

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET SENDROMU'NDA ALT EKSTREMİTE
AKUT DERİN VEN TROMBOZUNUN
PROSPEKTİF İZLEMİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. YEŞİM ÖZGÜLER

TEZ DANIŞMANI:
PROF.DR. MELİKE MELİKOĞLU

İSTANBUL – 2013

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık tezimi sunarken;

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan ve fikirleri ile bana yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanın Prof. Dr. Melike Melikoğlu ile öğrenciliğimden bu yana desteğini benden esirgemeyen Prof. Dr. Emire Seyahi'ye

Eğitimimde ve gelişimimde büyük pay sahibi olan başta Prof. Dr. Hasan Yazıcı olmak üzere, Prof. Dr. Sabahattin Yurdakul, Prof. Dr. Huri Özdoğan, Prof. Dr. Vedat Hamuryudan, Prof. Dr. İzzet Fresko, Doç. Dr. Gülen Hatemi'ye

İç hastalıkları asistanlık hayatım boyunca bana büyük katkı sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Teoman Soysal ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine

Her daim hem bilgisi hem de insanlığı ile yanımda olan Doç. Dr. Serdal Uğurlu'ya

Hem tezimin istatistiğinde hem de ben de çok katkıları olan Uzm.Dr. Koray Taşçılar'a

Her daim yanımda olan canım arkadaşım Dr. Sinem Nihal Esatoğlu'na

Ve tabii ki bugünlere gelmemi sağlayan canımdan çok sevdiğim aileme

Teşekkürü borç bilirim.

Dr. YEŞİM ÖZGÜLER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
SUMMARY	viii
1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
1.1. BEHÇET SENDROMU	1
1.1.1. Klinik Özellikler	2
1.1.1.1. Mukokutanöz Tutulum	2
1.1.1.2. Göz Tutulumu	3
1.1.1.3. Muskuloskeletal Sistem Tutulumu	3
1.1.1.4. Santral Sinir Sistemi Tutulumu.....	4
1.1.1.5. Gastrointestinal Tutulum	4
1.1.1.6. Vasküler Tutulum	4
2. AMAÇ	7
3. HASTALAR VE YÖNTEM	8
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	10
4. SONUÇLAR	11
4.1. DEMOGRAFİK VERİLER VE KLİNİK ÖZELLİKLER.....	11
4.2. İZLEM ÖNCESİ VE SONRASINDAKİ TEDAVİLER	11
4.3. TUTULAN DAMARLARIN ANATOMİK DAĞILIMI	13
4.4. NODÜLER LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	14
4.5. NÜKSLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	14
4.5.1. Nüks Açısından Risk Parametrelerinin Değerlendirilmesi	16
5. TARTIŞMA	22
6. KAYNAKLAR	24

KISALTMALAR

BS	: Behçet Sendromu
ISG	: Uluslararası çalışma grubu
OA	: Oral aft
GÜ	: Genital ülser
EN	: Eritema nodozum
OF	: Osteofolikülit
STM	: Yüzeysel tromboflebit
SSS	: Santral sinir sistemi
DVT	: Derin ven trombozu
AEDVT	: Alt ekstremitte derin ven trombozu
AEVT	: Alt ekstremitte venöz trombozu
PAA	: Pulmoner arter anevrizması
AAA	: Abdominal aort trombozu
VCİ	: Vena cava inferior
CİV	: Common iliak ven
EİV	: Eksternal iliak ven
İİV	: İnternal iliak ven
CFV	: Common iliak ven
DFV	: Derin femoral ven
SFV	: Yüzeysel femoral ven
PV	: Popliteal ven
KV	: Krural ven
VSM	: Vena safena manga
VSP	: Vena safena parva
RDUS	: Renkli dopler ultrasonografi
AZA	: Azathioprin
CS	: Prednizolon
CYC	: Siklofosfamid
CycA	: Siklosporin
IFN	: İnterferon
MTX	: Metotreksat

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1. ISG Behçet Sendromu Tanı Kriterleri	2
Tablo 2. Klinik sınıflama	9
Tablo 3. İzlem öncesi demografik ve klinik özellikler	11
Tablo 4. Çalışma öncesi tedaviler	12
Tablo 5. Tromboz saptanan damarların anatomik dağılımı	13
Tablo 6. Nüks tutulum alanları	14
Tablo 7. Nüks açısından risk parametrelerinin değerlendirilmesi	17
Tablo 8. Tüm nükslerin rekanalizasyon, cinsiyet ve $\geq C3$ ile ilişkisi	21
Tablo 9. DVT nükslerinin rekanalizasyon, cinsiyet ve $\geq C3$ ile ilişkisi	21
Tablo 10. CEAP kötüleşmesinin rekanalizasyon, cinsiyet ve $\geq C3$ ile ilişkisi	21

ŞEKİLLER

Şekil 1. İzlem sırasında verilen tedaviler	12
Şekil 2. Tüm nüksler	15
Şekil 3. DVT nüksleri	15
Şekil 4. STM ile DVT nükslerinin oluşum zamanlarının karşılaştırılması	16
Şekil 5. Rekanalizasyona göre nüks gelişimi	18
Şekil 6. Rekanalizasyon varlığına göre DVT nükslerinin oluşumu	19
Şekil 7. Klinik sınıflamaya göre DVT nükslerinin oluşumu	19
Şekil 8. Sınıf kötüleşmesi ile rekanalizasyon ilişkisi	20

ÖZET

BEHÇET SENDROMU'NDA ALT EKSTREMİTE AKUT DERİN VEN TROMBOZUNUN PROSPEKTİF İZLEMİ

Amaç: Behçet sendromu'nda (BS) vasküler tutulum %15-50 arasında değişen oranlarda görülmekte ve bunların yaklaşık %85'i venöz alanda oluşmaktadır. Derin ven trombozu (DVT) ise en sık görülen vasküler tutulum şekli olup, bütün vasküler olayların %70'ini alt ekstremitte DVT'leri oluşturmaktadır. Bu çalışmada Behçet hastalarında alt ekstremitte akut DVT'nin prospektif olarak klinik ve radyolojik seyri incelenmiştir.

Metod: Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Behçet Sendromu Araştırma Merkezi'ne başvuran akut ve/veya subakut alt ekstremitte DVT 'si saptanan hastalar alındı. Hastalar aynı radyolog tarafından alt ekstremitte derin-yüzeysel venöz sistem ve vena cava inferior (VCI) dahil olmak üzere tanı anı ile 3.,6.,12.,18. ve 24. aylarda renkli doppler ultrasonografi (RDUS) ile incelendi. Klinik olarak alevlenme bulgusu saptanan hastalarda RDUS tekrarlandı. Ayrıca hastalar klinik venöz sınıflama sistemi olan CEAP sınıflaması ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya 40 (6K/34E) hasta alındı. 11 hastada daha önce karşı bacakta geçirilmiş DVT öyküsü vardı. Hastaların yaş ortalaması 30.2 ± 7.3 yıl, ortanca hastalık süreleri 33.3 (IQR: 8.0-60.8) ortalama takip süresi 20.3 ± 8.7 ay saptandı. En sık tutulan derin venler PV (%55), SFV (%45), CFV (%33.7) idi.

Takipte toplam 27 (%67.5) hastada nüks saptandı. Bu oran erkeklerde %73 (25), kadınlarda % 33(2) idi (p:0.052). 27 hastada toplam 50 nüks izlendi.

12 hastada 1 defa nüks, 8 hastada 2 defa nüks, 6 hastada 3 defa nüks ve 1 hastada da 4 defa nüks gözlemlendi. İlk 3 ayda RDUS ile incelemede %50 ve üzeri rekanalizasyon gelişen hastalarda tüm nüks oranlarının anlamlı olarak daha az olduğu saptandı (p:0.033). VCI tutulumu olan 3 hastanın tamamında bacakta ülser gelişirken, diğer hastalarda ülser gelişmedi. 21/40 (%52.5) hastada çalışma sırasında nodüler lezyon gelişti. 15/21 hastada önceden bilinen nodüler lezyon var iken 6 hastada ilk kez nodüler lezyon gelişti. Doppler USG incelemede 15'i (%71) yüzeysel tromboflebit, 6'sı (%29) ise nodül benzeri lezyon olarak tanımlandı.

Tartışma: Erken dönemde nüks eden bu hastalarda kötü rekanalizasyon ile nükslerin anlamlı oranda ilişkili olduğu görülmekte. Ülser gelişiminde ise VCI tutulumunun önemli rol oynadığı dikkati çekmekte. Beklendiği üzere BS’de DVT ile yüzeysel tromboflebit arasındaki ilişki eritema nodosumdan daha fazla olarak saptandı (3).

Kaynaklar:

1. Melikoglu M, Ugurlu S, Tascilar K, et al. Large vessel involvement in Behçet’s syndrome: a retrospective survey. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (Suppl II): 67.
2. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, et al; Vascular involvement in Behçet’s disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol.* 2006; 45: 919 – 921.
3. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol.* 2002; 29:2393-6.

SUMMARY

The clinical course of the acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's Syndrome

Objective: 15-50% of patients with Behçet's syndrome have vascular involvement (BS). Deep vein thrombosis is the most common form with lower extremity deep vein thrombosis (LEDVT) making up 70% of all vascular involvement (1-2). The aim of this study was to determine the clinical course of LEDVT about which there has been little data.

