulmuş olsa da klinik deneyimlerimizde her iki cinsiyette de etkili olduğunu gözlemlemiş olmamız, güvenli yapısı ve düşük maliyeti nedeniyle ünitemizde uzun yıllardır birinci basamak tedavi ajanı olarak kullanılmaktadır.

Çalışmamızda 159 mukokutanöz Behçet hastasının hepsine tanı aldıklarında kolşisin tedavisi 1.5 mg/gün dozunda başlanmıştır. Hastalarımızın 111'inde (%69,8) kolşisin tek başına mukokutanöz lezyonların şiddet ve sıklığında azalma sağlamış ve tedaviye monoterapi olarak devam edilmiştir. Çalışma sonuçlarımız kadın hastaların %78,4'ünde, erkek hastaların ise %84,6'sında kolşisin monoterapisinin tek başına yeterli olduğunu göstermektedir. Kolşisin tedavisinden yeterli yanıt alamadığımızda ünitemizde sıklıkla tercih ettiğimiz tedavi yaklaşımı kolşisin ve ayda bir 1.200.000 İÜ benzatin penisilin kombinasyonudur.

Calgüneri ve ark.ın Behçet hastalığının patogenezinde streptokokların rolü üzerindeki çalışmalardan yola çıkarak 154 hasta katılımıyla gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada kolşisin ve benzatin penisilin (1.2 MU/3 hafta) kombinasyonunun, tek başına kolşisin tedavisine kıyasla daha etkili olduğu ortaya konulmuştur. Kombine tedavinin, oral ülserler ve eritema nodozum benzeri lezyonların sıklığı ve süresini azaltmada, genital ülserin ise sıklığında azalmada etkili olduğu belirlenmiştir. Benzer sonuçlar Al-Waitz ve arkadaşlarının da 66 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada da bildirilmiştir. Elde edilen bulgular, kolşisin ve benzatin penisilin kombinasyonunun Behçet hastalığının tedavisinde monoterapiye kıyasla daha etkili olduğunu ve hastalığın klinik kontrolünü daha uzun süre sağladığını göstermiştir.

Bizim çalışmamızda 33 hastada (23 kadın, 10 erkek) kolşisin tedavisine ek olarak aralıklı benzatin penisilin ile kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Hastaların lezyonların azaldığı dönemlerde benzatin penisilin tedavisine ara vermeleri, tedavinin intramuskuler uygulanması, ağırlı olması ve ülkemizde sadece devlet hastanelerinin acil servislerinde uygulanması gibi etkenler dolayısıyla tedavinin düzenli devamlılığının olmaması nedeniyle benzatin penisilin tedavisi için ayrı bir ilaçta kalım analizi yapılmamıştır.

Bizim çalışmamızda kolşisin monoterapisi alan hastalarda 4 farklı nedenle (yan etki, yetersiz klinik yanıt, belirgin klinik yanıt alınması ve diğer nedenler) kolşisin tedavisi kesilmiş veya kombine tedaviye geçilerek monoterapi sonlandırılmıştır.

Çalışmamızda kolşisinin sonlanmasındaki en sık sebep %27 ile gebelik veya hastaların ilaç kullanmak istememesi gibi diğer sebeplerdir. Hastaların 3'ünde (%1,88) uzun süredir hastalarda mukokutanöz lezyonların hiç tekrarlamamış olması, 2 hastada (%1,27) ise yan etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.

Çalışmamızda kolşisin tedavisi sadece 2 hastamızda; bir hastada KCFT yüksekliği diğer hastada ise tümör marker CA 72.4 yüksekliği olmak üzere, yan etki nedeniyle sonlandırılmıştır. Her iki hastada da ilaç kesildikten bir ay sonra bakılan kan değerleri normale dönmüştür. Literatürde de benzer şekilde kolşisin ile CA-72,4 yüksekliği bildirilmiş olup tedavi kesimi sonrası CA72,4'ün normal değerlere döndüğü bildirilmiştir. Bugün için kolşisinin hangi mekanizma ile CA72-4 düzeyini artırdığı net olarak ortaya konulamamıştır. (172,173). Bu nedenle meme ca şüphesiyle takipte olan hastamızda tümör marker yüksekliğinin izlemde sorun yaratabileceği düşüncesiyle kolşisin tedavisine devam edilmemiştir.

Hastalarımızın %16,3'ünde ise yan etkiler nedeniyle doz azaltılmasına gidilmiştir. Azaltılan dozda yan etkilerin kontrol altına alınmasıyla ilacın sonlandırımı gerekmeden tedaviye devam edilebilmiştir. Bu sonuçlar kolşisinin çok iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışma sonuçlarımız izlem süresi 12-120 ay arasında değişen hastalarımızın %69,8'inde kolşisinin tek başına mukokutanöz bulguları kontrol altına almada etkili bir ajan olduğunu göstermektedir. İlaçta kalım için yapılan Kaplan – Meier yaşam analizinde kolşisin monoterapisi için hesaplanan tahmini ilaçta kalım 99,6 aydır. Analizden elde edilen veriler ışığında monoterapinin ilaçta kalım oranları 60. Ayda %83,9, 120.ayda %63,7 olarak hesaplanmıştır. Bu veriler mukokutanöz Behçet hastalığında kolşisinin uzun dönem kullanımında güvenilirliğini ve etkinliğini ortaya koymaktadır.

Mukokutanöz Behçet hastalığında kolşisinin etkinliğini araştıran plasebo kontrollü çalışmalarda özellikle erkek hastalarda kolşisinin etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar olması nedeniyle kolşisin monoterapisinde kalım için cinsiyet ilişkisi log rank testleriyle analiz edildiğinde kolşisin monoterapisi için ilaçta kalımda her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.9).

Literatürde Behçet hastalarında 25 yaş öncesi erken başlangıçlı hastalarda daha kötü prognoz olduğuna işaret eden yayımlar nedeniyle erken başlangıçlı ve >25 yaş başlangıçlı hastalar kolşisin monoterapisinde kalım açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0.9).

Otuz iki hastada ise kolşisin monoterapisi tek başına etkili olmayıp 2. Basamak tedavi olarak 14 hastada dapson, 19 hastada ise azatioprinle kombinasyon tedavisine geçilmiştir. Yeterli klinik etki sağlanamayan 10 hastada ise 3. Basamak tedavi olarak azatioprin, iki hastada ise adalimumab tedavisi kolşisinle kombine olarak kullanılmıştır.

