



**T.C.**  
**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA İMMÜNSÜPRESİF  
KULLANIMININ YENİ MAJÖR ORGAN TUTULUMU  
GELİŞİMİNE ETKİSİ**

**Dr. Tuğçe Bozkurt**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: Doç. Dr. Fatma Alibaz Öner**

**İSTANBUL-2020**





**T.C.**  
**MARMARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA İMMÜNSÜPRESİF  
KULLANIMININ YENİ MAJÖR ORGAN TUTULUMU  
GELİŞİMİNE ETKİSİ**

**Dr. Tuğçe Bozkurt**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: Doç. Dr. Fatma Alibaz Öner**

**İSTANBUL-2020**

## ÖNSÖZ

Tez yazım sürecinde bilgi, birikim ve tecrübeleri ile yol gösterici olan, sabırlı ve sevecen tutumu ile bu süreçte beni destekleyen tez danışmanım olan değerli hocam Doç. Dr. Fatma Alibaz Öner'e,

Asistanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, destekleri ile yanımızda olan ve tez sürecinde fikirleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli başta olmak üzere tüm Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ana bilim dalı öğretim üyesi hocalarıma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, kardiyoloji öğretim üyelerine,

Tez çalışmam boyunca özellikle istatistik ve yazım sürecine önemli katkılarından dolayı ve bu süreçte çok büyük desteği ve emeği olan Uzm. Dr. Murat Karabacak'a, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bana yol gösterici ve destekleyici olan Uzm. Dr. Tarık Kani'ye, veri toplama sürecinde yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Seda Kutluğ Ağaçkiran'a ve Dr. Hakan Karataş'a,

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım başta eş kıdem arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma, özellikle de bu süreci eğlenceli hale getiren, mutlu anları daha güzel, zor anları daha kolay kılan, desteklerini hep hissettiğim sevgili arkadaşlarım Dr. Özge Karakök, Dr. Tuğba Kıratlı Yolcu, Dr. Damla Balcı, Dr. Akgün Karakök ve Dr. Günay Yolcu'ya,

Hayatımın her alanında beni her koşulda destekleyen, başarılarımla gurur duyan ve hayatta en önemli başarımın mutlu ve iyi insan olabilmek olduğunu öğreterek beni yetiştiren canım aileme her şey için teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	İ
İÇİNDEKİLER .....	İİ
TABLO LİSTESİ .....	İV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	1
ABSTRACT .....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Behçet Hastalığı Etiyopatogenezi , Epidemiyolojisi ve Tanı Kriterleri .....	6
2.2. Behçet Hastalığında Klinik Bulgular .....	8
2.2.1. Cilt ve mukoza tutulumu .....	8
2.2.2. Vasküler tutulum .....	8
2.2.3. Oküler tutulum.....	9
2.2.4. Nörolojik tutulum.....	10
2.2.5. Gastrointestinal sistem tutulumu.....	10
2.2.6. Kardiyak tutulum.....	11
2.2.7. Eklem tutulumu.....	11
2.3. Behçet Hastalığı'nda Tedavi Yaklaşımları .....	11
2.3.1. Mukokutanöz hastalık .....	11
2.3.2. Vasküler tutulum .....	12
2.3.3. Göz tutulumu .....	13
2.3.4. Nörolojik tutulum.....	14
2.3.5. Gastrointestinal tutulum .....	15

2.3.6. Kardiyak tutulum.....	15
2.4. Prognoz ve Mortalite.....	16
2.4.1. Mukokutan hastalık seyri.....	16
2.4.2. Majör organ tutulumu ve hastalık seyri .....	17
3. YÖNTEM.....	19
3.1. İstatistiksel Analiz .....	20
4. BULGULAR .....	21
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Bulgular, Organ Ve Sistem Tutulumları.....	21
4.2. Majör Organ Tutulumunun Takipte Seyri.....	26
4.2.1 Vasküler tutulum .....	26
4.2.2. Göz tutulumu .....	33
4.2.3 Nörolojik tutulum.....	37
4.2.4. Gastrointestinal sistem tutulumu.....	39
4.2.5. Eklem tutulumu.....	39
4.3 İmmünsüpresif Tedavinin Takip Sırasında Gelişen Yeni Organ Tutulumu Ve Relapslar Üzerine Etkisi .....	39
4.3.1. İmmünsüpresif tedavi alan hasta grubunun incelenmesi.....	39
4.3.1.1. İmmünsüpresif tedavi altında olay gelişen hastalarla IS tedavi altında stabil seyreden hastaların karşılaştırılması .....	44
4.3.1.2. İmmünsüpresif tedavi altında relaps gelişen hasta grubu.....	44
4.3.1.3. İmmünsüpresif alırken yeni majör organ tutulumu gelişen hasta grubu .....	45
5. TARTIŞMA .....	49
KAYNAKLAR.....	54

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ISGBD tanı kriterleri [9].....	6
Tablo 2. Cinsiyete göre tanı yaşı dağılımı .....	21
Tablo 3. Behçet Hastalığı klinik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı.....	22
Tablo 4. Majör organ tutulumu olanlar ile mukokutan hastalık ile izlenenlerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 5. Tanı anında majör organ tutulum varlığı .....	25
Tablo 6. Vasküler Behçet hastalarının klinik özellikleri.....	27
Tablo 7. Gerçekleşen vasküler olaylar sırasında immünsüpresif tedavi durumu.....	32
Tablo 8. Göz tutulumu olan hastaların klinik özellikleri .....	34
Tablo 9. Göz tutulumu sırasında immünsüpresif tedavi durumu.....	36
Tablo 10. Nörobeçet hastalarının klinik özellikleri.....	38
Tablo 11. İmmünsüpresif tedavi altında izlenen hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	41
Tablo 12. İmmünsüpresif ilaçların organ-sistem tutulumlarına göre genel kullanım sıklığı.....	43
Tablo 13. İmmünsüpresif altında yeni majör organ gelişen hastalarda önceki organ ve yeni gelişen majör organ yeri.....	46

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının akış seması.....	23
Şekil 2. Vasküler olayların dağılımı.....	29
Şekil 3. Vasküler olayların öncesinde ve sonrasında immünsüpresif ve antikoagülan tedavi kullanım sıklığı.....	31
Şekil 4. İlk oküler olayların özellikleri.....	35
Şekil 5. IS tedavi başlanma nedenlerinin cinsiyete göre sıklığı.....	42
Şekil 6. İmmünsüpresif altında olay geçiren hastaların olay sırasında aldıkları tedaviler.....	47
Şekil 7. İmmünsüpresif altında gerçekleşen tüm olaylar sırasında tedavi dağılımı ...	48

## KISALTMALAR

BH: Behçet Hastalığı

IS: İmmünsüpresif

ISGBD: Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu

HSV: Herpes simpleks virüs

HLA: İnsan lökosit antijeni

Th: Yardımcı T hücresi

IL: İnterlökin

IFN- $\gamma$ : İnterferon gama

TNF: Tümör nekroz faktör

MHC: Majör doku uygunluk kompleksi

MICA: Majör doku uygunluk kompleksi sınıf 1 zincir ilişkili gen A

AZA: Azatiyoprin

SSS: Santral sinir sistemi

GI: Gastrointestinal

GIS: Gastrointestinal sistem

IFN- $\alpha$ : İnterferon alfa

ANTI-TNF: Tümör nekroz faktör inhibitörü

DVT: Derin ven trombozu

SD: Standart sapma

ÇAA: Çeyrekler arası açıklık

VKİ: Vena kava inferior

VKS: Vena kava süperior

PTE: Pulmoner tromboemboli

MTX: Metotreksat

CYC: Siklofosfamid

CYC-A: Siklosporin

IFX: İnfliksımab

ADA: Adalimumab



## ÖZET

**GİRİŞ:** Behçet hastalığı (BH) cilt, mukoza ve eklem tutulumlarının yanında göz, sinir sistemi, vasküler ve gastrointestinal sistemleri de etkileyebilen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İmmünsüpresif (IS) ajanlar hastalığın tedavisinde etkin biçimde kullanılmaktadır.

**AMAÇ:** Çalışmada immünsüpresif tedavi altında izlenen Behçet hastalarında gelişen yeni majör organ tutulum sıklığının belirlenmesi, bu hasta grubunun ve tedavilerinin özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğinde izlenen 1114 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Behçet hastalığı tanı kriterlerini sağlayamayan 54 hasta dışlandı ve takip süresi 6 ay ve üzerinde olan 806 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, takip ve tedavi verileri dosyalardan kaydedildi. Majör organ tutulumu veya cilt-mukoza ve eklem bulguları nedeni ile immünsüpresif tedavi başlanan hastaların takibinde gelişen aynı organın relapsı ve/veya yeni majör organ gelişimi "IS altında olay" olarak tanımlanmıştır.

**BULGULAR:** Hastaların %56'sı erkek, %44'ü kadındı. Medyan takip süresi 64 ay ve medyan tanı yaşı 29'du. Genital ülser, eritema nodosum, artrit/artralji kadınlarda, papülopüstüler lezyonlar ve majör organ tutulumu erkeklerde daha sıklı. Hastaların %57'sinde majör organ tutulumu mevcuttu. Bu hastaların %50,5'inde majör organ tutulumu tanı sırasında mevcut iken %49,5'inde takipte gelişti. Takipte gelişen majör organ tutulumu, erkeklerde ( $p=0,012$ ) ve 1. derece yakınlarında BH öyküsü olanlarda ise istatistiksel anlamlılığa ulaşamasa da daha erken olarak, tanıdan medyan 1 yıl sonra gelişmişti. Vasküler, oküler, SSS ve GIS tutulumlarının sıklığı sırasıyla %29,8, %33, %9,7, %2 saptandı. İmmünsüpresif alan tüm hastaların %36'sında IS altında olay gerçekleşmişti ve IS başlangıcından olay gelişimine kadar geçen süre erkeklerde anlamlı daha kısaydı. Çoğunluğu (%86,8) majör organ tutulumu nedeni ile ve %13,2'si dirençli mukokutan hastalık ve eklem tutulumu nedeni ile IS alan toplam 440 hastanın %24'ünde relaps, %11,6'sında yeni majör organ tutulumu gelişmişti. İmmünsüpresif

altında olay gelişen hastaların tedavilerini relaps öncesi %91, yeni majör organ öncesi %75 oranında azatiyoprin oluşturmaktaydı.

**SONUÇ:** Çalışmamızda 5 yıllık takip süresinin sonunda hastalarımızın %57'sinde majör organ tutulumu gelişmişti. Ayrıca, genç yaşta tanı alan, 1. derece akrabalarında BH hikayesi olan erkek hastalarda immünsüpresif tedavi altında dahi hastalık seyrinin daha şiddetli olduğu saptanmıştır. Hastaların üçte birinde (%36) çoğunluğunu azatiyoprinin oluşturduğu IS tedavi altında relaps veya yeni majör organ tutulumu gelişmiştir. Sonuçlarımız, riskli gruplarda hem mukokutan hastalıkta hem de majör organ tutulumlarının tedavisinde daha erken ve agresif tedavi yaklaşımlarının daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.



## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Behcet's disease (BD) is a chronic inflammatory disease that can affect eye, nervous system (CNS), vascular and gastrointestinal systems (GIS) as well as skin, mucosa and joint involvement. Immunosuppressive (IS) agents are used for the treatment and the prevention of major organ involvement in Behcet's disease.

**OBJECTIVES:** We aimed to investigate the rate of new major organ involvement development in patients under IS treatment for any reason during follow-up and to assess the characteristics and treatment protocols of these patients.

**MATERIALS AND METHODS:** Data were collected retrospectively from files of 1114 patients who were followed in Marmara University Faculty of Medicine, Rheumatology Clinic. 54 patients were excluded from the study because they failed to meet the criteria of the International Behcet's Disease Study Group (ISBGD). Patients with a follow-up period of 6 months or less were excluded, and a total of 806 patients were included into the analysis. Demographic and clinical characteristics, follow-up and treatment data of the patients were recorded from files. Relapse of the same organ and/or new major organ development during the follow-up period of patients receiving IS was defined as "event under IS".

**RESULTS:** 806 patients were included in the study, of whom %56 were male. Median follow-up time was 64 months and median age at diagnosis was 29. Genital ulcer, erythema nodosum, arthritis / arthralgia were more common in women whereas papulopustular lesions and major organ involvement were more common in men. 232 (%50,5) patients had major organ involvement at diagnosis, 227 (%49,5) patients developed new major organ involvement at follow-up. Major organ involvement developed earlier in males ( $p = 0.012$ ) and in those with a first-degree relative history of BD (1 year after diagnosis). The frequency of vascular, ocular, CNS and GIS involvement was 29.8%, 33,5%, 9.7%, and 2%, respectively. The majority (86.8%) of 440 patients were received IS due to major organ involvement. In these patients, the rate of relapse and new major organ involvement was %24 and %11.6, respectively. In the patients with "event under IS", %91 of the patients with relapse and %75 of the patients with new major organ involvement were using azathioprine.

CONCLUSION: Major organ involvement occurred in %57 of the patients. In addition, it was found that the course of the disease was more severe under IS treatment in male patients who were diagnosed at a younger age and had a history of BD in their 1st degree relatives. In %36 of the patients who received IS therapy, relapse or new major organ involvement developed under IS treatment. The majority of IS agents was azathioprine. These results suggest that earlier and more aggressive treatment approaches may be more beneficial both in mucocutaneous disease and in major organ involvement.



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), rekürren oral ve genital aftöz ülserler, cilt lezyonları ile karakterize, relaps ve remisyonlar ile seyreden, etiyojisi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır [1]. Ayrıca göz, vasküler sistem, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi tutulumları da izlenebilir. Major organ tutulumu özellikle genç erkeklerde daha sık görülmekte olup, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır [1]. Göz tutulumuna bağlı görme kaybı morbiditenin temel nedenini oluştururken, özellikle arteriyel olmak üzere vasküler tutulum mortalitenin temel nedenidir.

Hastalığın tedavisinde immünsüpresif (IS) ajanlar çoğunlukla organ ve sistem tutulumları varlığında yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalığın prognozunu belirleyen faktörler, tedaviye başlama ve tedavide seçilecek ajanların kararını etkilemektedir. Hastalık relaps ve remisyonlar ile seyretme özelliğinde olup bazı hasta gruplarında klasik immünsüpresif tedavi altında da relapslar görülebilmektedir.

Bu çalışmada majör organ tutulumu, dirençli mukokutan hastalık veya eklem tutulumu nedenleri ile IS tedavi başlanan Behçet hastalarında, IS tedavi altındaki takip süresince gelişen relaps ve/veya yeni majör organ sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. İmmünsüpresif tedavi altında olay gelişen (yeni organ tutulumu ve/veya aynı organda relaps) hasta grubunun klinik, demografik özellikleri ve uygulanan tedavilerin ayrıntılı incelenmesi ile IS tedavi altında olay gelişimini öngördürebilecek faktörlerin araştırılması ve daha ağır bir hastalık seyriyle beraber kötü prognoza sahip hastaların özelliklerinin belirlenebilmesi de amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Behçet Hastalığı Etiyopatogenezi , Epidemiyolojisi ve Tanı Kriterleri

Behçet hastalığı, ilk olarak 1937 yılında Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından tekrarlayıcı oral aft, genital ülserler ve üveit semptomları ile tanımlanmıştır [2].

Akdeniz'den Ortadoğu ve Uzakdoğu'ya uzanan tarihi 'İpek yolu' denilen geniş bir bölgede daha sık görülmektedir. Prevalans oranı en yüksek bölge Türkiye'dir [3]. Türkiye'de prevalansı erişkin ve adölesan çağıdaki bireyler ile yapılan araştırmalarda 100.000'de 19 – 421 arasında saptanmıştır [4-8].

Behçet hastalığının patognomonik semptom ve laboratuvar bulguları olmayıp hastalığın tanısında 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu (ISGBD: International Study Group for Behcet's Disease) tarafından geliştirilen tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre tekrarlayan oral aftöz ülserlere ek olarak 2 kriterden en az birinin pozitif olması gerekmektedir, bu kriterler genital ülserasyon, cilt lezyonları veya göz bulguları varlığı ve paterji testi pozitifliğidir [1, 9].

**Tablo 1. ISGBD tanı kriterleri [9]**

Rekürren aftöz ülser	Yılda 3 defadan fazla oluşan, hekim tarafından saptanan, minör/majör veya herpetiform ülserler
Rekürren genital ülser	Aftöz ülser veya skar varlığı
Göz bulguları	Göz hekimi tarafından tespit edilen anterior üveit, posterior üveit veya retinal vaskülit
Cilt bulguları	Eritema nodosum, psödofollikülit, papülopüstüler lezyonlar veya adölesan çağda olmayan ve glukokortikoid kullanmayan hastalarda görülen akneiform lezyonlar
Paterji testi	Pozitif paterji testi

Tablo-1: Rekürren aftöz ülserlere ek olarak diğer 4 bulgudan en az ikisi olmalıdır.

Paterji testi; ön kol fleksör yüzde deriye steril iğne ucu batırılması ile yapılır. İşlemden 24-48 saat sonra, işlem yapılan bölgede papül-püstül gelişimi halinde test pozitif kabul edilir.

Tanı için kullanılacak spesifik bir laboratuvar testi yoktur, özellikle aktif dönemde inflamasyona sekonder C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızında artış gözlenebilir. Son yıllarda Alibaz-Öner ve arkadaşları tarafından BH'da ilk defa dopler ultrasonla femoral vende artmış duvar kalınlığı olduğu bildirilmiş ve femoral ven duvar kalınlığı ölçümü BH tanısında %80'in üzerinde duyarlılık ve özgünlükle kullanılabilir tanısasal bir test olarak önerilmiştir [10].

