



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



BEHÇET SENDROMU'NA BAĞLI VASKÜLER TUTULUMUN  
GÜNCEL DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge Kara Avcı

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emire Seyahi

İSTANBUL – 2023



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

BEHÇET SENDROMU'NA BAĞLI VASKÜLER TUTULUMUN  
GÜNCEL DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge Kara Avcı

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Emire Seyahi

İSTANBUL – 2023

## ÖN SÖZ

*İç hastalıkları uzmanlık tezimi sunarken;*

*Üzerimde büyük emeği olan, engin bilgi ve tecrübesini paylaşan, tezimin her aşamasında ilgisiyle yanımda olan değerli hocam Prof. Dr. Emire Seyahi' ye,*

*Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Dobrucalı olmak üzere üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,*

*Tez sürecimde yanımda olan, yoğun ve stresli günlerde bile yardımlarını esirgemeyen özellikle Behçet Arşivi başta olmak üzere Cerrahpaşa romatoloji ailesinin üyelerine,*

*Aynı zamanda başladığımız bu yolda birlikte olmayı bilen, güzel asistanlık süreci geçirmemi sağlayan canım eşkıdemlerime,*

*Asistanlık ve tez sürecinde desteklerini esirgemeyen, onları tanıdığımdan beri hep yanımda olan, iyiliklerimizin birlikte çoğaldığı canım arkadaşlarım Başak Şirin Ünal ve Guldaran Bakhdiyarlı'ya,*

*Doğduğum andan beri hayatımın her alanında hep yanımda olan, sevgisini hep hissettiğim, bugünlere gelmemde en büyük emeği olan canım ablam Özlem Kara' ya,*

*Hayatlarını bizi yetiştirmeye adanmış, koşulsuz hep yanımda olan, varlıklarına hep şükrettiğim canım anne ve babama,*

*Desteklerini ve sevgilerini hep yanımda hissettiğim Avcı aileme,*

*İlk günümüzden beri hayatımı güzelleştiren, desteğini hiç esirgemeyen, hep yanımda olan, hep en iyisi olması için uğraşan canım eşim Dr. Taşkın Avcı' ye,*

*Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Özge Kara Avcı*

*İstanbul, 2023*

# İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
SİMGE VE KISALTMALAR .....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	III
TABLolar DİZİNİ .....	IV
ETİK KURUL ONAYI .....	V
ÖZET (TÜRKÇE) .....	VI
ÖZET (İNGİLİZCE) .....	VII
1.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. BEHÇET SENDROMU .....	1
1.1.1. Genel Bilgiler .....	1
1.1.2. Etyo-patogenez.....	1
1.1.3. Klinik Bulgular.....	2
1.1.3.1. Mukokutanöz Tutulum .....	2
1.1.3.2. Göz Tutulumu.....	3
1.1.3.3. Kas İskelet Sistemi Tutulumu.....	3
1.1.3.4. Santral Sinir Sistemi Tutulumu.....	3
1.1.3.5. Gastrointestinal Tutulum.....	4
1.1.3.6. Vasküler Tutulum .....	4
1.1.4. Tanı .....	9
1.1.5. Tedavi.....	12

<b>2. AMAÇ</b> .....	<b>14</b>
<b>3. MATERYAL VE METOT</b> .....	<b>15</b>
3.1. İstatistiksel Değerlendirme.....	16
3.2. Etik Kurul Onayı.....	16
<b>4. SONUÇLAR</b> .....	<b>17</b>
4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler.....	17
4.1.1. Tanı ve Hastalık Başlama Yaşı.....	18
4.1.2. Kriter Doldurma ve İlk Vasküler Olay Geçirme Yaşı.....	19
4.1.3. Kriter Doldurma ile Vasküler Tutulumun Başlaması Arasında Geçen Süre.....	19
4.2. Vasküler Dışı Klinik Özellikler.....	21
4.3. Vasküler Tutulum.....	23
4.3.1. Vasküler Tutulum Alanlarının Anatomik Dağılımı.....	23
4.3.2. Faktör Analizi.....	25
4.3.3. Vasküler Tutulum Tipleri.....	26
4.3.3.1. Alt Ekstremitte Derin Ven Trombozu (AEDVT).....	26
4.3.3.2. Üst Ekstremitte Ven Trombozu (ÜEVT).....	26
4.3.3.3. Pulmoner arter tutulumu.....	26
4.3.3.4. Dural Sinüs Trombozu.....	27
4.3.3.5. Vena Kava Süperior Trombozu.....	27
4.3.3.6. Aort ve Periferik Arter Tutulumu.....	27
4.3.3.7. Budd-Chiari Sendromu.....	28
4.3.3.8. Kardiyak Trombüs.....	28
4.3.3.9. Koroner Arter Tutulumu.....	28

4.3.3.10. Vasküler Nüks.....	29
4.4. Tedavi.....	31
4.4.1. Medikal Tedavi.....	31
4.4.2. Vasküler Girişim ve Cerrahi Operasyonlar.....	34
4.5 ISG Kriterlerini Dolduranlar ile Doldurmayanlar Arasındaki Fark.....	37
4.6 Tanı Yılı 2010 ve Öncesi ile 2010 Sonrası Olan Hasta Grupları Arasındaki Fark.....	43
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>
<b>6. KAYNAKLAR .....</b>	<b>56</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>61</b>
<b>8. İNTİHAL RAPORU .....</b>	<b>62</b>

## **SİMGE VE KISALTMALAR**

<b>BS</b>	: Behçet Sendromu
<b>ISG</b>	: Uluslararası çalışma grubu
<b>HLA</b>	: İnsan lökosit antijeni
<b>MHC</b>	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial growth faktör
<b>NET</b>	: Nötrofil ekstrasellüler tuzak
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>STM</b>	: Yüzeysel tromboflebit
<b>DVT</b>	: Derin ven trombozu
<b>AEDVT</b>	: Alt ekstremitte derin ven trombozu
<b>AEVT</b>	: Alt ekstremitte venöz trombozu
<b>DST</b>	: Dural sinüs trombozu
<b>BCS</b>	: Budd-Chiari sendromu
<b>ÜEVT</b>	: Üst ekstremitte ven trombozu
<b>PAA</b>	: Pulmoner arter anevrizması
<b>PAT</b>	: Pulmoner arter trombozu
<b>VKS</b>	: Vena kava superior
<b>VKSS</b>	: Vena kava superior sendromu
<b>VKi</b>	: Vena kava inferior
<b>CiV</b>	: Common iliyak ven
<b>EiV</b>	: Eksternal iliyak ven

<b>iiV</b>	: İnternal iliyak ven
<b>CFV</b>	: Common femoral ven
<b>DFV</b>	: Derin femoral ven
<b>SFV</b>	: Yüzeyel femoral ven
<b>PV</b>	: Popliteal ven
<b>KV</b>	: Krural ven
<b>VSM</b>	: Vena safena manga
<b>VSP</b>	: Vena safena parva
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>DMARD</b> Rheumatic Drugs)	: Hastalık gidişatını değiştiren ilaçlar (Disease Modifying Anti
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tumor nekroz faktörü- alfa
<b>TİPS</b>	: Transjuguler intrahepatik portosistemik şant
<b>LAD</b>	: Sol ön inen koroner arter
<b>PTS</b>	: Post-trombotik sendrom

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. BS' de vasküler tutulum alanları.....	7
Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tanı yılına göre dağılımı.....	17
Şekil 3. ISG kriterlerini doldurma ve ilk vasküler olay geçirme yaş dağılımı.....	19
Şekil 4. Vasküler tutulum zamanı ile ISG kriterlerini karşılama ilişkisi.....	20
Şekil 5. Kaplan-Meier grafiği ile kadın/erkek hastalar arasında nüks karşılaştırması.....	29
Şekil 6. ISG karşılayan/karşılamaayanların vasküler nüks açısından karşılaştırılması.....	42
Şekil 7. 2010 ve öncesi ile 2010 sonrası tanı almış hastaların vasküler nüks açısından karşılaştırılması.....	48

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> BS'de vasküler tutulum alanları .....	6
<b>Tablo 2.</b> Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı sınıflama kriterleri.....	11
<b>Tablo 3.</b> Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri (ICBD).....	11
<b>Tablo 4.</b> Demografik özellikler (tanı yaşları ve hastalık süresi).....	18
<b>Tablo 5.</b> Behçet sendromu ile ilişkili klinik bulgular.....	22
<b>Tablo 6.</b> Damar tutulum alanına göre vasküler tutulum tipleri .....	24
<b>Tablo 7.</b> Faktör analizi ile vasküler tutulum tipleri.....	25
<b>Tablo 8.</b> İzole vasküler tutulum.....	30
<b>Tablo 9.</b> Kümülatif tedavi oranları.....	32
<b>Tablo 10.</b> Güncel tedavi oranları.....	33
<b>Tablo 11.</b> Vasküler tutulumu olan hastalarda vasküler ya da cerrahi girişimler.....	35
<b>Tablo 12.</b> ISG kriterlerini dolduran ve doldurmayanların demografik ve klinik özellikleri.....	38
<b>Tablo 13.</b> ISG kriterlerini dolduran ve doldurmayanların damar tutulum alanları.....	40
<b>Tablo 14.</b> ISG kriterlerini dolduran ve doldurmayanların önceki ve güncel tedavilerinin karşılaştırması.....	41
<b>Tablo 15.</b> Tanı yılı 2010 ve öncesi ile 2010 sonrası olan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	44
<b>Tablo 16.</b> Tanı yılı 2010 ve öncesi ile 2010 sonrası olan hasta gruplarının damar tutulumu..	46
<b>Tablo 17.</b> 2010 ve öncesi ile 2010 sonrası tanı almış hastaların tedavileri .....	47

## ÖZET

### BEHÇET SENDROMU'NA BAĞLI VASKÜLER TUTULUMUN GÜNCEL DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Behçet sendromunun özellikle vasküler tutulumu ile ilişkili tanı ve tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Ancak bu konuda yapılmış güncel bilgiyi yansıtan çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmadaki amaç, poliklinik takibine gelen vasküler tutulumlu hastaların demografik ve klinik özelliklerini değerlendirmektir.

**Metod:** Bir yıl süre içinde (1/11/2021-1/11/2022), İ.Ü.C- CTF, Behçet Araştırma ve Tedavi merkezine başvuran 1318 BS hastası arasından, vasküler tutulum olan 241'i (18,3%) (200 E/41 K) çalışmaya alındı.

**Bulgular:** Vasküler olay başlama yaşı ortalama  $32,5 \pm 10,1$  idi. Alt ekstremitte derin ven trombozu (AEDVT) (%66.8) ve yüzeysel tromboflebit (%25,7) en sık görülen tutulum tipleriydi ve erkek hastalarda daha sık izlendi. Dural sinüs trombozu (DST) ise kadınlarda daha sıkı. Medyan 13 [IQR: 7,5-18] yıl takip süresi içinde %42.3 hasta en az bir kez nüks etmişti. Nüks daha çok erkeklerde (%45.5 vs %26.8,  $p=0.028$ ) izlendi. Hastaların %49'u 2011-2022 yılları arasında, geri kalanı ise 2010 ve öncesinde tanı almıştı. AEDVT, 2010 ve öncesi grupta anlamlı olarak daha fazla iken, 2010 sonrası dönemde, pulmoner arter trombozu ve diğer arteriyel tutulumlar sık izlendi. Hem anti-koagülan kullanımı hem de biyolojik tedavi 2010 sonrası dönemde artmıştı. Ayrıca, 2010 sonrası dönemde öncesine göre daha fazla oranda hastanın ISG kriterlerini karşılamadığı görüldü (% 3.5 vs %30.5),  $p<0.001$ ).

**Sonuç:** ISG kriterlerini doldurmayan hastaların yüksek oranı ve dolduranlar ile benzer klinik özellikler göstermesi bize vasküler tutulumun deri-mukoza bulguları ile birlikteliğinin zayıf olduğunu söylemektedir. Son yıllarda radyolojik gelişme sonucu muhtemelen daha fazla arteriyel tromboz ve pulmoner arter dışı tutulumla tanı konduğu göze çarpmıştır. Erkek hastalarda vasküler tutulum daha ağır seyretmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, Behçet Sendromu, ISG, vasküler

## ABSTRACT

### CURRENT EVALUATION OF VASCULAR INVOLVEMENT IN BEHÇET SYNDROME

**Aim:** Recent years have witnessed significant advancements in the diagnosis and treatment of Behçet syndrome, particularly in the context of vascular involvement. This study aims to evaluate the demographic and clinical characteristics of patients with vascular involvement attending the outpatient clinic.

**Method:** Over a one-year period (1/11/2021-1/11/2022), out of 1318 Behçet's Syndrome (BS) patients who sought treatment at Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Behçet Research and Treatment Center, 241 (18.3%) with vascular involvement (200 F/41 M) were included in the study.