Dapson, antiinflamatuvar ve immünomodulatör etkileri olan bir ilaç olup mukokutanöz Behçet hastalığında kolşisinle sinerjistik etki gösterdiği düşünülmektedir.

Hematolojik, nörolojik, gastrointestinal, hepatik, kutanöz yan etkiler ve dapson hipersensivite sendromu ilacın görülen başlıca yan etkilerindendir (174). Dapsonun en bilinen yan etkisi olan hemolitik anemi ve methemoglobulinemi ilacın farmakolojik yan etkileridir ve dapson kullanan hastaların hepsinde gelişir. Bununla birlikte 100 mg/gün üzerine çıkılmayan dozlarda genellikle hafif şiddettedir ve tedavinin sonlandırılmasını gerektirmez.

Dapsonun Behçet hastalığında mukokutanöz lezyonlar üzerinde etkinliğini değerlendirmek için 20 hasta üzerinde gerçekleştirilen 6 ay süreli plasebo kontrollü çift kör randomize, çapraz çalışmada 100 mg/gün dapson tedavisi oral aft ve genital ülser tedavisinde anlamlı derecede etkili bulunmuş, deri lezyonları, artrit ve epididimit üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Plasebo grubunda ise bu parametrelerde belirgin bir değişiklik saptanmamıştır (142).

Her iki grupta da yorgunluk, bulantı, anoreksi, baş ağrısı ve dispepsi gibi yan etkiler bildirilmiş olmakla birlikte, bu semptomlar dapson ile tedavi edilen grupta daha sık gözlemlenmiştir. Çalışmada, dapsonun hemoglobin seviyelerini anlamlı derecede azalttığı belirlenmiş olup, dapson ile tedavi edilen hastaların %20'sinde (Hb <10 g/dL) anemi geliştiği tespit edilirken, plasebo grubunda anemi bildirilmemiştir.

Bizim çalışmamızda dapson alan 14 hastanın 4'ünde (%28,5) tedavi yan etki nedeniyle sonlandırılmıştır. 1 hastanın tedavisi methemoglobinemi nedeniyle (METHB %10, HB:9.5), 1 hastada anemi saptanması ve nefes darlığı belirtmesi nedeniyle, 2 hastanın tedavisi ise belirgin methemoglobinemi veya anemi bulunmamasına rağmen hastaların nefes darlığı belirtmesi nedeniyle kesilmiştir. Bu hastalarda ilacın kesilmesiyle düzelen nefes darlığı şikayetinin, ilacın yan etkileri ile ilgili endişeden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda dapson kullanan hastaların birinde 7 ay sonra belirgin klinik etki görülmesi sonucu tedavi sonlandırılmıştır. Üç hastada (%21,4) ise belirgin klinik etkiye rağmen gebelik ve ilaca ulaşamama gibi nedenlerle tedavi sonlandırılmıştır. Altı hastada (%42,7) ise yetersiz klinik etki nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Bu bulgular dapson tedavisinin kolşisine dirençli mukokutanöz Behçet hastalarının bir bölümünde klinik etki sağlayabildiğini ancak

özellikle yan etkiler ve ilacı temin probleminin kullanımını sınırladığını göstermektedir. Kaplan Meier analizine göre dapson tedavisi için ilaçta kalım oranları 3.ayda %85, 6. Ayda %71, 12.ayda %7 olarak hesaplanmıştır.

Azatioprin, dermatolojide uzun yıllardır çeşitli deri hastalıklarının tedavisinde, özellikle sistemik kortikosteroid kullanım süresi ve dozunu azaltmak amacıyla kullanılan immunsupresif bir tedavi ajanıdır. Purin sentezini baskılayan bir immünosupresif ve sitotoksik ilaç olan azatioprin kullanımına bağlı olarak en sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistem kaynaklı olup, bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve pankreatit şeklinde ortaya çıkmaktadır (175). Bu semptomlar genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında görülmektedir.

Miyelosupresyon azatioprinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkisidir. Tiyopürin metil transferaz (TPMT) enziminin genetik polimorfizmleri ile miyelosupresyon riski arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (175). Azatioprin tedavisine başlamadan önce TPMT aktivitesinin değerlendirilmesi, toksisite riskini en aza indirmek açısından önemli bir yaklaşımdır. TPMT aktivitesi düşük olan hastalarda uygun doz ayarlamaları yapılarak güvenli bir tedavi sağlanabilir.

Günümüzde azatioprin Behçet hastalarında tüm majör organ tutulumlarında etkili olduğu bilinen ve sistem tutulumu olan hastalarda sıklıkla birinci basamak olarak tercih edilen bir immunsupresif ilaçtır. Yazıcı ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen, 73 hastanın dahil edildiği iki yıllık randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmada, azatioprinin göz hastalığının gelişimini önlemede plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir (176). Bunun yanı sıra, oral ülserler, genital ülserler ve tromboflebit üzerinde de olumlu etkiler sağladığı belirlenmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, azatioprinin ciddi mukokutanöz lezyonlara sahip genç erkek hastalarda göz tutulumunu önlemek amacıyla profilaktik bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır. Yaklaşık 8 yıl sonra Hamuryudan ve ark. nın yürüttüğü takip çalışmasında da plasebo ile tedavi edilen hastalar azatioprin ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında erken dönemde başlanan azatioprinin prognoz üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir. (177). Behçet hastalığında majör organ tutulumlarının erkek hastalarda daha sık ve şiddetli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bu çalışma sonuçlarına göre araştırmacılar erkek hastalarda sadece mukokutanöz tutulum izlense bile gelişebilecek sistem tutulumlarının önlenmesi amacıyla azatioprin tedavisinin başlanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu yaklaşım yıllar içinde tartışılmış ancak her erkek hastada sistem tutulumu gelişmediğinden, bu hastaları gereksiz immunsupresif tedaviye maruz bırakmamak açısından genel kabul görmemiştir. Hastalarımızın %79,8'inde sadece kolşisin

monoterapisinden yeterli klinik yanıt alınması, bu hastaların da %29,7'sinin erkek hasta olması, her erkek mukokutanöz Behçet hastasında immünosupresif tedavinin gerekli olmadığı görüşünü desteklemektedir. Bununla birlikte kolşisine yeterli yanıt alınmayan erkek hastalarda gelişebilecek sistem tutulumlarına karşı da profilaktik olabileceği düşüncesiyle 2. Basamak tedavi olarak azatioprin tedavisi tercih edilmiştir.