Hastalığın patogenezi aydınlatılmamış olmakla birlikte bu konuda yapılan araştırmalar sonucunda nötrofil aktivasyonu, T ve B hücre aracılı immün sistem aktivasyonu, ısı şok protein 65, infeksiyöz ajanlar (Herpes simpleks virüs (HSV), Streptococcus sanguis) gibi çevresel faktörler, özellikle hastalık riski ile önemli derecede ilişkilendirilmiş bir allel olan HLA-B51 ve diğer genetik faktörlerin patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir. İnflamasyon gerçekleşen dokuda ve periferik kanda T hücre aktivasyonu gerçekleşir. Diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde Behçet hastalığında da yardımcı T hücresi 1 (Th1) baskındır. CD4+ ve CD8+ T hücreleri, Th1 hücrelerini etkileyerek proinflamatuvar sitokinlerden interlökin 2 (IL-2) ve interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) üretimini indükler, bu hücreler hastalıkta periferik kanda artar ve hastalık aktivitesi ile ilişkilidir [11-13]. Spondiloartropatilerin patogenezinde de önemli rolü olan IL-10, IL-23R, ERAP1 gibi gen bölgelerinin de Behçet hastalığına yatkınlık ile ilişkilendirildiği yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir [14]. Tümör nekroz faktör (TNF) ve HLA (insan lökosit antijeni) lokuslarının arasındaki segment incelemelerinde Behçet hastalığının HLA çevresindeki majör doku uygunluk kompleksi (MHC: Major histocompatibility complex) sınıf 1 zincir ilişkili gen A (MICA) ile kuvvetli ilişkisi olduğunu düşündürmüştür. Fibroblastlardan, epitelyal ve endotelyal hücrelerden ve monositlerden eksprese edilen MICA moleküllerinin ekspresyon paterninin hastalığındaki inflamasyonu açıklayabileceği, MICA moleküllerinden T hücrelerine antijen sunumunun patogeneizde rolü olan faktörlerden biri olabileceği öne sürülmüştür [15].

Ailesel faktörlerin varlığı net kanıtlanmamış olsa da özellikle pediatrik popülasyonda ailesel yatkınlığın prevalansının yüksek olduğu, multipl genetik faktörlerin hastalık gelişimi üzerinde etkisi olabileceği yapılan araştırmalarda vurgulanmaktadır [16, 17]. Behçet hastalığı tanısı almış hastaların bulunduğu 18 ailenin bireyleri ard arda iki jenerasyon incelediğinde 15 ailede birinci dereceden yakınlarında BH tanısı olan

bireylerin ebeveynlerine kıyasla anlamlı ölçüde erken tanı aldığı, 14 ailede de hastalık semptomlarının da ebeveynlerine göre daha erken ortaya çıktığı gözlenmiştir [18].

İpek yolu üzerinde hastalığın sık görüldüğü ülkelerde HLA-B51 taşıyıcılığının genel sıklığı yaklaşık %25 olup, hastalardaki sıklığı %50-80 iken, hastalığın daha seyrek gözleendiği Amerika ve İngiltere gibi ülkelerde genel popülasyonda HLA-B51 taşıyıcılığı %2-8, hastalarda ise yaklaşık %15 civarındadır [19, 20].

Behçet hastalığı, her yaşta görülebilmekle beraber en sık 30'lu yaşlarda başlar, her iki cinsiyette de benzer oranda görülebilmesine rağmen hastalığın genç erkeklerde daha ağır seyrettiği gözlenmiştir [3].

## **2.2. Behçet Hastalığında Klinik Bulgular**

### **2.2.1. Cilt ve mukoza tutulumu**

Mukokutanöz bulgular; oral ve genital aftöz ülserler, papülopüstüler ve nodüler lezyonlardır. Oral aftöz ülserlerin görülme sıklığı %97 - 99 olup minör ülserler (diamater < 10 mm) majör veya herpetiform ülserlere göre daha sık görülmektedirler [21, 22]. Tipik lezyon yuvarlak, keskin ve eritematöz sınırlı ve yüzeyi psödomembran ile kaplıdır, skar bırakmadan iyileşir. Çoğunlukla hastalarda gözlenen ilk bulgudur.

Genital ülserler, erkeklerde en sık penis ve skortumda, kadınlarda ise vulvada görülür. Bu lezyonlar ağrılı olup oral aftöz lezyonlara benzer ancak daha derin lezyonlardır ve genellikle skar bırakarak iyileşirler [23].

Eritema nodosum kadın hastalarda sıklıkla gözlenmekte ve genellikle bacak ön yüzünde ağrılı, pigmentasyon veya bazen de ülserasyon ile iyileşen lezyonlardır. Akneiform lezyonlar ve psödofolikülit sırt, boyun, yüz, saç çizgisi boyunca yerleşim gösterirler ve erkeklerde daha sık görülen bulgulardır [23].

### **2.2.2. Vasküler tutulum**

Vasküler tutulum, hastalığın ana manifestasyonlarından biridir. Yapılan incelemeler sonucunda vasküler hastalık prevalansı yaklaşık %15-50 aralığında belirlenmiştir ve olguların neredeyse %85'i venöz tutulumdur [24]. Diğer majör organ tutulumlarında olduğu gibi erkek hastalarda daha yaygın görülür [2, 3, 25]. Venöz sistemi daha sık etkilemekle birlikte hem arter hem de venöz sistemdeki her boyutta damar tutulumu görülebilir.

Behçet hastalığında tromboz riskinin patogenezi açık olmamakla birlikte endotelial disfonksiyonun tetiklediği vasküler hasarın hiperkoagülabiliteden daha çok rol oynadığı düşünülmektedir [3, 25-28].

Vasküler sistemin en sık manifestasyonu ise alt ekstremitte derin ven trombozudur (DVT). Bunun dışında süperfisyel tromboflebit, superior-inferior vena kava trombozu, serebral venöz sinüs trombozu, Budd-Chiari sendromu, abdominal aort anevrizması, karotid arter anevrizması, periferik arter anevrizmaları, pulmoner arter trombüsü veya anevrizması şeklinde de görülebilir [2, 29, 30]. Pulmoner arter anevrizması, en tehlikeli klinik tablolardan biri olup pulmoner arter tutulumu tromboz veya anevrizma şeklinde görülebilir, immünsüpresif tedaviye rağmen morbidite ve mortalite riski yüksektir [31, 32]. Periferik arter anevrizmaları daha seyrek görülmekle beraber en sık abdominal aorta ve alt ekstremitte arterleri tutulmaktadır [31].

Derin ven trombozunun en sık komplikasyonu post-trombotik sendromdur. Proksimal derin ven trombozlarından sonra %20-50 oranında görülebilir, hastaların hayat kalitesini olumsuz etkileme potansiyeli olup etkilenen bölgede ağrı, ödem, kollateral venöz yapı, hiperpigmentasyon gözlenebilir [33]. Derin ven trombozu gelişen iki hasta grubunun (BH ilişkili olan ve BH olmayan grup) takibinde post-trombotik sendrom gelişimi Behçet hastalarında %64 ve BH olmayan grupta %86 oranında saptanmıştır. Post-trombotik sendrom şiddeti ise her iki grupta benzer gözlenmiştir [34].

Majör damar tutulumunun tedavisi konusunda randomize kontrollü bir çalışma olmamakla tedavinin temelini glukokortikoid tedavi oluşturur. Derin ven trombozu akut atağında azatiyoprin (AZA), siklofosfamid, siklosporin veya glukokortikoidler önerilirken, pulmoner arter anevrizması veya Budd-Chiari sendromu gibi hayati damar tutulumlarında ise siklofosfamid ve yüksek doz glukokortikoid tedavi önerilmektedir [35].

### **2.2.3. Oküler tutulum**

Göz tutulumu, sık görülen bir patoloji olup önemli bir morbidite nedenidir. Tanı anında %10- 15 oranında görülebilmektedir [36]. Hastaların yaklaşık % 50'sinde tanıda veya seyirde göz tutulumu gelişmektedir. Genç erkeklerde %70'e varan oranlarda kadınlara göre daha sık gözlenen bir bulgudur [23, 37]. Genç ve erkek olmak dışında nörolojik tutulum varlığı, vasküler tromboz varlığı, sık üveit atağı geçirmek de

göz tutulumu için risk faktörleri olarak düşünülmektedir [36]. Genellikle bilateral görülür, ataklarla seyrederek ve görme kaybı ile sonuçlanabilir. Gözde kızarıklık, yaşarma, ağrı, fotofobi erken dönemdeki görülebilecek semptomlardır. Anterior üveit, posterior üveit, panüveit, retinal vaskülit, disk ödemi, arteriyel/venöz oklüzyon şeklinde prezente olabilir. Ancak hem ön hem arka segment tutulumunun görüldüğü panüveit tipik tutulum şeklidir [38].

#### **2.2.4. Nörolojik tutulum**

Parankimal ve non-parankimal (nörovasküler olay) tutulum şeklinde görülebilir [39]. Daha sıklıkla parankimal tutulum görülmeyle birlikte meningoensefalit, tümör benzeri lezyonlar, beyin sapı tutulumu, arteriyel oklüzyon ve venöz sinüs trombozu gibi bulgularla ortaya çıkabilir [40]. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu hemiparezi, baş ağrısı, sfinkter disfonksiyonu, davranış değişiklikleri gibi semptomlar ile kendini gösterebilir. Tanı için net bir belirteç yoktur. Semptomların başka bir sistemik veya nörolojik hastalıkla açıklanamaması veya herhangi bir tedaviye sekonder gelişmiş olmaması, nörolojik muayene bulgusu olması ve/veya patolojik görüntüleme bulgusu olması ve anormal beyin omurilik sıvısı bulguları nörobeçet tanısı için gereklidir [41, 42]. Serebrospinal sıvıda artmış interlökin-6 (IL-6) aktivitesinin akut veya kronik progresif nörobeçette hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir [43].

Multipl skleroz, serebrovasküler olay, primer SSS vaskülit, nörosarkoidoz gibi patolojilerden ayrımı yapılmalıdır.

#### **2.2.5. Gastrointestinal sistem tutulumu**

Gastrointestinal (GI) tutulum, hastalarda ağızdan anüse kadar tüm gastrointestinal sistemde ülseröz lezyonlar şeklinde görülebilir ancak en sık tutulum yeri terminal ileum ve çekumdur [44, 45]. İnflamatuar bağırsak hastalıklarından ayrımı güç olabilir. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. GIS tutulumu farklı popülasyonlarda değişken dağılıma sahip olup en yaygın Japonlarda (%50-60) ve en seyrek Akdeniz ülkelerinde (%0-5) rapor edilmiştir [46, 47]. Tedavide kanıtlanmış net bir görüş olmamakla beraber cerrahi tedaviden önce sulfasalazin, AZA, sistemik glukokortikoid ve TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir [35].

### **2.2.6. Kardiyak tutulum**

Kardiyak tutulum, intrakardiyak trombüs, myokardit, endokardit, perikardit, endomiyokardiyal fibrozis, kapak hastalığı, miyokard enfarktüsü veya koroner arter anevrizması şeklinde prezente olabilir. Görülme sıklığının %7-%46 oranında olduğu düşünülmektedir [48].

Tanıda ekokardiyografi, kardiyak bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemeye yararlanır. Prognozu diğer organ tutulumlarına göre daha kötü olmakla birlikte önerilen spesifik bir tedavi bulunmamaktadır, immünsüpresif ajanların prognoza olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir [48].

### **2.2.7. Eklem tutulumu**

Eklem tutulumu, deformite göstermeyen, kendini sınırlayan monoartiküler veya simetrik oligoartiküler paterndedir. Sıklıkla periferik büyük eklemlerin etkilendiği gözlenmiştir [49].

Eklem tutulumunda non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu kullanılabilir. Kontrollü çalışmalar yetersiz olsa da klinik pratikte metotreksat ve sulfosalazin etkin bir biçimde kullanılmaktadır, kolşisin artritis ataklarını önlemede etkinliği gösterilmiş olup dirençli olgularda tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri ve interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) alternatif seçeneklerdir [50-53].

## **2.3. Behçet Hastalığı'nda Tedavi Yaklaşımları**

Behçet hastalığında tedavi yaklaşımı semptomların baskılanmasını ve uç organ hasarının önlenmesini hedefler [54]. Tedavide seçilecek ajan prognozu etkileyen birkaç faktöre göre belirlenir ; tanı yaşı, hastalık süresi, organ tutulumu varlığı ve şiddeti, rekürrens sıklığı gibi [55]. Tedavi seçenekleri topikal ajanlardan immünsüpresifler ve biyolojik ajanlara kadar geniş bir spektrumdadır.

### **2.3.1. Mukokutanöz hastalık**

Mukokutanöz lezyonlar için topikal tedavi bir seçenek olduğu gibi bazı durumlarda sistemik tedavi de gerekmektedir. Topikal antiseptikler, topikal steroid preparatları, sukralfat süspansiyonları da oral aftöz ülserlerin semptomatik tedavisinde etkili olduğu gözlenmiş seçeneklerdir [56]. Yalnızca mukokutanöz bulgular ile seyreden hastalıkta ilk tercih olarak kolşisin tedavisi önerilmektedir [53]. Kolşisin bir

alkaloiddir ve mikrotübüllere bağlanarak aktivitelerini inhibe eder. Aynı zamanda lökositlerin adezyon, mobilizasyon ve degranülasyonunu inhibe eder [57].

Yapılan araştırmalar sonucu kolşisinin en potent etkisinin lökositlerin kemotaksisi üzerine olduğu ve temel anti-inflamatuar etkisinin lökositlerin kemotaksisini inhibe etmesi olduğu düşünölmektedir [57, 58]. Başka çalışmalarda da kolşisinin polimorfonökleer lökositlerden sitokin üretimini azalttığı da gösterilmiştir [57, 59]. Yapılan bir çift kör randomize kontrollü çalışmada 1-2 mg/gün kolşisin tedavisinin rekürren oral ve genital ülserlerin sıklığını kadınlarda azalttığı ve her iki cinsiyette de eritema nodosum sıklığını azalttığı gözlemlenmiştir [60, 61]. Kolşisinin etkin olmadığı durumda kısa süreli kortikosteroid ile kombine tedavi rejimi aktif mukokutanöz hastalıkta uygulanabilir [55, 62, 63].

Yapılan bir faz-2 plasebo kontrollü çalışmada bir fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan apremilastın oral aftöz ülserleri baskılamada etkin olduğu gösterilmiştir [64]. Azitromisin tedavisinin de oral ülserler ve papülopüstöler lezyonların sıklığını azalttığı bildirilmiştir [65].

Toplam 24 hafta boyunca 100 mg/gün ve 300 mg/gün talidomid ile tedavi edilen mukokutan Behçet hastaları ile yapılan çalışmada talidomidin oral ve genital ülserler ve foliköler lezyonların regresyonunda ve yeni oral ve genital ülser gelişiminin de önlenmesinde etkili olduğu gözlemlenmiştir [66].

Kolşisine yanıtız mukokutanöz hastalıkta talidomid, azatiyoprin, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  inhibitörleri ve apremilast alternatif tedavi seçenekleridir [53]. İnterferon- $\alpha$ -2a kullanımının hastalarda oral aft, genital ülserler ve papülopüstöler lezyonların sıklığı ve şiddetiğini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [67, 68]. Anti-TNF tedavi ile yapılan ilk kontrollü çalışmada BH'da etanerceptin mukokutanöz tutulumda yarar sağladığı raporlanmıştır [69].

### **2.3.2. Vasköler tutulum**

Akut DVT tedavisinde kortikosteroid tedavi ile birlikte azatiyoprin, siklosporin, siklofosfamid gibi immünsüpresif ajanların kullanımı önerilmektedir [53].

Venöz tutulum tedavisinde, yapılan çalışmaların meta-analizlerinde IS tedavinin relaps sıklığını azalttığı bildirilmiştir [70-72]. Retrospektif çalışmalardan elde edilen

verilere göre antikoagülan tedavinin, IS tedavi ile birlikte kullanıldığında vasküler relapslar üzerinde olumlu etkisinin gözlenmediği rapor edilmiştir [70, 71, 73].

Refrakter venöz tutulum tedavisi için kanıtlanmış bir tedavi rehberi bulunmamakla birlikte dirençli olgularda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanılması önerilmektedir [33, 53]. Tekrarlayan DVT ile seyreden hastalıkta, tedaviye antikoagülan eklenmesinin (IS ile birlikte) post-trombotik sendrom gelişmesini azalttığını gözlemleyen retrospektif bir çalışma da mevcuttur [74]. Ancak antikoagülan tedavi başlanmadan önce anevrizma varlığı dışlanmalıdır.

Pulmoner arter anevrizmasında yüksek doz glukokortikoid ve siklofosfamid temel tedavi seçeneklerini oluşturan ajanlardır. Siklofosfamidin aylık periyotlar ile intravenöz bolus şeklinde, glukokortikoid tedavinin ise 3 doz intravenöz metilprednizolon (1 g/gün) sonrası 1 mg/kg/gün dozunda idame tedavi olarak uygulanması önerilmektedir [32, 33, 53, 75]. Remisyon indüksiyon tedavisinden sonra idame tedavide 2,5 mg/kg/gün AZA önerilmektedir [76].

Pulmoner arter tutulumunda TNF- $\alpha$  inhibitörleri konvansiyonel IS ilaçlara dirençli durumlarda hayat kurtarıcı olabilir, özellikle infliksimab tedavisinin yararlı etkisi raporlanmıştır [76].

Kontrol edilemeyen hemoptizi gibi acil durumlarda transkateter embolizasyon cerrahiye alternatif bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir [77].

Cerrahi tedavinin pek çok komplikasyonu olsa da seçilmiş vakalarda IS tedavi ile birlikte tercih edilebilecek bir tedavi seçeneğidir. Mortalite oranları yüksek olabilir, ciddi hayatı tehdit edici durumlar dışında geri planda kalmaktadır [32, 33, 75].

Periferik arter anevrizmaları, rüptüre olma riski düşük, küçük boyutlu ve asemptomatik olmadıkları durumda cerrahi tedavi gerektirir [53]. Medikal tedavinin cerrahi döneminde planlanmasının komplikasyonları ve rekürrensi önlemek açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır [75, 78].