**Results:** The mean age at the onset of vascular events was  $32.5 \pm 10.1$  years. Lower extremity deep vein thrombosis (LEDVT) (66.8%) and superficial thrombophlebitis (25.7%) were the most common types of involvement, with a higher prevalence in male patients. Dural sinus thrombosis (DST) was more frequent in female patients. During a median follow-up period of 13 years, 42.3% of patients experienced at least one relapse. Relapses were more frequent in males (45.5% vs. 26.8%,  $p=0.028$ ). LEDVT was significantly more common in the group diagnosed in 2010 or earlier, whereas in the period after 2010, pulmonary artery thrombosis and other arterial involvements were more frequently observed.

**Conclusion:** The high proportion of patients who do not meet ISG criteria and their similar clinical characteristics to those who do meet the criteria suggests that the association of vascular involvement with skin-mucosa findings is weak. Recent radiological advancements have likely contributed to increased diagnoses of arterial thrombosis and extra-pulmonary arterial involvement. Vascular involvement exhibits a more severe course in male patients.

**Keywords:** Behçet's disease, Behçet Syndrome, ISG, vascular

# 1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

## 1.1. Behçet Sendromu

### 1.1.1. Genel Bilgiler

BS oral ve genital ülserler ve üveit ile karakterize tekrarlayan ataklar ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır [1]. Mukokutanöz ve göz tutulumunun yanısıra eklem, kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumu olabilmektedir. Dünya üzerinde en sık görüldüğü yer olan ülkemizde prevalansı 100.000'de 19 ile 421 arasında değişmektedir [2-6]. BS genellikle 2. ve 3. dekatta ortaya çıkmaktadır. Hastalığın görülme oranı erkek ve kadınlarda hemen hemen eşittir. Hastalık genç erkeklerde şiddetli seyretmektedir [7]. Hastalığın seyri alevlenme ve remisyonlarla seyrederken yıllar içinde hastalık aktivitesi azalır ve 20 yıllık süreçte %60 hastada tam remisyon gelişir [8].

### 1.1.2. Etyo-Patogenez

Behçet sendromu etyolojisi bilinmemektedir fakat genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkisi olabileceği öne sürülmektedir [7]. BS hem otoimmün hem de otoinflamatuvar özellikler barındırmaktadır. Hastalarda bazı Streptokok suşlarının ve Mikobakterium Tüberküloz'un ısı şok proteinlerine karşı T hücre cevabı ve endotel hücrelerine karşı otoantikorların gösterilmesi otoimmün olabileceğini savunurken akut ve tekrarlayan lezyonlarda ağırlıklı olarak nötrofilik bir inflamasyon görülmesi otoinflamatuvar hastalık olduğunu göstermektedir [1]. HLA-B51 geni ile ilişkili MHC sınıf I moleküllerini içeren T lenfosit aracılı immün disfonksiyon olmaktadır, HLA-B51 geni Behçet sendromu gelişmesi açısından güçlü risk faktörüdür [9]. Behçet hastalarında ısı şok proteinlerinin T hücre aktivasyonuna katkıda bulunduğu ve böylece hem doğal hem de kazanılmış immün sistemin etkilendiği ileri sürülmüştür [10, 11]. Çalışmalar BS de T helper 1 hücrelerinin hastalık mekanizmasında sorumlu olduğunu göstermiştir [12]. Hastaların gastrointestinal sisteminde, deride ve periferik vasküler yatakta fazlaca Th-1 hücrelerinin aktivasyonu ve inflamasyonu mevcuttur.

BS deki trombotik riskin altında yatan moleküler ve hücreler mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. Tipik komplike tromboemboliye uymayan damar duvarına sıkıca yapışık tıkaçıcı inflamatuvar trombüs formasyonu mevcuttur [13]. Güncel kanıtlar BS trombozunun

hiperkoagülabiliteden ziyade trombotik uyarıyla birlikte inflamasyonun tetiklenmesi ve endotel disfonksiyonuna neden olmasıyla oluştuğunu göstermektedir [14-16]. Vasküler BS hastalarında trombotik olmayan damar duvar alanları da dahil olmak üzere kontrol grubuna göre damar duvar kalınlığının arttığı gösterilmiştir [17, 18]. Bu bulgu hastalık patolojisinde endotel aktivasyonun birincil neden olduğunu düşündürmektedir. Çalışmalar VEGF ile endotel arasındaki ilişkinin vaskülitlerdeki rolünü araştırmıştır. Vasküler BS hastalarında VEGF ve sVEGF reseptör-1 (sVEGFR1) düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Bu da VEGF-sVEGFR1 oranı ile tromboz arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür [19]. BS trombozunda nötrofillerin de rolünün olduğu düşünülmektedir. Nötrofiller tarafından üretilen artan oksijen radikallerinin fibrinojenin yapısını değiştirdiği düşünülür ve plazmin tarafından lizise daha az duyarlı hale gelir [13, 20]. Ayrıca nötrofillerin rol oynadığı NETozis hücre dışı tuzak oluşumu da tromboz oluşumu ile ilişkilendirilmiştir, vasküler BS hastalarında aktif NETs düzeyleri inaktif veya sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur [21].

### **1.1.3. Klinik Bulgular**

#### **1.1.3.1. Mukokutanöz Tutulum**

Oral ülserasyonlar genellikle ilk ve aynı zamanda en sık semptomlardır. BS oral ülserleri rekürren aftöz stomatite oldukça benzemesine rağmen çok sayıda, daha ağrılı ve daha sık izlenmektedir. Lokal travma, belirli yiyecek türleri, menstrüasyon ve sigarayı bırakma tetikleyici faktörler olarak tanımlanır [22]. BS erken döneminde sık oral ülser atağı olan erkek hastalarda majör organ tutulumu için risk faktörü olduğu bulunmuştur [23].

Genital ülserler, genitoüriner sistemin herhangi bir bölümünü etkileyebilir ve hastaların yaklaşık üçte ikisinde yara izi bırakabilir, bu bulgu ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır [24]. Erkek hastalarda en sık skrotumda ve kadın hastalarda vulvada görülmektedir, iyileşmesi haftaları alabilir. Epididimit, seyrek görülür [25].

Bunların haricinde, BS'de papülo-püstüler lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar, akneiform döküntüler, psödofolikülit, ve eritema multiforme gibi farklı çeşitte cilt lezyonları görülebilmektedir.

Paterji reaksiyonu, travmaya sekonder non-spesifik gecikmiş hiperreaktivite cevabıdır. Genellikle önkola uygulanan, 20 gauge bir iğne ucunun intradermal enjeksiyonunu takiben 48-72 saat

içinde gelişen 2 mm veya daha büyük boyutta bir papül veya püstül formasyonu oluşması ile yorumlanır. Paterji pozitifliği Türkiye ve Japonya’da sık iken Batı Avrupa’da nadiren izlenmektedir [26]. Paterji pozitifliği BS için yüksek özgüllüğe sahip olmasına rağmen düşük duyarlılığa sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, yeni tanı alan hastalarda Paterji pozitifliğinin %20’lere kadar düştüğünü göstermektedir. Bunun sebebinin büyük olasılıkla refah düzeyi ile birlikte hijyen koşullarının düzelmesi olduğu düşünülmektedir.

### **1.1.3.2. Göz Tutulumu**

BS hastaların yaklaşık %70 kadarında ön üveit, posterior üveit, retinal vaskülit, sklerit, episklerit, retinal arter-ven trombozu ve optik nörit gibi farklı spektrumlarda göz tutulumu olabilmektedir [27]. Üveit genellikle iki taraflı, tekrarlayan, tutulum şeklindedir; anterior, posterior ve pan-üveit şeklinde görülebilmektedir. Sarkoidozdan farklı olarak granülomatöz olmaması ve alevlenmeler ve remisyonlar ile seyretmesi en karakteristik özelliğidir. BS’lu hastalarda üveit ve nörooftalmolojik bulgular (papillit, retrobulber optik nörit, üçüncü kraniyal sinir felci ve papilloödem), görmeyi en çok tehdit eden tutulumlardır [28]. 20 yıl öncesine göre erken tanı ve agresif tedavi sayesinde prognoz düzelmiştir; 5 yılda yaklaşık %10-20 görme kaybı geliştirmektedir [28].

### **1.1.3.3. Kas İskelet Sistemi Tutulumu**

Artrit veya artralji şeklinde olan eklem tutulumu, Behçet hastalarının yaklaşık %50’sinde görülmektedir [29]. Artrit genellikle aralıklı tekrarlayan, hasar bırakmayan, alt ekstremiteleri tutan monoartrit veya oligoartrit şeklindedir [30]. BS’da entezopati şeklinde tutulum da görülmektedir, artrit ve papülopüstüler lezyonlara eşlik ettiği gösterilmiştir [31]. Fibromiyalji ve yorgunluk, kas-iskelet sistemi tutulumu olanlarda olmayanlara göre belirgin fazla izlenmektedir [30].

### **1.1.3.4. Santral Sinir Sistemi Tutulumu**

Nöro-Behçet (NB) hastaların %10 unu etkileyen ciddi bir komplikasyondur ve tutulum bölgesine göre parankimal ve non-parankimal olmak üzere ikiye ayrılır [32]. En sık(%75) parankimal tutulum izlenmektedir ve mezonsefalon-diensefalon bileşkesi, pons, medulla oblongatada ve nadiren spinal kordda tutulum yapmaktadır. Hastalarda hemiparezi, dizartri, ataksi, kraniyal nöropati ve baş ağrısı gibi semptom ve bulgulara neden olur. Hastaların

yaklaşık %40'ında nöksler görülür ve kümülatif hasara neden olabilir. Mortalite %10 olarak bildirilmektedir ve hastaların yaklaşık %50 sinde 10 yıllık takip içinde orta ile şiddetli engellilik ve kognitif fonksiyonlarında bozulma görülmektedir [33]. Non-parankimal tutulumda dural sinüs trombozu ve daha az sıklıkla arteriyel oklüzyonlar ve anevrizmalar yer almaktadır [34]. Dural sinüs tromboz tutulumu daha az hasarla nispeten iyi bir prognoza sahiptir fakat nadiren ciddi sinüs tıkanıklığı olan hastalarda artan intrakraniyal basınç nedeniyle optik sinir hasarı yaparak körlüğe neden olabilmektedir [34]. Aseptik menenjit de nadir olmakla birlikte hastalarda görülebilmektedir.

#### **1.1.3.5. Gastrointestinal Tutulum**

Behçet sendromunda gastrointestinal tutulum Doğu Asya'da (%5-25) daha sık iken Orta-Doğu ve diğer batı ülkelerinde (%0-3) daha seyrek görülmektedir [35]. Ülserler tüm sindirim sisteminde olabilir. Ancak en tipik tutulum ileoçekal bölgede görülür, özofago-duodenal ve ince bağırsak tutulumu nispeten nadirdir [36]. Dışkı kalprotektin seviyeleri Crohn hastalığına benzer şekilde hastalık aktivitesi ile ilişkilidir [37]. Tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %20'sinde nöksler olabilmektedir [38]. Hastalar bağırsak perforasyonu, fistül veya yoğun kanama gibi hayati tehlike içeren komplikasyonlar nedeniyle risk altındadır [35].