Çalışmamızda azatioprin 19 hastada 2. Basamak olarak, 10 hastada ise 3. Basamak olarak kolşisinle kombine olarak kullanılmıştır. Azatioprin tedavisinin sonlandırılmasında en sık neden yan etkiler olup Kaplan Meier analizine göre azatioprin için ilaçta kalım oranları 3.ayda %100, 6.ayda %85, 12.ayda %50 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar azatioprin için ilaçta kalımın dapsone göre daha uzun olduğunu göstermektedir ancak hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Yazıcı ve ark. çalışmasında hastaların yan etki açısından değerlendirilmesinde lökopeni ($<4.0 \times 10^9 /L$) azatioprin alan 11 hastada ve plasebo alan 3 hastada tespit edilmiştir. Ancak, tedavinin geçici olarak azaltılması veya kesilmesiyle düzelmiştir. Azatioprine bağlı olarak gelişen ve ilacın tamamen kesilmesini gerektiren ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Gastrointestinal yan etkiler, azatioprin grubunda (%23), plasebo grubuna (%18) kıyasla anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir. Bu yan etkiler arasında karın ağrısı (azatioprin grubunda %6, plasebo grubunda %3), mide bulantısı (%6'ya karşı %5) ve hazımsızlık (%5'e karşı %1) yer almaktadır (176,177). Bizim çalışmamızda da yukarıdaki çalışmaya benzer şekilde 29 hastada %10,3 oranında GIS intoleransı, %10,3 oranda KCFT yüksekliği, %3,4 oranında bisitopeni (anemi ve lökopeni) gelişmiştir. Tedavi kesimi sonrasında ise değerlerin normale döndüğü izlenmiştir.

Anti TNF ajanların mukokutanöz Behçet hastalığının tedavisinde kullanımları sadece konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen şiddetli olgularla sınırlı tutulmaktadır. Mukokutanöz Behçet hastalığında lezyonların anti-TNF ajanlar ile tedavisini değerlendiren çalışmalar az sayıda olup, mevcut bulgular genellikle olgu raporları, küçük olgu serileri ve çeşitli prospektif çalışmalar aracılığıyla elde edilmiştir.

Çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, TNF-alfa inhibitörü etanerseptin paterji testi, mukokutanöz belirtiler ve artrit üzerindeki etkisi 38 erkek hastada değerlendirilmiştir (178). Haftada iki kez 25 mg etanersept uygulaması, paterji pozitifliği sıklığında bir değişiklik yaratmazken, oral ülserler ve deri lezyonlarının sıklığını anlamlı düzeyde azaltmıştır. Ancak, genital ülserler ve eklem tutulumu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki saptanmamıştır.

Çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından biri, yalnızca bir ay gibi kısa bir takip süresine sahip olmasıdır.

Gözlemsel bir çalışmada, refrakter mukokutanöz bulguları olan dokuz Behçet hastasında iki haftada bir 40 mg adalimumab tedavisi ile mukokutanöz lezyonlar ve artrit bulgularında iyileşme gözlemlenmiştir (179).

Retrospektif, çok merkezli bir çalışmada, infliksimab ve adalimumabın Behçet hastalığında uzun dönem etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Çeşitli sistem tutulumları nedeniyle anti-TNF tedavi alan 124 hastadan, %50,7'sinde tam yanıt, %39,7'sinde kısmi yanıt elde edilmiş, %9,6'sı ise tedaviye yanıt vermemiştir. Bu çalışmada mukokutanöz lezyonlarda %88 oranında iyileşme kaydedilmiş ve infliksimab ile adalimumab arasında etkinlik ve güvenlik açısından farklılık tespit edilmemiştir.(180).

Arida ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen sistematik bir derlemede, şiddetli klinik seyir gösteren ve anti-TNF tedavisi alan 369 hastaya ilişkin veriler analiz edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar, göz, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi ve vasküler tutulum gibi ciddi hastalık bulguları nedeniyle infliksimab, adalimumab veya etanersept tedavisi almıştır (181). Genel olarak, bu tedaviler mukokutanöz belirtilerde belirgin bir iyileşme sağlamıştır. Hastaların büyük bir kısmı infliksimab ile tedavi edilmiş olup, oral ülserlerde %91, genital ülserlerde %96, eritema nodosum benzeri lezyonlarda %81 ve diğer deri lezyonlarında %77 oranında hızlı remisyon sağlanmıştır. Mukokutanöz lezyonlarda genel olarak %90 oranında düzelme gözlenmiş, hastaların %21'inde tam remisyon sağlanırken, %69'unda kısmi yanıt elde edilmiştir.