### **2.3.3. Göz tutulumu**

Göz tutulumu kalıcı körlüğe varana kadar ciddi sonuçlara neden olan önemli bir morbidite nedenidir. Erken tedavi ve tedaviye yanıtın yakın takip edilerek değerlendirilmesi önemlidir. Akut atakta yüksek doz glukokortikoid tedavi

inflamasyonu baskılamak amacı ile kullanılmak ile birlikte özellikle posterior üveit tedavisinde azatiyoprin, siklosporin, IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  inhibitörleri gibi IS ajanlar ile kombine edilerek kullanılması önerilmektedir [53]. İntravitreal glukokortikoid enjeksiyonu ise tek taraflı alevlenmelerde sistemik tedaviye ek olarak uygulanabilir [53]. Yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 2,5 mg/kg/gün azatiyoprinin üveit ataklarını azalttığını, daha önce oküler tutulumu olmayan hastalarda üveiti önleyebileceğini gösteren sonuçlar sunulmuştur [79]. En az iki üveit atağı geçirmiş olan hastalar ile yapılan randomize çift-kör bir çalışmada ise siklosporin, kolşisin ile kıyaslandığında üveit atak sıklığını azaltmakta, görme keskinliğini iyileştirmekte daha etkili bulunmuştur [80]. Yapılan çalışmalar IFN- $\alpha$  2a ve IFN- $\alpha$  2b tedavisinin konvansiyonel immünsüpresiflere dirençli üveiti olan Behçet hastalarında etkili olduğunu vurgulamaktadır [81]. Tümör nekroz faktör- $\alpha$  inhibitörlerinden özellikle infliksimab ve adalimumab BH'da refrakter veya belirgin organ hasarına yol açan göz tutulumunda etkin olduğu gösterilmiştir ve bu ajanlar yaygın olarak kullanılmaktadır [82]. Tekrarlayan panüveiti olan 5 Behçet hastasına tek doz infliksimab infüzyonu uygulanan bir çalışmada tedavinin ilk 24 saati içerisinde oküler inflamasyonda remisyona gözlenmiştir [83]. Yapılan bir diğer çalışmada da refrakter üveiti olan 13 Behçet hastasına uygulanan infliksimab tedavisi ile remisyonda izlenen hastaların görme keskinliğinin zaman içerisinde gelişme gösterdiği ve oküler atakların da azaldığı gözlenmiştir [84]. Adalimumab tedavisinin de glukokortikoid tedavi sonrasında erken dönemde özellikle posterior üveit ve panüveitte inflamasyonu azalttığı ve görme kaybı riskini azalttığı gözlenmiş, göz tutulumunun kontrolünde etkili bulunduğu raporlanmıştır [85].

İnterferon- $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  inhibitörleri ile tedaviye rağmen dirençli seyreden göz tutulumunda IL-6 blokörü tosilizumab tedavisinin BH'da gelişen üveit tedavisinde umut verici sonuçları olduğu yapılan retrospektif çalışmalarda bildirilmiştir [86, 87]. Vitroretinal komplikasyonlar gelişmesi durumunda vitrektomi gerekebilir [53].

#### **2.3.4. Nörolojik tutulum**

Nörolojik tutulum parankimal veya nörovasküler olay şeklinde prezente olabilir. Parankimal tutulum tedavisinde 3 gün intravenöz 1 g/gün metilprednizolon tedavisi (idame yüksek doz glukokortikoid tedavisinin devamı) ile AZA gibi bir IS ajanın

birlikte verilmesi önerilmekte, başlangıçta ciddi tutulum veya progresif hastalıkta ise TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin tercih edilebileceği düşünülmektedir [53].

İnfliksımab tedavisinin şiddetli nörolojik tutulumda başlangıç tedavisinde veya klasik immünsüpresif tedaviye rağmen refrakter seyreden olgularda relapsları azaltmada ve remisyonda etkinliği bildirilmiştir [70, 82, 88, 89].

Siklosporinin nörotoksik etkisinden dolayı parankimal tutulumu olan hastalarda kullanılmaması veya daha önce kullanılıyor ise tedavinin sonlandırılması önerilmektedir [90].

Serebral venöz tromboz tedavisinde ise yüksek doz intravenöz glukokortikoid ile hızlı remiyon sağlandıktan sonra idame AZA gibi IS ajan ile birlikte idame oral glukokortikoid tedavi önerilmektedir. Antikoagülan ilaçlar kısa süreli olarak tedaviye eklenebilir, özellikle protrombotik faktör varlığında tercih edilebilir [53, 91].

### **2.3.5. Gastrointestinal tutulum**

Gastrointestinal tutulum tedavisinin hedefi klinik ve endoskopik remisyonu sağlamaktır. Tedavi kararında gastrointestinal tutulum şiddeti önem taşımaktadır. İmmünsüpresif başlamadan önce mutlaka intestinal tüberküloz, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlara sekonder ülserler ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Akut ataklarda glukokortikoid tedavinin ülser iyileşmesini hızlandırdığı düşünülmektedir. Daha hafif ve orta şiddette hastalıkta 5-asetil salisilat deriveleri veya azatiyoprin önerilmektedir [53]. Seçilmiş dirençli vakalarda infliksımab veya talidomid kullanımının faydalı olduğu düşünülmektedir [92].

Medikal tedaviye yanıtız veya komplikasyon gelişen (perforasyon, ciddi GIS kanaması gibi) olgularda cerrahi tedavi gerekebilir [44]. Postoperatif dönemde IS kullanımının rekürrens gelişimini önleyebileceği düşünülmektedir [53, 93].

### **2.3.6. Kardiyak tutulum**

İntrakardiyak trombüs ana tedavisini IS ajanlar oluşturur. Yalnızca IS kullanımı ve IS ile birlikte antikoagülan tedavi seçeneklerinin karşılaştırıldığı çalışma sonuçlarında anlamlı farklılık gözlenmemiştir [94]. Pulmoner hipertansiyon veya ciddi kapak yetmezliği bulunmayan durumlarda cerrahi tedavi önerilmemektedir [3].

## **2.4. Prognoz ve Mortalite**

Behçet hastalığında Seyahi ve arkadaşlarının yaptığı 20 yıllık survi çalışmasında toplam 428 hasta incelenmiş takipte hastaların %10'unda mortalite geliştiği gözlenmiştir ve literatürdeki diğer mortalite çalışmalarında da çoğunlukla erkeklerde daha yüksek oranda mortalite gözleendiği raporlanmıştır. Mortalinenin en sık nedenlerini özellikle pulmoner arter anevrizması gibi büyük damar tutulumları olmak üzere majör organ tutulumları oluşturmaktadır [29, 95]. Toplam 817 hastanın incelendiği Avrupa çalışmasında da mortalite oranı ortanca 7.7. yıllık takipte %5 olarak bildirilmiştir [96]. Hastalığın özellikle erken yaşta tanı alan erkeklerde daha şiddetli seyrettiği net olarak bilinmektedir [1, 37]. Mortalite ile ilgili yapılan incelemelerde erkek cinsiyet ile mortalite riski arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [97]. Yapılan çalışmalarda mortalite oranının hastalığın ilk 7 yılı içerisinde daha fazla olduğu ve relaps sıklığı ile mortalite riskinin arttığı da gözlenmiştir [95].

### **2.4.1. Mukokutan hastalık seyri**

Cilt-mukoza ve eklem tutulum sıklığının hastalık seyrinde zaman içerisinde azaldığı gözlenmiştir, bu bulgular hastalığın şiddetinin zamanla azaldığı görüşünü desteklemektedir [29]. Behçet hastalığında oral sağlık durumu, hastalığın ciddiyeti ve aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Kolşisin ile kıyaslandığında immünsüpresif kullanan hastalarda oral sağlık ve yaşam kalitesinin daha gelişmiş olduğu gözlenmiştir, bu durumun IS tedavinin mukozal lezyonlara da önemli ölçüde etkili oluşunun bir sonucu olarak gözleendiği düşünülmektedir [98]. Oral sağlığın geliştirilmesinin hastalığın prognozuna olumlu yönde katkı sağlayacağı vurgulanmaktadır [99].

Majör organ tutulumu olmayan Behçet hastalarının uzun dönem prognozlarının incelendiği çalışmada erken tanı yaşı ve erkek cinsiyetin organ tutulumu ve immünsüpresif ihtiyacında rol oynadığı düşünülmüştür [100]. Majör organ tutulumu olmayan bir grup hastanın ilk üç yıllık izleminde majör organ gelişiminin değerlendirildiği başka bir çalışmada da erkek ve genç yaşta tanı alan hasta grubunda hastalık seyrinin daha kötü olduğu gözlenmiştir [101]. Yüksek riskli bu hastaların yakın takip edilmesi önerilmekte, hatta geleneksel IS tedavi endikasyonu gelişmeden de IS tedavinin profilaktik olarak verilebileceği tartışılmaktadır [102, 103].

#### 2.4.2. Majör organ tutulumu ve hastalık seyri

Behçet hastalığında ölümlerin büyük çoğunluğunu büyük damar tutulumları, santral sinir sistemi tutulumu oluşturmaktadır. Morbiditenin en sık nedeni ise göz tutulumudur, görme kaybına yol açan ciddiye ulaşabilmektedir [29].

Vasküler tutulum hastaların %25-30'unda görülebilmektedir, prevalansı %15-50 aralığında bildirilmiştir [24, 29, 95]. Vasküler tutulumu olan Behçet hastalarının hastalık sürecinde diğer majör vasküler olaylar açısından da yüksek riske sahip olduğu, bu hastaların prognozunun daha kötü olduğu bildirilmiştir [29, 95]. Post-trombotik sendrom DVT sonrası antikoagülan tedaviye rağmen gelişebilen bir komplikasyondur ve vasküler tutulumu olan Behçet hastalarında hayat kalitesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir [34].

Göz tutulumu hastaların yaklaşık %50'sini etkilemektedir [29, 95]. Erkek cinsiyet, sık üveit atağı, posterior üveit, retinal vasküler yapı etrafında eksuda gelişimi göz tutulumu için kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır [104, 105]. Japonya' da yapılan bir çalışmada görme kaybı olanların %12'sini BH'nın oluşturduğu ve BH olanların ise yarısından fazlasında 5 yıl takip sürecinde görme kaybı geliştiği saptanmıştır [106]. İsrail çalışmasında üveit geçiren ve tedavi edilen hastaların %75'inde olay sonrası 6-10 yıl içinde görme kaybı geliştiği gözlenmiştir [107]. Yapılan çalışmalarda 1990 yılından sonra görme kaybı gelişiminin azaldığı gözlenmiş, bu durum göz tutulumunda daha agresif tedavi yaklaşımının bir sonucu olarak düşünülmüştür [108]. Azatiyoprin çalışmasında plasebo alan hastalarda %40 , AZA alan hastalarda %13 oranında görme kaybı geliştiği raporlanmıştır [102]. İleri yaşta gelişen göz tutulumunun daha iyi seyrettiği ve başlangıçtaki görme fonksiyonunun gelişebilecek görme kaybı üzerinde önemli etkisi olduğu düşünülmektedir [29].

Nörolojik olay sıklığının kesitsel çalışmalarda %5 olduğu bildirilmiştir [95]. Nörolojik tutulum varlığında takip sürecinde prognostik faktörlerin incelendiği bir çalışmanın analizinde nörolojik hastalığın süresi, dizartri, serebellar semptomlar, başlangıçta motor semptomların varlığı ve hastalığın progresif seyretmesi kötü prognostik faktörler olarak ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada cinsiyet ve tanı yaşının nörolojik tutulum seyrine etkisi gösterilememiştir [42].

Özellikle arteriyel tutulum ve büyük venlerin tutulumu olmak üzere damar tutulumu ve SSS tutulumunun, genç tanı yaşı ve sık hastalık aktivitesinin prognozu kötü etkileyen

faktörler olabileceği vurgulanmaktadır [96]. Yapılan bir retrospektif çalışmada pulmoner arter anevrizması gelişen hastalarda %50 oranında mortalite gözlenmiş iken farklı bir kohortta nörolojik tutulumu olan hastaların izleminde 7 yılda %20 mortalite raporlanmıştır [109, 110]. Eski çalışma sonuçlarına göre, pulmoner arter anevrizmasında erken tanı ve efektif IS tedavi uygulamasının gelişmesinin mortalite oranlarını %20 civarına düşürdüğü gözlenmiştir [21, 32].



### 3. YÖNTEM

Araştırma retrospektif veri toplama sistemine dayanmaktadır. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji kliniğinde Behçet Hastalığı nedeni ile izlenen hastaların dosyaları taranarak elde edilen veriler analiz edilmiştir. Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (protokol kodu: 09.2019.570) .

Klinikte izlenen 1114 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISBGD) [9] kriterlerini sağlayamayan 54 hasta çalışmadan çıkarıldı. Takip süresi 6 ay ve daha kısa olan hastalar dışlandı ve toplam 806 hasta analize dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri, orogenital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodosum, artrit/artralji bulgularının varlığı, paterji test sonuçları, HLAB51 sonuçları, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri, majör organ tutulum varlığı ve yeri, takipleri sürecinde almış oldukları tedavi rejimleri, organ tutulumlarının ve immünsüpresif tedavi başlangıcının tarihleri, mortalite varlığı hastaların dosyalarından kaydedilmiştir.

Vasküler olay, üveit, SSS tutulumu ve gastrointestinal tutulum majör organ tutulumları olarak değerlendirilmiştir. Vasküler olaylardan 3. olay dahil edilerek, nörolojik olaylardan 2. olay dahil edilerek ve GIS tutulumu olan hastalarda ilk olay incelenmiş, olay öncesi ve sonrası tedavi ve seyir verileri analiz edilmiştir. Göz tutulumu olan hastaların ikiden fazla olay geçiren hastaların sayısı ve demografik verileri belirlenmiş ancak her olay öncesi ve sonrası tedavi kayıtları yetersiz olduğundan IS altında gelişen oküler olaylar ve hastaların öncesinde aldıkları IS ajanının incelendiği analiz çalışmalarında 1 ve 2 oküler olay geçiren hastaların tedavi verileri incelenmiştir.

Majör organ tutulumu veya cilt-mukoza ve eklem bulguları nedeni ile immünsüpresif tedavi başlanan hastaların takibinde gelişen aynı organın relapsı ve/veya yeni majör organ gelişimi "IS altında olay" olarak tanımlanmıştır. İmmünsüpresif tedavi altında gelişen olay tarihleri ve hastaların IS tedavi alma süreleri de dosyalardan kaydedilmiştir. IS tedavi alırken olay gelişen hasta grubu ile IS tedavi alırken takipte stabil seyreden hasta grubu karşılaştırılmış, başlangıç tarihi IS başlama tarihi olarak kabul edilmiştir.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (IBM SPSS Statistic 23 ) yazılımı ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde ile, kategorik olmayan sayısal değişkenler normal dağılıma sahip ise standart sapma ( $\pm$ SD) ve ortalama değer ile normal dağılım göstermiyor ise medyan (ortanca) değer, çeyrekler arası açıklık, minimum ve maksimum değerler ile ifade edildi.

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki Kare analizi kullanıldı. Beklenen en küçük frekans 25'ten büyük ise Pearson Ki kare testi, beklenen frekans 5'ten küçük ise Fischer's Exact test kullanıldı. Sayısal değişkenlerde iki grup arasında anlamlı ilişki olup olmadığını analiz etmek için gruplar normal dağılım gösteriyor ise independent sample t test, normal dağılım göstermiyorsa Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlarda 0,05'ten küçük p değeri anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

**4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Bulgular, Organ Ve Sistem Tutulumları**  
Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) [9] kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı ile takip edilen 806 hasta analiz edildi. Hastaların %56'sı (452) erkek, %44'ü (354) kadındı. Hastaların medyan tanı yaşı 29'du (10-65). Cinsiyete göre incelendiğinde medyan tanı yaşı erkeklerde 28, kadınlarda 30'du. Behçet hastalığı erkek bireylerde anlamlı ölçüde daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır (p=0,004).

**Tablo 2. Cinsiyete göre tanı yaşı dağılımı**

Tanı yaşı	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
Erkek/Kadın	51/37	201/131	134/100	42/60	10/13	1/2
Toplam	88	332	234	102	23	3

Hastaların semptom başlangıcından tanı aldıkları tarihe kadar geçen ortalama süre 1 yıldır (<1 - 38). Tüm hastaların %98,8'inde (n=795) oral aft, %76,4'ünde (n=609) genital ülser, %52,8'inde (n=408) papülopüstüler lezyon, %52,6'sında (n=421) eritema nodosum ve %9,9'unda (n=80) eklem bulguları mevcuttu. Paterji testi sonucu kaydedilen 685 hastada paterji pozitifliği oranı %60,4 saptandı. HLA-B51 177 hastada çalışılmıştı ve %59,3'ünde (n=105) HLA B51 pozitifliği saptandı.

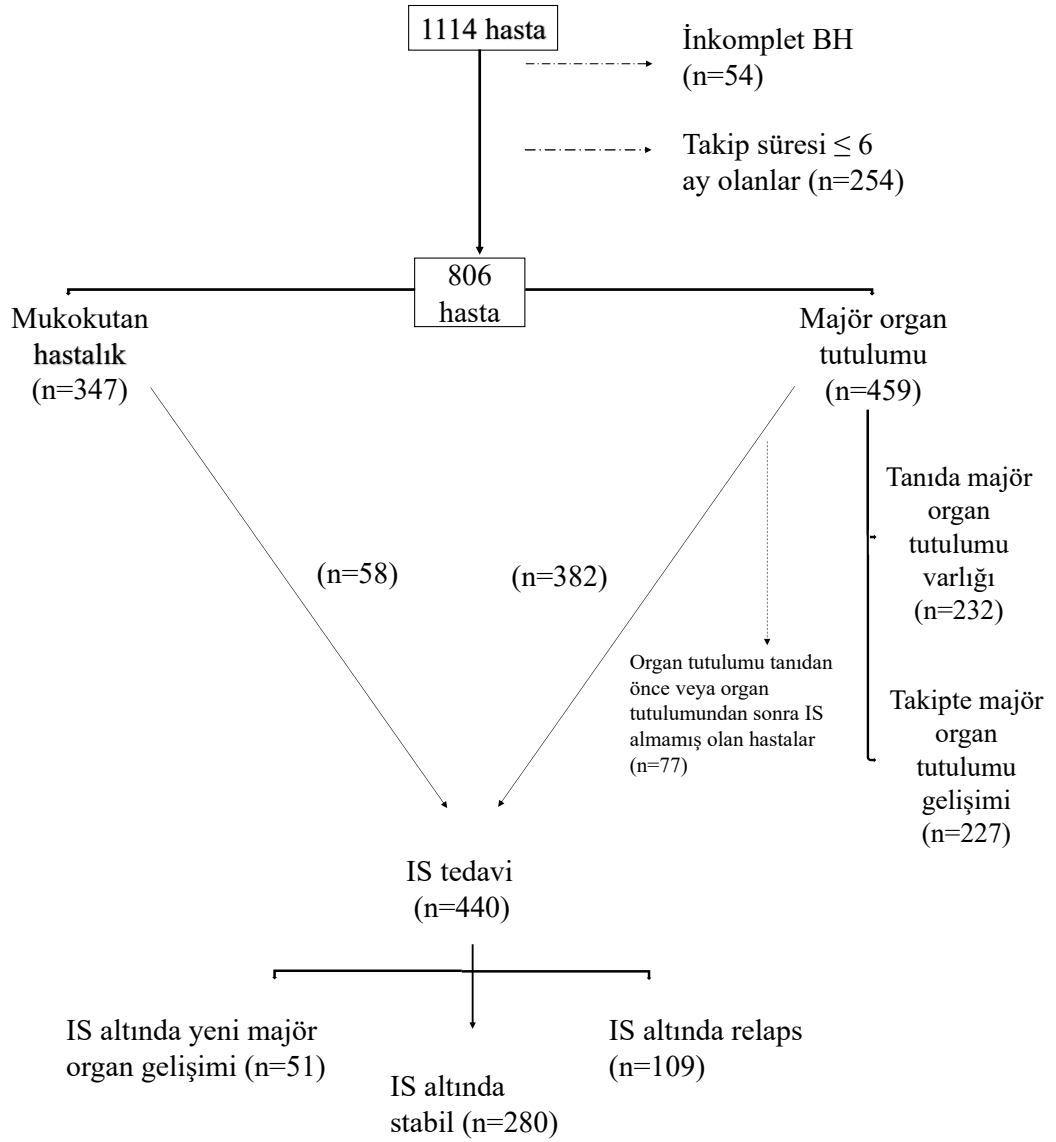
Hastaların %23'ünde (n=185) aile öyküsü mevcuttu; tüm hastaların %13,9'unda (n=110) 1. dereceden akrabalık öyküsü olup %8,6'sının (n=68) 2. derece veya daha uzak akrabalarında BH öyküsü vardı.