#### **1.1.3.6. Vasküler Tutulum**

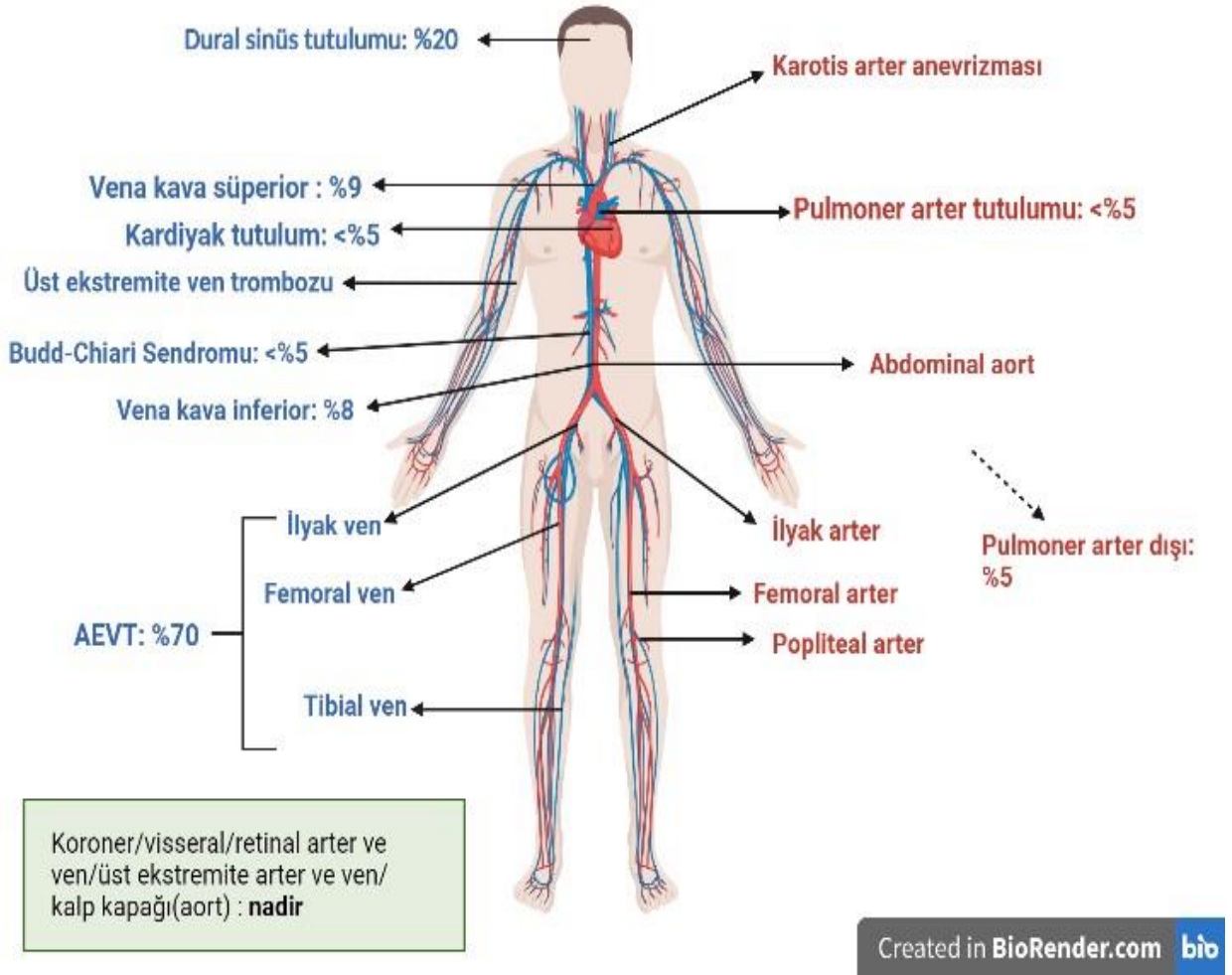
Behçet sendromu, her büyüklükteki arter ve venleri tuttuğu için değişken bir damar vaskülitisi olarak sınıflandırılır. BS 'de vasküler tutulum sıklığı literatürde %5-40 gibi değişen oranlarda görülmektedir ve erkeklerde daha sıktır [8, 39-42]. Hastaların yaklaşık %75 'i ilk vasküler olayını hastalık başlangıcından sonraki 5 yıl içinde yaşar. Hastaların %10'unda ISG kriterlerini karşılamadan önce vasküler tutulum gelişirken yaklaşık %20'sinde eş zamanlı olarak görülür [43]. Alt ekstremitelerde derin ven trombozu (AEDVT) ve dural sinüs trombozu (DST) hastalığın erken döneminde ortaya çıkar ve farklı bölgelerde vasküler tutulum için prediktif bir faktör olarak kabul edilir. Benzer şekilde pulmoner arter tutulumu (PAI), vena kava superior sendromu (VCSS) ve Budd-Chiari sendromu (BCS) hastalığın başlangıcından birkaç yıl sonra gelişir. Bununla birlikte, pulmoner dışı arter hastalığı daha geç yaşta ortaya çıkar [43]. Vasküler olayların kümülatif nöks oranı 2 yılda %23, 5 yılda %38 bulunmuştur [43]. Damar tutulumu sıklıkla ateş, konstitüsyonel semptomlar ve yüksek akut faz yanıtı ile ilişkilidir. Ciddi

morbidite ve artmış mortalite vardır [8]. Pulmoner arter anevrizması (PAA), Budd-Chiari sendromu ve vena kava trombozları mortalite artışı ile ilişkili olan başlıca tutulumlardır. Vasküler tutulum bölgelerinin bazılarının kümeler halinde birlikte ortaya çıkma eğiliminde olduğunu göstermiştir. PAI ile DST [43], inferior vena kava trombozu ile BCS [44], intrakardiyak tromboz ile PAI [45] arasında anlamlı korelasyonlar mevcuttur. AEDVT'nin ise sıklıkla bu hastalardaki tutulumdan önce mevcut olduğu bilinmelidir. Tablo-1 ve Şekil-1 vasküler tutulumun anatomik bölgelerini göstermektedir.



**Tablo 1. BS'de vasküler tutulum alanları**

<b>1. Alt ekstremitte ven trombozu</b>
a. Derin venler (vena kava inferior, ana ilyak ven, internal ilyak ven, eksternal ilyak ven, ana femoral ven, derin femoral ven, yüzeysel femoral ven, popliteal ven, krural ven)
b. Yüzeysel venler (vena saphena magna, vena saphena parva)
<b>2. İnfirior vena kava trombozu</b>
<b>3. Dural sinüs trombozu</b>
<b>4. Pulmoner arter tutulumu</b>
<b>5. İntrakardiyak trombüs</b>
<b>6. Süperior vena kava trombozu</b>
<b>7. Pulmoner arter dışı arter tutulumu</b>
a. Abdominal aorta anevrizması
b. Karotis arter anevrizması
c. Alt ekstremitte arter (ilyak, femoral, popliteal, ve krural arter anevrizması veya trombozu)
<b>8. Nadir arter ve ven tutulumları</b>
a. Üst ekstremitte
i. Brakiyal ven trombozu
ii. Radial arter anevrizma veya oklüzyonu
b. Visseral
i. Mesenterik, renal and splenik arter anevrizma veya trombozu
ii. İzole portal ven trombozu



**Şekil 1. BS' de vasküler tutulum alanları**

Alt ekstremite ven trombozu tüm vasküler olayların %70'ini oluşturarak BS'de en sık görülen vasküler tutulum türüdür [8, 40, 42, 43, 46]. Azalan sıklık sırasına göre etkilenen damarlar femoral, popliteal, safenöz (magna ve parva) ve krural damarlardır [47]. Yüzeysel tromboflebit, eritema nodosumu taklit edebilen kırmızı nodüler lezyonlar olarak kendini gösterir, mevcut olduğunda DVT'nin eşlik etme veya DVT nin gelişmesinin daha olası olduğu görülmüştür [48]. Akut AEDVT şişlik, ağrı ve kladikasyo ile kendini gösterir. Kronik AEDVT semptom ve belirtileri ise ağrı, ödem, kaşıntı, bacak kollarının dökülmesi, varis oluşumu, hiperpigmentasyon, sertlik ve ülser oluşumudur [47]. hastaların yaklaşık yarısında şiddetli post-trombotik sendrom (PTS) ve hastaların üçte birinde venöz kladikasyo görülür [47]. Prospektif bir çalışmada, AEVT'nin kümülatif nüks oranı ilk yılda yaklaşık %20 ve 2 yılda yaklaşık %40 olarak bulunmuştur [49].

Vena Kava Inferior (VKİ) trombozu majör vasküler tutulumlar içinde sırasıyla %8 görülmektedir [40, 43, 50, 51]. VKİ üç anatomik bölüme ayrılmıştır: infrahepatik, hepatik ve suprahepatik. Hepatik ve suprahepatik trombozları Budd-Chiari Sendromu(BCS)' na neden olur. İnfrahepatik kısım ise AEDVT' nin uzantısı olması nedeniyle en yaygın olanıdır. VKİ tutulumu olan hastalar akut başvuru sırasında bel veya karın ağrısı çekebilirler. BCS nadir görülen bir komplikasyondur ve vasküler tutulumu olan hastalarda <%5 sıklıkta görülür. BS'de BCS lu hastaların iki farklı klinik tabloya sahip olduğu görüldü [44] .Semptomatik prezentasyonu olan hastalarda tanı anında karın ağrısı, asit, karın duvarında kollateraller, skrotumda ödem veya alt ekstremitelerde mevcuttur. Hastalar hızlı progrese olur ve karaciğer yetmezliği belirtileri olan sarılık, ensefalopati, splenomegali, hipersplenizm ve özofagus varislerinden kanama görülebilir. Ölüm oranının teşhisten ortalama 10 ay sonra yüzde 60 olması bekleniyor ve ölüm nedenleri genellikle hepatik ensefalopati veya varislerden kanamadır. Asemptomatik prezentasyonu olan hastalarda asit veya diğer semptomlar olmadan BCS yavaşça gelişmektedir ve karaciğer yetmezliğini önleyen etkin kollaterallere sahiptir. %10'dan az beklenen mortalite mevcuttur.

Vena Kava Superior (VKS) trombozu majör vasküler tutulumlar içinde sırasıyla %9 görülmektedir [40, 43, 50, 51]. Hastalar dispne ile başvurur ve yüz, boyun ve üst ekstremitelerde şişlik meydana gelir. VCS trombozu genellikle selim seyirlidir ve nüks nadir görülmektedir, nadiren hemoptizi, plevral efüzyon, şilotoraks ile komplike olabilir [43, 52]. Bu hastalarda obstrüktif uyku apne sendromu riskinde artış saptanmıştır ve bunda üst hava yollarında bulunan venöz kollaterallerin dıştan basısı etkili olduğu düşünülmektedir [53].

Dural sinüs trombozu (DST) nörolojik tutulumu olan BS hastalarının %20 sinde görülmektedir. Bu tür hastalarda intrakraniyal hipertansiyon ile ilişkili baş ağrısı, papilödem ve nörolojik muayenede altıncı sinir felci görülmektedir, bazı hastalarda nöro-sensoryal işitme kaybı meydana gelebilir [54]. Tekrarlayan seyir oldukça nadirdir ancak görme keskinliği veya alanı bozulabilir ve optik atrofi gelişebilir [55, 56].

BS pulmoner arter tutulum prevalansı %5'ten az izlenmektedir; pulmoner arter anevrizması (PAA), pulmoner arter trombozu (PAT) veya ikisi birlikte şeklinde klinik tutulumları bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık üçte birinde izole PAT izlenmektedir, geri kalanında izole PAA ve birliktelik izlenmektedir [45, 57, 58]. Bunların dışında nodül, konsolidasyon ve

kavitasyon gibi pulmoner parankimal lezyonlar da görülebilmektedir. [45]. Hemoptizi en sık görülen ve genellikle ilk semptomdur; PAA'lı hastaların %90'ında bulunmaktadır, izole PAT'lı hastalarda ise daha az rastlanır(%50) [59]. Diğer sık görülen semptomlar nefes darlığı, öksürük ve göğüs ağrısıdır. PAA ve PAT'ın her ikisi de bilateral tutulum yapar ve çoğunlukla alt lobların dallarını etkiler [45]. Nüks oranı %20 civarında bulunmuştur [45]. Sık kontrollere ve agresif tıbbi tedaviye rağmen ölüm oranı 7 yılda yaklaşık %25 tir [60]. Yapılan bir çalışmada remisyondan sonraki takipte bronşiyal arter kollaterallerinden kaynaklı hemoptizi olabildiği ortaya konmuştur [61].

BS'de kardiyak tutulum nadirdir ve prevalans %5 in altındadır [62]. İntrakardiyak tromboz, perikardit, miyokardit, endokardit, endomiyokardiyal fibroz, koroner arterit ve sinüs valsalva anevrizmaları görülebilir [62-68]. İntrakardiyak tromboz, kardiyak tutulumun en yaygın şeklidir [63]. İnflamatuar organize trombus çoğunlukla kalbin sağ tarafında bulunur, bunun nedeni vena kava uzantısı olmasıdır [60]. BS koroner arter tutulumu yaparak genellikle anevrizmaya neden olur ve tutulumla kardiyak iskemi eşlik edebilir [62, 64, 65]. Tipik olarak hastalar gençtir ve lezyonlar proksimaldedir.

Periferik arter tutulumu hastalığın başlangıcından ortalama 5-10 yıl sonra gelişen geç bir olaydır [43] ve sıklığı %5'ten azdır. Trombotik oklüzyonlardan ziyade daha sık anevrizmalarla gitmektedir [69, 70]. Yaygın olarak etkilenen arter bölgeleri infrarenal abdominal aorta, iliak, femoral, popliteal ve karotid arterlerdir [60, 71]. Nabız kaybı, kladikasyon, ekstremitte ülseri, hemipleji, mezenterik arter trombozu nedeniyle bağırsak infarktüsü gibi tablolar görülmektedir [60, 71]. Periferik arter anevrizmaları ağrılı, hiperemik, pulsatil kitleler şeklinde kendini gösterir ve erken teşhis sağlar [60]. Abdominal aort anevrizmaları sırt veya yan ağrısı, karın rahatsızlığı, kabızlık gibi nonspesifik semptomları nedeniyle sıklıkla daha geç tanı konur [69]. Periferik arter tutulumunda nüks oranı %20 civarındadır [60].