Çalışmamızda adalimumab tedavisi 1 kadın ve 1 erkek olmak üzere 2 hastada 3. basamak tedavi olarak kullanılmıştır. Hastalardan birinde 6 ay kullanımdan sonra diğer nedenlerden (hastanın immünsüpresif tedavi kullanmak istememesi) tedavi kesilmiştir. Diğer hastada azatioprine yetersiz klinik yanıt alınması sonrasında adalimumab tedavisine geçilmiştir, belirgin klinik yanıt elde edilen hastamızda 11 aydır tedaviye devam edilmektedir.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya, yaşları 16 ile 56 arasında değişmekte olan, %75'i kadın, %25'i erkek olmak üzere 159 mukokutanöz Behçet hastası dahil edildi. Yaş ortalaması $30,89 \pm 9,90$ idi. İzlem süresi ortalama $63,7 \pm 34$ aydı.
2. Mukokutanöz bulgular değerlendirildiğinde, tüm hastalarda oral aft mevcut olup, hastaların %77'sinde genital ülser, %71'inde eritema nodosum, %68'inde papülopüstüler lezyon saptanmıştır.
3. Tüm hastalara birinci basamak tedavi olarak kolşisin başlanmış olup, %79,87'si monoterapi olarak kolşisin kullanmaya devam etmiştir. %20,13 oranında ise dapson, azatioprin veya adalimumab ile kombine tedaviye geçilmiştir.
4. Kolşisin tedavisine bağlı yan etkiler nedeniyle hastaların %16,3'ünde doz azaltımı yapılmıştır. En sık yan etkiler mide bulantısı, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sorunlar (%8,8) ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik (%7,5) olmuştur.
5. Kolşisin tedavisine hastaların %69,8'i düzenli devam etmiş, %30,2'sinde ise çeşitli nedenlerle tedavi kesilmiştir. En sık kesilme nedenleri arasında gebelik ve ilaç kullanmak istememe gibi faktörler yer almıştır (%27,05).
6. Yan etki nedeniyle kolşisin tedavisi kesilen 2 hasta bulunmaktaydı. Bir hastada KCFT yüksekliği bir hastada ise tümör markeri CA 72.4 artışı mevcuttu.
7. Kolşisin monoterapisi için yapılan Kaplan Meier yaşam analizinde hesaplanan tahmini ilaçta kalım 99,6 aydır.
8. Analizden elde edilen veriler ışığında monoterapinin ilaçta kalım oranları 60. Ayda %83,9, 120.ayda %63,7 olarak hesaplanmıştır. Bu veriler mukokutanöz Behçet hastalığında kolşisinin uzun dönem kullanımında güvenilirliğini ve etkinliğini ortaya koymaktadır.
9. Kolşisin monoterapisinden kombine terapiye geçişte hastaların tanı yaşına göre erken başlangıçlı ve >25 yaş başlangıçlı grup karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0.943$)
10. Kolşisin monoterapisinden kombine terapiye geçişte hastaların cinsiyetine göre değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. ($p=0,915$)
11. Otuz üç hasta kolşisin tedavisine ek aralıklı olarak ayda bir 1.200.000 Ü benzatin penisilin kombinasyon tedavisi uygulanmıştır.

12. Hastalarımızın 29'unda kolşisinle kombine olarak azatioprin tedavisine geçilmiştir. Azatioprin kullanan hastalar arasında yetersiz klinik etki en az tedavi kesilme nedeni olarak görülmektedir.
13. Kaplan -Meier analizine göre azatioprinin tedavide kalım oranları 3.ayda %100, 6.ayda %85, 12.ayda %50 olarak hesaplanmıştır.
14. Dapson kullanan 14 hastanın %42,8'i yetersiz yanıt, %28,5'i yan etki, %21,4'ü diğer nedenlerle tedaviyi bırakmıştır. Tedavi sonlanım nedenleri arasında yetersiz klinik yanıt ve yan etki öne çıkmaktadır.
15. Kaplan -Meier analizine göre dapsonun tedavide kalım oranları 3.ayda %85, 6. Ayda %71, 12.ayda %7 olarak hesaplanmıştır.
16. Adalimumab tedavisi 2 hastada 3. basamak tedavi olarak kullanılmıştır. Hastalardan biri 6 ay kullanımdan sonra diğer nedenlerden (immünosupresan ilaç almak istemediği için) ilacı kesilmiştir. Diğer hastada ise 11 aydır tedaviye devam edilmektedir.

Çalışmamızın bulguları, mukokutanöz Behçet hastalarında kolşisin tedavisinin yüksek ilaçta kalım oranlarına sahip olduğunu, hastaların %79,9'unda kolşisin monoterapisi ile yeterli klinik yanıt elde edildiğini göstermektedir. Kaplan Meier analizinde 99,6 ay olarak saptanan ilaçta kalım süresini kolşisinin uzun süreli kullanım için hem etkinliğini hem de güvenilirliğini ortaya koymaktadır. Erken başlangıçlı Behçet hastaları ve >25 yaş üstü tanı alan Behçet hastaları karşılaştırıldığında kolşisin monoterapisinde kalım açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde kolşisin monoterapisinde kalımda kadın ve erkek hastalar arasında da anlamlı fark bulunmamıştır. İkinci basamak tedaviler olarak tercih edilen azatioprin için ilaç sonlanımında en önemli etken yan etkilerken, dapson tedavisinde yetersiz klinik etki olduğu görülmüştür. Dermatoloji alanında farklı kronik hastalıklarda ilaçta kalım çalışmalarının yaygınlaştırılması, hem tedavi stratejilerinin daha iyi anlaşılmasını hem de hasta yönetiminin optimize edilmesine belirgin fayda sağlayacaktır.

9. KAYNAKLAR

1. Alpsoy E, Bozca BC, Bilgic A. Behçet Disease: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Sep 18];22(4):477–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061323/>
2. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun 1;77(6):808–18.
3. çalgüneri M, Ertenli I, Kim S, Erman M, çelik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* [Internet]. 1996 [cited 2024 Sep 22];192(2):125–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8829493/>
4. Tüzün Y. Hulusi Behçet, MD: February 20, 1889 to March 8, 1948. *Clin Dermatol* [Internet]. 2006 [cited 2024 Sep 18];24(6):548–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17113974/>
5. Saylan T. Life story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J* [Internet]. 1997 [cited 2024 Sep 18];38(6):327–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9509901/>
6. Yazici Y, Hatemi G, Bodaghi B, Cheon JH, Suzuki N, Ambrose N, et al. Behçet syndrome. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Sep 18];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34531393/>
7. Mat MC, Sevim A, Fresko I, Tüzün Y. Behçet's disease as a systemic disease. *Clin Dermatol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 18];32(3):435–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24767193/>
8. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 Sep 18];43(6):620–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27075942/>
9. Cho S Bin, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behçet's disease. *Yonsei Med J* [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Sep 18];53(1):35–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187230/>
10. Demirhindi O YHBP. Silivri Fenerkoyu ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranabilmesinde kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg*. 1981;12:509–14.
11. Idil A, Gürler A, Boyvat A, Çaliskan D, Özdemir Ö, Isik A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the

- Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2024 Sep 18];9(5):325–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12528917/>
12. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2005 Jul [cited 2024 Sep 18];50(4):297–350. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15967189/>
 13. Pamuk Ö ÇN. Behçet Hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci*. 2005;1:3–9.
 14. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behçet’s disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2000 [cited 2024 Sep 18];59(8):622. Available from: </pmc/articles/PMC1753203/?report=abstract>
 15. Tüzün Y, Yurdakul S, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B, et al. Epidemiology of Behçet’s syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* [Internet]. 1996 [cited 2024 Sep 19];35(9):618–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8876285/>
 16. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet’s disease. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2004 Apr [cited 2024 Sep 19];4(2):183–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15063364/>
 17. Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet’s disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* [Internet]. 1999 [cited 2024 Sep 19];54(3):213–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10519357/>
 18. Moore S, O’duffy J. Lack of association between Behçet’s disease and major histocompatibility complex class II antigens in an ethnically diverse North American Caucasoid patient group. *Journal of Rheumatology*. 1986;
 19. Ombrello MJ, Kirino Y, De Bakker PIW, Guľ A, Kastner DL, Remmers EF. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 19];111(24):8867–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821759/>
 20. Gul A, Ohno S. HLA-B*51 and Behçet Disease. *Ocul Immunol Inflamm* [Internet]. 2012 Feb [cited 2024 Sep 19];20(1):37–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22188278/>
 21. Maciej Serda, Becker FG, Cleary M, Team RM, Holtermann H, The D, et al. Mucocutaneous Manifestations of Behcet’s Disease. G. Balint, Antala B, Carty C, Mabieme JMA, Amar IB, Kaplanova A, editors. *TURKDERM-TURKISH ARCHIVES OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY* [Internet]. 2009 [cited 2024 Sep

- 24];43(1):343–54. Available from: <https://avesis.ankara.edu.tr/yayin/10f3b334-5010-4aeb-b9f6-c10fc8d78c2b/mucocutaneous-manifestations-of-behcets-disease>
22. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, Takiguchi M, Mizushima Y, Kaneoka H, et al. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1995 [cited 2024 Sep 19];38(3):426–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7880197/>
 23. Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet* [Internet]. 2013 Feb [cited 2024 Sep 22];45(2):202–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23291587/>
 24. Olsson PJ, Gaffney E, Alexander RW, Mars DR, Fuller TJ. Proliferative Glomerulonephritis With Crescent Formation in Behcet's Syndrome. *Arch Intern Med* [Internet]. 1980 May 1 [cited 2024 Sep 22];140(5):713–4. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/599948>
 25. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological Features of Adamantiades-Behçet's Disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):411–22.
 26. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde Güncel Bilgiler. *TÜRKDERM - Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 43(Supp:2):32–8.
 27. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Sep 22];10(MAR). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30984205/>
 28. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2008 Jul [cited 2024 Sep 22];49(7):3058–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18579762/>
 29. Yasuoka H, Yamaguchi Y, Mizuki N, Nishida T, Kawakami Y, Kuwana M. Preferential activation of circulating CD8+ and $\gamma\delta$ T cells in patients with active Behçet's disease and HLA-B51. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2024 Sep 22];26(4 SUPPL. 50):S59–63. Available from: <https://keio.elsevierpure.com/en/publications/preferential-activation-of-circulating-cd8supsup-and-%CE%B3%CE%B4-t-cells-i>
 30. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2001 [cited 2024 Sep 22];60(11):996. Available from: </pmc/articles/PMC1753405/>

31. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* [Internet]. 1996 [cited 2024 Sep 22];288(4):179–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8967789/>
32. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* [Internet]. 1982 Dec 18 [cited 2024 Sep 22];2(8312):1356–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6129461/>
33. Yokota K, Hirai Y, Oguma K, Hayashi S, Fujii N, Araki Y, et al. Characterization of *Streptococcus sanguis* Isolated from Patients with Behçet's Disease. *Microbiol Immunol* [Internet]. 1995 Sep 1 [cited 2024 Sep 22];39(9):729–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1348-0421.1995.tb03249.x>
34. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol* [Internet]. 1997 [cited 2024 Sep 22];14(1):21–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9203024/>
35. Oh SH, Lee KY, Lee JH, Bang D. Clinical manifestations associated with high titer of anti-streptolysin O in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2024 Sep 22];27(8):999–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18246379/>
36. Pay S, Şimşek I, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int* [Internet]. 2007 Mar [cited 2024 Sep 22];27(5):417–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17171346/>
37. Ergun T, Ince Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2001 [cited 2024 Sep 22];45(6):904–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11712037/>
38. Hatemi G, Yazici H. Behçet's syndrome and micro-organisms. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2011 [cited 2024 Sep 22];25(3):389–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22100288/>
39. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2012 Aug [cited 2024 Sep 22];11(10):687–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22197900/>
40. PAY S. Behçet Hastalığı: Etyoloji ve Patogenez. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* [Internet]. 2005 [cited 2024 Sep 22];1(25):10–8. Available from:

<https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-behcet-hastaligi-etyoloji-ve-patogenez-37542.html>

41. Cervera R, Navarro M, Lopez-Soto A, Cid MC, Font J, Esparza J, et al. Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1994 [cited 2024 Sep 22];53(4):265–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8203957/>
42. Aydıntug AO, Tokgöz G, D'cruz DP, Gürler A, Cervera R, Düzgün N, et al. Antibodies to Endothelial Cells in Patients with Behçet's Disease. *Clin Immunol Immunopathol* [Internet]. 1993 [cited 2024 Sep 22];67(2):157–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8519091/>
43. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoğlu T, Yazici H, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* [Internet]. 1995 Jan [cited 2024 Sep 22];14(1):55–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7743745/>
44. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2024 Sep 22];60(9):1903–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523551/>
45. Gürgey A, Gurler A, Oner AF, Mesci L, Kirazli S. Thrombomodulin levels in Behçet's disease with and without the factor V Leiden mutation. *Clin Rheumatol* [Internet]. 1998 [cited 2024 Sep 22];17(3):186–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9694049/>
46. Sertoglu E, Omma A, Yucel C, Colak S, Sandıkcı SC, Ozgurtas T. The relationship of serum VEGF and sVEGFR-1 levels with vascular involvement in patients with Behçet's disease. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2018 Aug 18 [cited 2024 Sep 22];78(6):443–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30015524/>
47. Khan E, Ambrose NL, Ahnström J, Kiprianos AP, Stanford MR, Eleftheriou D, et al. A low balance between microparticles expressing tissue factor pathway inhibitor and tissue factor is associated with thrombosis in Behçet's Syndrome. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Dec 7 [cited 2024 Sep 22];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27924945/>
48. Paczesny S, Braun TM, Levine JE, Hogan J, Crawford J, Coffing B, et al. Elafin is a biomarker of graft-versus-host disease of the skin. *Sci Transl Med* [Internet]. 2010 [cited 2024 Sep 22];2(13). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20371463/>
49. Mori S, Hickey A, Dusza SW, Lacouture ME, Markova A. Markers of systemic involvement and death in hospitalized cancer patients with severe cutaneous adverse