Bulguların cinsiyete göre sıklıkları Tablo 3'te gösterilmiştir. Genital ülser, eritema nodosum ve artrit kadınlarda anlamlı yüksek oranda görülürken, papülopüstüler lezyonlar erkeklerde daha yüksek oranda saptandı.

**Tablo 3. Behçet Hastalığı klinik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı**

KLİNİK ÖZELLİK	ERKEK (%) (n=452)	KADIN (%) (n=354)	p	Toplam (%) (n=806)
<b>Oral aft (n=805)</b>	444 (%98,4)	351 (%99,2)	0,526	795 (%98,8)
<b>Genital Ülser (n=797)</b>	328 (%73,5)	281 (%80,1)	0,032	609 (% 76,4)
<b>Eritema nodosum (n=800)</b>	207 (%46,4)	214 (%60,5)	<0,0001	421 (%52,6)
<b>Artrit (n=806)</b>	36 (%8)	44 (%12,4)	0,035	80 (%9,9)
<b>Paterji Pozitifliği (n=685)</b>	235 (%61,4)	179 (%59,3)	0,579	414 (%60,4)
<b>Behçet Hastalığı Açısından Aile Öyküsü (n=797)</b>	94 (%21,1)	91 (%26)	0,116	185 (%23,2)
<b>1. derece yakınlık (n=790)</b>	56 (%12,7)	54 (%15,5)	0,263	110 (%14)
<b>Papülopüstüler lezyon (n=772)</b>	258 (%60,1)	150 (%43,7)	<0,0001	408 (%52,8)

Analize dahil edilen hastaların %43'ü (n=347) mukokutan hastalık ile izlenirken hastaların %57'sinde (n=459) organ tutulumu gerçekleşmişti. Tanı sırasında majör organ tutulum varlığı bu hastaların %50,5'inde (n=232) mevcuttu. Diğer 227 (%49,5) hastanın takip sürecinde majör organ tutulumu gelişti. Tanı sırasında majör organ tutulumu öyküsü olan hastaların %73,7'si, takipte organ tutulumu gelişenlerin %57,7'si erkek hastalardı (p<0,0001) .



**Şekil 1.** Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarının akış seması

**Tablo 4. Majör organ tutulumu olanlar ile mukokutan hastalık ile izlenenlerin klinik özelliklerinin karşılaştırılması**

	<b>Organ tutulumu var (n=459)</b>	<b>Organ tutulumu yok (n=347)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	%65,8	%43,2	<0,0001
Kadın	%34,2	%56,8	
<b>Oral aft (n=805)</b>	%97,8	%100	0,006
<b>Genital ülser (n=797)</b>	%69,6	%85,3	<0,0001
<b>Paterji pozitifliği (n=685)</b>	%55	%66,7	0,002
<b>Papülopüstüler lezyon varlığı (n=772)</b>	%52,1	%53,9	0,618
<b>Eritema nodosum (n=800)</b>	%52,9	%52,3	0,883
<b>Artrit (n=806)</b>	%8,1	%12,4	0,042
<b>Aile öyküsü (n=797)</b>	%21,8	%21,5	0,279

**Tablo 5. Tanı anında majör organ tutulum varlığı**

	<b>Erkek (%) (n=171)</b>	<b>Kadın (%) (n=61)</b>	<b>p</b>	<b>Toplam* (n=232)</b>
<b>Damar tutulumu</b>	76 (%44,5)	15 (%24,7)	0,006	91 (%39,3)
<b>Göz tutulumu</b>	83 (%48,5)	41 (%67,2)	0,012	124 (%53,5)
<b>Nörolojik tutulum</b>	31 (%18,1)	9 (%14,8)	0,549	40 (%17,3)

Tablo-5: \*Bir erkek hasta GIS tutulumu ile tanı almıştı. Damar tutulumu olan 15 hastada eş zamanlı göz (n=7), SSS (n=6) ve 2 hastada da hem göz hem SSS tutulumu gerçekleşmişti. Göz tutulumu olan 7 hastada ise eş zamanlı nörolojik tutulum mevcuttu.

Tanı sırasında majör organ tutulum öyküsü olan 232 (%50,5) hastanın %53,5'inde göz tutulumu, %39,3'ünde damar tutulumu, %17,3'ünde SSS tutulumu ve %0,5'inde GIS tutulumu mevcuttu. Tanı sırasında veya öncesinde hastaların %9,4'ü (n=22) birden fazla majör organ tutulumu geçirmişti. Bu hastaların 7'sinde damar ve göz tutulumu, 7'sinde göz ve SSS tutulumu, 6'sında damar ve SSS tutulumu, 2'sinde de göz, damar ve nörolojik tutulum birlikte mevcuttu. Damar ve göz tutulumu tanı esnasında veya öncesinde erkek hastalarda anlamlı ölçüde daha fazlaydı (Tablo-5) .

Tanı sırasında mukokutan hastalığı olan 227 hastadan 6'sının olay tarihi kaydedilememiş olup, 221 hastada tanı aldıktan medyan 3 yıl (5 ay-32 yıl) sonra majör organ tutulumu gelişmişti. Kadınlarda tanıdan medyan 4 yıl (6 ay-32 yıl) sonra, erkeklerde ise tanıdan medyan 2 yıl (5 ay-23 yıl) sonra olmak üzere majör organ tutulumunun erkeklerde anlamlı düzeyde daha erken geliştiği gözlemlendi (p=0,012). Birinci derece akrabalarında hastalık öyküsü olanlarda ise medyan 1 yıl (6 ay-13 yıl)

sonra organ tutulumu geliştiği saptandı ( $p=0,066$ ) . Mukokutan hastalık ile izlenirken takipte majör organ tutulumu gelişen hastaların %57,2'sinde üveit, %52,4'ünde damar tutulumu, %10,5'inde nörolojik tutulum ve %4'ünde GIS tutulumu mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen 806 hastanın medyan takip süresi 64 aydı (6 - 271).Toplam takip sürecinde 10 hastada mortalite gerçekleşti. Mortalite gerçekleşen 10 hastanın 6'sında damar tutulumu mevcuttu.

## **4.2. Majör Organ Tutulumunun Takipte Seyri**

### **4.2.1 Vasküler tutulum**

Toplam 806 hastanın %29,8'inin ( $n=240$ ) damar tutulumu mevcuttu. Bu hastaların %38'i ( $n=91$ ) tanı sırasında vasküler olay geçirmişti. Takipte damar tutulumu gelişen 149 (%62,1) hastanın 13'ünde olay tarihi kayıtlı değildi, diğer 136 hasta ise tanı tarihinden medyan 4 yıl sonra (6 ay-28 yıl) vasküler olay geçirmişti. Takip sürecinde damar tutulumunun erkeklerde daha erken geliştiği gözlemlendi ( $p=0,006$ ) (Tablo-6) .

Vasküler Behçet hastalarının %78 'i ( $n=187$ ) erkek, %22'si ( $n=53$ ) kadındı ( $p<0,0001$ ) . Hastaların medyan tanı yaşı 29'du ve vasküler tutulumu olan hastalar ile olmayan hastaların tanı alma yaşı benzerdi ( $p=0,335$ ) . Medyan vasküler olay geçirme yaşı 32 olup, erkeklerde kadınlara kıyasla vasküler olayların daha genç yaşta gerçekleştiği gözlemlendi ( $p=0,003$ ) (Tablo-6) . Birinci derece akrabalarında BH öyküsü olanlar ise daha genç yaşta vasküler olay geçirmişti (medyan yaş: 28,5 yıl) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,013$ ) .

**Tablo 6. Vasküler Behçet hastalarının klinik özellikleri**

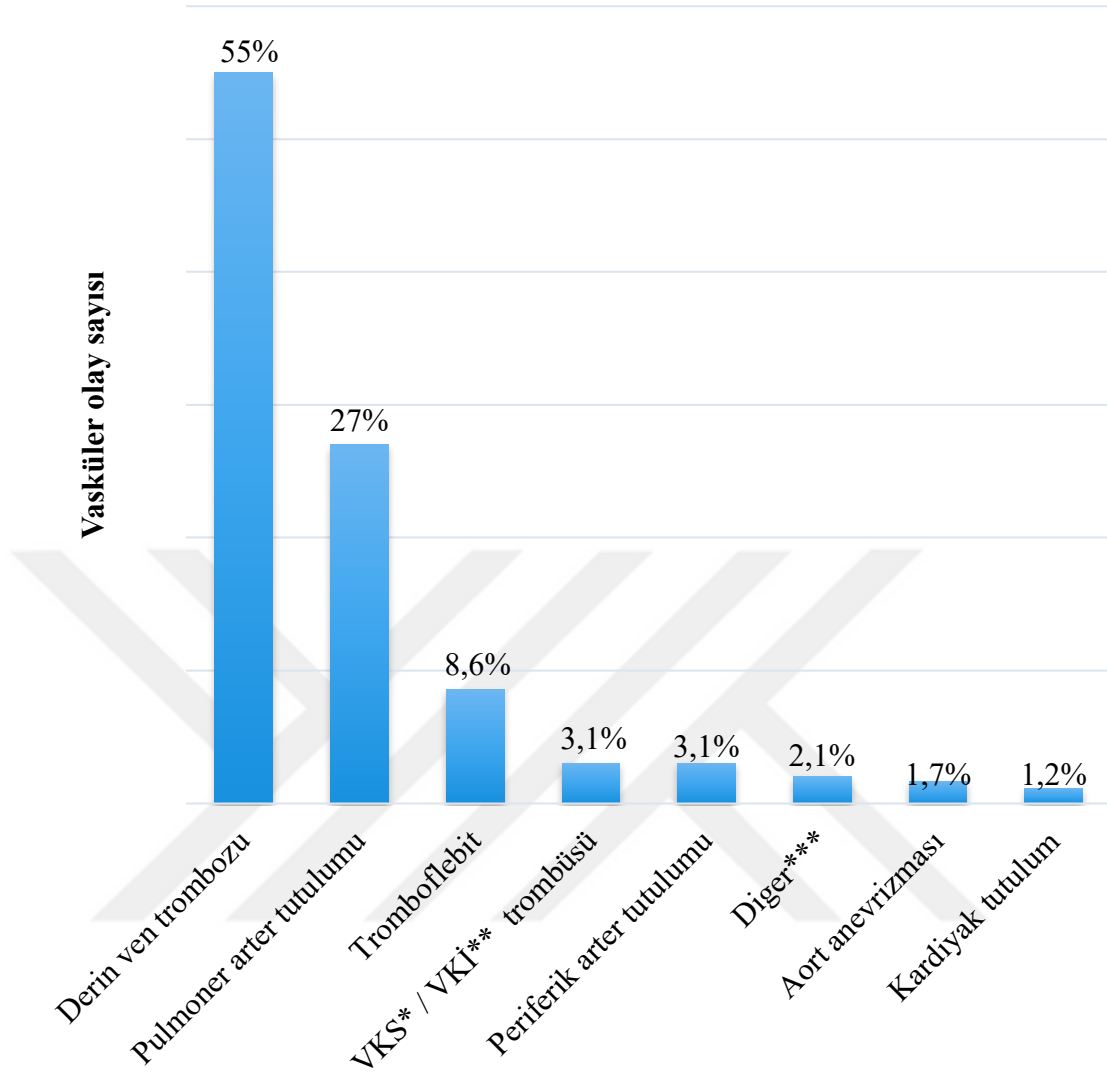
<b>Cinsiyet (n=240)</b>	
Erkek (n=187)	%77,9
Kadın (n=53)	%22,1
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	29 (10 - 55)
<b>İlk vasküler olay sırasında yaş (yıl)</b>	32 (15-63)
Erkek	30,5
Kadın	35
Aile öyküsü olanlarda*	28,5 (p=0,013)
<b>Tanı- olay arası zaman (n=136) (yıl)</b>	4 (1-28)
Erkek (n=101)	3 (<1-24)
Kadın (n=35)	6 (<1-28)
<b>Yalnızca venöz tutulum (n=146)</b>	%60,8
<b>Yalnızca arteriyel tutulum (n=55)**</b>	%23
<b>Hem venöz hem arteriyel tutulum (n=37)</b>	%15,5
<b>Kardiyak tutulum (n=4)</b>	%1,7
<b>2. vasküler olay (n=91)</b>	%38
İlk olay ile 2. olay arasındaki süre (yıl) (n=83)	2 (<1-18)
<b>3. vasküler olay (n=33)</b>	%13,8
2. olay ile 3. olay arasındaki süre (yıl) (n=30)	2 (<1-10)

Tablo-6: \*:1. derece akrabalarda BH varlığı \*\*: 2 hasta kardiyak tutulum da geçirmişti.

İlk vasküler olayların %60,8'ini (n=146) alt ekstremitte derin ven trombozu, %21,6'sını (n=52) pulmoner tutulum ( 48 pulmoner tromboz, 4 pulmoner arter anevrizması) %7'sini (n=17) tromboflebit, %2'sini (n=5) süperior vena cava trombüsü, %1,3'ünü kardiyak tutulum (1 intrakardiyak trombüs, 1 interatriyal anevrizma, 1 koroner arter anevrizması), %1,3'ünü aort anevrizması, %1,3'ünü vena kava inferior trombüsü oluşturmaktaydı. Daha az sıklıkla; 3 üst ekstremitte ven trombozu, 2 Budd-Chiari sendromu, 2 femoral arter anevrizması, 2 süperior mezenter arter trombüsü, 2 bronşial arterit, 1 portal ven trombozu, 1 subklaviyan trombüs gerçekleşti. Damar tutulumu sonrası hastaların %27'sinde sekel gelişti. İlk vasküler olaylardan sonra DVT geçiren hastaların %39,7'sinde (n=58) posttrombotik sendrom (17 (%11,6) venöz yetmezlik, 3 (%2) ödem ve cilt değişiklikleri) gelişirken tüm hastaların 3'ünde (%1,3) kronik pulmoner tromboemboli, 2 (%0,8) arteriyel darlık, 1 (%0,4) Budd-Chiari sendromu sonrası karaciğer yetmezliği gözlemlendi.

Toplam 364 vasküler olay yaşanmış olup bu olayların 9'u eş zamanlı iki damar tutulumu şeklindeydi. Eş zamanlı gözlenen bu olayların 4'ü DVT ile birlikte pulmoner tromboemboli, 2'si vena kava inferior (VKİ) trombüsü ile birlikte DVT, 1'i Budd-Chiari sendromu ile birlikte pulmoner tromboemboli, 1'i aort anevrizması ile birlikte subklavian trombüs, 1'i de femoral arter anevrizmasına eşlik eden torakoabdominal aort anevrizmasıydı.

Vasküler tutulum yerlerinin dağılımını Şekil-2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Vasküler olayların dağılımı.