#### **1.1.4. Tanı**

Behçet sendromu'nun tanısını koyduracak spesifik bir laboratuvar testi, görüntüleme veya histolojik özellikleri bulunmamaktadır. Tanı, Paterji testi ve klinik bulguların kombinasyonu ile konur. Özgül olmayan bir uyarana abartılı ve gecikmiş inflamatuvar yanıt olarak

açıklanabilecek Paterji testi Behçet için son derece yüksek özgüllüğe ancak düşük duyarlılığa sahiptir. Özellikle son yıllarda duyarlılığının %20'lere düştüğü bildirilmektedir.

Günümüzde iki tanı kriteri yaygın olarak kullanılmaktadır:

1. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG): 1990 yılında yayınlanmıştır (Tablo-2) [72]

Tanı koymak için oral aft sine qua non şartı taşımaktadır. Ek olarak; genital ülser, deri lezyonları (papülopüstüler lezyon ya da eritema nodozum gibi), göz tutulumu ve paterji testi pozitifliğinden herhangi ikisi olduğunda kriterler tanımlanmaktadır.

2. Uluslararası kriterler (ICBD): 2014 yılında yayınlanmıştır (Tablo 3) [73].

ISG kriterlerinden farklı olarak oral aft, genital ülser, deri ve göz tutulumuna, nörolojik ve vasküler tutulum eklenmiştir. Paterji testi mecburi tutulmamıştır. Bu kriterlere göre Behçet sendromu tanısı için toplamda 4 puan yeterli olmaktadır.

Aynı hasta seti üzerinden yapılan validasyon çalışmalarında ISG kriterlerinin %85 (83-87) duyarlılığa, %96 (94-97) özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. ICBD kriterleri için ise duyarlılık daha yüksek [%95 (93-96)], özgüllük ise daha düşük [%91 (88-93)] bulunmuştur .

Bazı hastalarda kriterleri karşılaması için semptomların bir araya gelmesi yıllar sürebilmektedir. Ayrıca, kriterlerin bilimsel çalışma yaparken hasta seçiminde ve tanımında yararlı olduğu unutulmamalıdır. Bazı hastalarda deri-mukoza bulguları olmadan göz, MSS, veya damar gibi ana organ tutulumları olduğunda, tıpkı bizim merkezimizde olduğu gibi deneyimli merkezlerdeki klinisyen kararına göre hastalara tanı konup, tedavi başlanabilmektedir.

**Tablo 2. Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Sınıflama Kriterleri**

Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Sınıflama Kriterleri	
Kriter	Tanım
Tekrarlayan oral ülserler (mutlak kriter)	Yılda üç veya daha sık minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserler
Tekrarlayan genital ülserler	Doktor veya hasta tarafından gözlenmiş aftöz ülser veya skar
Göz bulguları	Oftalmolog tarafından gözlenmiş ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya vitreal hücreler
Cilt lezyonları	Hekim veya hasta tarafından gözlenmiş eritema nodozum veya adölesan çağda olmayan ve kortikosteroid kullanmayan kişilerde psödofolikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya akneiform lezyonlar
Paterji testi pozitifliği	Hekim tarafından 24-48 saat sonra değerlendirilmiş
Tanı için mutlak kriter ile birlikte diğer kriterlerin en az ikisi birlikte olmalıdır.	

**Tablo 3. Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri (ICBD)**

Belirti/bulgu	Puan
Genital aft	2
Oküler lezyonlar (ön üveit, arka üveit veya retinal vaskülit)	2
Oral aft	2
Cilt lezyonları (psödofolikülit veya eritema nodozum)	1
Vasküler lezyonlar (yüzeysel flebit, derin ven trombozu, büyük ven trombozu, arteriyel tromboz veya anevrizma)	1
Nörolojik belirtiler	1
Paterji*	1

\*Paterji testi yapılması şart değildir, yapılır ve pozitif bulunursa 1 puan alır.

### 1.1.5. Tedavi

BS hastalık aktivitesi dalgalı bir paterne sahiptir ve hastalar zamanla daha hafif semptomlara sahip olup iyileşebilirler [8]. Hastalığın bu doğal akışı tedavide önemli rol oynar. Bu yüzden hastalığın prezentasyonu ve tanıdan sonraki ilk 5 yıl içerisinde agresif tedavi verilirken, zamanla hafifleyen bir tedavi yaklaşımı uygulanır; ancak, organ tutulumuna, hastanın yaş ve cinsiyetine, ülkelerin planlanan ilaca sahip olup olmamasına, hekimlerin deneyimine ve hastaların tercihinine göre tedavi şekilleri değişebilmektedir [74]. Behçet sendromunda tedavi amacı inflamatuvar alevlenmeleri baskılayarak nüksleri önlemek ve organ fonksiyonları korumaktır.

Major organ tutulumu olmadan aktif mukokutanöz lezyonları veya artriti olan hastalarda kolşisin genellikle ilk basamak tedavi olarak tercih edilmektedir [75]. Azatiyoprin, talidomid, IFNa ve etanersept gibi klinik çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış immünoşüpresif ve biyolojik ajanlar kullanılabilir [76]. Klinik çalışmalarda apremilastın (fosfodiesteraz 4 inhibitörü) oral ülserlerin sayısını ve ağrı şiddetini önemli ölçüde azalttığı ve hastaların %50'sinden fazlasında 12 haftada oral ülserlerde tam remisyona sağladığı gösterilmiştir [77].

Vasküler tutulumda yaşamı tehdit eden durumlar; pulmoner arter tutulumu, BCS ve periferik arter anevrizmaları/oklüzyonları , siklofosfamid ve glukokortikoid dahil olmak üzere agresif tıbbi tedavi ile yönetilir. Diğer venöz tutulumlarda genellikle azatiyoprin ile birlikte kısa süreli glukokortikoid veya interferon alfa verilebilir [49]. Agresif tedavi protokolü, üç kere 1 g metilprednizolon pulse verilir ve ardından prednizolon 1 mg/kg/gün başlanır; Prednizolon azaltılarak ve mümkünse 6 ayda kesilir [60]. İntravenöz 1 g siklofosfamid 6 veya 12 ay boyunca aylık olarak verilir; remisyona girerse tedavi sonrası 2.5 mg/kg/gün azatiyoprine geçilir. Dirençli olgularda anti-TNF ajanlar kullanılabilir [78-80]. Antikoagülanların kullanımı konusunda fikir birliği yoktur, çünkü retrospektif veriler tek başına antikoagülasyonun nüksleri önlemede etkisiz olduğunu göstermiştir [40, 51, 81]. Bu yüzden venöz trombozların tedavisinde tek başına antikoagülasyon tercih edilmez , immünoşüpresif ajanlar kullanılması önerilir [52]. Venöz tromboz cerrahisi birçok komplikasyona yol açar; bu nedenle önerilmez [52]. Pulmoner arter tutulumunda medikal tedaviye dirençli olgularda endovasküler

embolizasyon yararlı olabilir. Bu yöntem rüptüre veya dev anevrizmalarda başarısız olur ve çeşitli komplikasyonlara neden olabilir [45]. İmmünsüpresif tedavi başlamadan yapılan cerrahiler başarısız olmaktadır. Seçici vakalarda dev anevrizmaların yönetiminde lobektomiler bir alternatif olabilir [45]. Periferik arter anevrizmaları cerrahi olarak düzeltilmelidir [69, 70]. İnfrarenal aort anevrizmaları için tercih edilen cerrahi girişim aorto-iliak bypass'tır. Ekstremitelerde anevrizmalarında sentetik greft yerleştirilmesi kullanılmaktadır. Paterjiye benzer şekilde bypassların anastomoz alanlarından nüksler siktir. Bazı hastalarda tamamen tromboze veya kalsifiye anevrizmalar bulunmaktadır, cerrahi müdahaleye gerek kalmadan izlenir [60].



## 2. AMAÇ

Son yıllarda hijyen ve çevre koşullarının düzelmesi ile BS'nin şiddetinin azaldığı öngörülmektedir. Bununla birlikte teknolojik çağın ilerlemesiyle bilgiye erken ulaşabilme ve görüntüleme imkanlarının artmasıyla, hastalara daha kolay ve erken tanı koymakta ve daha etkin şekilde tedavi uygulanmaktadır. Bazı hastalarda deri-mukoza bulguları olmadan göz, MSS veya damar gibi ana organ tutulumları olduğunda, tıpkı merkezimizde olduğu gibi, klinisyen kararına göre hastalara tanı konup tedavi başlanabilmektedir. Diğer yandan 2019'da ortaya çıkan Covid-19 pandemisi sırasında ve sonrasında, hastaların tıbbi kuruluşlara yaptıkları ziyaretlerde seçici davrandıklarını, sadece çok önemli olduğunu düşündükleri durumlarda hastanelere başvurduklarını fark ettik [82]. Pandemi sonrası dönemde, kontrollerin atlanması, ilaçların kesilmesi veya doz azaltımı yapılması sonucu olarak belki de pandeminin bizzat kendisi nedeniyle artmış hastalık aktivitesi ile sıkça karşılaşır olmaya başladık [83].

Vasküler tutulumu olan hastaların subgruplarını inceleyen çalışmalara baktığımızda verilerin çeşitli yıllar içerisinde izlenen retrospektif ve kümülatif kohortlardan geldiğini ve çoğunun eski bir tarihte yapıldığını görmekteyiz [40, 43, 48, 84, 85]. Güncel bir dönemin verilerini yansıtan çalışmalar kısıtlıdır.

Bizim bu çalışmadaki esas amacımız, son bir yıl içerisinde İ.Ü.C., CTF Behçet Hastalığı Tanı ve Tedavi Merkezi'nde ardışık olarak görülen vasküler tutulumu olan BS hastalarını, demografik ve klinik yönden değerlendirmektir. Bunu yaparken özellikle a) Kadın ile erkek, b) ISG dolduranlar ile doldurmayanlar ve c) 2010 öncesi ile sonrası tanı alma yönünden farklılara ayrıca baktık. Vasküler tutulumun prevalansını ve relapsını hesapladık, ayrıca vasküler alt tipleri inceledik.

### 3. MATERYAL VE METOT

Bir Kasım 2021-1 Kasım 2022 tarihleri arasında İ.Ü.C- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'ne veya infüzyon ünitesine başvuran Behçet hastaları arasından, yeni gelişmiş ya da önceden olduğu bilinen vasküler tutulumu olanlar çalışmaya alındı.

Bu hastaların çoğu aktif tedavi alan hastalar olduğundan mükerrer poliklinik girişleri mevcuttu. Hastaların klinik kayıtları geriye dönük olarak romatoloji poliklinik dosyaları üzerinden incelendi.

Hastalara 1. ve 2. derece aile üyelerinde BS hikayesi olup olmadığı soruldu.

ISG ve ICBD tanı kriterlerine uyum değerlendirildi.

Dosya açıldığında yapılan paterji testi sonucu; pozitifse şiddeti, başlangıç veya takip süresince geliştirdikleri vasküler ve vasküler dışı tutulumları organ tutulumları, vasküler tutulumun varsa nüksü ve şimdiye kadar yapılan tüm görüntülemeler kaydedildi. Yine dosya verilerinden, şimdiye kadar aldıkları tedavi ve yapılan cerrahi girişimler kaydedildi.

Vasküler nüks aynı yerde veya venöz veya arteriyel başka bir anatomik yerde tutulum olarak tanımlandı.

Hasta alımı 1 Kasım 2022'de sonlandırıldı. Takipte sağkalım değerlendirmek amacıyla Temmuz 2023 itibariyle Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden sorgulanarak hastaların hayatta kalıp kalmadıkları öğrenildi.

## **İstatistiksel Değerlendirme**

Deskriptif istatistik uygulandı. Kategorik değerler arasındaki fark ki kare veya Fischer exact testi ile değerlendirildi. Devamlılık gösteren değerler ise Student- t testi veya ANOVA ile analiz edildi. Nüks,ile ilişkili klinik ve tedavi parametreleri önce tek değişkenli daha sonra çok değişkenli logistik regresyonla analiz edildi; odds ratio ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

İlk vasküler olayın olduğu yer ve nüksler ile birlikte tüm vasküler olaylar bağıntı varlığını ortaya çıkarmak için faktör analizi ile değerlendirildi. Faktör analizi, aynı yapı içerisindeki değişkenler arasında az sayıda ve tanımlanabilir nitelikte anlamlı değişkenler elde etmeye yönelik bir istatistik yöntemidir. Bu sayede, değişken sayısı azaltılmış ve daha az sayıda faktör elde edilmiş olur ve analiz basitleşerek yorumlanması kolay hale gelir [86].