- reactions. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Sep 22];80(3):608. Available from: [/pmc/articles/PMC6372330/](#)
50. Olewicz-Gawlik A, Trzybulska D, Graniczna K, Kuznar-Kaminska B, Katulska K, Batura-Gabryel H, et al. Serum alarm antiproteases in systemic sclerosis patients. *Hum Immunol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Sep 22];78(9):559–64. Available from: https://www.researchgate.net/publication/317496276_Serum_alarm_antiproteases_in_systemic_sclerosis_patients
 51. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, Harats D, Sela BA, Griffin JH, et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004 Nov [cited 2024 Sep 22];63(11):1445–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15479893/>
 52. Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. *Thromb Haemost* [Internet]. 1991 [cited 2024 Sep 22];66(3):292–4. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-00038-1646409>
 53. YURDAKUL S, HEKIM N, SOYSAL T, FRESKO I, BAVUNOGLU I, OZBAKIR F, et al. Fibrinolytic activity and d-dimer levels in Behçet's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology (Testo stampato)*. 2005;23(4):S.53-S.58.
 54. Haznedaroğlu IC, Özcebe OI, Özdemir O, Çelik I, Dündar S V., Kirazlı Ş. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *J Intern Med* [Internet]. 1996 [cited 2024 Sep 22];240(4):181–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8918508/>
 55. Bettiol A, Alibaz-Oner F, Direskeneli H, Hatemi G, Saadoun D, Seyahi E, et al. Vascular Behçet syndrome: from pathogenesis to treatment. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Sep 22];19(2):111–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36544027/>
 56. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 1992 Aug 1 [cited 2024 Sep 24];72(4):286–286. Available from: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/16684>
 57. Lee S. Diagnostic criteria of Behçet's disease: problems and suggestions. *Yonsei Med J* [Internet]. 1997 [cited 2024 Sep 24];38(6):365–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9509905/>

58. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* [Internet]. 1997 [cited 2024 Sep 24];38(6):423–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9509912/>
59. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 Sep 24];157(5):901–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17711526/>
60. Türsen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2024 Sep 24];42(5):346–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12755969/>
61. Boyvat A. Mucocutaneous Manifestations of Behcet's Disease. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol* [Internet]. 2009;43(0):42–7. Available from: <https://dx.doi.org/>
62. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's Disease. *Yonsei Med J*. 2007;48(4):573.
63. Chun S Il, Su WPD, Lee S. Histopathologic Study of Cutaneous Lesions in Behçet's Syndrome. *J Dermatol*. 1990 Jun;17(6):333–41.
64. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Jan 2;13(1):57–65.
65. Mat MC, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol*. 2006 May 27;45(5):554–6.
66. Diri E. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behcet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov 1;60(11):1074–6.
67. Karaca M, Hatemi G, Sut N, Yazici H. The papulopustular lesion/arthritis cluster of Behcet's syndrome also clusters in families. *Rheumatology*. 2012 Jun 1;51(6):1053–60.
68. Kutlubay Z KAS. Behçet Hastalığı: Deri Tutulumu. *Türkiye Klinikleri*. 2020;1:29–34.
69. Ergun MD T, Gürbüz MD, Dog˘usoy MD, Mat MD C, Yazıcı MD H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol*. 1998 Mar 5;37(3):194–6.
70. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, et al. The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis*. 2004 Nov;63(11):1450–2.

71. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic Features of Erythema Nodosum-Like Lesions in Behçet Disease. *Am J Dermatopathol*. 2000 Oct;22(5):379–90.
72. Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 1998 Dec 5;37(12):929–33.
73. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev*. 2007 Jan;6(3):169–75.
74. Karadoğan SK, Başkan EB, Alkan G, Sarcaoğlu H, Tunal Ş. Generalized Sweet Syndrome Lesions Associated with Behçet Disease. *Am J Clin Dermatol*. 2009 Oct;10(5):331–5.
75. MIZOGUCHI M, CHIKAKANE K, GOH K, ASAHINA Y, MASUDA K. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in Behçet's disease. *British Journal of Dermatology*. 1987 May;116(5):727–34.
76. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):380.
77. HYUN CHO K, SHIK SHIN K, JASOHN S, JAE CHOI S, SHIN LEE Y. Behçet's disease with Sweet's syndrome-like presentation-a report of six cases. *Clin Exp Dermatol*. 1989 Jan;14(1):20–4.
78. Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2009 Mar 11;156(1):1–11.
79. Kim HA, Choi KW, Song VW. Arthropathy in Behçet's Disease. *Scand J Rheumatol*. 1997 Jan 12;26(2):125–9.
80. Düzgün N, Ateş A. Erosive arthritis in a patient with Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2003 Sep 16;23(5):265–7.
81. Ben Taarit C, Turki S, Ben Maïz H. Les manifestations rhumatologiques de la maladie de Behçet : à propos de 309 cas. *Rev Med Interne*. 2001 Oct;22(11):1049–55.
82. DEUTER C, KOTTER I, WALLACE G, MURRAY P, STUBIGER N, ZIERHUT M. Behçet's disease: Ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res*. 2008 Jan;27(1):111–36.
83. Servet AKAR. JOINT INVOLVEMENT IN BEHCET'S DISEASE. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2007;3:26–8.
84. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004 Sep;138(3):373–80.

85. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2024 Sep 24];82(1):60–76. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2003/01000/The_Long_Term_Mortality_and_Morbidity_of_Beh_et.6.aspx
86. Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, Yazici Y. Ocular Involvement of Behçet's Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2024 Sep 26];49(3):298–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24828904/>
87. Ksiaa I, Abroug N, Kechida M, Zina S, Jelliti B, Khochtali S, et al. Eye and Behçet's disease. *J Fr Ophtalmol*. 2019 Apr;42(4):e133–46.
88. Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1978 Nov 28;7(6):376–82.
89. Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1992 Mar;19(3):402–10.
90. Sarica- Kucukoglu R, Akdag- Kose A, Kayabalı M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzenin D, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol*. 2006 Aug 28;45(8):919–21.
91. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology*. 2014 Nov;53(11):2018–22.
92. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al. Pulmonary Artery Involvement and Associated Lung Disease in Behçet Disease. *Medicine*. 2012 Jan;91(1):35–48.
93. Seyahi E, Caglar E, Ugurlu S, Kantarci F, Hamuryudan V, Sonsuz A, et al. An outcome survey of 43 patients with Budd–Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Apr;44(5):602–9.
94. Desbois AC, Wechsler B, Resche- Rigon M, Piette JC, Huong DLT, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug 27;64(8):2753–60.
95. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E. Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anticoagulant therapy - the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):735–40.
96. Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1992 Mar;19(3):402–10.