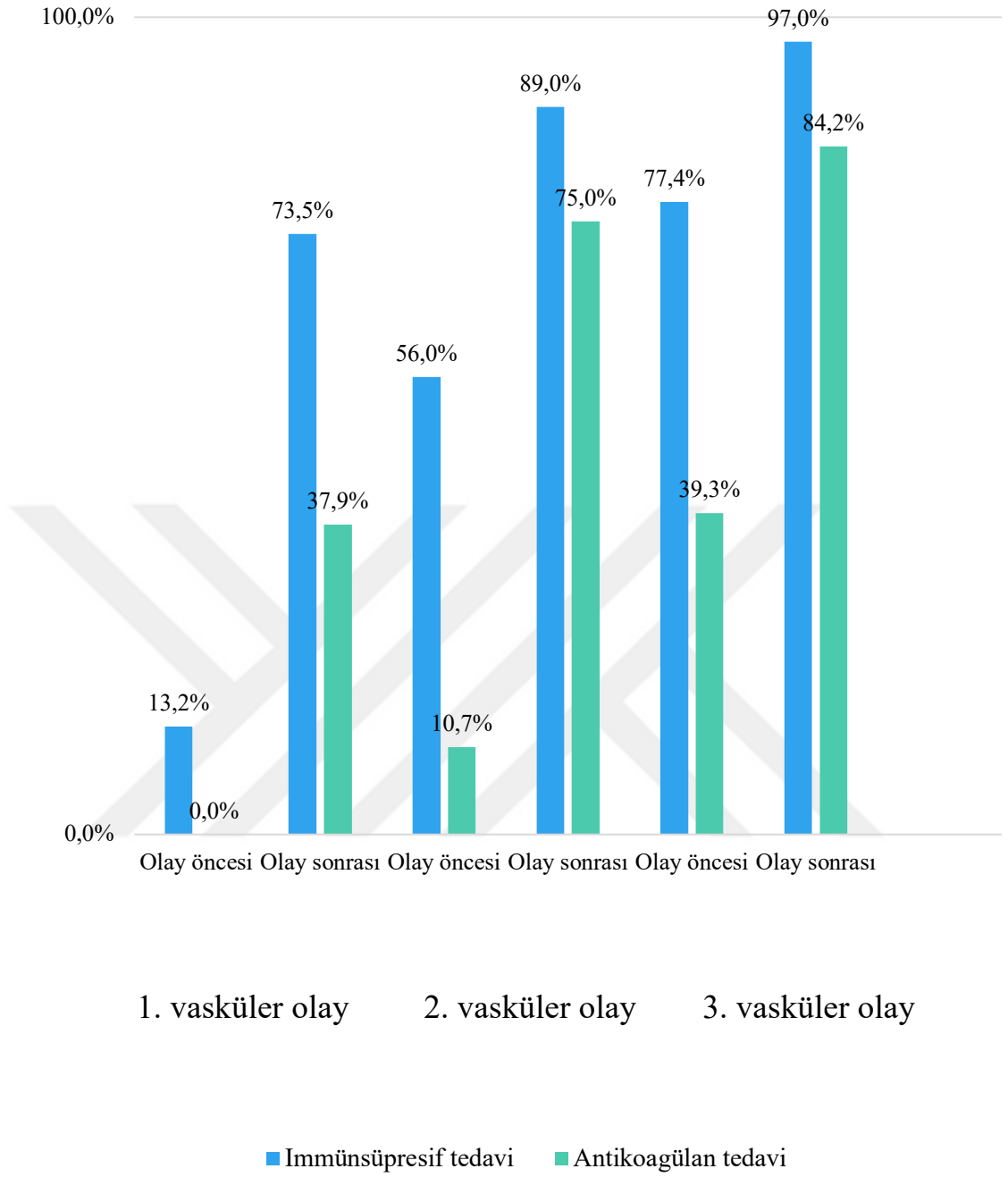
\*VKS: Vena kava superior \*\*VKİ: Vena kava inferior \*\*\*Diğer: 2 Budd-Chiari sendromu, 3 üst ekstremité ven trombüsü, 2 portal ven trombozu, 1 renal ven trombozu, 1 subklavien ven trombozu.

Vasküler Behçet hastalarından 91'inde (%38) takipte 2. vasküler olay gelişti. Bu olayların sıklığı sırası ile %45 (n=41) DVT, %33 (n=30) pulmoner tutulum (28 PTE, 2 pulmoner arter anevrizması), %10 (n=9) tromboflebiti. İki hastada (%2,2) eş zamanlı DVT ve PTE gözlemlendi. Periferik arter tutulumu ve aort anevrizması %2,2 oranında, intrakardiyak trombus, VKS trombusu, portal ven trombozu, Budd-Chiari (eş zamanlı DVT) sendromu %1,1 oranında gerçekleşti. Derin ven trombozu geçiren hastaların %44,5'inde (n=20) posttrombotik sendrom mevcuttu. Tüm hastaların %3'ünde (n=3) kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gelişmişti.

İkinci olay gerçekleştiğinde hastaların %56'sı (n=45) IS tedavi almaktaydı. İmmünsüpresif tedavi altında gerçekleşen 45 vasküler olayın %57,8'i (n=26) venöz tutulum, %40'ı (n=18) arteriyel tutulum, %2,2'si hem arteriyel hem venöz tutulum birlikteliğiydi.

Hastaların 33'ü (%13,8) 3. vasküler olayı geçirdi. Gerçekleşen olayların sırası ile %36'sını (n=12) pulmoner tromboemboli, %30'unu (n=10) DVT, %15'ini (n=5) tromboflebit, %6'sını (n=2) inferior vena kava trombusu oluşturuyordu. 1 (%3,1) DVT ve PTE eş zamanlı olay, 2 (%6) femoral arter anevrizması (1'i eş zamanlı aort anevrizması ile birlikte), 1 (%3,1) renal ven trombozu gerçekleşmişti. Hastaların %77,4'ünde (n=25) 3. vasküler olay immünsüpresif tedavi altında gerçekleşti. Bu olayların %52'si arteriyel tutulum, %48'i venöz tutulumdu. Hastaların 3. vasküler olaydan sonra, DVT geçirenlerin %30'unda posttrombotik sendrom (%10'unda (n=1) venöz yetmezlik), bir hastada (%1,1) kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve bir hastada (%1,1) da arteriyel stenoz gelişmişti.

Gerçekleşen vasküler olayların %29,9'u (n=98) IS tedavi varlığında gerçekleşmiş olup; bu IS tedavilerin %81,6'sını (n=80) AZA ve AZA ile glukokortikoid kombinasyonu oluşturmaktaydı. Her olay öncesinde ve sonrasında hastaların IS tedavi alma sıklığı Şekil-3'te görülmektedir. İlk vasküler olay öncesinde 23, 2. vasküler olay öncesinde 11 hastanın, 3. vasküler olay öncesinde ise 2 hastanın olay gerçekleştiğinde mevcut tedavisi kaydedilemedi.



Şekil 3. Vasküler olayların öncesinde ve sonrasında immünsüpresif ve antikoagülan tedavi kullanım sıklığı

**Tablo 7. Gerçekleşen vasküler olaylar sırasında immünsüpresif tedavi durumu**

<b>1. vasküler olay öncesi (n=217)</b>	
IS almıyor (n=188)	%86,6
AZA (n=22)	%10,1
Diğer* (n=5)	%2,3
Anti-TNF (n=2)	%0,9
<b>2. vasküler olay (n=80)</b>	
IS almıyor (n=35)	%43,8
AZA (n=40)	%50
Diğer* (n=5)	%6,25
<b>3. vasküler olay (n=31)</b>	
IS almıyor (n=7)	%22,5
AZA (n=18)	%58
Diğer* (n=3)	%9,6
Anti-TNF (n=3)	%9,6

Tablo-7: \*Diğer: IFN- $\alpha$ , siklosporin, siklofosfamid, glukokortikoid.

Damar tutulumu olan hastaların %28'inde (n=67) sigara alışkanlığı vardı (p<0,0001). Trombofilik faktörler 223 (%93) hastada değerlendirilmiş olup 9 (%3,7) hastada pozitif. Damar tutulumu olan tüm hastalarda sekel oranı %27 saptandı. DVT geçiren 156 hastanın %39,1'inde (n=61) posttrombotik sendrom (%70,1'i ciddi) geliştiği gözlemlendi.

#### 4.2.2. Göz tutulumu

Tüm hastaların %33,5'inde (n=270) göz tutulumu vardı. Hastaların %45,9'unda (n=124) tanı sırasında veya öncesinde göz tutulumu gerçekleşmişti, bu hastaların 16'sında (eş zamanlı 7 hastada damar, 7 hastada SSS ve 2 hastada hem damar hem SSS tutulumu) tanı sırasında başka organ tutulumları da mevcuttu. Takip sürecinde 146 (%54,1) hastada göz tutulumu gelişmiş olup olay tarihi kaydedilemeyen 21 hasta dışında hastalarda göz tutulumu medyan 1 yıl (<1-32) sonra gerçekleşmişti ve bu süre erkeklerde anlamlı ölçüde daha kısaydı (p=0,012) .

Hastaların %60'8'i (n=164) erkekti (p=0,058) . Medyan tanı yaşı 28 (12-65) saptandı. Relaps görülen hasta grubunda ise medyan tanı yaşı 26,5 (12-52) olup, bu hastalar göz tutulumu olmayan ve tek oküler olay geçiren hasta grubuna göre daha erken yaşta tanı almışlardı (p=0,004) .

Hastaların üveit geçirdikleri medyan yaş 30'du. Göz tutulumu da vasküler olay gibi erkek hastalarda belirgin olarak daha genç yaşta gerçekleşmişti (p<0,0001) (Tablo-8).

**Tablo 8. Göz tutulumu olan hastaların klinik özellikleri**

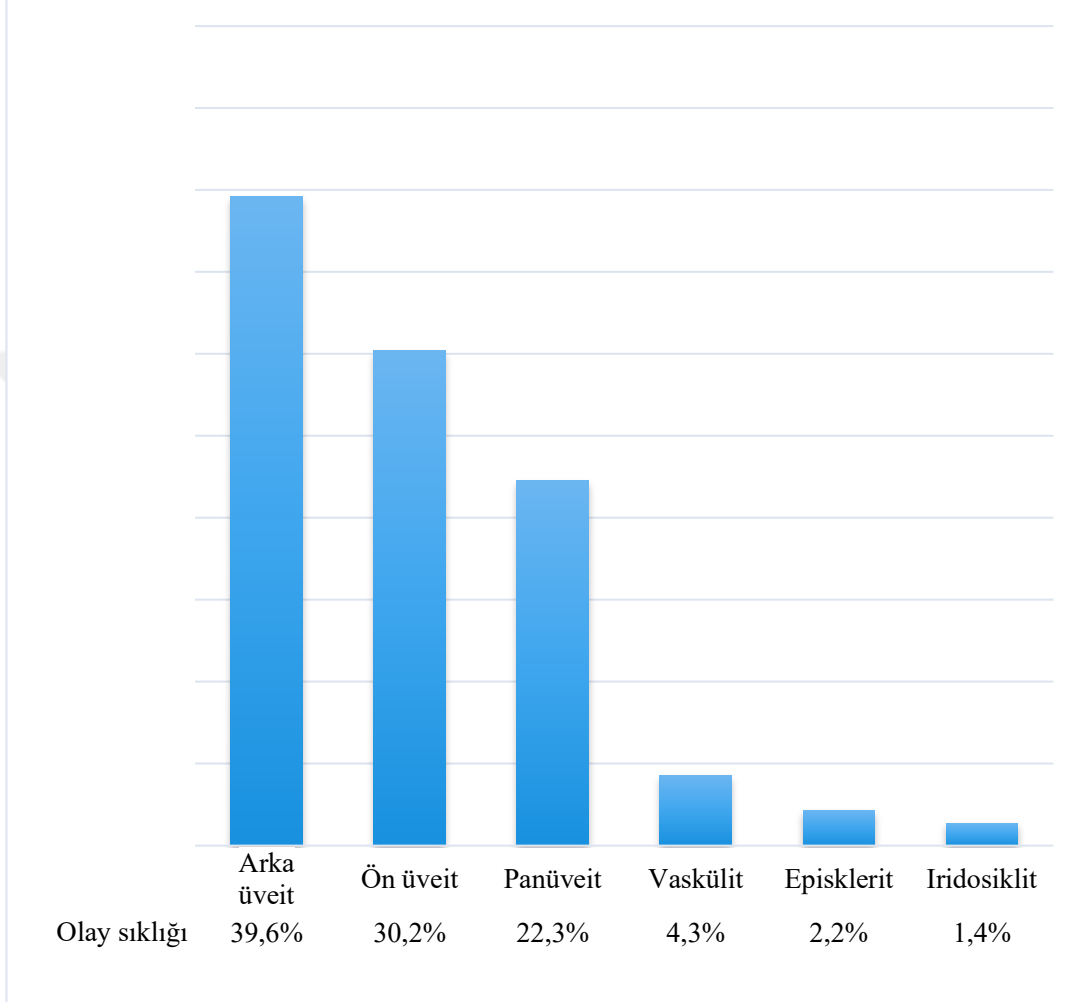
---

<b>Cinsiyet (n=270)</b>	
Erkek (n=164)	%60,8
Kadın (n=106)	%39,2
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	28 (12 - 65)
<b>İlk oküler olay esnasında yaş (yıl)</b>	30 (13 - 64)
Erkek	28 (13 - 56)
Kadın	33 (14 - 64)
Aile öyküsü*	32 (ÇAA:20)
<b>Tanıda oküler olay varlığı (n=124)</b>	%45,9
Erkek (n=83)	%66,9
Kadın (n=41)	%33,1
<b>Takipte oküler olay (n=146)</b>	%54,1
Erkek (n=81)	%55,4
Kadın (n=65)	%44,5
<b>Tanı-olay arası zaman (yıl) (n=135)</b>	1 yıl (<1 - 32)
Erkek	1 yıl (<1- 20)
Kadın	3 yıl (<1 - 32)
<b>2. oküler olay (=136)</b>	%50,4
<b>2'den fazla oküler olay (=68)</b>	%25,1

---

Tablo-8: \*: Birinci derece akrabalarda BH öyküsü olan hastalar.

Üveit geçiren Behçet hastalarında 1. oküler olayların dağılımı Şekil-4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. İlk oküler olayların özellikleri

Toplam 270 hastanın 191'nin ilk olay öncesi tedavisi, 136 hastanın 92'sinin 2.olay öncesinde tedavisi ve 68 hastanın 29'unun 3. Olay öncesi tedavisi kaydedilmişti (Tablo-9) .

**Tablo 9. Göz tutulumu sırasında immünsüpresif tedavi durumu**

---

<b>1. oküler olay öncesi tedavi (n=191)</b>	
IS almıyor (n=176)	%92,1
AZA (n=13)	%7
Anti-TNF (n=1)	%0,5
Siklosporin (n=1)	%0,5

---

<b>2. oküler olay (n=92)</b>	
IS almıyor (n=41)	%44,5
AZA (n=48)	%52,2
Anti-TNF (n=1)	%1,1
Siklosporin (n=2)	%2,2

---

<b>2'den fazla oküler olay (n=29)</b>	
IS almıyor (n=6)	%20,6
AZA (n=18)	%62
IFN- $\alpha$ (n=4)	%13,7
Anti-TNF (n=1)	%3,4

---

İlk üveit sonrası 270 hastanın %63'üne IS tedavi başlandı, almakta olduğu IS devam edildi veya farklı bir ajan ile değiştirildi. İlk olaydan sonra 23 (%8,6) hastada, 2. olaydan sonra ise 21 (%15,5) hastada görme kaybı gelişti.

Üveit geçiren hastalarda, genital ülser varlığı ( $p < 0,0001$ ) ve paterji pozitifliği oranı ( $p = 0,012$ ) anlamlı ölçüde seyrekti. Üveit geçirmiş olan hastalarda nörolojik tutulum sıklığı da diğer gruba göre istatistiksel olarak daha fazlaydı ( $p = 0,022$ ), diğer organ tutulumlarının sıklığı ise benzerdi.

### 4.2.3 Nörolojik tutulum

Nörolojik tutulumu olan 78 (%9,7) hastanın %59'u (n=46) erkekti (p=0,588) . Hastaların %51,2'sinde (n=40) tanı sırasında nörolojik tutulum vardı. Takipte 35 (%44,9) hasta (3 hastanın olay tarihi kayıtlı değildi) tanıdan itibaren medyan 5 yıl (<1-34) sonra nörolojik olay geçirdi. Nörolojik tutulum gerçekleştiğinde hastaların ortalama yaşı 33,5 ( $\pm$  1,25) olup erkeklerde damar ve göz tutulumunda olduğu gibi nörolojik olayların da kadınlara göre daha genç yaşta gerçekleştiği saptandı (p=0,028). Hastaların %11,5'inde (n=9) 1. derece akrabalarında olmak üzere toplam %17,9'unda aile öyküsü vardı. Bu hastaların ortalama nörolojik olay geçirme yaşı 20,6 ( $\pm$ 1,97) saptandı ve diğer nörobehçet hastalarına kıyasla 1. derece akrabalarında hastalık öyküsü bulunan bireylerde nörolojik olay geçirme yaşı daha gençti ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,0001) .

Nörobehçet hastalarının genel klinik özellikleri incelendiğinde oral aft ve genital ülser varlığının sıklığı, nörolojik tutulumu olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha azdı (p<0,0001 , p=0,01) . Hastaların takip süreleri boyunca üveit geçirme sıklığı %45 (n=35) saptandı (p=0,014) , diğer organ tutulumlarının sıklığında anlamlı fark yoktu.

Hastaların %57,6'sı (n=45) ilk nörolojik olay öncesinde tanı almamış veya kolşisini kendileri bırakmış hastalardı. Olay öncesinde hastaların %12'si IS tedavi altındaydı; %6'sı (n=4) AZA, %3'ü (n=2) TNF- $\alpha$  inhibitörü, 1'i (%1,3) IFN- $\alpha$ , 1'i (%1,3) siklosporin ve 1'i (%1,3) siklofosfamid almaktaydı. Olay sonrası hastaların %96'sı IS tedavi aldı.

Nörobehçet hastalarının 7'si (%0,9) ilk nörolojik olay sonrası ortalama 3,1 ( $\pm$ 0,59) yıl sonra 2. nörolojik olayı geçirdi. Kadın ve erkek bireylerde nörolojik tutulum oranı benzerdi (p=0,588) . İkinci nörolojik olayın 2'si parankim tutulumu, 1'i sinüs ven trombozuydu. İkinci nörolojik olay öncesinde 7 hastanın 4'ü IS tedavi altındaydı (3'ü AZA, 1'i siklofosfamid) . Hastaların toplam %61,5'inde (n=48) nörolojik tutulum sonrası sekel gözlendi.

**Tablo 10. Nörobehçet hastalarının klinik özellikleri**

<b>1. nörolojik olay (n=78)</b>	%9,7	
Parankim (n=35)	%48	
Sinüs ven trombozu (n=38)	%52	
<b>Cinsiyet (n=78)</b>		
Erkek (n=46)	%58,9	
Kadın (n=32)	%41,1	
<b>Tanı yaşı (yıl)</b>	29,5 (12 - 50)	
<b>Nörolojik tutulumun gerçekleştiği yaş (yıl)</b>	33,5 ( $\pm$ 1,25)	
Erkek (n=43)	31,2 ( $\pm$ 1,56)	p=0,028
Kadın (n=31)	36,7 ( $\pm$ 1,96)	
Aile öyküsü*	20,6 ( $\pm$ 1,97)	p<0,0001
<b>Tanı - olay arasındaki süre (yıl) (n=35)</b>	5 (<1-34)	
<b>2. nörolojik olay (n=7)</b>	%9	
<b>2 olay arası süre (yıl) (n=7)</b>	3,1 ( $\pm$ 0,59)	

Tablo-10: \*:1. derece akrabalarında BH olan hastalar

#### **4.2.4. Gastrointestinal sistem tutulumu**

Hastaların yalnızca %1,6'sında (n=13) gastrointestinal tutulum gerçekleşmiş olup %61,5'i erkekti (p=0,689). Bir hastanın tanı anında GIS tutulumu mevcuttu. Bir hastanın olay tarihi bilinmiyordu, 3 hastada da tanı sonrası ilk 1 yılda GIS tutulumu gözlemlendi. Toplam 8 hastada GIS tutulumu görülme süresi tanı tarihinden ortalama 11 ( $\pm 3,2$ ) yıl sonraydı.