Faktör analizi öncesinde, faktör elde etmek için datanın yeterli olup olmadığı Kaiser-Meyer-Olkin örneklem uygunluk ölçüsü ve Bartlett küresellik testleri ile değerlendirildi. Demografik ve klinik değişkenler analize yerleştirildi ve maksimum varyans rotasyon (varimax) uygulandı. Yamaç grafiği ile faktör sayısı belirlendi. Eigenvalue 1 olarak kabul edildi. Faktörlerin ayıklanması için eşik değer 0.300 olarak belirlendi.

Relasp sıklığı için Kaplan-Meier eğrileri çizildi. Gruplar arası karşılaştırmada log Rank kullanıldı. Kaplan-Meier eğrileri ile kadın/erkek, ISG doldurma/doldurmama ve 2010 öncesi/sonrası farkları değerlendirildi.

$P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel hesaplar Statistical Package for Social Science (SPSS 17; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

## **Etik Kurul Onayı**

Çalışmamıza Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 13.09.2022-474829 sayılı yazı ile etik kurul başvurumuza onay verilmiştir. Her hastadan çalışma için sözlü onay alınmıştır. Çalışmamız Helsinki İnsan Hakları Bildirgesine uygun olarak yapılmıştır.

## 4. SONUÇLAR

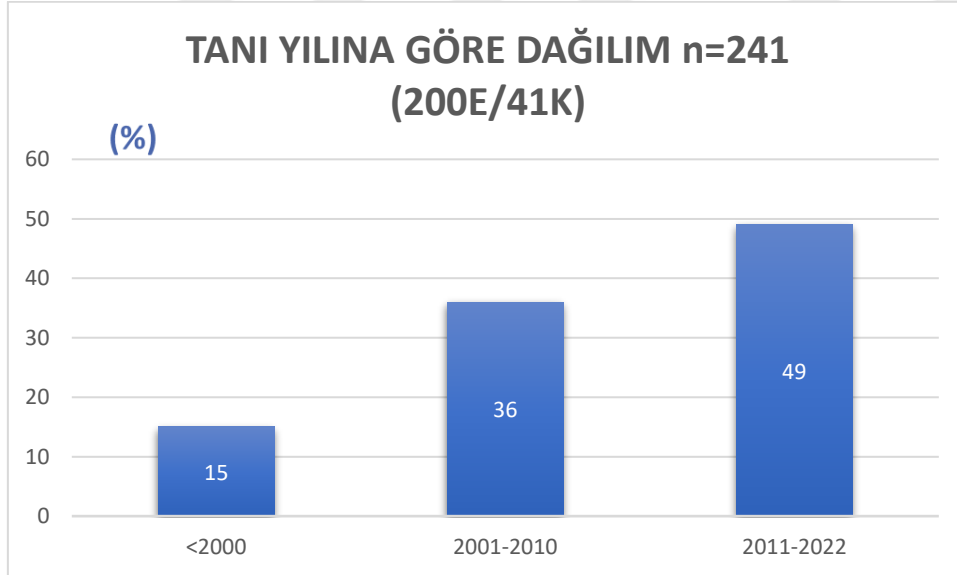
### 4.1. Demografik Veriler ve Klinik Özellikler (Şekil 2)

Bir yıl süre içinde başvuran yaklaşık 1318 Behçet hastası arasından, vasküler tutulum olan 241 (18,3%) (200 E/41 K) hasta çalışmaya alındı.

Tanı yılına göre dağılıma bakıldığında, tüm kohortun %49'unun (n=118, 97 E, 21 K) 2011-2022 yılları arasında, %36'sının 2001-2010 arasında ve sadece %15'inin 2000 öncesi dönemde tanı almış olduğu gözlemlendi (Şekil 2).

Hastaların ziyaret aralığı medyan 3 ay [IQR: 1,5-4] olarak hesaplandı. Hastaneye geliş nedenleri değerlendirildiğinde, 145 (%60) (122E/23K) hastanın rutin takip, 52 (%22) (42E/10K) hastanın infüzyon tedavisi almak veya ilaçlarını yazdırmak, 44 (%18) (36E/8K) hastanın ise hastalığıyla bağlantılı bir şikâyet nedeniyle geldiği öğrenilmiştir.

#### Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen hastalarda tanı yılına göre dağılımı



**Tablo 4. Demografik özellikler (tanı yaşları ve hastalık süresi)**

	Toplam n=241	Erkek n=200	Kadın n=41	p
Güncel yaş ort ± SD, yıl	44,2±10,7	43,8 ± 10,6	46 ± 11,3	0.245
ISG* doldurma yaşı ort ± SD, yıl	28 ± 8,6	27,9 ± 8,5	29 ± 9,1	0.505
BS tanı yaşı ort ± SD, yıl	30,4 ± 9,3	30,1 ± 9,1	31,6 ±10,1	0.347
İlk vasküler olay geçirme yaşı, ort ± SD, yıl	32,5 ± 10,1	32 ± 9,9	35,1 ± 10,6	0.072
BS için izlem süresi ort ±SD, yıl	13,8 ± 8,8	13,7 ± 8,5	14,3 ± 10,6	0.673
Vasküler tutulum izlem süresi ort ±SD, yıl	11,7 ± 7,5	11,8 ± 7,4	10,9 ± 8,5	0.461

\*ISG dolduran 197 (165E/32K) hasta üzerinden hesaplama yapılmıştır. Ort: ortalama, SD: standart deviasyon

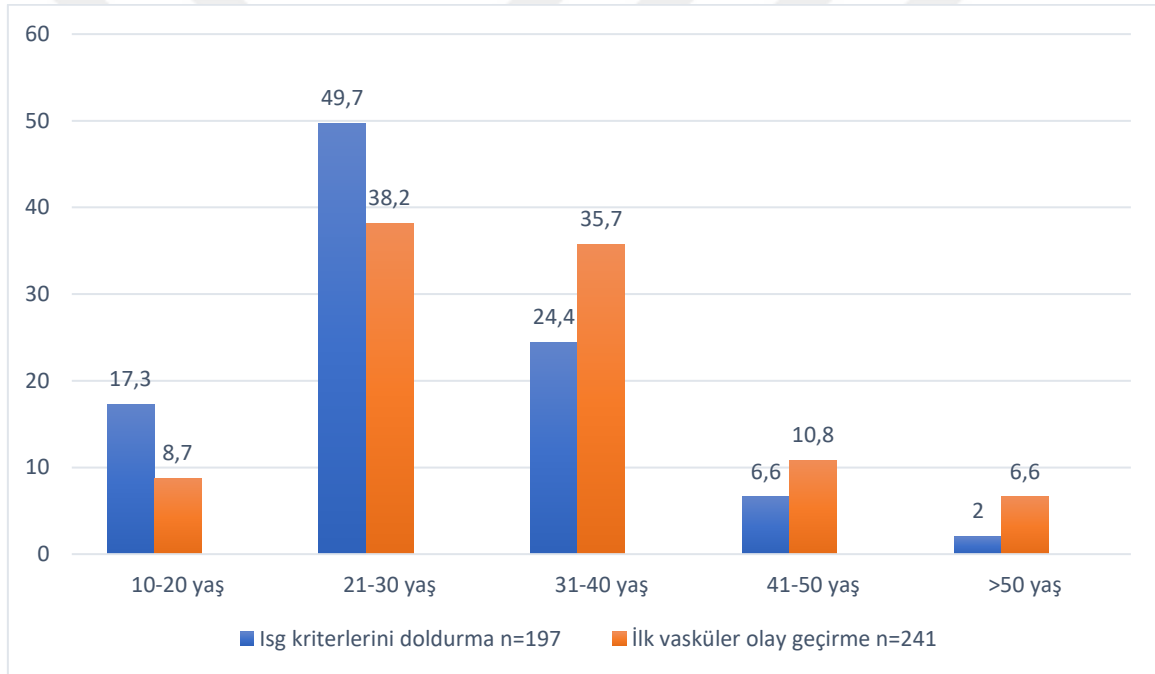
#### 4.1.1. Tanı ve hastalık başlama yaşı (Tablo 4)

Çalışmaya alındığında tüm hastaların yaş ortalaması 44,2 ± 10,7 yıl idi. Behçet hastalığı tanı yaşı ortalama 30,4 ± 9,3 yıl (min 11, max 67) iken, ilk vasküler olay geçirme ortalama yaşları ise 32,5 ± 10,1 yıl olarak bulundu. Hastalık süresi ortalama 13,8 ± 8,8 yıl, vasküler hastalık süresi ise 11,7 ± 7,5 yıl olarak saptandı.

Hastaların çalışmaya alındığındaki güncel (E: 43,8 ±10,6 vs K: 46 ± 11,3 yıl) ve BS tanı sırasındaki yaşları (E: 30,1 ± 9,1 vs K: 31,6 ± 10,1 yıl) cinsiyetler arasında farklı değildi. Benzer şekilde hem BS (E: 13,7 ± 8,5 vs K: 14,3 ± 10,6 yıl) hem de vasküler tutulum izlem süreleri (E: 11,8 ± 7,4 vs K: 10,9 ± 8,5 yıl) de farklı değildi. Ancak, vasküler tutulumun (E: 32 ± 9,9 vs K: 35,1 ± 10,6 yıl) erkeklerde kadınlara kıyasla daha genç yaşta ortaya çıktığı gözlemlendi (p=0.072).

#### 4.1.2. Kriter doldurma ve ilk vasküler olay geçirme yaşı (Tablo 4, Şekil 3 ve 4)

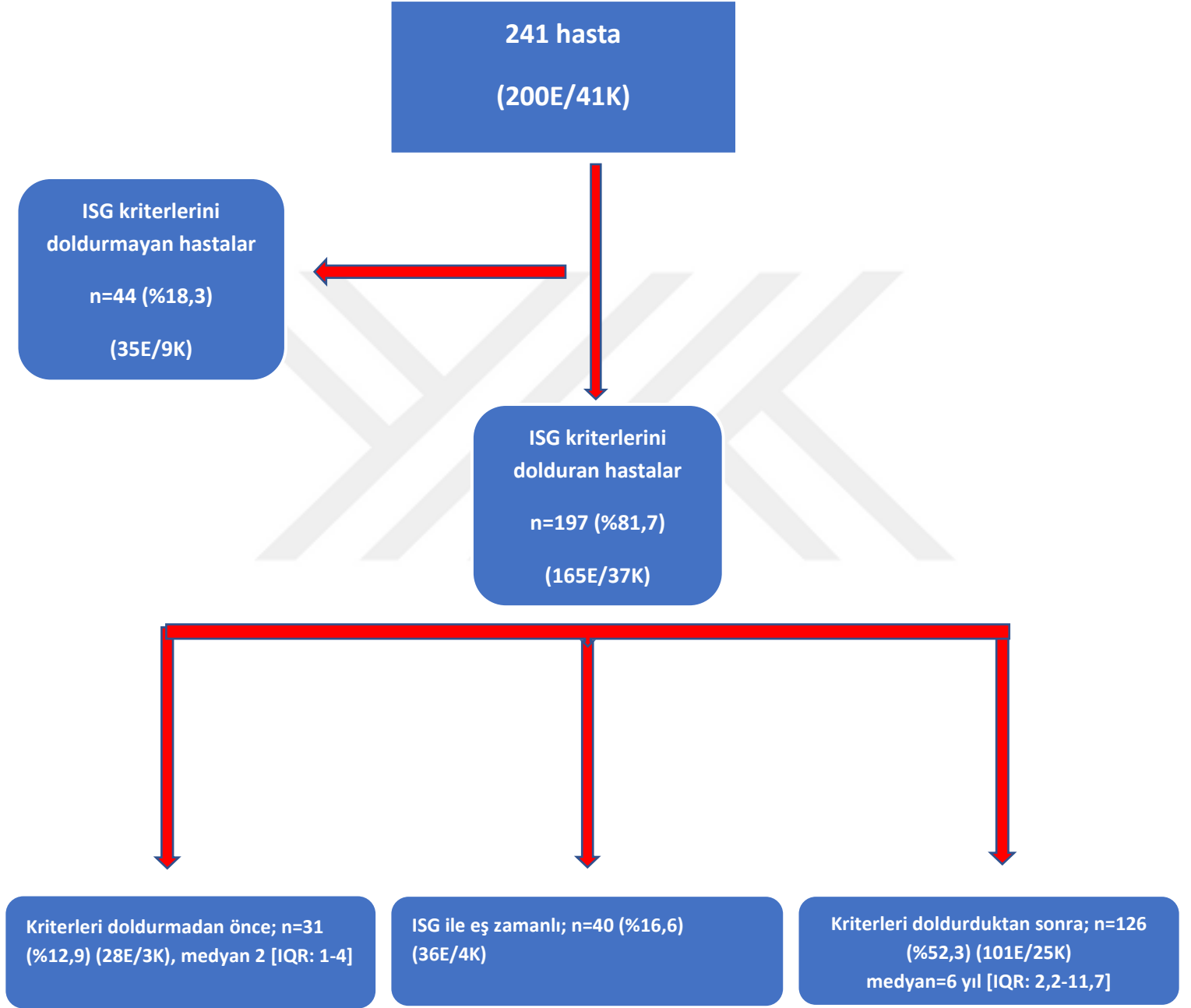
ISG kriterlerini karşılayan totalde 197 (165E/32K) (%81,7) hasta vardı ve kriter doldurma yaşları ortalama  $28 \pm 8,6$  yıldır (E:  $27,9 \pm 8,5$  vs K:  $29 \pm 9,1$  yıl). Onar yıllık dilim-yüzde grafiğinin çan eğrisi özelliği gösterdiği, kriter doldurmanın 21-30 yaş aralığında zirve yaptığı (%50) izlendi. İlk vasküler olay, hastaların %74'ünde 21-40 yaş arasında ortaya çıkmıştı. Şekil 3'te çalışmaya alınan hastaların kriter karşıladıkları yaş ile ilk vasküler olay geçirme yaşlarının dağılım grafikleri beraber verilmiştir. ISG'e (n=44, 35E/9K, %18,3) göre, ICBD temel alındığında (n=11, 8E/3K, %4,6), daha az oranda hastanın kriter karşılamadığı görüldü ( $p < 0.001$ ). ISG kriterlerini dolduran hastaların tümü ICBD kriterlerini de karşılıyordu.