97. Kırımlı Ö., Pabucu T. T. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: kardiyovasküler Behçet. *T Klin J Int Med Sci.* 2007;3:36–9.
98. Kucukoglu S, Tunc R, Cetinkaya F, Demirkesen C, Mat M, Yazici H. The importance of cutaneous ultrasonography on the differentiation of nodular skin lesions seen in patients with Behçet's disease. *Yonsei Med J.* 2000 Sep;41:S40.
99. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S, Balkarlı A, Kimyon G, Yazıcı A, et al. Behçet Disease With Vascular Involvement. *Medicine.* 2015 Feb;94(6):e494.
100. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, Arslan C, Dikici AS, Sut N, et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behçet Syndrome. *Medicine.* 2015 Nov;94(44):e1899.
101. Tunaci A, Berkmen YM, Gökmen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: pathologic, clinical, and imaging features. *American Journal of Roentgenology.* 1995 Jan;164(1):51–6.
102. Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016 Apr;30(2):279–95.
103. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçı B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain.* 1999 Nov;122(11):2171–82.
104. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009 Feb;8(2):192–204.
105. Boyvat A, Oktem A, Kalay Yıldızhan I, Ates A, Yalcindag N, Koksoy C, et al. A Comparison of Adult and Juvenile Behçet Patients and a Look at Clinical Trends: Retrospective Data from a Turkish Follow-Up Cohort Study. *Dermatology.* 2023 Oct 4;239(6):958–65.
106. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol.* 2001 Feb 5;248(2):95–103.
107. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain.* 1999 Nov;122(11):2183–94.
108. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhales G, Safari A, Sahraian MA, et al. Neuro-Behçet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020 Apr;39:101906.
109. Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman- Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. *Eur J Neurol.* 2007 Jul 25;14(7):729–37.

110. Burcu Zeydan UU. Behçet Hastalığı: Nörolojik Tutulum. . Türkiye Klinikleri. 2020;1:54–7.
111. Akman-Demir G, Bahar S, Coban O, Tasci B, Serdaroglu P. Cranial MRI in Behcet’s disease: 134 examinations of 98 patients. *Neuroradiology*. 2003 Dec 1;45(12):851–9.
112. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, Houman H, Geri G, Desseaux K, et al. Long-Term Outcome of Arterial Lesions in Behçet Disease. *Medicine*. 2012 Jan;91(1):18–24.
113. Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtuncu M, Vanli EN, Mutlu M, Tugal-Tutkun I. Cyclosporine for Behçet’s uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement? *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4 Suppl 50):S84-90.
114. Hatemi I, Hatemi G, Çelik AF. Gastrointestinal Involvement in Behçet Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2018 Feb;44(1):45–64.
115. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, Papoutsis N, Altenburg A, Kötter I, et al. Gender-specific differences in Adamantiades–Behçet’s disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology*. 2015 Jan;54(1):121–33.
116. Örmeci N. Gastrointestinal Involvement in Behcet’s Disease. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol [Internet]*. 2009;43(0):65–8. Available from: <https://dx.doi.org/>
117. Yi SW, Cheon JH, Kim JH, Lee SK, Kim T II, Lee YC, et al. The Prevalence and Clinical Characteristics of Esophageal Involvement in Patients with Behçet’s Disease: A Single Center Experience in Korea. *J Korean Med Sci*. 2009;24(1):52.
118. Akbaylar H. Multisistem Tutulumlarıyla Behçet Hastalığı: Entero-Behçet. . Türkiye Klinikleri *J Int Med Sci*. 2007;3:29–32.
119. Ben Ghorbel I, Ennaifer R, Lamloum M, Khanfir M, Miled M, Houman MH. Budd–Chiari syndrome associated with Behçet’s disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Mar;32(3):316–20.
120. Boyvat A. Behçet hastalığında ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Dergisi*. 2011;4:15–21.
121. Kalay Yıldızhan İ. Diagnostic Sensitivity of Different Applications of Pathergy Test for Behçet’s Disease. *Arch Rheumatol*. 2020 Mar 10;35(1):29–34.
122. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF, Melikoglu M, Arzuhal N, Mat C, et al. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behçet’s syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4 Suppl 50):S91-5.
123. Dilsen N, Konice M, Aral O, Ocal L, Inanc M, Gul A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behcet’s disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis*. 1993 Nov 1;52(11):823–5.

124. Fresko I, Yazici H, Bayramicli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1993 Aug 1;52(8):619–20.
125. Akmaz Ö, Erel A, Gürer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2000 Feb 25;39(2):121–5.
126. Özdemir M, Balevi Ş, Deniz F, Mevlitoğlu I. Pathergy reaction in different body areas in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Jan;32(1):85–7.
127. Özdemir M, Bodur S, Engin B, Baysal İ. Evaluation of application of multiple needle pricks on the pathergy reaction. *Int J Dermatol.* 2008 Apr 28;47(4):335–8.
128. Korkmaz C. Behçet hastalığı: Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri.* 2020;1(Behçet hastalığı, Seyahi E, editör.):13–6.
129. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990 May 5;335(8697):1078–80.
130. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med.* 2004 Sep;4(1):10–20.
131. Alpsyoy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res.* 2009 Oct 21;301(10):693–702.
132. Köse O, Dinç A, Şimşek İ. Randomized Trial of Pimecrolimus Cream plus Colchicine Tablets versus Colchicine Tablets in the Treatment of Genital Ulcers in Behçet's Disease. *Dermatology.* 2009;218(2):140–5.
133. Alpsyoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol.* 1999 May;135(5):529–32.
134. Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol.* 2017 Sep;35(5):421–34.
135. Alpsyoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(4):532–9.
136. Andreu JM, Timasheff SN. Tubulin bound to colchicine forms polymers different from microtubules. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1982 Nov;79(22):6753–6.
137. Chia EW, Grainger R, Harper JL. Colchicine suppresses neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low- dose colchicine. *Br J Pharmacol.* 2008 Mar 29;153(6):1288–95.
138. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal Omer, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001 Nov;44(11):2686–92.

139. Calgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2062–5.
140. Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behçet disease: a case comparative study. *Dermatol Online J.* 2005 Dec 1;11(3):3.
141. Moore SB, O'Duffy JD. Lack of association between Behçet's disease and major histocompatibility complex class II antigens in an ethnically diverse North American Caucasoid patient group. *J Rheumatol.* 1986 Aug;13(4):771–3.
142. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol.* 2002 May;29(5):267–79.
143. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, et al. Impact of apremilast on quality of life in Behçet's syndrome: analysis of the phase 3 RELIEF study. *RMD Open.* 2022 Jul 7;8(2):e002235.
144. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2021 Oct 6;39(5):80–7.
145. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998 Mar 15;128(6):443–50.
146. Onal S, Kazokoglu H, Koç A, Akman M, Bavbek T, Direskeneli H, et al. Low dose and dose escalating therapy of interferon alfa-2a in the treatment of refractory and sight-threatening Behçet's uveitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(2 Suppl 53):S113-4.
147. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Apr;33(5):320–35.
148. Fagni F, Bettiol A, Talarico R, Lopalco G, Silvestri E, Urban ML, et al. Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: a multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2020 Aug;79(8):1098–104.
149. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the Treatment of Noninfectious Uveitis: Results of Three Randomized, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology.* 2013 Apr;120(4):777–87.

150. Mirouse A, Barete S, Monfort JB, Resche-Rigon M, Bouyer AS, Comarmond C, et al. Ustekinumab for Behçet's disease. *J Autoimmun* [Internet]. 2017;82:41–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841117301427>
151. Vitale A, Rigante D, Caso F, Brizi MG, Galeazzi M, Costa L, et al. Inhibition of Interleukin-1 by Canakinumab as a Successful Mono-Drug Strategy for the Treatment of Refractory Behçet's Disease: A Case Series. *Dermatology*. 2014;228(3):211–4.
152. Gül A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, Reznikov L, Esen BA, Mirza A, et al. Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behçet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr;71(4):563–6.
153. Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, Sen HN, Davis M, Novakovich E, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Dec 24;19(1):69.
154. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med*. 2019 Aug 29;14(5):645–52.
155. Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behçet's disease in Turkey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2003 Mar 13;17(2):228–9.
156. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behçet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol*. 2011 Sep 2;30(9):1151–5.
157. Saricaoglu H, Karadogan SK, Bayazit N, Yucel A, Dilek K, Tunali S. Clinical features of late- onset Behçet's disease: Report of nine cases. *Int J Dermatol*. 2006 Nov 5;45(11):1284–7.
158. Hamzaoui A, Houman MH, Massouadia M, Salem T Ben, Khanfir MS, Ghorbel I Ben, et al. Contribution of Hla-B51 in the susceptibility and specific clinical features of Behçet's disease in Tunisian patients. *Eur J Intern Med*. 2012 Jun;23(4):347–9.
159. HLA-B51 Impact on Clinical Symptoms in Behçets Disease. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2022 Jul 1;32(07):904–8.
160. Gul A. Lack of association of HLA-B*51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology*. 2001 Jun 1;40(6):668–72.
161. Bettencourt A, Pereira C, Carvalho L, Carvalho C, Patto J V., Bastos M, et al. New insights of HLA class I association to Behçet's disease in Portuguese patients. *Tissue Antigens*. 2008 Oct 12;72(4):379–82.

162. Wijnands M, van Riel P, van 't Hof M, Gribnau F, van de Putte L. Longterm treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis: a prospective drug survival study. *J Rheumatol*. 1991 Feb;18(2):184–7.
163. Kapral T, Stamm T, Machold KP, Montag K, Smolen JS, Aletaha D. Methotrexate in rheumatoid arthritis is frequently effective, even if re-employed after a previous failure. *Arthritis Res Ther*. 2006 Feb 24;8(2):R46.
164. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rødevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one- year performance of anti-tumor necrosis factor α drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: Results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2008 Feb 15;59(2):234–40.
165. Niel E, Scherrmann JM. Colchicine today. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):672–8.
166. Solak Y, Sırıopol D, Yildiz A, Yilmaz MI, Ortiz A, Covic A, et al. Colchicine in Renal Medicine: New Virtues of an Ancient Friend. *Blood Purif*. 2017;43(1–3):125–35.
167. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol*. 2009;19(5):542–9.
168. SATIŞ H, ARMAĞAN B, BODAKÇI E, ATAŞ N, SARI A, YAŞAR BİLGE NŞ, et al. Colchicine intolerance in FMF patients and primary obstacles for optimal dosing. *Turk J Med Sci*. 2020 May 5;50(5):1337–43.
169. El Hasbani G, Jawad A, Uthman I. Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Dec 15;14(1):224.
170. TUFAN A, LACHMANN HJ. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*. 2020 Nov 3;50(7):1591–610.
171. Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu A, Ozyazgan Y, Pazarlı H, Tüzün Y, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica*. 1980 Jun;65(3):399–402.
172. I S, Abiyev A, Karakan T. Colchicine may cause elevated serum levels of CA72-4: Case Series. *Ann Med Res*. 2023;30(11):1.
173. Zhao B, Zhang M, Liang Y, Yang Z. An abnormal elevation of serum CA72-4 rather than other tumor markers can be caused by use of colchicine. *Int J Biol Markers*. 2019 Sep;34(3):318–21.
174. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res*. 2014 Mar;306(2):103–24.
175. Wise M, Callen JP. Azathioprine: a guide for the management of dermatology patients. *Dermatol Ther*. 2007 Jul;20(4):206–15.

176. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990 Feb 1;322(5):281–5.
177. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997 Apr;40(4):769–74.
178. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2005 Jan;32(1):98–105.
179. Verboom DM, van der Houwen TB, Kappen JH, van Daele PLA, Dik WA, Schreurs MWJ, et al. Adalimumab provides long-lasting clinical improvement in refractory mucocutaneous Behçet's disease without formation of antidrug antibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):43–7.
180. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun.* 2015 Aug;62:67–74.
181. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Aug;41(1):61–70.