Methods: Consecutive BS patients attending our multidisciplinary BS outpatient clinic were included after an acute or subacute first episode of LEDVT in one leg. They might have had a previous episode of LEDVT in the contralateral extremity. The same radiologist performed a structured and detailed lower extremity Doppler ultrasonography (US). All deep veins, VCI and major superficial veins were examined at 3, 6, 18 and 24 months after the index event. Nodular lesions that evolved during the follow-up were also examined for their US structure to differentiate between the presence of superficial vein thrombosis and erythema nodosum. Patients were also assessed with CEAP classification in all their visits.

Results: Within a course of 41 months 40 patients (6F, 34M) with LEDVT in a previously uninvolved leg were seen and included in the study. 11 patients had had a previous episode of LEDVT in the opposite leg. Mean age was 30.2 ± 7.3 , median disease duration since disease onset was 33.3 (IQR: 8.0-60.8) and the mean follow-up duration during the study was 20.3 ± 8.7 months. Veins involved in order of frequency were popliteal vein (55%), superficial femoral vein (45%), and common femoral vein (33.7%). VCI was involved in 3 (7.5%) patients. 27 patients (67.5%) relapsed during follow-up. In male patients relapse rate was 73 % (25) and in female patients it was 33 % (2) (p:0.053). Patients with a good recanalization ($\geq 50\%$) at month 3 follow-up had fewer relapse than with a poor recanalization ($< 50\%$) (p:0.033). All 3 patients with VCI involvement had venous skin ulcers in the lower extremity and these 3 patients were also the only patients with skin ulcers in the whole group. 21/40 (55%) patients developed nodular lesions during the study. 15/21 had had previous episodes of nodular lesions while in 6 patients these appeared for the first time. Doppler ultrasonographic

examination of these nodules revealed superficial thrombophlebitis in 15 (71%) and nodule like lesions in 6 patients (29%).

Conclusions: Poor recanalization of the index LEDVT at 3 months is associated with relapses. The presence of skin ulcers seems to go along with inferior vena caval thrombosis. As expected, LEDVT in BS is associated more with superficial thrombophlebitis than with erythema nodosum lesions (3).

Referances:

1. Melikoglu M, Ugurlu S, Tascilar K, et al. Large vessel involvement in Behçet's syndrome: a retrospective survey. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67 (Suppl II): 67.
2. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, et al; Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol.* 2006; 45: 919 – 921.
3. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol.* 2002; 29:2393-6.

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

1.1. BEHÇET SENDROMU

Behçet sendromu (BS) , ilk olarak Hulusi Behçet tarafından 1937’de 3 hastada oral aft, genital ülser ve hipopyon üveitinden oluşan üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (1). BS multisistemik inflamatuvar bir hastalık olup tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit atakları, cilt, eklem, nörolojik, vasküler, gastrointestinal ve pulmoner tutulum ile karakterizedir. BS, etyolojisi tam bilinmemekle birlikte damar çapı fark etmeksizin hem venöz hem de arteriyel sistemi tutabilen sistemik bir vaskülitir (2).

BS kendine özgü coğrafik bir dağılım özelliğine sahiptir. En sık Akdeniz’den Uzak Doğu’ya kadar uzanan ve ‘İpek Yolu’ olarak adlandırılan bölgede görülür. Bu durum HLA-B51 gibi genetik faktörlerin bu yol üzerinde dağıldığını düşündürmektedir (3). BS prevalansı Türkiye’de yapılan 5 saha çalışmasında 100.000’de 20 ila 421 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (4-8). Bu oran Irak’ta 17/100.000, İsrail’de yaşayan Arap topluluğunda ise 120/100.000 olarak bulunmuştur. Buna karşın BS prevalansı İngiltere’de 0.64/100.000, İspanya’da 6.4/100.000, Fransa’da 7.1/100.000 ve Amerika Birleşik Devletleri’nde 8.6/100.000 gibi oldukça düşük oranlarda bulunmuştur (9).

BS’ nin bazı tutulum şekilleri de bölgesel farklılıklar göstermektedir. Gastrointestinal tutulum Uzak Doğu’da oldukça sık iken Türkiye’de ise daha nadirdir (10-11). Paterji pozitifliği Türkiye ve Akdeniz ülkelerinden Japonya’ya kadar sık görülmesine rağmen Kuzey Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri’nde daha nadirdir (12). Ayrıca HLA-B51 birlikteliği de en çok Orta ve Uzak Doğu ülkelerinde bildirilmiştir (3).

BS genellikle 3. dekatta görülür. 50 yaş üzerinde ve genç bireylerde daha nadir görülmekle birlikte çocukluk dönemi BS vakaları görülmektedir (13). Kadın ve erkekte görülme oranları aynıdır fakat erkek ve gençlerde hastalık daha ağır seyretmektedir (13,14).

BS’ nin tanısı için özel bir laboratuvar veya görüntüleme yöntemi yoktur. Tanı amaçlı spesifik semptom ve bulgu olmadığı için, tanı bir grup klinik özelliğın tanımlanmasına bağlıdır. 1990 yılında Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) tarafından

günümüzde hala kullanılan tanı kriterleri yayınlanmıştır (Tablo-1) (15). Bu kriterlere göre tanı için, tekrarlayan oral afta(OA) eşlik eden 2 kriterin daha var olması gerekmektedir.

Tablo 1. ISG Behçet Sendromu Tanı Kriterleri

-Tekrarlayan oral ülserler (Hasta tarafından ifade edilen veya doktor tarafından tespit edilen yılda en az 3 defa tekrarlayan minör aft, majör aft veya herpetiform ülserler)
Berberinde aşağıdaki lezyonlardan 2 tanesinin bulunması
-Tekrarlayan genital ülser veya skar saptanması
-Göz tutulumu (Anterior üveit, posterior üveit, yarık lamba ile vitreusta hücre saptanması, retinal vaskülit görülmesi)
- Cilt lezyonları (Eritema nodozum benzeri lezyonlar, pseudofolikülit, papülopüstüler lezyonlar)
-Pozitif paterji testi

1.1.1. Klinik Özellikler

1.1.1.1. Mukokutanöz Tutulum

Oral aft (OA) neredeyse tüm hastalarda görülmektedir. Sıklıkla ilk semptom olarak ortaya çıkar ve bunu diğer tutulumlar izler. BS'daki OA ağrılıdır. Lezyonların sınırları belirgin ve tabanları nekrotiktir. En sık görülen tipi (%85) minör aftöz ülserlerdir (< 10 mm çapında), majör ve herpetiform ülserler daha az sıklıkla görülür. BS' de aftlar multipl ve sık tekrarlarsa da diğer diğer tekrarlayan oral ülser sebeplerinden ayırt edilebilen bir özelliğe sahip değildir.

Genital ülser (GÜ), OA' ya göre daha az sıklıkta görülmektedir. Erkeklerde genellikle skrotum üzerinde nadiren de penis shaftı ve glans peniste oluşur. Kadınlarda vulva, vaginada oluşur ve nadiren servikste de görülebilir. GÜ genellikle derin ve ağrılıdır ve hayat kalitesini olumsuz olarak etkiler. 2-4 hafta içinde iyileşir ve büyük olanları sıklıkla skar bırakır (16).

BS'de farklı çeşitte cilt lezyonları görülebilmektedir. Akne benzeri lezyonlar veya papülopüstüler lezyonlar aknenin tipik olarak görüldüğü yerler haricinde kol ve bacak gibi atipik yerlerde de görülebilir. Akne vulgaristen görünüm veya patolojik olarak ayırt edilmesi mümkün değildir (17).

Nodüler lezyon hastaların %50'sinde görülmektedir. Genellikle alt ekstremitede eritema nodosum (EN) veya yüzeysel tromboflebit (STM) olarak saptanır. İki lezyonun çıplak gözle ayırt edilmesi mümkün değildir.

Paterji reaksiyonu, travmaya sekonder gelişen cildin nonspesifik hiperreaktivite cevabıdır. Paterji pozitifliği, 20-gauge iğne ucunun intradermal enjeksiyonunu takiben 24-48 saat içinde papül veya püstül formasyonu oluşması olarak yorumlanır. Paterji pozitifliği Behçet hastaları için oldukça spesifiktir (18) fakat sensitivitesi çeşitli ülkelerde farklılık gösterir. Türkiye ve Japonya'da paterji pozitifliği %60-70 iken Kuzey Avrupa ve ABD'de nadiren gözlenmektedir (12).

1.1.1.2. Göz Tutulumu

BS' de göz tutulumu hastaların yaklaşık yarısında görülür fakat erkeklerde ve gençlerde tutulum çok daha ağır seyreder. Genellikle hastalığın ilk 3 yılında oluşur, kronik ve tekrarlayan ataklar halinde seyreder. Hem anterior hem de posterior üveit atakları görülür ve BS' daki önemli morbidite sebebidir. Anterior üveit eğer yoğun inflamasyonla seyrederse hipopiyon denilen gözün ön kamarasının alt kısmında eksüda formasyonunda sediment birikimi çıplak gözle görülebilir. Genellikle küçük bir hasta grubunda görülür, kötü prognoz işaretidir ve sıklıkla ciddi retinal vaskülit ile ilişkilidir. İzole anterior üveit sık görülmez, konjunktivit ise çok nadirdir (19). Retina ile posterior uveal inflamasyon birlikteliği retinal eksüda, hemoraji, venöz tromboz, papilödem ve makular hastalık gibi ciddi sorunlara yol açabilir. Tekrarlayan göz atakları tedavisiz bırakıldığı takdirde sineşi ve retinal skar gibi yapısal değişikliğe yol açarak vizyon kaybına neden olabilir.