Şekil.3 ISG kriterlerini doldurma ve ilk vasküler olay geçirme yaş dağılımı

#### 4.1.3. Kriter doldurma ile vasküler tutulumun başlaması arasında geçen süre:

Vasküler tutulum 75 (%31,1) (63E/12K) hastada kriterleri doldurmadan önce, 40 (%16,6) (36E/4K) hastada kriterler ile eş zamanda, 126 (%52,3) (101E/25K) hastada ise kriterleri doldurduktan medyan 6 [IQR: 2,2-11,7] yıl sonra ortaya çıkmıştı (Şekil 4). Kriterleri doldurmayan 75 hastanın 31'inin medyan 2 [IQR: 1-4] yıl sonra kriter doldurduğunu gördük. Toplam 44(35E/9K) (%18) hasta ise ne vasküler tutulum başladığında ne de medyan 6,5 [IQR: 3-12] yıllık takipte kriterleri karşılamıştı.



Şekil.4 Vasküler tutulum zamanı ile ISG kriterlerini karşılama ilişkisi

#### 4.2. Vasküler Dışı Klinik Özellikler (Tablo 5)

Tablo 5'te izlendiği gibi, hastalarda vasküler tutulumun yanı sıra, oral aft (%97,1), genital ülser (%71,8), eritema nodozum (%48,1), papülopüstüler lezyon (%64,3), üveit (%47,7), artrit (%27), gastrointestinal sistem tutulumu (%2), parankimal santral sinir sistem tutulumu (%4,6) ve epididimit (%7,5) öyküsü vardı.

HLA-B51 taşıyıcılığı bilgisi 76 hastada mevcuttu ve bunların 45'de (%59,2) pozitif bulundu. Ailesinde BS olan 32 hasta (%13,3) mevcuttu; bunların 10'u 1. dereceden, 25'i ise 2. dereceden yakınlığa sahipti. Toplam 205 hastaya paterji testi yapılmıştı, 80'inde (%39) pozitif bulunmuştu. Bunların 39 (%48,8) 'unda paterji şiddetli pozitif (3/6 ve üstü).

Erkek hastalarda göz tutulumu (%51 vs %31,7) anlamlı olarak fazlaydı, bunun haricinde her iki cins arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi. Bununla beraber, ailede BS öyküsü (%14,5 vs %7,3) ile şiddetli paterji pozitifliği (%58,3 vs 30,8) daha çok erkeklerde, artrit ise kadınlarda (%24,5 vs %39) daha fazla oranda görüldü. Ayrıca, GiS tutulumu olan 5 hastanın tümü erkekti.

**Tablo 5. Behçet sendromu ile ilişkili klinik bulgular**

<b>Klinik özellikler</b>	<b>Toplam n=241</b>	<b>Erkek n=200</b>	<b>Kadın n=41</b>	<b>P</b>
ISG karşılama, n (%)	197 (81,7)	165 (82,5)	32 (78)	0.509
ICBD karşılama, n (%)	230 (95,4)	192 (96)	38 (92,7)	0.405
Oral aft n (%)	234 (97,1)	196 (98)	38 (92,7)	0.098
Genital ülser n (%)	173 (71,8)	145 (72,5)	28 (68,3)	0.573
Eritema nodozum n (%)	116 (48,1)	95 (47,5)	21 (51,2)	0.733
Papülopüstüler lezyon n (%)	155 (64,3)	133 (66,5)	22 (53,7)	0.152
Paterji pozitifliği n (%)*	80 (33,2)	64 (32)	16 (39)	0.293
Şiddetli paterji pozitifliği n (%)	39 (53,4)	35 (58,3)	4 (30,8)	0.123
Artrit n (%)	65 (27)	49 (24,5)	16 (39)	0.081
Göz tutulumu n (%)	115 (47,7)	102 (51)	13 (31,7)	0.026
Epididimit, n (%)	18 (7,5)	18 (9)	0 (0)	0.049
GİS n (%)	5 (2)	5 (2,5)	0 (0)	0.592
Parankimal nörolojik tutulum, n (%)	11 (4,6)	10 (5)	1 (2,4)	0.696
HLA-B51 pozitifliği n (%) n=76	45 (59,2)	38 (58,5)	7 (63,6)	1.000
1° ve 2° ailede BS öyküsü, n (%)	32 (13,3)	29 (14,5)	3 (7,3)	0.313

### 4.3. Vasküler Tutulum

#### 4.3.1. Vasküler Tutulum Alanlarının Anatomik Dağılımı (Tablo 6)

Tablo 6'da izlendiği gibi, 161 (%66,8) hastada AEDVT, 62 (%25,7)'sinde STM, 9 (%3,7)'unda ÜEVT, 14 (%5,8) 'ünde VKS, 19 (%7,9)'unda VKİ, 43 (%17,8)'ünde DST, 51 (%21,2)'inde pulmoner arter tutulumu, 19 (%7,9)'unda aort ve periferik arter, 10 (%4,1)'unda kardiyak trombüs, 8 (%3,3)'inde BCS ve 4 (%1,7)'ünde koroner arter görüldü.

AEDVT ve STM; erkeklerde daha fazla oranda ( $p < 0.001$  ve  $p = 0.080$ ), DST ise kadınlarda daha fazla oranda görülmekteydi ( $p = 0.023$ ). Diğer tutulum alanlarında ise cinsiyetler arası anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca koroner arter tutulumu olan 4 hasta ile periferik arter tutulumu olan 11 hastanın tümü erkekti.

**Tablo 6. Damar tutulum alanına göre vasküler tutulum tipleri**

	<b>Total n=241</b>	<b>Medyan izlem süresi</b>	<b>Erkek n=200</b>	<b>Kadın n=41</b>	<b>P</b>
<b>AEDVT, n (%)</b>	161 (66,8)	13 [IQR: 7-18]	144 (72)	17 (41,5)	<0.001
<b>STM, n (%)</b>	62 (25,7)	15,5 [IQR: 8-19,7]	56 (28)	6 (14,6)	0.080
<b>ÜEVT, n (%)</b>	9 (3,7)	8 [IQR: 4-13]	6 (3)	3 (7,3)	0.183
<b>VKS, n (%)</b>	14 (5,8)	13 [IQR: 4,2-28,7]	11 (5,5)	3 (7,3)	0.712
<b>VKİ, n (%)</b>	19 (7,9)	15 [IQR: 10-18,5]	17 (8,5)	2 (4,9)	0.749
<b>DST, n (%)</b>	43 (17,8)	8 [IQR: 3-14]	30 (15)	13 (31,7)	0.023
<b>AORTA VE PERİFERİK ARTER, n (%)</b>	19 (7,9)	11,5 [IQR: 8,5- 12,2] 11 [IQR: 4,5-13,5]	6+11= 17 (8,5)	2+0= 2 (4,8)	0.627 0.219
<b>PULMONER ARTER TUTULUMU, n (%)</b>	51 (21,2)	9 [IQR: 6-15]	40 (20)	11 (26,8)	0.400
<b>KARDİYAK TROMBÜS, n (%)</b>	10 (4,1)	7 [IQR: 4,5-9,5]	6 (3)	4 (9,8)	0.070
<b>KORONER, n (%)</b>	4 (1,7)	4,5 [IQR: 4,2-14,2]	4 (2)	0 (0)	1.000
<b>BUDD-CHİARİ, n (%)</b>	8 (3,3)	11 [IQR: 8,7-15]	6 (3)	2 (4,9)	0.627

### 4.3.2. Faktör Analizi

Faktör analizi ile vasküler tutulum tiplerinin nasıl birliktelik sağladığına baktık (Tablo 7). Bu analiz sonucunda toplam 7 ana küme saptandı:

1. Budd-Chiari sendromu, vena kava inferior trombozu, ve aorta ve dallarının trombozu
2. Pulmoner arter tutulumu ve intra-kardiyak tromboz
3. Dural sinüs trombozu
4. Aorta ve dalları ve alt ekstremitte derin ven trombozu
5. Vena kava superior ve üst ekstremitte trombozu
6. Alt ekstremitte arter tutulumu
7. Koroner arter tutulumu

DST ve koroner arter tutulumları AEDVT ile negatif korelasyon gösteriyordu. Ayrıca, AEDVT ile STM de negatif korelasyon gösteriyordu.

**Tablo 7. Faktör analizi ile vasküler tutulum tipleri**

FAKTÖRLER	1	2	3	4	5	6	7
BUDD-CHIARI	0.817						
VKI	0.750						
PULMONER ARTER		0.832					
KARDİYAK		0.774					
DST			0.898				
STM				-0.798			
AEDVT			-0.482	0.490			-0.320
AORTA	0.478			0.481			
PERİFERİK ARTER						0.910	
VKS					0.689		
ÜEVT					0.803		
KORONER							0.936

### **4.3.3. Vasküler Tutulum Tipleri**

#### **4.3.3.1. Alt Ekstremitte Derin Ven Trombozu (AEDVT)**

Alt ekstremitte derin ven trombozu olan 161 (144E/17K) hasta mevcuttu. AEDVT tutulumuna yüzeysel tromboflebit (%21,1) ve pulmoner arter tutulumunun (%18) diğer tutulumlara göre daha sık eşlik ettiği izlendi. Koroner arter tutulumu ile AEDVT'nin birlikte izlenmediği görüldü. Periferik arter, Budd-Chiari, VKİ'nin AEDVT ile birlikte olması erkek hastalar arasında daha yaygındı.

AEDVT ve/veya STM olan toplam 144 hastada tanı veya takipte en az bir kez yapılan Doppler USG verisi mevcuttu. Bu veriye göre, en sık popliteal (%61,1), superfisyel femoral (%50,6), ana femoral (%43) ve derin femoral ven (%18) ile vena safena magna (%25) daha nadiren, krural venler (%11,1), vena kava inferior (%11,1), ilyak venler (%10,4) ve vena safena parva (%7,6) tutulmuştu. AEDVT olan olmayan hastalar arasında tedavi açısından anlamlı fark görülmedi.

#### **4.3.3.2. Üst Ekstremitte Ven Trombozu (ÜEVT)**

Sefalik, bazilik, brakial, aksiller, subklavyen, juguler, radial ve ulnar venlerin tutulduğu görüldü.

#### **4.3.3.3. Pulmoner Arter Tutulumu**

Pulmoner arter tutulumu 51 hastada, izole trombüs (n=35: 26E/9K, %68.6), tek başına anevrizma (n=5: 5E/0K, %9.8) veya anevrizma-trombüs birlikteliği şeklinde (n=11: 9E/2K, %21.6) kendini göstermekteydi. İzole pulmoner arter anevrizması daha çok erkeklerde, izole pulmoner arter trombüsü ise daha çok kadınlarda görülmesine rağmen, izole pulmoner arter trombüsü hem erkeklerde hem de kadınlarda en sık izlenen tutulum şekliydi (E: %65 vs K: %81,8) .