Enterobehçet hastalarının ortalama Behçet hastalığı tanı yaşı 25,2 ( $\pm 1,96$ ) saptandı. 12 hastanın GIS tutulumu esnasında ortalama yaşı 32,4 ( $\pm 2,9$ ) idi. GIS tutulumu öncesi hastalardan 1'i AZA, 1'i ise yüksek doz glukokortikoid kullanmaktaydı. GIS tutulum sonrası ise hastalardan 1'inin tedavisi kaydedilmemiş olup diğer hastaların 6'sına AZA, 4'üne TNF- $\alpha$  inhibitörü, 1'ine yüksek doz intravenöz metilprednisolon başlandı. 1 hasta da sulfosalazin tedavisi ile izlendi.

#### **4.2.5. Eklem tutulumu**

Hastaların %9,9'unda (n=80) eklem tutulumu vardı. Kadınların %12,1'inde (n=44), erkeklerin ise %8,2'sinde (n=36) mevcut olup, kadınlarda daha fazla artrit/artralji öyküsü vardı (p=0,035). Eklem tutulumu olan hastaların %35'i (n=28) dirençli eklem bulguları nedeni ile immünsüpresif tedavi aldı. Artrit nedeni ile IS alan 28 hastanın 16'sı (%57,2) TNF- $\alpha$  inhibitörü, 8'i (%28,6) metotreksat (MTX), 3'ü (%10,6) glukokortikoid, 1'i (%3,6) MTX ile birlikte IFN- $\alpha$  aldı. İmmünsüpresif gerektirecek dirençli eklem bulgularının varlığı her iki cinsiyette benzerdi (p=0,335).

### **4.3 İmmünsüpresif Tedavinin Takip Sırasında Gelişen Yeni Organ Tutulumu Ve Relapslar Üzerine Etkisi**

#### **4.3.1. İmmünsüpresif tedavi alan hasta grubunun incelenmesi**

Organ tutulumu veya dirençli mukokutan bulgular nedeni ile 446 hastaya immünsüpresif tedavi başlanmıştı, 6 hasta son kontrol vizitinde immünsüpresif tedaviyi bırakmıştı veya takip verisi mevcut değildi. Behçet polikliniğimizde medyan 62 aylık takipte 440 (%54,5) hasta IS tedavi altında takip edilmişti. İmmünsüpresif tedavi başlanma nedeni %86,9 (n=382) majör organ tutulumu iken %9,3 (n=41) dirençli mukokutan hastalık ve %3,8 (n=17) eklem tutulumuydu.

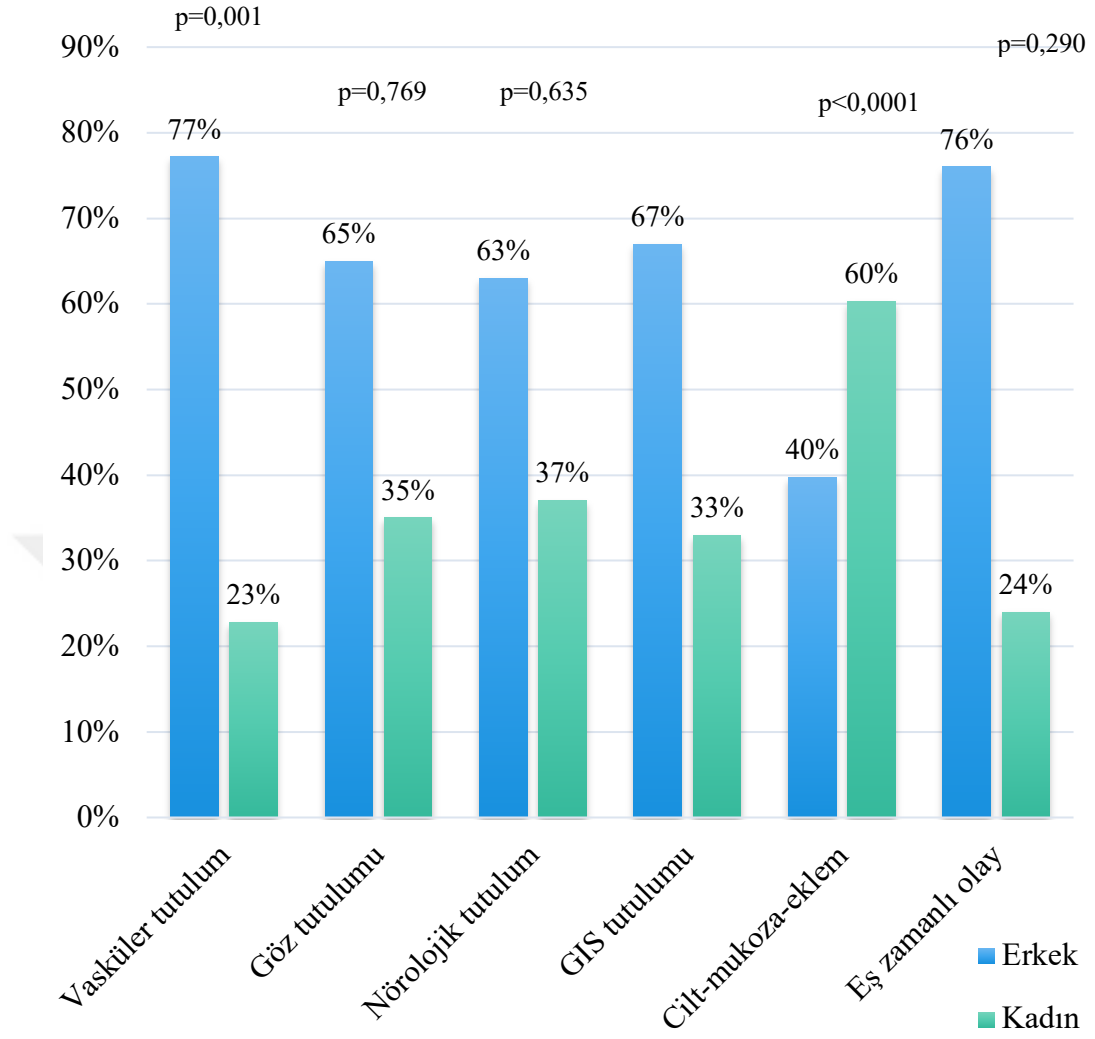
Erkek hastalarda kadınlara göre daha erken yaşta immünsüpresif tedavi ihtiyacı gelişmişti ( $p<0,0001$ ) . Majör organ tutulumu nedeni ile IS başlanan hastaların tedavi almaya başladıkları yaş, major organ dışı nedenlerle IS başlanan hastalara kıyasla anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,026$ ) .

Her iki cinstede IS başlanmasının temel nedeni major organ tutulumuydu (erkeklerde %92, kadınlarda %76,4) . Organ tutulumu nedeni ile IS tedavi başlanan hasta grubunun çoğunluğunu erkekler oluştururken, cilt-eklem tutulumu nedeni ile IS tedavi başlanan hasta grubunda kadınların oranı daha fazlaydı ( $p<0,0001$ ) (Tablo-11) .



**Tablo 11. İmmünesüpresif tedavi altında izlenen hastaların demografik ve klinik özellikleri**

<b>IS tedavi altında izlenen hastalar (hasta sayısı)</b>	<b>% veya (yıl / ay)</b>	<b>p</b>
<b>Cinsiyet (n=440)</b>		
Erkek (n=292)	%66,4	<0,0001
Kadın (n=148)	%33,6	
<b>Takip süresi (ay) (n=440)</b>	62 (6-256)	
Erkek	58,5	0,094
Kadın	71	
<b>Tanı yaşı (yıl) (n=422)</b>	28 (10-56)	
Erkek (n=282)	28 (10-56)	0,052
Kadın (n=140)	29 (12-53)	
<b>IS tedavi başlangıç yaşı (yıl) (n=424)</b>	32 (12-64)	
Erkek (n=281)	30	<0,0001
Kadın (n=143)	35	
Majör organ tutulumu (n=368)	32	0,026
Cilt-mukoza / eklem (n=56)	34,5	
<b>IS tedavi başlanma endikasyonu</b>		
<b>Majör organ tutulumu (n=382)</b>	%86,8	
Erkek (n=269)	%70,4	<0,0001
Kadın (n=113)	%29,6	
<b>Cilt-mukoza / eklem (n=58)</b>	%13,2	
Erkek (n=23)	%39,7	<0,0001
Kadın (n=35)	%60,3	



Şekil 5. IS tedavi başlanma nedenlerinin cinsiyete göre sıklığı

Hastaların takibinde aldıkları IS ajanların tedavi endikasyonlarına göre kullanım sıklığı Tablo-12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12. İmmünesüpresif ilaçların organ-sistem tutulumlarına göre genel kullanım sıklığı**

<b>Endikasyon</b>	Vasküler (n=240)	Göz (n=270)	SSS (n=78)	GIS (n=13)	Dirençli mukokutan (n=51)	Eklem (n=28)	Toplam (n=440)
<b>IS ilaçlar*</b>							
<b>AZA</b>	189	164	61	7	40	-	383 (%87)
<b>Cyc**</b>	40	15	32	-	-	-	87 (%19,7)
<b>CyA***</b>	4	28	-	-	1	1	34 (%7,7)
<b>TNF-<math>\alpha</math> İnhibitörü</b>	25	26	1	3	5	16	73 (%16,5)
<b>IFX</b>	15	9	1	1	3	8	37
<b>ADA</b>	10	18	-	2	1	7	38
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	5	41	2	-	1	1	47 (%10,6)
<b>Diğer****</b>	2	-	-	-	-	1	3

Tablo-12: \*: kombinasyon veya tekli ajan olarak, \*\*Cyc: siklofosfamid, \*\*\*CyA: siklosporin, IFX: infliksimab, ADA: Adalimumab, IFN- $\alpha$ : intereferon, \*\*\*\*Diğer: Talidomid ve mikofenolat mofetil

#### **4.3.1.1. İmmünespresif tedavi altında olay gelişen hastalarla IS tedavi altında stabil seyreden hastaların karşılaştırılması**

İmmünespresif tedavi altında izlenen 440 hastanın 160'ında (%36,4) IS tedavi alırken mevcut organ tutulumunun relapsı veya yeni majör organ tutulumu gelişti. Bu hastaların 109'unda (%24,8) aynı organın relapsı, 24'ünde (%5,5) yalnızca yeni majör organ tutulumu, 27'sinde (%6,2) ise hem relaps hem de yeni majör organ tutulumu gelişti. İmmünespresif tedavi altında yeni majör organ tutulumu toplam 51 (%11,6) hastada gerçekleşti.

Hastaların toplam IS tedavi alma süreleri ortanca 68 aydı. İmmünespresif başlandıktan medyan 23 ay sonra hastalarda olay gerçekleşti, bu süre her iki cinsiyette de benzerdi ( $p=0,581$ ).

IS altında olay geçiren ve stabil seyreden iki hasta grubunda da erkek hasta sayısı kadınlardan fazla ancak oranlar benzerdi. Mortalite oranları her iki grupta da benzer saptandı ( $p=0,718$ ).

İmmünespresif altında olay geçiren hastalarla IS altında stabil seyreden hastaların hastalık bulgularının sıklığı, aile hikayesi varlığı ve tanı yaşları benzerdi.

İmmünespresif tedavi altında olay gelişen hasta grubunda IS tedavi başlama endikasyonları sırasıyla hastaların % 50,6'sında ( $n=81$ ) üveit, %30,6'sında ( $n=49$ ) vasküler olay, %11,3'ünde ( $n=18$ ) nörolojik olay, % 1,9'unda ( $n=3$ ) dirençli cilt - mukoza tutulumu ve %1,3'ünde ( $n=2$ ) artrit. 4 hastaya eş zamanlı vasküler ve oküler olay, 1 hastaya eş zamanlı nörolojik ve vasküler olay, 1 hastaya da eş zamanlı vasküler, nörolojik ve oküler olaylar nedeni ile IS tedavi başlanmıştı. İmmünespresif tedavi altında olay gelişen hastalarda genel damar ve göz tutulum sıklığı anlamlı ölçüde fazlaydı ( $p<0,0001$ ).

#### **4.3.1.2. İmmünespresif tedavi altında relaps gelişen hasta grubu**

İmmünespresif tedavi altında aynı organın relapsını geçiren 109 (%24,8) hastanın %71,6'sı erkek, %28,4'ü kadındı. Majör organ tutulumu nedeni ile IS tedavi başlangıç tarihinden itibaren relaps gelişimine kadar geçen ortanca süre 24 aydı (1-257), her iki cinsiyette benzerdi ( $p=0,585$ ). Relaps gelişen organların %56'sı ( $n=61$ ) göz, %38,5'i

(n=42) damar, %3,7'si (n=4) santral sinir sistemi idi. İki hastada damar ve göz tutulumunun eş zamanlı relapsı gelişti.

Relaps gelişen hastaların 99'unda (%90,8) yalnızca AZA veya AZA ile farklı bir IS ajan kombinasyon tedavisi almakta iken aynı organ relapsı gözlemlendi. Relaps geliştiğinde diğer 9 hastanın 3'ü glukokortikoid, 2'si TNF- $\alpha$  inhibitörü, 2'si siklofosfamid, 3'ü diğer ( 2 IFN- $\alpha$ , 1 siklosporin) IS ajanları kullanıyordu.

Relaps olaylarının 87'si (%66) yalnızca AZA tedavisi altında, 28'i (%21) AZA ile birlikte diğer konvansiyonel IS ajanların birlikte kullanımı altında, 16 hastanın IS altında relaps geçirdiği bilinmekle birlikte bu hastaların relaps sırasında hangi IS tedaviyi aldığı bilgisi kayıtlarda mevcut değildi.

#### **4.3.1.3. İmmünsüpresif alırken yeni majör organ tutulumu gelişen hasta grubu**

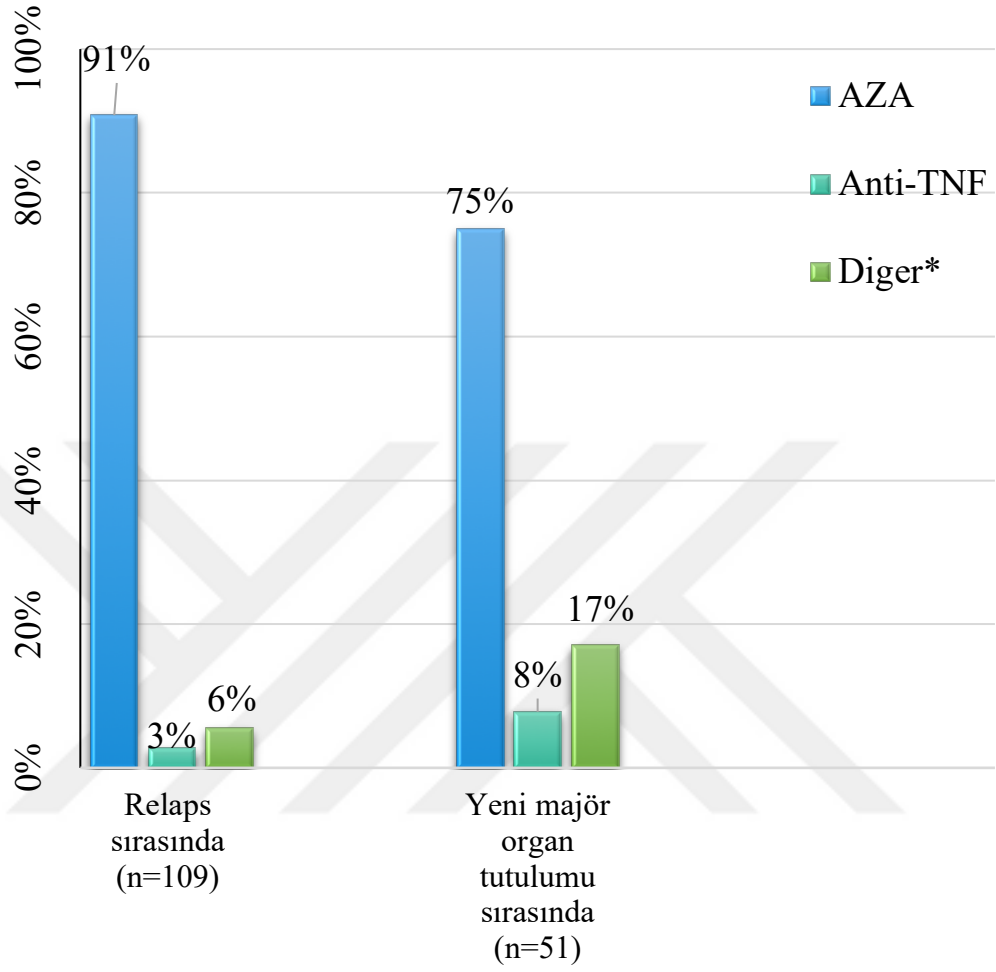
İmmünsüpresif altında yeni majör organ tutulumu gelişen hastaların %70,5'i erkek, %29,5'i kadındı (p=0,497) . Hastaların ortalama tanı yaşı 29,35'ti ( $\pm$  1,325) ve genel hasta grubu ile benzerdi (p=0,904) . İmmünsüpresif altında yeni majör organ geliştiğinde hastaların ortalama yaşı 35,1 ( $\pm$  1,462) olup her iki cinsiyette de benzerdi. Bu hastaların 27'si (%53) IS tedavi alırken yeni majör organ gelişimi ile birlikte aynı organın relapsını da geçirdiler. Erkeklerde medyan 13 ay (1-120), kadınlarda ise medyan 30 ay (5-42) sonra IS altında olay gelişti. Erkeklerde bu süre daha kısa olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,147) . İmmünsüpresif tedavi başlangıcından yeni majör organ gelişimine kadar geçen medyan süre erkeklerde 24 ay (1-129), kadınlarda 33 ay (4-162) saptandı. Erkeklerde olay gelişim süresi daha erken olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,234) .