1.1.1.3. Muskuloskeletal Sistem Tutulumu

Eklem tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde artrit veya artralji olarak kendini gösterir (20). Genellikle mono veya oligoartiküler formadadır ama simetrik tutlum da görülebilir. Eklem tutulumu birkaç hafta içerisinde düzelir ve nadiren deformite ve radyolojik değişikliğe yol açar. Kronik artrit ve osteonekroz görülmesi oldukça nadirdir. En sık diz sonrasında ayak bileği, el bileği ve dirsek tutulumu görülür. Sırt ağrısı oldukça nadirdir kontrollü çalışmalarda sakroiliak eklem tutulumunda artış olmadığı gösterilmiştir (21). BS' li hastalarda akne lezyonları olan hastalarda daha sık eklem tutulumu olduğu saptanmıştır (22). BS' li hastalarda lokal veya jeneralize formda miyozit de görülebilmektedir.

1.1.1.4. Santral Sinir Sistemi Tutulumu

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu hastaların %5-10'unda gelişir ve BS 'nin önemli morbidite ve mortalite sebeplerindedir (23-24). En sık parankim tutulumu (%80) görülür ve başlıca beyin sapını etkileyerek piramidal, serebellar ve sensoriyal semptom ve bulgulara neden olur. Ayrıca sfinkter kusuru ve davranış bozukluğu da görülebilir. Non-parankimatöz formda (%20) dural sinüs trombozu sonucu oluşan intrakraniyal hipertansiyon ve buna bağlı gelişen baş ağrısı ve papil ödem görülür. Dural sinüs trombozu ve parankim tutulumu birlikteliği nadirdir. Dural sinüs trombozu, parankim tutulumuna göre nispeten daha benign bir prognoza sahiptir. Periferik nöropati diğer vaskülitlerde sık görülmesine rağmen BS' de oldukça nadirdir.

1.1.1.5. Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal tutulum Japonya'da hastaların üçte birinde görülmesine rağmen Türkiye'de oldukça nadirdir (10-11). Anoreksia, kusma, dispepsi, diyare ve karın ağrısı gibi semptomlar görülür. Mukozal ülserler en sık ileumda, onu takiben çekum ve kolonun diğer kısımlarında görülür (25). İleoçekal ülserler perforasyona neden olabilir. BS' li hastalarda Budd-Chiari sendromu gelişmedikçe karaciğer tutulumu nadirdir.

1.1.1.6. Vasküler Tutulum

BS 'de vasküler tutulum %15-50 arasında değişen oranlarda görülmekte ve bunların yaklaşık %85 i venöz alanda gelişmektedir (14, 26-29). Erkeklerde vasküler tutulum kadınlara göre 2.6 ile 5.6 kat arasında değişen oranlarda daha sık görülmektedir (14,26,28-30). Yüzeysel tromboflebit (STM) en sık görülen vasküler semptom (%53) olup alt ekstremitelerde derin ven trombozu (AEDVT) ise venöz trombozun en sık görüldüğü alandır (28). Vena kava trombozu, pulmoner arter anevrizması (PAA), Budd-Chiari sendromu, periferik arter anevrizması, dural sinüs trombozu ve abdominal aort anevrizması (AAA) sırasıyla azalan oranlarda görülen diğer vasküler tutulum şekilleridir (29). Hastaların %35'inde birden fazla vasküler tutulum görülebilir (29). Vasküler olaylar arasında geçen ortalama süre 1.6 yıl olup, ilk 2 yıldaki rekürrens oranı %23 ilk 5 yılda ise %38' dir (29).

Arteriyel tutulum venöz tutulumuna göre daha nadir görülür fakat önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Sıklıkla anevrizma şeklinde kendini gösterir (14, 29-30). Arteriyel oklüzyonlar ise çok daha nadir görülür fakat prognozları arteriyel

anevrizmalara göre daha iyidir (31). PAA' da özellikle anevrizma çapı 3 cm'yi geçiyorsa mortalite oranı yüksektir(32-34).

Kardiyak tutulum BS' de oldukça nadirdir (35). Buna rağmen valvular lezyonlar, miyokardit, endomiyokardiyal fibrozis, perikardit, intrakardiyak trombus, koroner vaskülit ve ventriküler anevrizma gibi sporadik vaka bildirimleri mevcuttur.

Vasküler tutulum sıklıkla ateş ve konstitüsyonel semptomlarla birlikte seyreder ve yüksek akut faz cevabına neden olur. Ayrıca BS' de önemli morbidite ve mortalite sebebidir (14). Özellikle PAA, Budd-Chiari sendromu ve vena cava trombozu mortaliteyi arttıran ana sebeplerdendir.

Alt ekstremitte venöz trombozu (AEVT) genellikle hastalığın erken dönemlerinde ilk birkaç yıl içinde oluşur (14,29). Ortalama görülme yaşı 30' dur (26,28). BS tanısı konulduktan 5 yıl sonra ise görülme sıklığı azalma eğilimi gösterir (26). Buna karşın, %7-30 hastada BS klinik tanısı konulmadan önce vasküler olay gelişebilir (28,29). PAA ve Budd-Chiari sendromu da AEVT gibi erken dönemde gelişir (14, 29, 36). Jüvenil BS' li hastalarda en sık görülen tutulum şekli olan dural sinüs trombozu da hastalığın erken döneminde gelişmektedir (23, 24, 37). Buna karşın vena kava trombozu ve PAA dışındaki anevrizmalara daha geç dönem bulgularıdır (14,29). Vena kava trombozu ortalama 5 yılda, AAA ve periferik arter anevrizması ize ortalama 7 yılda gelişmektedir (14).

AEDVT, venöz trombozun en sık görüldüğü alandır (28). BS' deki vasküler olayların %60-80' ni AEDVT' ler oluşturur (14, 26, 28, 29, 38, 39) ve hastaların %78'inde ilk vasküler olaya olarak ortaya çıkar (29). En sık popliteal ven (PV) ve yüzeysel femoral ven (SFV) tutulumu bunu takiben common femoral ven (CFV), eksternal iliak ven (EİV) ve common iliak ven(CİV) tutulumu görülür (40). AEDVT eritemli indürasyon, bacakta ağrı, variköz ven oluşumu, ödem, ciltte hiperpigmentasyon, intermittan klodikasyon ile tibia veya malleolde ülserasyon gibi değişikliklere neden olabilir (41).

STM'ler, AEDVT ve inferior vena cava (VCI) trombozu ile birlikte olma eğilimindedirler (42). Kırmızı nodüler lezyon gibi görünerek eritema nodozumu taklit edebilirler (2). Klinik olarak bu iki lezyonun birbirinden ayırt edilmesi pek mümkün olmamakla birlikte eritema nodozum kadınlarda daha siktir ve OA ile GÜ gibi diğer mukokutanöz lezyonlarla birlikte seyreder (43). Öte yandan STM'ler de erkeklerde daha

sık görülür ve genellikle büyük damar tutulumuyla birlikte seyreder (42,43). STM'ler, fizik muayenede palpasyonla ven hattı üzerinde ip gibi hissedilebilir. Hem B-mod hem de Dopler ultrasonografi bu iki lezyonu birbirinden ayırt etmede yararlı olabilir (43). STM'ler en sık vena safena mangayı (VSM) tutarlar. Histolojik incelemede lümen içinde organize trombüs görülür. Eritema nodozumun histolojik incelemesinde ise septal pannikülit ile beraber orta çaplı damar vaskülitisi görülür (44).

Venöz tromboflebitlerin patolojisinde organize trombüs ve venöz oklüzyon görülür. Venöz tutulumda trombüs duvara yapışmıştır ve emboli riski oldukça azdır. Temel patoloji damar duvarında olan iltihap olduğu için hastalara agresif immünyüpresif tedavi vermek gerekmektedir (2,45). Öncelikli seçenek azahtiopindir (2,45).

2. AMAÇ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'ne akut veya subakut derin ven trombozu ile başvuran Behçet sendromu tanılı hastaların 24 ay süreyle klinik ve renkli dopler ultrasonografi (RDUS) ile izlemi yapılarak nüks gelişim oranı, nükslerin gelişim paterni, STM ve nodüler lezyonlar ile ilişkisi ve tedavi etkinliğinin izlenmesi amaçlanmıştır. Şimdiye kadar Behçet Sendromunun vasküler tutulumu ile ilgili yapılan çalışmalar retrospektif çalışmalardır. Prospektif olarak derin ven trombozunun nüks ve nüksü belirleyen risk faktörleri ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Daha önce yapılan retrospektif çalışmalarda vasküler olayların ilk 2 yılda nüks oranı %23 olarak bulunmuştur. Potansiyel prediktif faktörlerden sadece erkek olmak nüks açısından anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Risk faktörü olarak STM'nin vasküler olaylarla birlikteliği daha önce araştırılmamıştır fakat retrospektif çalışmalarda majör damar tutulumuyla birlikteliği sık olarak görülmüştür. Bu çalışma ile prospektif izlem yapılarak hastalığın seyri ve nüks açısından risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Şubat 2010 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniği'ne başvuran veya daha önce Behçet sendromu tanısı ile takipli olan hastalardan ilk defa akut/subakut AEDVT gelişen hastalar ve daha önce AEDVT geçirdiyse tromboz olmayan tarafta akut/subakut AEDVT gelişen hastalar çalışmaya alındı. RDUS'ta tromboz kronik evrede görüldüyse veya daha önce AEDVT olan hastalarda aynı tarafta tromboz geliştiyse bu hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların OA, GÜ, OF, EN, paterji, göz tutulumu, diğer organ tutulumları, daha önceki damar tutulumları, hastalık süreleri ve kullandığı ilaçlar ile ilgili verileri poliklinik dosyalarından temin edildi.