Pulmoner arter tutulumunun anatomik dağılımı incelendiğinde en sık alt lobların tutulduğu görüldü (Sol alt lob: n=32, %62,7; sağ alt lob: n= 28, %54,9; sol üst lob: n= 12, %23,5; sağ orta lob: n=11, %21,6; sağ üst lob: n=11, %21,6; sağ ana pulmoner arter: n=3, %5,9 ve sol ana pulmoner: n=2, %3,9). Hastaların 28 (%54,9)'inde tutulum bilateral izlenmişti.

2010 sonrasında pulmoner arter trombozunun (izole: %80 vs %43,7 ve veya anevrizma ile birlikte: %37,5 vs %14,3) anlamlı şekilde arttığı görüldü.

Pulmoner arter tutulumu olanlar ile olmayanların tedavisi farklılık gösteriyordu. DMARD ve/veya GK (%98,0 vs %95,8) ile anti-koagülan kullanımı (%47,1 vs %38,4) benzer oranda idi ancak, biyolojik ilaç kullanımı tutulum olanlarda anlamlı olarak daha fazlaydı (%58,8 vs %41,1, p=0.027).

#### **4.3.3.4. Dural Sinüs Trombozu (DST)**

DST olan 43 hasta arasında kraniyal MR venografi raporuna ulaşılan 38 (25E/13K) hasta mevcuttu. Bu 38 hastanın verilerine bakıldığında en sık transvers sinüs (n=33:20E/13K, %86.8), sigmoid sinüs (n=18: 12E/6K, %47.3) ve sagittal sinüs (n=15: 10E/5K, %39.4) tutulduğu görüldü. Daha nadiren sinüs rektus (n=1: 1E/0K) ve kavernöz sinüs (n=1: 1E/0K) hastalanmıştı. Sinüslerin tutulum sıklığı erkek ve kadın hastalar arasında benzerdi ancak, kadınların hepsinde transvers sinüs tutulumu olduğu dikkat çekti (n=13). Çoğunlukla multipl tutulum izlendi (Tek sinüs tutulumu: n=14, %36,8 vs multipl sinüs tutulumu: n= 24, %63,2). Toplam 9 (%23,6) hastada tutulum bilateral idi.

DST olan hastalar ile diğer hastalar tedavi açısından kıyaslandığında, DST olanlarda olmayanlara göre antikoagülan kullanımının anlamlı olarak fazla olduğu görüldü (DMARD ve/veya steroid: %97.7 vs %96, p=1.000; biyolojik: %53.5 vs %42.9, p=0.238; antikoagülan: %60.5 vs %35.9, p=0.004).

#### **4.3.3.5. Vena Kava Süperior Trombozu**

VKS trombozu olan hastalar ile olmayan hastalar kıyaslandığında tedaviler açısından anlamlı fark yoktu.

#### **4.3.3.6. Aort ve Periferik Arter Tutulumu**

Aort tutulumları; aortun kendisi (n=2), çölyak dalı (n=1), superior mezenterik arter dalı (n=2), subklavyen arter (n=1), eksternal karotis arter (n=1), internal karotis arter (n=1) olarak izlenmekteydi. Kadın hastaların birinde internal karotis arter trombozu, diğerinde aort anevrizması görülmekteydi. Aort tutulum paterni; %75 trombüs, %25 anevrizma şeklinde izlendi.

Alt ekstremitte tutulumları; popliteal arter (n=5), ana femoral arter (n=5), ana ilyak arter (n=2), posterior tibial arter (n=1), yüzeysel femoral arter (n=2) olarak görüldü. En sık popliteal arter ve ana femoral arter tutulumu izlendi. Periferik arter tutulumu olan hastaların 5 (%45,5)'inde anevrizma, 6 (%54,5)'sında trombüs şeklinde tutulum izlendi.

#### **4.3.3.7. Budd-Chiari Sendromu**

BCS olan 8 hasta izlendi. Bu hastaların 5 (%62,5)'inde sol hepatik ven, 5 (%62,5)'inde orta hepatik ven, 4 (%50)'ünde sağ hepatik ven ve 5 (%62,5)'inde VKİ tutulumu olduğu görüldü. Ayrıca, 4'ünde portal ven trombozu (ana portal ven: n=2, portal ven sol dal: n=2) eşlik etmekteydi.

#### **4.3.3.8. Kardiyak Trombüs**

Kardiyak trombüs tutulumu olan 10 hasta görüldü. Bunların 8 (%80)'inde trombüs sağ ventrikül içinde izlenirken 2 (%20)'sinde triküspit kapak yüzeyinde (1'inde lateral leaflet yüzeyinde diğeryinde atriyal yüzeyde) görüldü.

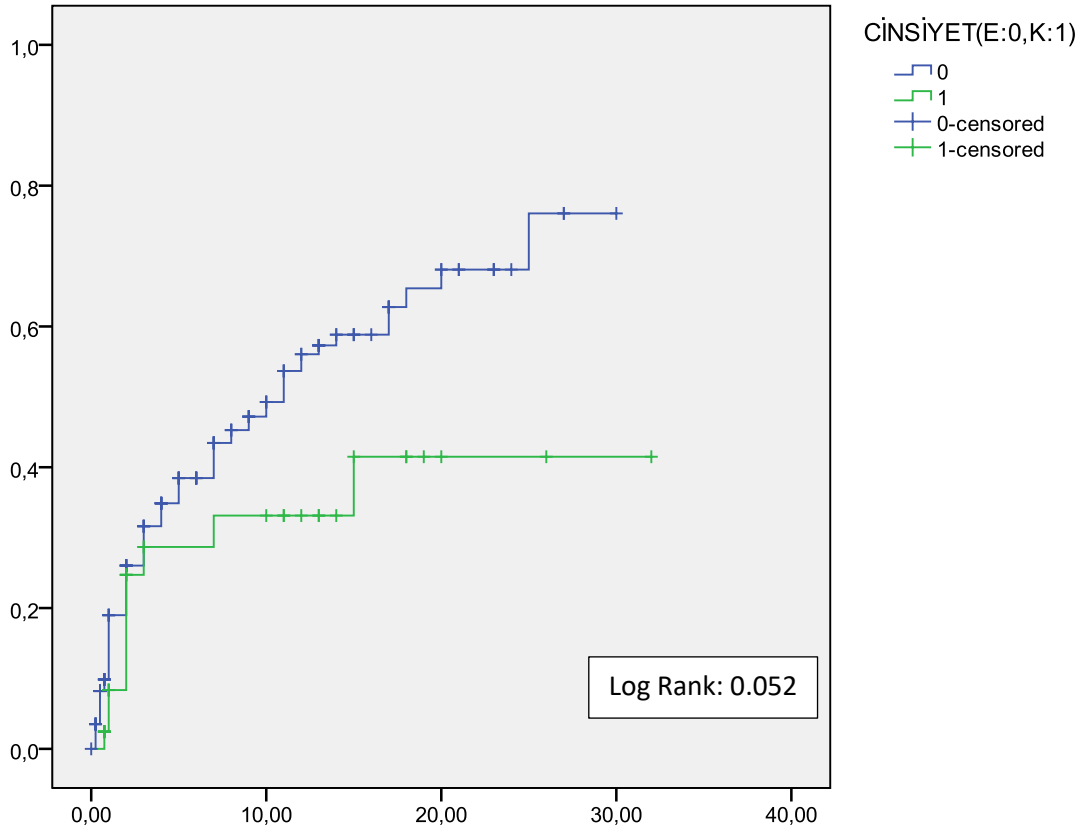
#### **4.3.3.9. Koroner Arter Tutulumu**

Toplam 4 hastada koroner tutulum görüldü. Sağ ana koroner (n=3), sol ön inen arter (n=3), sol sirkumflex arter (n=2) ve posterior desendan arter (n=1) en sık görülen tutulumlardı. Bir (%25) hastada izole anevrizma, 1 (%25) hastada izole trombüs, 2 (%50) hastada anevrizma ve trombüs birlikteliği izlendi.

#### 4.3.3.10. Vasküler Nüks

Medyan 13 [IQR: 7,5-18] yıl takip süresi içinde 241 kişinin 102'si (91E/11K) (%42.3) en az bir kez nüks etti. Kaplan-Meier eğrisinde izlendiği gibi, erkeklerde (91/200) kadınlara (11/41) göre vasküler nüks (%45.5 vs %26.8,  $p=0.028$ ) daha fazla oranda izlendi. Toplam 400 (E:337/K:63) vasküler olay hesaplandı. Hasta başına hesaplanan medyan vasküler olay sayısı 2 [IQR: 1-3] idi ve erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti [medyan: 2 (IQR: 1-3) vs medyan: 1 (IQR: 1-2),  $p=0.019$ ]. Nüks etmeyen 139 kişinin, 29 (22E/7K)'da bir seferde birden çok vasküler tutulum gelişmişti, 110 (87E/23K)'da ise izole tek vasküler alan tutulmuştu. Bu 110 (%45.6) hastanın vasküler alanlarına göre dağılımı tablo 8 'de verilmiştir. Koroner (%50), DST (%46.5) ve AEDVT (%35.4)'unun diğer tutulumlara oranla daha fazla tek başına izole kaldığı görüldü. Buna rağmen, kardiyak, hepatik ven ve vena kava trombozu ile aorta ve dallarının tutulumunun nadiren tek başına tutulduğu saptandı.

Şekil 5. Kaplan-Meier grafiği ile kadın/erkek hastalar arasında nüks karşılaştırması



**Tablo 8. İzole vasküler tutulum oranı**

	<b>Total vasküler olay, n= 400</b>	<b>Tek başına izole kalan vasküler olay, n =110</b>	<b>İzole olma oranı</b>
<b>AEDVT, n (%)</b>	161 (40,3)	57 (24,8)	%35.4
<b>STM, n (%)</b>	62 (15.5)	16 (7)	%27.4
<b>ÜEVT, n (%)</b>	9 (2,3)	2 (0,8)	%22.2
<b>VKS, n (%)</b>	14 (3,5)	1 (0,4)	%7.1
<b>VKİ, n (%)</b>	19 (4,8)	0 (0)	0
<b>DST, n (%)</b>	43 (10,8)	20 (8,3)	%46.5
<b>AORTA VE PERİFERİK ARTER, n (%)</b>	19 (4,8)	1 (0,4)	%5.3
<b>PULMONER ARTER, n (%)</b>	51 (12.8)	11 (4,6)	%21.6
<b>KARDİYAK TROMBÜS, n (%)</b>	10 (2.5)	0 (0)	0
<b>KORONER, n (%)</b>	4 (1,0)	2 (0,8)	%50
<b>BUDD-CHİARİ, n (%)</b>	8 (2.0)	0 (0)	0
<b>TOTAL</b>	400	110 (47,3)	%27.5

#### 4.4. Tedavi

##### 4.4.1. Medikal Tedavi

Kümülatif ve güncel olarak iki kısımda incelendi. Kümülatif tedavilere bakıldığında hastaların çoğunlukla DMARD ve/veya glukokortikoidler (%96,3) ile tedavi edildiği görüldü. Erkek hastalar kadınlara oranla daha fazla DMARD ( $p=0.012$ ), özellikle azatioprin ( $<0.001$ ) kullanmışlardı. Biyolojik tedavi hastaların %44,8'inde görülmekteydi. Bunun büyük çoğunluğunu TNF-inhibitörleri oluştururken TNF-inhibitörleri arasında da en fazla infliximab kullanıldığı, onun arkasından adalimumab geldiği görüldü. Biyolojik ve TNF-inhibitörleri ilaç gruplarında kullanım oranı açısından cinsiyetler arası anlamlı fark görülmedi. İnterferon kullanımı %27,8 oranında idi, ve erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti (0.004). Hastaların %40,2'sinde antikoagülan kullanım hikayesi mevcuttu. En fazla warfarin, daha sonra enoksaparin sodyum kullanıldığı görüldü. Antikoagülan kullanım sıklığı ve tipleri açısından fark izlenmedi.

Hastaların güncel tedavileri incelendiğinde, 15 hastanın hiçbir immünsüpresif ya da kolşisin kullanmadığı görüldü. Toplam 26 hasta sadece kolşisin kullanıyordu. Geri kalan 200 hasta en fazla azatioprin ve TNF-inhibitörleri (en sık infliximab ve adalimumab) ile tedavi edilmekteydi. Antikoagülan kullanan hastaların oranı %10,4'tü. Güncel tedavi ajanları açısından cinsiyetler arası anlamlı fark görülmedi.