**Tablo 13. İmmünesüpresif altında yeni majör organ gelişen hastalarda önceki organ ve yeni gelişen majör organ yeri**

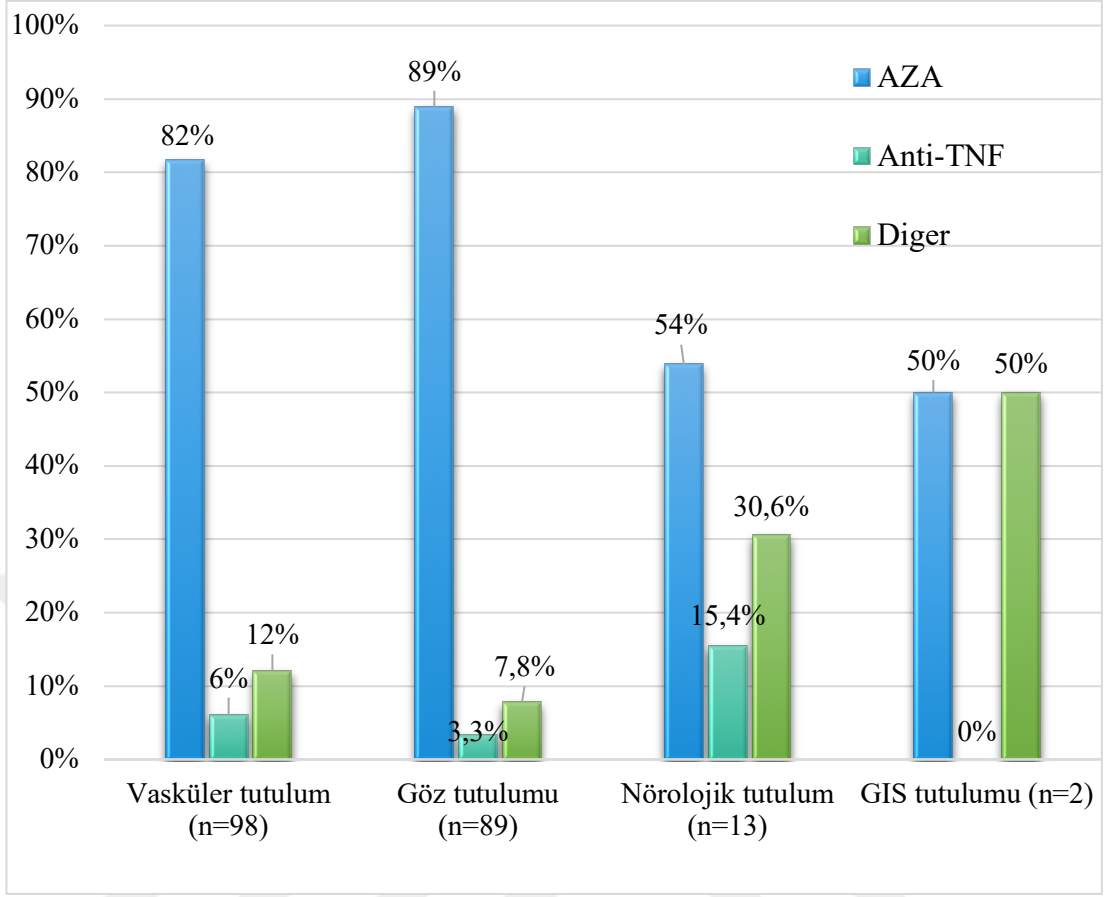
	<b>Önceki majör organ (n=49)</b>	<b>Yeni gelişen majör organ (n=51)</b>
<b>Damar</b>	<b>11 (%21,6)</b>	<b>30 (%58,8)</b>
<b>Göz</b>	<b>23 (%45)</b>	<b>12 (%23,5)</b>
<b>SSS</b>	<b>15 (%29,4)</b>	<b>9 (%17,7)</b>
<b>GIS</b>	<b>-</b>	<b>3 (%5,9)</b>

Tablo-13: Yeni majör organ gelişimi öncesi 1 hasta göz ve damar eş zamanlı, 1 hasta göz, damar ve SSS eş zamanlı tutulumu ve 5 hasta da cilt-mukoza ve eklem bulguları nedeni ile IS tedavi alıyordu. Yeni gelişen olayların ise 3'ü eş zamanlı damar ve göz tutulumuydu.

Toplam 51 hastada IS altında gelişen yeni major organ tutulumunun %74,5'i (n=38) AZA altında gerçekleşti. Diğer hastaların 4'ü TNF- $\alpha$  inhibitörü, 2'si IFN- $\alpha$ , 3'ü siklofosfamid, 2'si siklosporin, 2'si glukokortikoid kullanıyordu.



Şekil 6. İmmünsüpresif altında olay geçiren hastaların olay sırasında aldıkları tedaviler \*: Kortikosteroid, siklofosfamid, siklosporin, IFN.



Şekil 7. İmmünsüpresif altında gerçekleşen tüm olaylar sırasında tedavi dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı, relaps ve remisyonlar ile seyreden, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık her iki cinsten yaklaşık eşit oranda görülse de, özellikle genç erkek bireylerde daha agresif seyrettiği, vasküler ve göz olmak üzere major organ tutulumlarının erkeklerde daha sık görüldüğü bilinmektedir [1, 37, 111, 112]. 806 hastanın izlendiği çalışmamızda erkek/kadın oranı 1,27 saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak hasta grubumuzda genital ülser, eritema nodosum benzeri lezyonlar kadınlarda, papülopüstüler lezyonlar ve majör organ tutulumu erkeklerde daha sık saptandı [29, 111, 113]. Erkek hastaların tanı alma yaşı kadınlara göre anlamlı derecede düşüktü ( $p=0,004$ ) ve bulgumuz literatürle uyumluydu [114, 115].

Hastalarımızın 347'sinde (%43) takip boyunca hastalık yalnızca mukokutanöz tutulum ile seyretti. Major organ tutulumu ise hastaların 232'sinde (%50,5) tanı anında mevcut iken 227'sinde (%49,5) ise takip sırasında ortaya çıktı. Hastaların takibinde medyan 3 yıl sonra major organ tutulumu gelişmişti, bu süre erkek ve kadınlarda farklıydı ve erkeklerde anlamlı fark ile daha erkendi ( $p=0,012$ ). Birinci derece yakınlarında BH öyküsü olanlarda ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha erken olarak, tanıdan medyan 1 yıl sonra major organ tutulumu gelişmişti ( $p=0,066$ ).

Vasküler tutulum hastaların %29,8'inde mevcuttu. Hastaların %37,9'unda tanı sırasında damar tutulumu vardı. Takipte damar tutulumu gözlenen 136 hastada vasküler olay medyan 4 yıl içinde gelişti, bu süre erkeklerde kadınlara kıyasla daha kısaydı ( $p=0,006$ ). Vasküler olayların genellikle tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde geliştiği, hastaların %7-30'unda tanı öncesi veya tanı anında da görülebileceği pek çok seride gösterilmiştir [29, 116, 117].

Vasküler tutulumlu hastalarda erkek / kadın oranı 2,6-5,6 aralığında raporlanmış olup [116, 118-120] çalışmamızda erkek / kadın oranı 3,5 saptanmıştır. Aile öyküsü olan Behçet hastalarının daha erken tanı aldığı ve hastalık semptomlarını daha genç yaşta geliştirdiği daha önce Fresko ve arkadaşları [18] tarafından bildirilmiştir. Çalışmamızda vasküler tutulum, erkeklerde (medyan 30,5 yıl) ve 1. derece akrabasında BH hikayesi olan hastalarımızda (medyan 28,5 yıl) daha erken yaşta gelişmiştir ( $p=0,003$ ,  $p=0,013$ ). Hastalarımızda gelişen vasküler tutulumun çoğunluğu

literatürle uyumlu olarak derin ven tombozu olup, arteriyel tutulum daha nadirdir [24, 118, 121, 122] .

Serimizde damar tutulumu olan hastaların %62,1'inde takipte vasküler olay gelişmiş ve bunların %29,9'u IS tedavi altında gerçekleşmişti. Bu IS tedavilerin %81,6'sını steroidle veya tek başına AZA tedavisi oluşturmaktaydı. Özgüler ve arkadaşları akut DVT'li hastaları prospektif izledikleri çalışmada IS tedavi altında (çoğunluğu AZA) hastaların üçte birinde relaps görüldüğünü bildirmişlerdir [123]. Desbois ve arkadaşlarının 296 venöz tutulumlu vasküler Behçet hastaları ile yaptıkları araştırmada da immünsüpresif kullanımının relapsı anlamlı düzeyde etkileyen faktör olduğu vurgulanmıştır [72]. Türkiye'de çok merkezli yapılan 260'ı damar tutulumu olan 936 hastanın vasküler relaps yönünden incelendiği çalışmada vasküler rekürrens önlenmesinde immünsüpresif tedavinin etkinliği gösterilse de, vakaların üçte birinde IS tedaviye rağmen takipte relaps gelişmiştir [71]. Takipte vasküler Behçet hastalarının medyan 2 yıl ara ile %37,9'u 2. vasküler olayı ve %13,8'i 3. vasküler olayı geçirmişti. Taşçılar ve arkadaşlarının 882 damar tutulumu olan Behçet hastasını izlediği çalışmada 2 yılda vasküler olay relaps riski %23, 5 yılda ise %38,4 olarak raporlanmıştır [117]. Desbois ve arkadaşları çalışmasında hastaların %34'ünde relaps gözlemlenmiş ve relaps oranlarını sırası ile 5 yılda %36,5, 10 yılda %46,4, 20 yılda %55,3 olarak bildirmiştir [72]. Damar tutulumu sonrası hastaların %29,6'sında sekel gelişmiş olup toplam %39,1 oranında en sık posttrombotik sendrom gözlemlendi. Literatür verilerinde posttrombotik sendrom görülme sıklığı %20-50 arasında bildirilmiştir [34]. Çalışmamızda hastaların %33,5'inde göz tutulumu mevcuttu. Hastaların %45,9'unda tanı sırasında veya öncesinde gerçekleşmişti, %54,1'inde ise tanıdan medyan 1 yıl (<1-32) sonra geliştiği gözlemlendi ve bulgularımız literatür ile uyumluydu [29, 108]. Göz tutulumu da erkeklerde daha sık görülmekte, özellikle 25 yaşından genç tanı almış bireylerde daha yaygın gözlenmektedir [124]. Çalışmamızda da erkek hastalarda göz tutulumu daha sık olup, özellikle refrakter göz tutulumlu daha ağır seyirli hastalarda tanı yaşı medyan 26,5 (12-52) ve tek atak geçiren hastalardan anlamlı daha düşüktü. Erken tanı yaşının göz tutulum insidansını arttıran önemli bir risk faktörü olduğu, vasküler ve nörolojik tutulumun da bu hastalarda daha sık görüldüğü daha önce bildirilmiştir [37, 108, 114, 125, 126]. Bizim çalışmamızda da göz tutulumu olanlarda, olmayan grup ile karşılaştırıldığında nörolojik tutulum oranı daha yüksekti (p=0,022).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak göz tutulumu olan hastalarda genital ülser daha az görülmekteydi [127-129]. Serimizde hastaların %54,1'inde takipte göz tutulumu gelişti ve bu olayların % 28,6'sı IS tedavi altında gerçekleşmişti. Göz tutulumu öncesi IS tedavinin %88,8'ini AZA oluşturuyordu. Çeliker ve arkadaşları da göz tutulumu olan BH'larında konvansiyonel IS başlanan (çoğunlukla AZA) hastaların yaklaşık yarısında relaps veya refrakter hastalık nedeniyle IS değişiklik gerektiğini, IS tedaviye rağmen yaklaşık yarısında görme kaybı sekeli olduğunu bildirmişlerdir [130]. Vallet ve arkadaşlarının yaptığı konvansiyonel IS tedavilere dirençli ve ciddi göz tutulumu olan hastalarda anti-TNF tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesinin hedeflendiği çok merkezli bir çalışmada hastaların biyolojik tedavi gereksinimi öncesi %75'inin IS tedavi aldığı (çoğunluğu AZA) bildirilmiştir [82]. Çalışmamızda medyan 64 aylık takip süresinde ilk üveit sonrası %8,6, ikinci olay sonrası ise %15,5 oranında görme kaybı sekeli gelişmişti. Literatürde 1990 öncesi çalışmalarda göz tutulumu sonrası görme kaybı sekeli Japonyada 5 yıllık izlemde %50 [106], İran çalışmasında %74 [107] bildirilmiş olup sekel oranının ilerleyen yıllarda, gelişen tedavi seçeneklerinin de etkisiyle azaldığı literatürde yer alan diğer çalışmalarda gözlenmiştir [95]. 880 hasta ile yapılan Türkiye verisinde 5 yıllık izlemde görme kaybı sekel oranı erkeklerde %21, kadınlarda %10 ve 10 yıllık izlemde erkeklerde %30 kadınlarda da %17 olarak raporlanmıştır [108].

Nörolojik tutulum sıklığı %9,7 olup erkeklerde daha sıktı. Behçet hastalığının nörolojik tutulumunun çoğunluğunu parankim tutulumunun oluşturduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir [39, 42, 131, 132]. Ancak bizim çalışmamızda sinus ven trombozu (%52) daha sık saptanmıştır. Nörolojik olayın gözlendiği yaş erkeklerde ve 1. derece akrabalarında BH olanlarda daha erken bulundu ( $p=0,028$ ,  $p<0,0001$ ) . Hastaların %44,9'unda SSS tutulumu takipte, tanıdan medyan 5 yıl (<1-34) sonra gerçekleşmiş olup toplam %12'si IS tedavi altında (çoğunluğu AZA) gerçekleşmişti.

Özellikle major organ tutulumlarında olmak üzere immünsüpresif ilaçlar hastalığın tedavisinde yaygın kullanılmaktadır, remisyonu sağlamak ve organ hasarını önlemek temel hedeftir. Çalışmamızda majör organ tutulumu, dirençli mukokutan hastalık veya dirençli eklem bulguları nedeni ile IS tedavi başlanan 440 hasta izlenmiştir. Vasküler tutulum ( $p=0,001$ ) belirgin olmak üzere major organ tutulumu nedeni ile IS tedavi alanların çoğunluğunu erkek hastalar, cilt-mukoza ve eklem bulguları nedeni ile IS

alan hastaların çoğunluğunu ise kadınlar ( $p<0,0001$ ) oluşturuyordu. Talarico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada major organ tutulum öyküsü olmayan 62 Behçet hastasının 3 yıllık takiplerinde %34'ünde yeni major organ tutulumu geliştiği gözlenmiş, bu hastaların sıklıkla erkek ve daha genç yaştaki hastalar olduğu vurgulanmıştır [101]. Hamuryudan ve arkadaşlarının erkek mukokutan Behçet hastalarının takibinde yeni major organ gelişim sıklığını inceledikleri çalışmada hastalığın başlangıçtaki klinik prezentasyonundan çok tanı yaşının erken oluşunun prognoz açısından daha belirleyici olabileceği sonucuna ulaşmışlardır [100].

Çalışmamızda immünsüpresif tedavi almakta olan 440 hastanın medyan 62 ay olan takip süreleri boyunca %11,6'sında ( $n=51$ ) yeni bir major organ tutulumu gelişti. 109 (%24,8) hasta yalnızca aynı organ relapsı ile seyrederken 280 (%63,6) hastanın ise IS tedavi başladıktan sonra takip süreci boyunca hastalığı stabildi. İmmünsüpresif tedavi altında olay gelişimi IS tedavi başladıktan yaklaşık 2 yıl sonra gelişti, ve erkek hastalarda anlamlı derecede yüksekti.

İmmünsüpresif altında gelişen yeni organ tutulumlarının %53'ünü damar tutulumu, %17,7'sini göz tutulumu, %17,7'sini SSS tutulumu, %5,8'ini de GIS tutulumu oluşturuyordu. İmmünsüpresif altında olay gelişen hastalarda genel damar ve göz tutulumu oranı daha fazlaydı. Yeni major organ tutulumlarının büyük çoğunluğu konvansiyonel IS ilaçlar altında; belirgin olarak (%75) AZA alırken gerçekleşti. Çalışmamızda çoğunluğu AZA olan immünsüpresif tedavi altında hastaların %36'sında olay gelişmiştir. Ancak AZA tedavisinin yeni major organ gelişimi üzerindeki etkisini inceleyen veri bulunmamaktadır.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunun büyüklüğü ve literatürde immünsüpresif tedavi alırken yeni major organ gelişiminin incelendiği çalışma bulunmaması çalışmamızın üstünlükleridir. Çalışmanın retrospektif olması nedeni ile hasta dosyalarına kaydedilmeyen verilere ulaşılamaması, hastaların takip ve tedaviye uyumunun yeterli değerlendirilememesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

## SONUÇ

Çalışmamızda 5 yıllık takip süresinin sonunda hastalarımızın %57'sinde major organ tutulumu gelişmişti. Ayrıca, genç yaşta tanı alan, 1. derece akrabalarında BH hikayesi olan erkek hastalarda immünsüpresif tedavi altında dahi hastalık seyrinin daha şiddetli olduğu saptanmıştır. Hastaların üçte birinde (%36) çoğunluğunu azatiyoprinin oluşturduğu IS tedavi altında relaps veya yeni majör organ tutulumu gelişmiştir. Özellikle damar ve göz tutulumu olan hastalarda immünsüpresif tedavi altında olay gelişimi daha belirgindir. Sonuçlarımız, riskli gruplarda hem mukokütan hastalıkta hem de majör organ tutulumlarının tedavisinde daha erken ve agresif tedavi yaklaşımlarının daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Shimizu, T., et al. *Behçet disease (Behçet syndrome)*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1979. Elsevier.
2. Seyahi, E. and S. Yurdakul, *Behçet's syndrome and thrombosis*. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases, 2011. **3**(1).
3. Seyahi, E., *Behcet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016. **30**(2): p. 279-295.
4. Azizlerli, G., et al., *Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey*. International journal of dermatology, 2003. **42**(10): p. 803-806.
5. Cakir, N., et al., *Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report*. Clinical and experimental rheumatology, 2004. **22**: p. S53-S55.
6. Çakır, N., et al., *The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study*. Rheumatology international, 2012. **32**(4): p. 895-908.
7. Çölgeçen, E., et al., *The prevalence of Behçet's disease in a city in Central Anatolia in Turkey*. International journal of dermatology, 2015. **54**(3): p. 286-289.
8. Yurdakul, S., et al., *The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey*. The Journal of rheumatology, 1988. **15**(5): p. 820.
9. Silman, A., *Criteria for diagnosis of behcets-disease*. Lancet, 1990. **335**(8697): p. 1078-1080.
10. Alibaz-Oner, F., et al., *Venous vessel wall thickness in lower extremity is increased in male patients with Behcet's disease*. Clinical rheumatology, 2019. **38**(5): p. 1447-1451.
11. Direskeneli, H., *Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(11): p. 996-1002.
12. Frassanito, M.A., et al., *Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: A putative pathogenetic role of interleukin-12*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1999. **42**(9): p. 1967-1974.
13. Sugi-Ikai, N., et al., *Increased frequencies of interleukin-2-and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behçet's disease*. Investigative ophthalmology & visual science, 1998. **39**(6): p. 996-1004.
14. Kirino, Y., et al., *Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B\*51 and ERAP1*. Nat Genet, 2013. **45**(2): p. 202-7.
15. Gul, A., *Behcet's disease: an update on the pathogenesis*. Clinical and experimental rheumatology, 2001. **19**(5; SUPP/24): p. S-6.
16. Gül, A., et al., *Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey*. Annals of the rheumatic diseases, 2000. **59**(8): p. 622-625.
17. Koné-Paut, I., et al., *Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands*. The Journal of pediatrics, 1999. **135**(1): p. 89-93.