Tüm hastalar, aynı radyolog tarafından AEDVT tanı anında, tanı anından sonraki 3.ay,6.ay,12.ay,18.ay,24.ay ile nüks düşündürülen bacakta şişlik, ağrı, kızarıklık ve yeni nodüler lezyon geliştiği anlarda Philips marka HDI 4000 model renkli Dopler USG'de (RDUS) 5-12 MHz lineer prob ile değerlendirildi. RDUS'ta longitudinal ve transvers kesitlerde VCI dâhil olmak üzere tüm alt ekstremitte derin ve yüzeysel venöz sistem; tutulum şekli, tutulan damarlar, nodüler lezyonlar ve rekanalizasyon açısından değerlendirildi. DVT tanısı için ultrasonografik tanı kriterleri olan akım yokluğu, intraluminal eko varlığı, kompresyon kaybı ve venöz ektazi değerlendirildi. Rekanalizasyon ise longitudinal kesitte açık görülen lümen çapının tüm lümen çapına oranlanmasıyla hesaplandı. Rekanalizasyon oranı %50 ve üzerinde ise iyi rekanalizasyon olarak değerlendirildi.

Hastalarda nüks; bacakta yeni gelişen şişlik, ağrı, kızarıklık ve nodüler lezyonların RDUS ile değerlendirilmesi ve daha önce tutulum olmayan damarda ultrasonografik olarak tromboz saptanması veya tanı anında tromboze olan ancak takipte rekanalize olan damarlarda tekrar tromboz saptanması olarak tanımlandı. Ayrıca hastalarda Behçet sendromuna bağlı dural sinüs, intrakardiyak ve pulmoner arter gibi diğer bölgelerde klinik olarak tromboz şüphesi geliştiğinde standart yöntemlerle görüntülemeleri yapıldı ve bunlarda nüks olarak kabul edildi.

Hastalar her vizitte, 1994 yılında Amerikan Venöz Forumda kronik venöz yetersizliğin tanısı, değerlendirilmesi ve sınıflandırılması amacıyla oluşturulan CEAP

(C: clinic, E: etiology, A: anatomy, P: pathophysiology) sınıflamasının klinik değerlendirme kısmı ile değerlendirildi (Tablo-2).

Tablo 2. Klinik sınıflama

C0:	Görünür veya palpe edilebilir venöz yetmezliğe ait herhangi bir bulgu yok.
C1:	Telanjiektazi (çapı < 1 mm) veya retiküler venler (çapı 1- 3 mm) R, L, B
C2:	Variköz venler (çapı ≥ 3 mm) R, L, B
C3:	Ödem (pitting veya değil) R, L, B
C4:	Deride ve subkutan dokuda kronik venöz yetmezliğe bağlı değişiklikler R, L, B
✓ C4a:	✓ Pigmentasyon veya ekzema (Eritematöz dermatit, kabaran, akıntılı, kabuklanan deri erüpsiyonu)
✓ C4b:	✓ Lipodermatoskleroz (derinin ve veya deri altı dokunun lokalize fibrozisi veya skar oluşumu) veya beyaz atrofi
C5:	İyileşmiş venöz ülser R, L, B
C6:	Aktif venöz ülser R, L, B

Hastalara AEDVT tanısı konulduktan sonra daha önce azathioprin tedavisi almıyorsa veya etkin dozda kullanmıyorsa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından standart tedavi olarak kabul edilen azathioprin (AZA) 2.5 mg/kg ve prednisolon (CS) 0.5 mg/kg başlandı. Tedavi başlangıcının 3. haftasından sonra nüks gelişmediyse prednisolon dozu azaltılarak kesilmeye başlandı. Azathioprin etkinliği 3. aydan sonra başladığı için hastalarda bu dönemde nüks gelişirse prednisolon dozu tekrar 0.5 mg/kg'a yükseltildi (46). Eğer 3. aydan sonra nüks gelişirse hastaların ek hastalıklarına, başka organ tutulumlarına, damar tutulumlarının yaygınlığına ve nüks sıklığına göre siklosporin A (CycA), interferon alfa-2b (IFN), methotreksat (MTX), infliksimab gibi diğer immünsüpresif tedaviler başlandı. İnterferon alfa-2b dışındaki tedavilere yine prednisolon 0.5 mg/kg eklendi. İlk AEDVT sırasında yeterli dozda azathioprin alan hastalara ise yine ek hastalıkları, başka organ tutulumları ve damar tutulumlarının yaygınlığına göre siklosporin A, interferon alfa-2b, siklofosfamid gibi diğer immünsüpresif tedaviler başlandı. İnterferon alfa-2b dışındaki tedavilere yine prednisolon 0.5 mg/kg eklendi.

Çalışma için etik onay, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler 15.0 sürüm SPSS yazılım (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi.

Nükslerin zamana bağlı gelişimlerini değerlendirmek için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Toplam sağkalım tanı tarihi ile hastanın son vizitine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Tek değişkenli analizde nüks riski için anlamlı çıkan veya anlamlılığa eğilimi olan cinsiyet, rekanalizasyon varlığı ve başlangıç klinik sınıflamanın yüksek olma parametreleri, bağımsız nüks riski parametrelerini belirlemek için çok değişkenli Cox regresyon analizi ile tekrar değerlendirildi ve %95 güven aralığında (GA) hazard ratio [HR] ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi uygulandı. İstatistiki anlamlılık $p < 0.05$ olarak belirlendi.

4. SONUÇLAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLER VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Şubat 2010 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniği'ne başvuran ve akut/subakut AEDVT tespit edilen 34 erkek, 6 kadın olmak üzere toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 30.2 ± 7.3 , ortalama ISG doldurma yaşları 25.8 ± 7.0 idi. 2 hasta ise ISG kriterlerini doldurmuyordu. Ortanca hastalık süreleri 33.3 (IQR: 8.0-60.8) ay idi. İlk vasküler olay geçirme ortalama yaşları ise 29.5 ± 7.2 olarak bulundu. Çalışma süresince hastaların ortalama takip süreleri 20.3 ± 8.7 ay idi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. İzlem öncesi demografik ve klinik özellikler

Demografik ve klinik özellikler	Hasta sayısı n(%)
Cinsiyet	34 E (85), 6 K (15)
Yaş, ort \pm SD, yıl	30.2 ± 7.3
ISG yaş, ort \pm SD, yıl	25.8 ± 7.0
Hastalık süresi, ortanca IQR, ay	33.3 (IQR: 8.0-60.8)
Oral aft	40 (100)
Genital ülser	37 (92.5)
Eritema nodozum	21 (52.5)
Papülopüstüler lezyon	26 (65)
Artrit	7 (17.5)
Göz tutulumu	24 (60)
Nörolojik tutulum	2 (5)

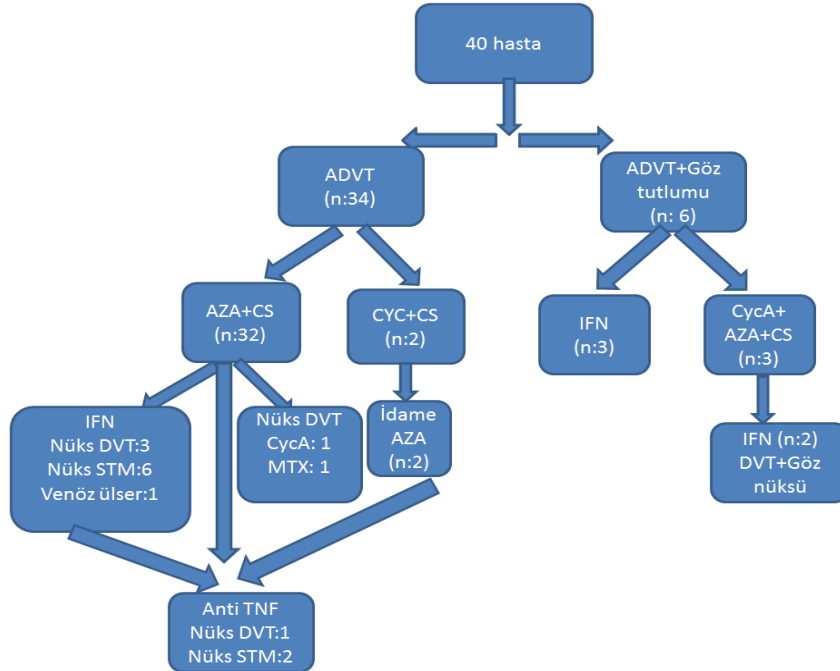
4.2. İZLEM ÖNCESİ VE SONRASINDAKİ TEDAVİLER

AEDVT öncesi hastaların tedavilerine bakıldığında 13 hastanın daha önce Behçet sendromu tanısı almadığı için tedavi almadıkları görüldü. Tedavi alan grupta ise azathioprin ve kolşisin kullanımının ön planda olduğu görüldü. Çalışma öncesinde hastaların aldıkları tedaviler tablo-4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Çalışma öncesi tedaviler

Tedaviler	Hasta sayısı
İlaçsız	13
Azathioprin	8
Kolşisin	13
Kolşisin + Azathioprin	2
Kolşisin + Salisilozosülfapiridin	1
Metotreksat	1
Azathioprin + Siklosporin A+ prednizolon	2

Behçet sendromuna bağlı AEDVT tedavisinde temel tedavi prensibinin immüsupresyon olması nedeniyle prospektif izlem sırasında hastalara aşağıda akış şemasında gösterilen tedaviler uygulanmıştır (Şekil 1). Tedavi seçimlerinde hastanın daha önce kullandığı immüsupresif tedaviler, başka organ tutulumu, nüks, ilaç yan etkisi gibi parametreler göz önünde bulundurulmuştur.



Şekil 1. İzlem sırasında verilen tedaviler

4.3. TUTULAN DAMARLARIN ANATOMİK DAĞILIMI

Anatomik olarak tutulan damarların sıklığına bakıldığında derin venöz sistemde en sık tutulan damarların PV (%55), SFV (%45), CFV (%33.7) olduğu saptandı.

VCI tutulumu ise sadece 3 hastada mevcuttu. Detaylı dağılım tablo-5'te verilmiştir.

Tablo 5. Tromboz saptanan damarların anatomik dağılımı

Tutulan damarlar	N (%)
Derin venöz sistem	
VCI	3 (7.5)
CIV	5 (6.2)
İİV	3 (3.7)
EİV	10 (12.5)
CFV	27 (33.7)
DFV	14 (17.5)
SFV	36 (45)
PV	44 (55)
KV	27 (33)
Yüzeyel venöz sistem	
VSM	17 (21.5)
VSP	6 (7.5)

İzlem süresince her vizitte hastalarda CEAP klinik sınıf değerlendirilmesi yapıldı ve 14 hastada başlangıç klinik sınıflamasına göre kötüleşme saptandı. En ağır sınıf olan ve ülser gelişimini gösteren C6 sınıfının sadece VCI tutulumu olan 3 hastada geliştiği gözlemlendi. Sonuç olarak VCI tutulumu olan tüm hastalarda ülser, ülseri olan tüm hastalarda VCI tutulumu gözlemlendi.

4.4. NODÜLER LEZYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların çalışmaya alınmadan önce 21 hastada (%52.5) dosyada EN olarak belirtilen nodüler lezyon öyküsü mevcut idi. İzlemde ise yine 21 hastada nodüler lezyon tespit edildi ve bunların RDUS ile değerlendirilmesinde 15 hastada (% 37.5) bu lezyonların STM olduğu, 6 hastada ise nodül benzeri lezyon olduğu saptandı.

4.5. NÜKSLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

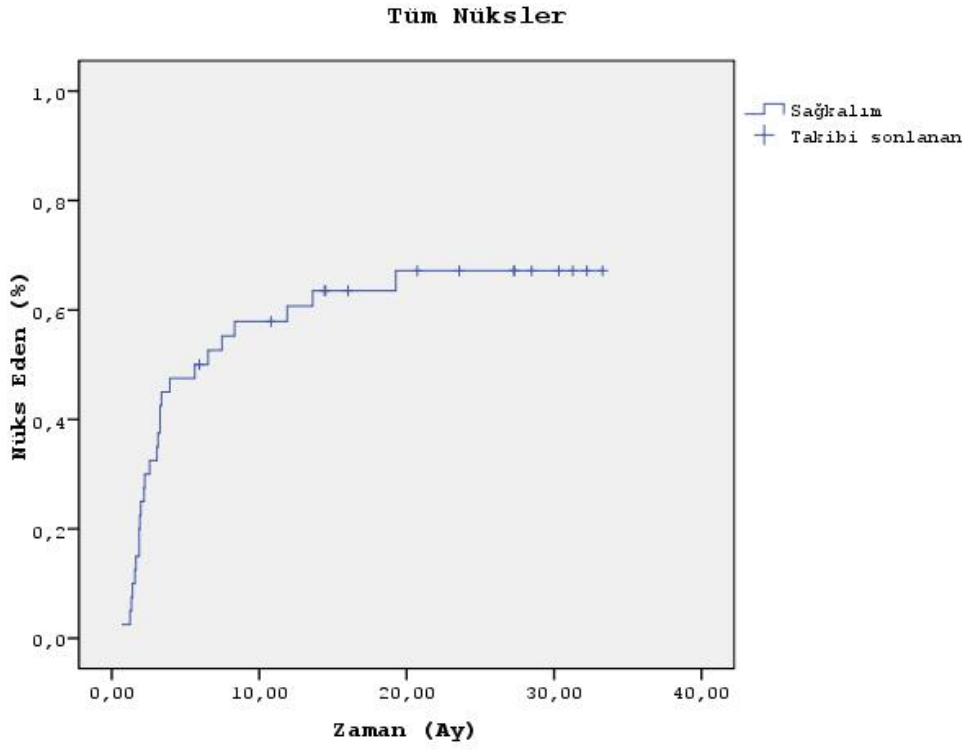
Takip süresince 13 hastada hiç nöks görülmedi. 27 hastada ise toplam 50 nöks izlendi.

12 hastada 1 defa nöks, 8 hastada 2 defa nöks, 6 hastada 3 defa nöks ve 1 hastada da 4 defa nöks gözlemlendi. Toplam 50 nöksün tutulum alanları tablo-6’te özetlenmiştir.

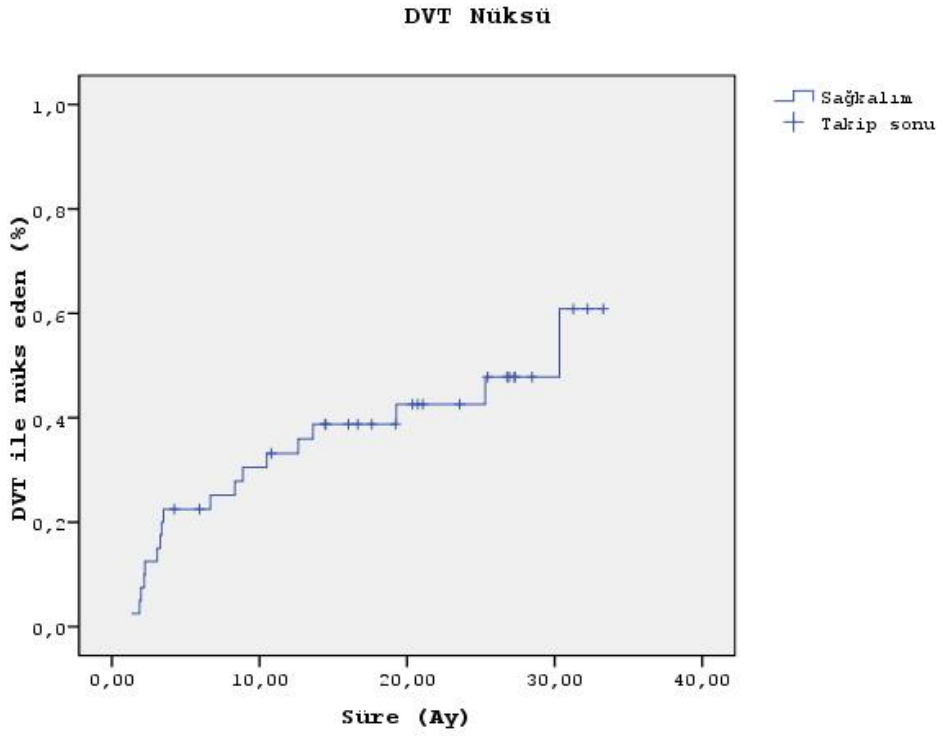
Tablo 6.Nöks tutulum alanları

Nöks tutulum alanları	N (%)
Sadece STM ile nöks	24 (48)
Sadece DVT ile nöks	22 (44)
DVT + STM nöksü	2 (4)
Diğer damar alanlarında nöks	2 (4)
Dural sinüs trombozu	1 (2)
Üst ekstremitte STM	1 (2)

İzlem süresince nökslerin zamana göre dağılımları Kaplan-Meier ile değerlendirildiğinde tüm nökslerin 6. ayda görülme oranı %50, 1. yılda görülme oranı %61, 2. yılda görülme oranı ise %67 olarak bulundu (Şekil-2). Sadece DVT nökslerine bakıldığında ise 6. ayda bu oran %22.5, 1. yılda %25, 2.yılda ise %42.6 olarak bulundu (Şekil-3)