18. Fresko, I., et al., *Genetic anticipation in Behçet's syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 1998. **57**(1): p. 45-48.
19. Verity, D., et al., *Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives*. Tissue antigens, 1999. **54**(3): p. 213-220.
20. Yurdakul, S., *Behcet Syndrome*, ed. H. Yazici, et al. 2019: Springer. 31.
21. Yazici, H., I. Fresko, and S. Yurdakul, *Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment*. Nat Clin Pract Rheumatol, 2007. **3**(3): p. 148-55.
22. Saylan, T., et al., *Behçet's disease in the Middle East*. Clinics in Dermatology, 1999. **17**(2): p. 209-223.
23. Sakane, T., et al., *Behçet's disease*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(17): p. 1284-1291.
24. Ozguler, Y., et al., *Vascular and Cardiac Involvement*, Y.Y. Yazici, H. Hatemi, G. , Seyahi, E., Editor. 2020, Springer. p. 84.
25. V, H. and M. Melikoglu, *Vascular Involvement in Behcet's Syndrome*, in *Behcet's Syndrome*, Y. yazici and H. Yazici, Editors. 2010, New York Springer. p. 115.
26. Leiba, M., et al., *Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2004. **63**(11): p. 1445-1449.
27. Melikoglu, M., et al., *The unique features of vasculitis in Behçet's syndrome*. Clinical reviews in allergy & immunology, 2008. **35**(1-2): p. 40-46.
28. Calamia, K.T., M. Schirmer, and M. Melikoglu, *Major vessel involvement in Behçet's disease: an update*. Current opinion in rheumatology, 2011. **23**(1): p. 24-31.
29. Kural-Seyahi, E., et al., *The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center*. Medicine (Baltimore), 2003. **82**(1): p. 60-76.
30. Melikoglu, M., et al., *Large vessel involvement in Behcet's syndrome: A retrospective survey*. 2008.
31. Esatoglu, S.N., et al., *Behçet's syndrome: providing integrated care*. Journal of Multidisciplinary Healthcare, 2017. **10**: p. 309.
32. Hamuryudan, V., et al., *Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome*. The American journal of medicine, 2004. **117**(11): p. 867-870.
33. Alibaz-Oner, F. and H. Direskeneli, *Management of vascular Behçet's disease*. International Journal of Rheumatic Diseases, 2019. **22**: p. 105-108.
34. Alibaz-Oner, F., et al., *Post-thrombotic syndrome and venous disease-specific quality of life in patients with vascular Behçet's disease*. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 2016. **4**(3): p. 301-306.
35. Hatemi, G., et al., *EULAR recommendations for the management of Behçet disease*. Annals of the rheumatic diseases, 2008. **67**(12): p. 1656-1662.
36. Tugal-Tutkun, I., *Behçet's uveitis*. Middle East African Journal of Ophthalmology, 2009. **16**(4): p. 219.

37. Yazici, H., et al., *Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 1984. **43**(6): p. 783-789.
38. Kaklamani, V.G., G. Vaiopoulos, and P.G. Kaklamanis. *Behçet's disease*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998. Elsevier.
39. Akman-Demir, G., et al., *Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients*. Brain, 1999. **122**(11): p. 2171-2182.
40. Uluduz, D., et al., *Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study*. Rheumatology, 2019. **58**(4): p. 600-608.
41. Disease, I.T.f.t.R.o.t.I.C.f.B.s., et al., *The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria*. Journal of the european Academy of Dermatology and Venereology, 2014. **28**(3): p. 338-347.
42. Siva, A., et al., *Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement*. Journal of neurology, 2001. **248**(2): p. 95-103.
43. Hirohata, S., et al., *Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behcet's syndrome*. Clinical immunology and immunopathology, 1997. **82**(1): p. 12-17.
44. Yurdakul, S., et al., *Gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a controlled study*. Annals of the Rheumatic Diseases, 1996. **55**(3): p. 208-210.
45. Plotkin, G., *Miscellaneous clinical manifestations, part II: Gastrointestinal features*. Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy JD. Behçet's Disease: A Compendary Synopsis, Newyork: Futura, 1998: p. 239-79.
46. Korman, U., et al., *Enteroclysis findings of intestinal Behcet disease: a comparative study with Crohn disease*. Abdominal Imaging, 2003. **28**(3): p. 0308-0312.
47. Pırıldar, T., et al., *An unusual presentation of Behcet's disease: intestinal perforation*. Clinical rheumatology, 2001. **20**(1): p. 61-62.
48. Demirelli, S., et al., *Cardiac manifestations in Behcet's disease*. Intractable & rare diseases research, 2015.
49. Yurdakul, S., et al., *The arthritis of Behcet's disease: a prospective study*. Annals of the rheumatic diseases, 1983. **42**(5): p. 505-515.
50. Can, M. and H. Direskeneli, *Musculo-skeletal and vascular involvement in Behçet's disease*. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, 2009. **43**(supplement 2): p. 54-60.
51. Hamuryudan, V., et al., *Systemic interferon alpha 2b treatment in Behcet's syndrome*. The Journal of Rheumatology, 1994. **21**(6): p. 1098-1100.
52. Sfikakis, P., et al., *Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease—review and basis for recommendations*. Rheumatology, 2007. **46**(5): p. 736-741.
53. Hatemi, G., et al., *2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018. **77**(6): p. 808-818.

54. Hamuryudan, V., Koetter I., *Medical Management of Behçet's syndrome.*, in *New York:Springer*, Y. Yazici, Yazıcı H., Editor. 2010. p. 317-38.
55. Alpsoy, E., *Behcet's disease: a comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions.* The Journal of dermatology, 2016. **43**(6): p. 620-632.
56. Alpsoy, E., et al., *The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study.* Archives of Dermatology, 1999. **135**(5): p. 529-532.
57. Ben-Chetrit, E. and M. Levy. *Colchicine: 1998 update.* in *Seminars in arthritis and rheumatism.* 1998. Elsevier.
58. Caner, J.E., *Colchicine inhibition of chemotaxis.* Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1965. **8**(4): p. 757-764.
59. Allen, J.N., D.J. Herzyk, and M.D. Wewers, *Colchicine has opposite effects on interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha production.* American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 1991. **261**(4): p. L315-L321.
60. Goker, B. and H. Goker, *Current therapy for Behcet's disease.* American journal of therapeutics, 2002. **9**(5): p. 465-470.
61. Yurdakul, S., et al., *A double blind study of colchicine in Behçet's syndrome (BS).* Arthritis & Rheumatism, 1998. **41**(9).
62. Alpsoy, E. and A. Akman, *Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment.* Archives of dermatological research, 2009. **301**(10): p. 693-702.
63. Mat, C., et al., *A double-blind trial of depot corticosteroids in Behcet's syndrome.* Rheumatology, 2006. **45**(3): p. 348-352.
64. Hatemi, G., et al., *Apremilast for Behçet's syndrome—a phase 2, placebo-controlled study.* New England Journal of Medicine, 2015. **372**(16): p. 1510-1518.
65. Mumcu, G., et al., *Clinical and immunological effects of azithromycin in Behcet's disease.* Journal of oral pathology & medicine, 2005. **34**(1): p. 13-16.
66. Hamuryudan, V., et al., *Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Annals of internal medicine, 1998. **128**(6): p. 443-450.
67. Alpsoy, E., et al., *Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study.* Archives of dermatology, 2002. **138**(4): p. 467-471.
68. Yazici, Y., S. Yurdakul, and H. Yazici, *Behçet's syndrome.* Current rheumatology reports, 2010. **12**(6): p. 429-435.
69. Melikoglu, M., et al., *Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study.* The Journal of Rheumatology, 2005. **32**(1): p. 98-105.

70. Ozguler, Y., et al., *Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations*. Rheumatology, 2018. **57**(12): p. 2200-2212.
71. Alibaz-Oner, F., et al., *Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses*. Medicine, 2015. **94**(6).
72. Desbois, A., et al., *Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease*. Arthritis & Rheumatism, 2012. **64**(8): p. 2753-2760.
73. Tayer-Shifman, O.E., et al., *Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anticoagulant therapy—the approach of rheumatologists from different countries*. Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(5): p. 735-740.
74. Seyahi, E., et al., *Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behcet syndrome: an observational study*. Medicine, 2015. **94**(44).
75. Saba, D., et al., *Arterial lesions in Behcet's disease*. VASA. Zeitschrift fur Gefasskrankheiten, 2003. **32**(2): p. 75.
76. Hamuryudan, V., et al. *Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015. Elsevier.
77. Voiriot, G., et al., *Transcatheter embolotherapy of pulmonary artery aneurysms as emergency treatment of hemoptysis in Behcet patients: experience of a referral center and a review of the literature*. Internal and emergency medicine, 2018. **13**(4): p. 491-500.
78. Saadoun, D., et al., *Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients*. Medicine, 2012. **91**(1): p. 18-24.
79. Yazici, H., et al., *A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome*. New England Journal of Medicine, 1990. **322**(5): p. 281-285.
80. Masuda, K., et al., *Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease*. The Lancet, 1989. **333**(8647): p. 1093-1096.
81. Direskeneli, H., H. Kazokoglu, and H. Celiker, *Long-Term Efficacy of Pegylated Interferon Alpha-2b in Behçet's Uveitis: A Small Case Series*. 2019.
82. Vallet, H., et al., *Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: multicenter study of 124 patients*. Journal of autoimmunity, 2015. **62**: p. 67-74.
83. Sfikakis, P., et al., *Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease*. The Lancet, 2001. **358**(9278): p. 295-296.
84. Ohno, S., et al., *Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis*. The Journal of Rheumatology, 2004. **31**(7): p. 1362-1368.
85. Jaffe, G.J., et al., *Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis*. New England Journal of Medicine, 2016. **375**(10): p. 932-943.
86. Atienza-Mateo, B., et al., *Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study*. Rheumatology, 2018. **57**(5): p. 856-864.

87. Eser Ozturk, H., M. Oray, and I. Tugal-Tutkun, *Tocilizumab for the treatment of Behçet uveitis that failed interferon alpha and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy*. *Ocular immunology and inflammation*, 2018. **26**(7): p. 1005-1014.
88. Giardina, A., et al., *One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behçet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs*. *Rheumatology international*, 2011. **31**(1): p. 33-37.
89. Zeydan, B., et al., *Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease*. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2016. **3**(5).
90. Uygunoğlu, U. and A. Siva, *Behçet's syndrome and nervous system involvement*. *Current neurology and neuroscience reports*, 2018. **18**(7): p. 35.
91. Saadoun, D., et al., *Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease*. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2009. **61**(4): p. 518-526.
92. Hatemi, I., et al., *Characteristics, treatment, and long-term outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a strobe-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center*. *Medicine*, 2016. **95**(16).
93. Lee, H.W., et al., *Postoperative effects of thiopurines in patients with intestinal Behçet's disease*. *Digestive diseases and sciences*, 2015. **60**(12): p. 3721-3727.
94. Emmungil, H., et al., *A rare but serious manifestation of Behçet's disease: intracardiac thrombus in 22 patients*. *Clin Exp Rheumatol*, 2014. **32**(4 Suppl 84): p. S87-92.
95. Seyahi, E. and D. Saadoun, *The Prognosis of Behçet Syndrome*, in *Behçet Syndrome*. 2020, Springer. p. 243-260.
96. Saadoun, D., et al., *Mortality in Behçet's disease*. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. **62**(9): p. 2806-2812.
97. Savey, L., et al., *Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease*. *Orphanet journal of rare diseases*, 2014. **9**(1): p. 42.
98. Mumcu, G., et al., *Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behçet's disease*. *Oral diseases*, 2006. **12**(2): p. 145-151.
99. Mumcu, G., et al., *Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity*. *Rheumatology*, 2004. **43**(8): p. 1028-1033.
100. Hamuryudan, V., et al., *Prognosis of Behcet's syndrome among men with mucocutaneous involvement at disease onset: long-term outcome of patients enrolled in a controlled trial*. *Rheumatology*, 2010. **49**(1): p. 173-177.
101. Talarico, R., et al., *Development of de novo major involvement during follow-up in Behçet's syndrome*. *Clinical rheumatology*, 2016. **35**(1): p. 247-250.

102. Hamuryudan, V., et al., *Azathioprine in Behçet's syndrome. Effects on long-term prognosis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1997. **40**(4): p. 769-774.
103. Yazici, H., et al., *The ten-year mortality in Behçet's syndrome*. Rheumatology, 1996. **35**(2): p. 139-141.
104. Sakamoto, M., et al., *Prognostic factors of vision in patients with Behçet disease*. Ophthalmology, 1995. **102**(2): p. 317-321.
105. Takeuchi, M., et al., *Risk and prognostic factors of poor visual outcome in Behçet's disease with ocular involvement*. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2005. **243**(11): p. 1147-1152.
106. Mishima, S., et al., *The eighth Frederick H. Verhoeff Lecture. presented by saiichi mishima, MD Behçet's disease in Japan: ophthalmologic aspects*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1979. **77**: p. 225.
107. Benezra, D. and E. Cohen, *Treatment and visual prognosis in Behçet's disease*. British journal of ophthalmology, 1986. **70**(8): p. 589-592.
108. Tugal-Tutkun, I., et al., *Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients*. American journal of ophthalmology, 2004. **138**(3): p. 373-380.
109. Akman-Demir, G., et al., *Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet syndrome*. Archives of neurology, 1996. **53**(7): p. 691-694.
110. Hamuryudan, V., et al., *Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases*. Rheumatology, 1994. **33**(1): p. 48-51.
111. Tursen, U., A. Gurler, and A. Boyvat, *Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease*. International journal of dermatology, 2003. **42**(5): p. 346-351.
112. Alpsoy, E., et al., *Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study*. British Journal of Dermatology, 2007. **157**(5): p. 901-906.
113. Bonitsis, N.G., 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. **54**(1): p. 121-133.
114. Ideguchi, H., et al., *Behçet disease: evolution of clinical manifestations*. Medicine, 2011. **90**(2): p. 125-132.
115. Krause, I., et al., *Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset*. The Journal of rheumatology, 1998. **25**(8): p. 1566.
116. Sarica-Kucukoglu, R., et al., *Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases*. International journal of dermatology, 2006. **45**(8): p. 919-921.
117. Tascilar, K., et al., *Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course*. Rheumatology, 2014. **53**(11): p. 2018-2022.
118. Koc, Y., et al., *Vascular involvement in Behçet's disease*. The Journal of Rheumatology, 1992. **19**(3): p. 402.
119. Tohmé, A., et al., *Vascular manifestations of Behçet's disease*. Joint Bone Spine, 2003. **70**(5): p. 384-389.

120. Gurler, A., A. Boyvat, and U. Tursen, *Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients*. Yonsei medical journal, 1997. **38**(6): p. 423-427.
121. Ideguchi, H., et al., *Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study*. Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(4 Suppl 67): p. S47-53.
122. Düzgün, N., et al., *Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease*. Scandinavian journal of rheumatology, 2006. **35**(1): p. 65-68.
123. Ozguler, Y., et al., *Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's syndrome*. Rheumatology, 2020. **59**(4): p. 799-806.
124. Yazici, H. and C. Barnes, *Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome*. Drugs, 1991. **42**(5): p. 796-804.
125. Houman, M., et al., *Behçet's disease in Tunisia Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients*. Clinical and experimental rheumatology, 2007. **25**(4): p. S58.
126. Demiroğlu, H., İ. Barişta, and S. DüNDAR, *Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey*. Ophthalmology, 1997. **104**(4): p. 701-705.
127. Sota, J., et al., *Behçet's syndrome in Italy: a detailed retrospective analysis of 396 cases seen in 3 tertiary referral clinics*. Internal and Emergency Medicine, 2020: p. 1-9.
128. Suzuki, T., et al., *Clinical features of early-stage possible Behçet's disease patients with a variant-type major organ involvement in Japan*. Modern rheumatology, 2019. **29**(4): p. 640-646.
129. Suwa, A., et al., *The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease*. Modern rheumatology, 2019. **29**(2): p. 357-362.
130. Celiker, H., H. Kazokoglu, and H. Direskeneli, *Conventional immunosuppressive therapy in severe Behçet's Uveitis: the switch rate to the biological agents*. BMC ophthalmology, 2018. **18**(1): p. 1-7.
131. Al-Araji, A., K. Sharquie, and Z. Al-Rawi, *Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2003. **74**(5): p. 608-613.
132. Ideguchi, H., et al., *Neurological manifestations of Behçet's disease in Japan: a study of 54 patients*. Journal of neurology, 2010. **257**(6): p. 1012-1020.