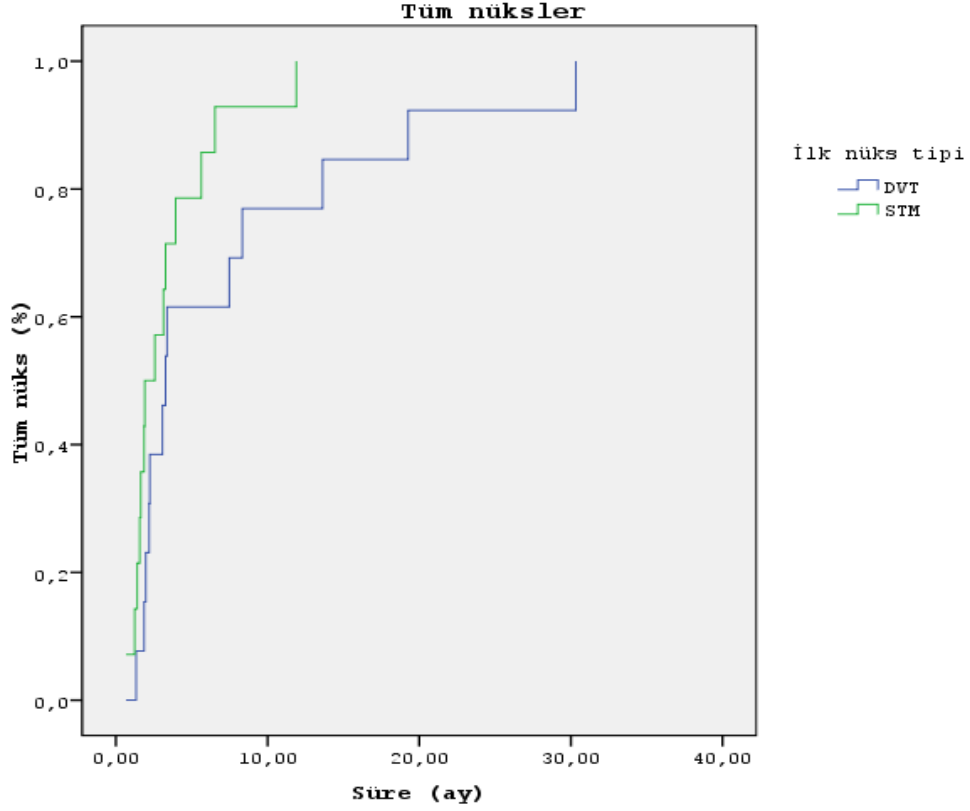


Şekil 2. Tüm nüksler



Şekil 3. DVT nüksleri

İlk nükslerin oluşum yerleri açısından karşılaştırıldığında STM'lerin DVT'lerden daha önce oluştuğuna dair bir eğilim olsa da anlamlı sonuç bulunamadı (p:0.071) (Şekil-4)



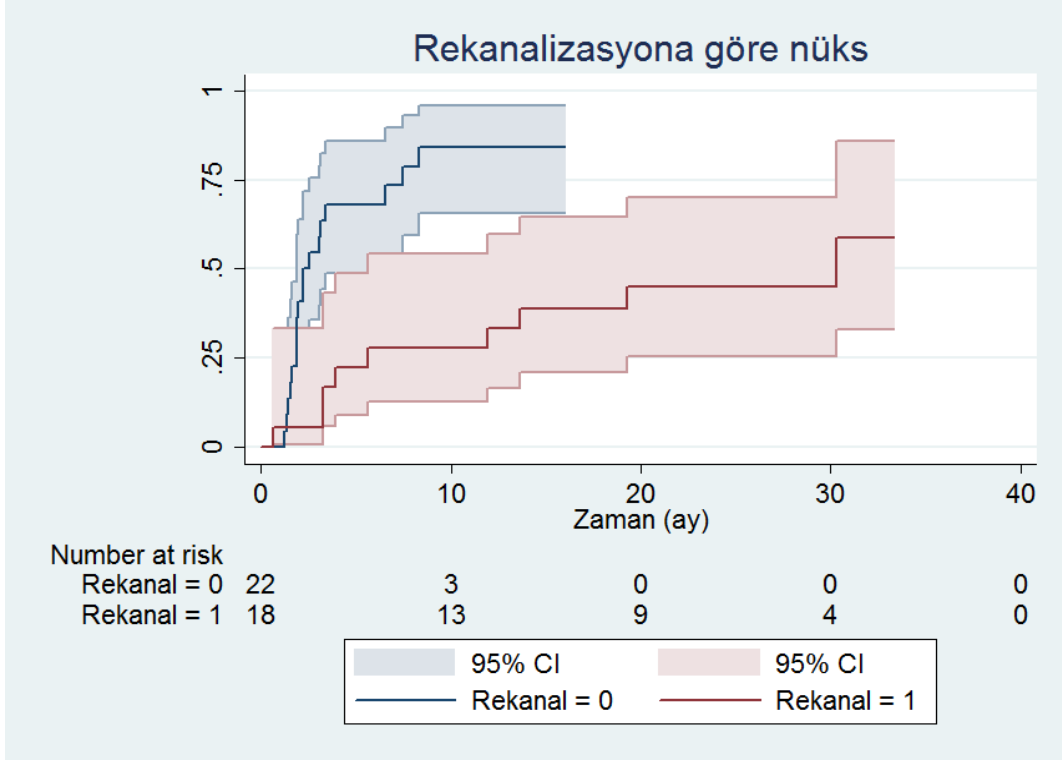
Şekil 4. STM ile DVT nükslerinin oluşum zamanlarının karşılaştırılması

4.5.1. Nüks Açısından Risk Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Nüks açısından riski etkileyebilecek parametreler; cinsiyet, EN öyküsünün bulunması, daha önce göz tutulumu açısından immüsupresif tedavi almış olmak, daha önce azathioprin kullanmış olmak, 3. ayda rekanalizasyon varlığı, başlangıç klinik sınıfın yüksek olması ve takipte klinik sınıflamanın kötüleşmesi olarak belirlendi. Tablo-7'de özetlenen bulgularda ilk 3 ayda kötü rekanalizasyon varlığı nüks ile ilişkili bulundu (p:0.033) (Şekil-5).

Tablo 7. Nüks açısından risk parametrelerinin değerlendirilmesi

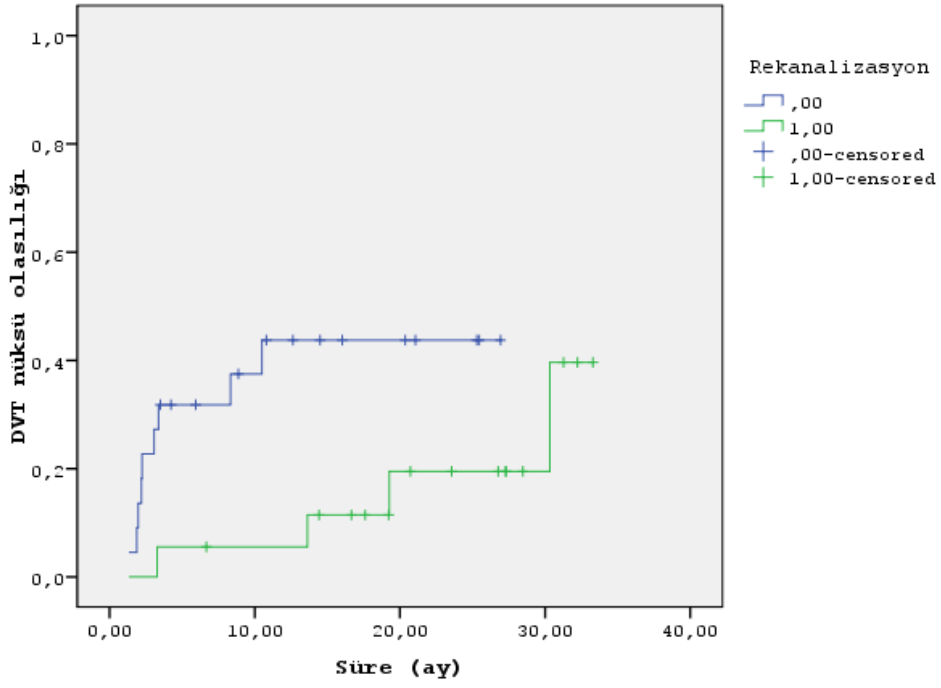
	Nüks edenler N:27 (%67.5)	Nüks etmeyenler N:13 (%32.5)	Toplam N:40	p
Cinsiyet				
Kadın	2	4	6	0.053
Erkek	25	9	34	
EN öyküsü				
Var	13	6	19	0.90
Yok	14	7	21	
Eski göz tedavisi				
Var	3	2	5	0.70
Yok	24	11	35	
Eski Azathioprin kullanımı				
Var	5	5	10	0.17
Yok	22	8	30	
CEAP kötüleşmesi				
Var	12	2	14	0.71
Yok	15	11	26	
Başlangıç sınıf \geq C3				
Var	22	7	29	0.067
Yok	5	6	11	
İlk 3 ayda rekanalizasyon				
Var	9	9	18	0.033
Yok	18	4	22	



Şekil 5. Rekanalizasyona göre nüks gelişimi

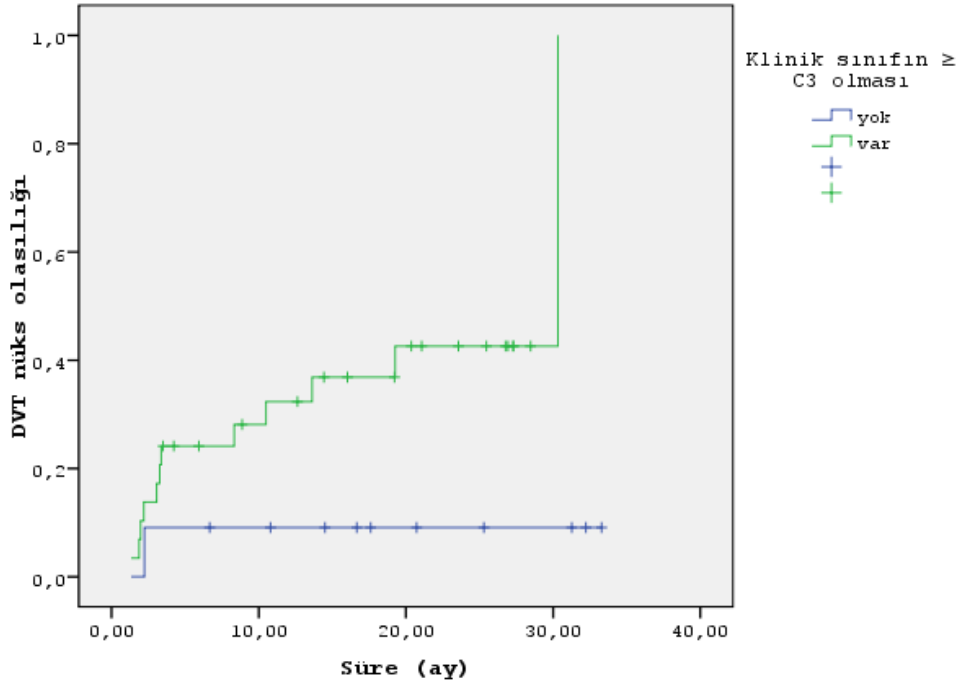
Tüm nüks zamanı yerine klinik olarak daha önemli olan DVT nüksü zamanı; rekanalizasyon, başlangıç klinik sınıfın C3 ve üzerinde olması ile cinsiyet açısından Kaplan-Meier ile değerlendirildi. DVT nüksünde, rekanalizasyon ($p:0.04$) ve C3 ve üzeri klinik sınıf ($p:0.039$) anlamlı bulundu.(**şekil-6-7**) Cinsiyet için ise anlamlı bulunmadı ($p:0.52$).

Rekanalizasyon varlığına göre DVT nüksü



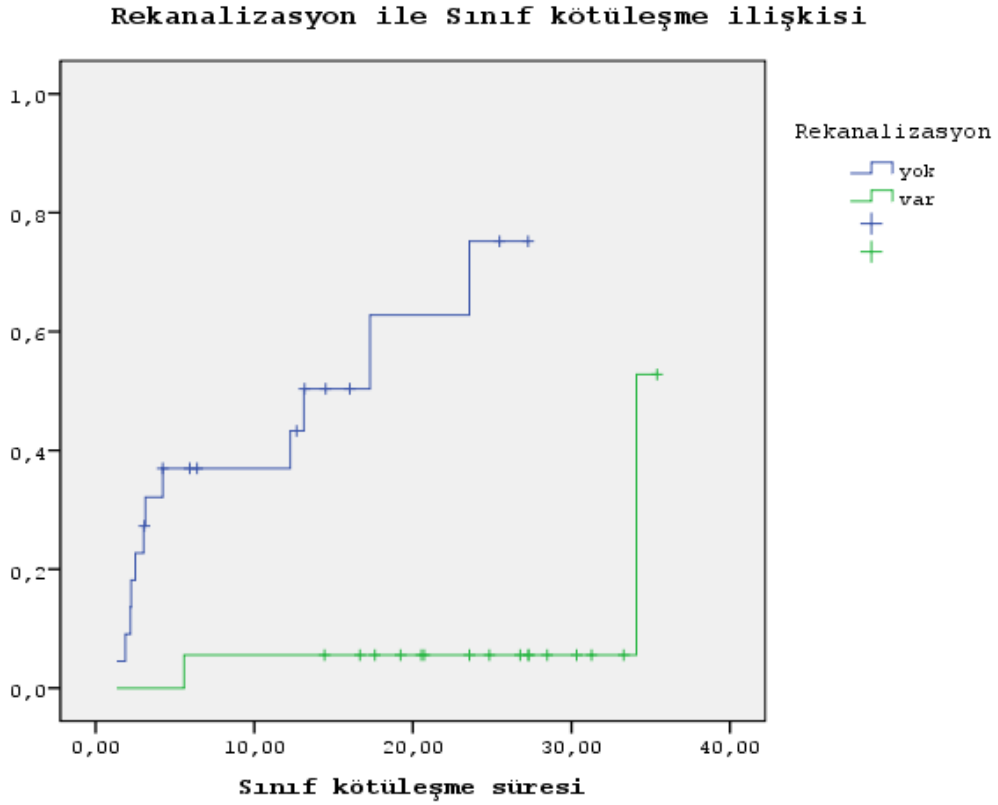
Şekil 6. Rekanalizasyon varlığına göre DVT nükslerinin oluşumu

Klinik sınıfa göre DVT nüksleri



Şekil 7. Klinik sınıflamaya göre DVT nükslerinin oluşumu

Klinik değerlendirme olan CEAP kötüleşmesi için geçen süre ile RDUS bulgusu olan rekanalizasyon, Kaplan-Meier ile karşılaştırıldığında rekanalizasyonu iyi olan hastaların zaman içinde CEAP sınıflamalarının kötüleşmediği görüldü ($p < 0.001$) (şekil 8).



Şekil 8. Sınıf kötüleşmesi ile rekanalizasyon ilişkisi

Cinsiyet ve başlangıç klinik sınıflamanın yüksek olması anlamlı olmasa bile anlamlılığa eğilim olması nedeniyle rekanalizasyon ile birlikte Cox regresyon analizine dâhil edildi ve tüm nüksler, DVT nüksleri, CEAP kötüleşmesi açısından ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 8-9-10). Daha önce Kaplan-Meier analizinde rekanalizasyon; tüm nükslerde, DVT nükslerinde ve CEAP kötüleşmesinde anlamlı bulunmuşken Cox regresyon analizinde tüm nükslerde ve CEAP kötüleşmesinde anlamlı (sırasıyla $p:0.002$ - $p:0.007$) bulundu fakat DVT nükslerinde bu anlamlılık kayboldu. Cinsiyet ve başlangıç klinik sınıflamanın her 3 grupta da anlamlı bulunmadı.

Tablo 8. Tüm nükslerin rekanalizasyon, cinsiyet ve $\geq C3$ ile ilişkisi

	Hazard Ratio	p	[%95 GA]
Rekanalizasyon	0.23	0.002	0.92-0.59
Cinsiyet	2.9	0.141	0.69-12.6
$\geq C3$	1.9	0.20	0.69-5.3

Tablo 9. DVT nükslerinin rekanalizasyon, cinsiyet ve $\geq C3$ ile ilişkisi

	Hazard Ratio	p	[%95 GA]
Rekanalizasyon	0.32	0.09	0.08-1.23
Cinsiyet	2.21	0.44	0.28-17.1
$\geq C3$	6.04	0.09	0.71-51.0

Tablo 10. CEAP kötüleşmesinin rekanalizasyon, cinsiyet ve $\geq C3$ ile ilişkisi

	Hazard Ratio	p	[%95 GA]
Rekanalizasyon	0.57	0.007	0.007-0.453
Cinsiyet	0.77	0.74	0.16-3.66
$\geq C3$	1.87	0.42	0.40-8.71

Hastaların ISG yaşları, çalışmaya alınma yaşları ve hastalık süreleri tüm nüksler ve DVT nüksleri açısından student t-test ile değerlendirildi. Tüm nüksler için sırasıyla p:0.60, p:0.48, p:0.50, DVT için sırasıyla p:0.61, p:0.43, p:0.15 olarak anlamlı bulunmadı.

5. TARTIŞMA

BS 'de vasküler tutulum %15-50 arasında değişen oranlarda görölmekte ve bunların yaklaşık %85 i venöz alanda gelişmektedir (14, 26-29).). STM en sık görölen vasküler semptom (%53) olup AEDVT ise derin ven trombozunun en sık göröldüğü alandır (28). Erkeklerde vasküler tutulum kadınlara göre 2.6 ile 5.6 kat arasında değişen oranlarda daha sık görölmektedir (14,26,28-30). Hastaların %35'inde birden fazla vasküler tutulum görölebilir (29). Vasküler olaylar arasında geçen ortalama süre 1.6 yıl olup, ilk 2 yıldıki rekürrens oranı %23 ilk 5 yılda ise %38' dir (29). Potansiyel prediktif faktörlerden sadece erkek olmak nüks açısından anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Fakat BS'daki vasküler tutulumu ait tüm veriler retrospektif çalışmalardan elde edilmiş olup hastalardaki gerçek nüks oranları, STM ile ilişkileri, nüks için gerçek risk faktörleri tam olarak bilinmemektedir. Biz bu çalışmayla hastalığın seyrini anlamaya ve nüks için risk faktörlerini belirlemeye çalıştık.

Literatürle uyumlu olarak bizim hasta grubumuzda da E/K oranı 5.6 ve yaş ortalaması 30.2 ± 7.3 idi (14,26-29). Tutulan damarların anatomik dağılım sıklığına bakıldığında PV (%55), SFV (%45), CFV (%33.7) saptandı. Yüzeyel venöz sistemde ise en sık tutulum VSM'de idi (%21.5). Bu bulgular da yine literatür ile uyumlu idi (40).

İzlem süresince nükslerin görölme oranına bakıldığında tüm nükslerin 2. Yıldıki oranı %67 idi. Fakat bunların için de STM'ler de olduğu için sadece DVT nükslerinin görölme oranına bakıldığında 2. Yıldı % 42.6 olarak bulundu. Bu oran daha önce bizim merkezimizde Melikoğlu ve ark. tarafından yapılan çalışmada %23 olarak bulunmuştur. Fakat bu oran retrospektif olarak dosya taramasından elde edilen verilere göre bulunmuştur ve olası veri kayıplarına açıktı. Ayrıca vasküler alan nüksleri için standart bir tanım olmadığı için bizim çalışmamızda her yeni olay nüks olarak tanımlandı, bu da iki çalışma arasındaki nüks oranlarının farklı olması için bir diğer sebep olarak göröldü.

Daha önceki çalışmalarda nüks açısından potansiyel prediktif faktörlerden sadece erkek olmak anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur. Bizim alışmamızda olası faktörleri belirlemek için cinsiyet, EN öyküsünün bulunması, daha önce göz tutulumu açısından immünsupresif tedavi almış olmak, daha önce azathioprin kullanmış olmak, 3. ayda rekanalizasyon varlığı, başlangıç klinik sınıfın yüksek olması ve takipte klinik sınıflamanın kötüleşmesi parametreleri seçildi ve analiz edildi.

Daha önceki çalışmalarda anlamlı bulunan cinsiyet Kaplan-Meier analizinde (p:0.052) ve cox regresyonunda (p:0.141) anlamlı olarak bulunmadı. Fakat burada hasta sayısının azlığı kesin bir kanıya varmayı engellemektedir.

Diğer bakılan parametrelerden sadece rekanalizasyon tüm nüksler (p:0.03) ve DVT nüksü (p:0.04) açısından Kaplan-Meier analizinde anlamlı bulundu. Rekanalizasyon kavramı daha önce Prandoni ve ark. tarafından non-inflamatuvar trombozlarda nüks için risk faktörü olarak tanımlandı (47). Bizim çalışmamızda ilk 3 aydaki rekanalizasyonun %50 ve üzerinde olması iyi rekanalizasyon olarak kabul edildi ve kötü rekanalizasyon varlığının nüksü öngörebileceği varsayıldı. Başta anlamlı bulunan bu parametre Cox regresyon analizinde tekrar değerlendirildiğinde yine tüm nükslerde anlamlı (p:0.002) idi fakat DVT nükslerinde bu anlamlılık kayboldu (p:0.009). Bu sonuç kötü rekanalizasyonun ön planda STM oluşumunu öngördürebileceğini düşündürmüştür.

Klinik değerlendirme olan CEAP ile RDUS bulgusu olan rekanalizasyon karşılaştırıldığında rekanalizasyonu iyi olan hastaların zaman içinde CEAP sınıflamalarının kötüleşmediği görüldü (p< 0.001). Bu da bize yaptığımız klinik değerlendirmenin radyolojik görüntüleme ile uyumlu olduğunu göstermiştir.

CEAP sınıflamasında en ağır sınıf olan ve ülser gelişimini gösteren C6 sınıfının sadece VCİ tutulumu olan 3 hastada geliştiği gözlemlendi. Sonuç olarak VCI tutulumu olan tüm hastalarda ülser, ülseri olan tüm hastalarda VCİ tutulumu gözlemlendi. Bu da bize ülser gelişiminde VCİ tutulumunun önemli bir rol oynadığını düşündürmüştür.

Bu çalışma bir prospektif izlem olduğu için BS'li hastalar akut/subakut AEDVT tanısı olarak çalışmaya girmektedir. Şubat 2010'da başlanan bu çalışmaya alınan hasta sayısı bu nedenle yetersiz olarak kabul edilebilir. Bu durum cinsiyet gibi bazı parametrelerin anlamlılığının ortaya çıkmasını engellemiş olabilir.

Sonuç olarak daha önce yapılmamış olan bu prospektif çalışma BS'de AEDVT için önceden bilinmeyen parametreler hakkında önemli bilgiler vermiştir. Özellikle rekanalizasyon ile nüks ilişkisi ve VCİ ile ülser ilişkisi daha fazla hasta sayısı ile araştırılması gereken parametreler olarak ön plana çıkmıştır.

6. KAYNAKLAR

- 1) Behçet H. Uber rezidivierende, aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwure am Munde, am Auge und an den Genitalien. Dermatologische Wochenschrift 1937;36: 1152-1157.
- 2) Yurdakul S, Hamuryudan V, Fresko I & Yazıcı H. Behçet's syndrome. In Hochberg MC, Silman AJ, Smolen YS et al (eds.). Rheumatology . 4th edn. Philedelphia: Mosby Elsevier, 2008, pp 1561-1565.
- 3) Verity DH, Marr JE, Ohno S, et al. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens. 1999; 54: 213–220.
- 4) Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P et al. Silivri Fener köyü ve yöresinde Behçet hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranabilmesinde kullanılabilir bir yöntem. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 1981; 12: 509-514.
- 5) Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. The Journal of Rheumatology 1988; 15: 820-822.
- 6) Idil A, Gurler A, Boyvat A et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. Ophthalmic Epidemiology 2002; 9:325-331.
- 7) Azizerli G, Kose AA, Sarica R et al. Prevalence of Behçet's disease in İstanbul, Turkey. International Journal of Dermatology 2003; 42: 803-806.
- 8) Cakir N, Dervis E, Benian O et al. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. Clinical and Experimental Rheumatology 2004; 22 (4 Suppl. 34): S53-55.
- 9) Yurdakul S, Yazici Y. Epidemiology of Behçet's syndrome and regional differences in disease expression. In: Yazici Y, Yazici H, editors. Behçet's Syndrome. 1th edn. New York: Springer; 2010. pp. 35–52.
- 10) Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G & Hayashi K. Behçet's disease (Behçet syndrome). Seminaris in Arthritis and Rheumatism 1979; 8: 223-260.

- 11) Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I et al. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Annals of the Rheumatic Disease* 1996; 55: 208-210.
- 12) Yazıcı H, Chamberlain MA, Tuzun Y, et al. A comparative study of the pathergy among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1984; 43:74–75.
- 13) Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1984;43:783–789.
- 14) Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, 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;82:60–76.
- 15) International Study Group for Behçet's Disease Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1990; 335: 1078–1080.
- 16) Mat C, Göksugur N, Engin B, et al. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol.* 2006;45:554–556.
- 17) Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, et al. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol.* 1998;37:194–196.
- 18) Tüzün Y, Yazıcı H, Pazarli H, et al. The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity (The pathergy test) in Behçet's disease in Turkey. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1979;59:77–79.
- 19) Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138:373–380.
- 20) Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1983; 42:505–515.
- 21) Yazici H, Tuzlaci M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1981; 40:558–559.

- 22) Diri E, Mat C, Hamuryudan V, et al. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:1074–1076.
- 23) Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain.* 1999; 122:2171–2182.
- 24) Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurology.* 2001; 248:95–103.
- 25) Korman U, Cantasdemir M, Kurugoglu S, et al. Enteroclysis findings of intestinal Behcet disease: a comparative study with Crohn disease. *Abdom Imaging.* 2003; 28:308–312.
- 26) Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1992; 19:402–10.
- 27) Kuzu MA, Ozaslan C, Köksoy C, Gürler A, Tüzüner A. Vascular involvement in Behçet's disease: 8 year audit. *World J Surg* 1994; 18: 948 – 953.
- 28) Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabali M, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol.*
- 29) Melikoglu M, Ugurlu S, Tascilar K, et al. Large Vessel Involvement in Behcet's Syndrome: A Retrospective Survey. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(Suppl II):67.
- 30) Gurler A, Bovyat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38:423-7)
- 31) Hamza M. Large artery involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1987; 14:554–9.
- 32) Hamuryudan V, Yuradkul S, Moral F et al. Pulmonary arterial aneurysms Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *British Journal of Rheumatology* 1994; 33: 48-51.
- 33) Hamuryudan V, Er T, Seyahi E et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's syndrome. *American Journal of Medicine* 2004; 117: 867-870.

- 34) Seyahi E, Melikoglu M, Akman C et al. Pulmonary vascular involvement in Behçet's syndrome (BS). *Arthritis and Rheumatism* 2007; 56(Suppl.). abstract no 853.
- 35) Ozkan M, Emel O, Ozdemir M et al. M-mode, 2-D and Doppler echocardiographic study in 65 patients with Behçet's syndrome. *European heart journal* 1992; 13: 638-641
- 36) Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, et al. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92:858–62.
- 37) Seyahi E, Ozdogan H, Uğurlu S, et al. The outcome children with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22(Suppl 34):116.
- 38) Düzgün N, Ateş A, Aydintuğ OT, et al. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35:65–8.
- 39) Chae EJ, Do KH, Seo JB, et al. Radiologic and clinical findings of Behçet disease: comprehensive review of multisystemic involvement. *Radiographics.* 2008; 28(5):e31.
- 40) Ko GY, Byun JY, Choi BG, Cho SH. The vascular manifestations of Behçet's disease: Angiographic and CT findings. *Brit J Rheumatol* 2000; 73: 1270 – 1274.
- 41) Cakmak OS, Seyahi E, Kantarci F, et al. Venous severity assessment in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(Suppl 60):S-139.
- 42) Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol.* 2002; 29:2393–6.
- 43) Yazici H. The lumps and bumps of Behçet's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2004;(Suppl 1):S53–4.
- 44) Demirkesen C, Tuzuner N, Mat C, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116:341–6.
- 45) Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011026.
- 46) Sandborn W., Sutherland L., Pearson D., May G., Modigliani R, Prantera C.

Azathioprin or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease

Cochrane Database Syst. Rev. 2009 Oct 7;(4)

- 47) Prandoni P. et al. Risk factors of recurrent venous thromboembolism: The role of residual vein thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003 Sep-2004 Dec: 33(5-6):351-3.