**Tablo 9. Kümülatif tedavi oranları**

<b>Kümülatif Tedavi</b>	<b>Toplam n=241</b>	<b>Erkek n=200</b>	<b>Kadın n=41</b>	<b>P</b>
<b>DMARD ve/veya steroid, n (%)</b>	232 (96,3)	193 (96,5)	39 (95,1)	0.652
<b>DMARD, n (%)</b>	228 (94,6)	193 (96,5)	35 (85,4)	0.012
<b>Steroid, n (%)</b>	200 (83)	166 (83)	34 (82,9)	1.000
<b>İnterferon, n (%)</b>	67 (27,8)	63 (31,5)	4 (9,8)	0.004
<b>Herhangi bir biyolojik ajan, n (%)*</b>	108 (44,8)	90 (45)	18 (43,9)	1.000
<b>TNF-inhibitörleri;</b>				
<b>İnfliximab, n (%)</b>	94 (39)	77 (38,5)	17 (41,5)	0.728
<b>Adalimumab, n (%)</b>	63 (26,1)	53 (26,5)	10 (24,4)	0.848
<b>Etanercept, n (%)</b>	6 (2,5)	5 (2,5)	1 (2,4)	1.000
<b>Sertolizumab, n (%)</b>	4 (1,7)	4 (2)	0 (0)	1.000
<b>Antikoagülan, n (%)**</b>	97 (40,2)	77 (38,5)	20 (48,8)	0.227

\*Biyolojik ajanlar: TNF-inhibitörleri, tocilizumab [6 (%2,5)], canakinumab [1 (%0,4)]

\*\*Antikoagülan ilaçlar: enoksaparin sodyum [45 (%18,7)], bemiparin sodyum [5 (%2,1)], warfarin [57 (%19,5)], rivaroksaban [19 (%7,9)], dabigatran [2 (%0,8)], apiksaban [2 (%0,8)]

**Tablo 10. Güncel tedavi oranları**

<b>Güncel Tedavi</b>	<b>Toplam n=241</b>	<b>Erkek n=200</b>	<b>Kadın n=41</b>	<b>P</b>
<b>Kolşisin, n (%)</b>	93 (38,6)	75 (37,5)	18 (43,9)	0.483
<b>Azatioprin, n (%)</b>	123 (51)	107 (53,5)	16 (39)	0.122
<b>Sülfosalazin, n (%)</b>	2 (0,8)	2 (1)	0 (0)	1.000
<b>Metotreksat, n (%)</b>	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)	1.000
<b>Siklosporin, n (%)</b>	4 (1,7)	4 (2)	0 (0)	1.000
<b>Siklofosfamid, n (%)</b>	7 (2,9)	4 (2)	3 (7,3)	0.098
<b>Mikofenolik asit, n (%)</b>	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)	1.000
<b>Steroid, n (%)</b>	86 (35,7)	71 (35,5)	15 (36,6)	1.000
<b>Pulse steroid, n (%)</b>	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)	1.000
<b>TNF-inhibitörü, n (%)*</b>	119 (49,4)	99 (49,5)	20 (48,8)	0.854
<b>Antikoagulan, n (%)**</b>	25 (10,4)	20 (10)	5 (12,2)	0.940

**\*TNF-inhibitörleri: infliximab [70 (%29)], adalimumab [43 (%17,8)], etanercept [3 (%1,2)], sertolizumab [3 (%1,2)]**

**\*\*Antikoagulan ilaçlar: enoksaparin sodyum [8 (%32)], bemiparin sodyum [1 (%4)], warfarin [5 (%20)], rivaroksaban [8 (%32)], dabigatran [2 (%8)], apiksaban [1 (%4)]**

#### 4.4.2. Vasküler Girişim ve Cerrahi Operasyonlar

Çalışmadaki hastaların 28 (23E/5K, %11,6)'inde vasküler ilişkili operasyon öyküsü mevcutken 2 (2E/0K, %0,8)'sinde verilen glukokortikoid ile ilişki avasküler nekroz operasyonu ve 1'inde akciğer malignitesine bağlı lobektomi öyküsü mevcuttu. Cerrahi öyküsü açısından kadın-erkek arasında fark bulunmadı (p=1.000).

Hastalardan 3'ü koroner arter ile ilgili opere olmuştu. 4 koroner tutulumlu BS hastasından 1 (%25)'i tutulumdan bir yıl sonra KABG (Koroner arter baypas greftleme) olurken biri ise ateroskleroz sebepli koroner anjiyografide LAD'e stent takılmıştı. 10 kardiyak trombus hastasından 1 (%10)'i aynı yıl içinde KABG olurken 1 (%10)'i 2 yıl sonra kardiyak trombektomi olmuştu. BCS olan 8 hastadan 1 (%12,5)'i tutulumla aynı zamanda TİPS (Transjuguler intrahepatik portosistemik şant) işlemi geçirmiştir. DST öyküsü olan 43 hastadan 1 (%2,3)'ine dural arterio-venöz fistül embolizasyonu yapılmıştı. Pulmoner tutulumu olan 51 hastadan 6'sına tutulumla ilgili pulmoner girişim uygulanmıştır. 3 (%5,9) tane pulmoner arter embolizasyonu, 3 (%5,9) tane akciğer parankim operasyonu (1 wedge rezeksiyon, 2 lobektomi) ve 1 (%2) tane ise pulmoner endarterektomi yapıldığı görüldü. Alt ekstremitte ven tutulumu olan 161 hastadan 4 (%2,5)'ü opere olmuş; 2 (%1,2)'si balon anjioplasti, 1 (%0,6)'i venöz ülser greft cerrahisi, 1 (%0,6)'i ise varislere yönelik cerrahi girişimdi. Periferik arter ve aort ilişkili opere olan totalde 12 (%63,1) hasta mevcuttur. Bu 12 hastanın totalde 24 operasyon öyküsü mevcuttu. Bu 24 operasyon öyküsünden 10'u greft-bypass operasyonu (6 femoro-popliteal, 1 aorta-bifemoral, 1 aorta-iliyak, 1 aorta-çölyak, 1 superfisyal femoral arter-anterior tibial arter), 2'si stent uygulaması (yüzeyel femoral arter ve ana carotis arter), 6'sı trombektomi (4 yüzeyel femoral arter, 1 popliteal arter, 1 carotis arter), 5'i anevrizektomi (4 popliteal arter, 1 abdominal aort), 1'i mezenter arter iskemisi nedeniyle segmenter jejunum rezeksiyonuydu.

Tablo 11. Vasküler tutulumu olan hastalarda vasküler ya da cerrahi girişimler

	Toplam n=241	Erkek n=200	Kadın n=41
<b>PULMONER ARTER DIŞI ARTER TUTULUMU, n (%)</b>	12 (5)	11 (5,5)	1 (2,4)
<b><u>By pass-greft;</u></b>			
Femoro-popliteal	6	6	0
Aorto-bifemoral	1	1	0
Aorta-iliyak	1	1	0
Aorta-çölyak	1	0	1
Superfisyal femoral arter-anterior tibial arter	1	1	0
<b><u>Stent;</u></b>			
Yüzeyel femoral arter	1	1	0
Carotis arter	1	1	0
<b><u>Trombektomi;</u></b>			
Yüzeyel femoral arter	4	4	0
Popliteal arter	1	1	0
Carotis arter	1	1	0
<b><u>Anevrizektomi;</u></b>			
Popliteal arter	4	4	0
Abdominal aort	1	1	0
<b>PULMONER ARTER, n (%)</b>	6 (2,5)	5 (2,5)	1 (2,4)
Pulmoner arter embolizasyonu;	3	3	0
Lobektomi	2	2	0
Wedge rezeksiyon	1	1	0
Endarterektomi	1	0	1

<b>AEDVT, n (%)</b>	4 (1,6)	3 (1,5)	1 (2,4)
<b>Balon anjioplasti;</b>			
<b>İliyak ven</b>	1	0	1
<b>Femoral ven</b>	1	1	0
<b>Venöz ülser greft cerrahisi;</b>	1	1	0
<b>Varis cerrahisi;</b>	1	1	0
<b>KORONER, n (%)</b>	3 (1,2)	2 (1)	1 (2,4)
<b>LAD stent;</b>	1	1	0
<b>Koroner by-pass;</b>	2	1	1
<b>KARDİYAK, n (%)</b>	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)
<b>İntrakardiyak trombektomi;</b>	1	1	0
<b>BUDD-CHİARİ SENDROMU , n (%)</b>	1 (0,4)	0 (0)	1 (2,4)
<b>TİPS (Transjuguler intrahepatik portosistemik şant)</b>	1	0	1
<b>DST, n (%)</b>	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0)
<b>Dural arterio-venöz fistül embolizasyonu;</b>	1	1	0
<b>NON-VASKÜLER, n (%)</b>	3 (1,2)	3 (1,5)	0 (0)

#### 4.5. ISG Kriterlerini Dolduranlar (Grup 1) ile Doldurmayanlar (Grup 2) Arasındaki Fark

Kriter dolduranlar (Grup 1) ile doldurmayanlar (Grup 2) arasındaki demografik ve klinik özellikler Tablo 12’de gösterilmiştir. Kriterleri karşılamayanlar (Grup 2), kendi içlerinde erkek ve kadın farkı açısından değerlendirildiğinde, herhangi bir fark saptanmadı. Vasküler hastalık her iki grupta da benzer yaşta başlamasına rağmen 2. grubun daha geç tanı aldığı dikkat çekmiştir. Ayrıca, tanı yılı dağılımına bakıldığında 2. grubun oranının son yıllarda giderek arttığı izlenmiştir. Deri-mukoza lezyonları, paterji ve üveit beklendiği gibi 1. Grupta anlamlı olarak daha fazlaydı, öte yandan, parankimal nörolojik tutulum 2. Grupta daha yoğun olarak izlendi. Artrit, epididimit, GIS tutulum sıklığı, HLA-B51 taşıma sıklığı ve ailede BS öyküsü gruplar arasında benzer izlendi. Vasküler tutulum tipleri açısından da gruplar arasında fark yoktu. Tedavi ajanlarına bakıldığında, 2. Grubun daha yoğun anti-koagülan daha az oranda kolşisin ve azatioprin kullandığı dikkati çekti. Bunların haricindeki immünsüpresifler ve biyolojik ajanlar her iki grupta benzer oranda kullanılmıştı.

Vasküler nüks açısından da Kaplan-Meier grafiğinde gruplar arasında belirgin fark izlenmedi (Şekil-6).

**Tablo 12. ISG kriterlerini dolduran ve doldurmayanların demografik ve klinik özellikleri**

	<b>Grup 1</b> n= 197 (165 E/32 K)	<b>Grup 2</b> n=44 (35 E/9K)	<b>P</b>
<b>Erkek cinsiyet, n (%)</b>	165 (82,5)	35 (79,5)	0.508
<b>Güncel yaş ort ± SD, yıl</b>	44,7 ± 10,8	42,2 ± 10,4	0.172
<b>Behçet sendromu tanı yaşı ort ± SD, yıl</b>	29,6 ± 8,6	34 ± 11,4	0.004
<b>İlk vasküler olay yaşı, ort ± SD, yıl</b>	32,6 ± 9,9	32,3 ± 11,3	0.888
<b>Tanı yılına göre dağılım</b>			<0.001
<b>2022-2011</b>	36 (81.8)	82 (41.6)	
<b>2001-2010</b>	6 (13.6)	81 (41.1)	
<b>≤2000</b>	2 (4.5)	34 (17.3)	
<b>Behçet sendromu izlem süresi ort ±SD, yıl</b>	15 ± 8,9	8,2 ± 6,5	<0.001
<b>Vasküler tutulum izlem süresi ort ±SD, yıl</b>	12,1 ± 7,7	9,9 ± 6,8	0.079
<b>Vasküler nüks, n (%)</b>	81 (41.1)	21 (47.7)	0.422
<b>Klinik özellikler</b>			
<b>İCBD karşılama, n (%)</b>	197 (100)	33 (75)	<0.001
<b>Oral aft n (%)</b>	197 (100)	37 (84,1)	<0.001
<b>Genital ülser n (%)</b>	162 (82,2)	11 (25)	<0.001
<b>Eritema nodozum n (%)</b>	106 (53,8)	10 (22,7)	<0.001

<b>Papülopüstüler lezyon n (%)</b>	137 (69,5)	18 (40,9)	<0.001
<b>Paterji pozitifliği n (%)</b>	74 (37,6)	6 (13,6)	<0.001
<b>Artrit n (%)</b>	57 (28,9)	8 (18,2)	0.189
<b>Göz tutulumu n (%)</b>	112 (56,9)	3 (6,8)	<0.001
<b>Epididimit n (%)</b>	16 (8,1)	2 (4,5)	0.540
<b>GİS n (%)</b>	4 (2)	1 (2,3)	1.000
<b>Parankimal SSS n (%)</b>	6 (3)	5 (11,4)	0.032
<b>HLA-B51 pozitifliği n (%) n=76</b>	31 (59,6)	14 (58,3)	1.000
<b>1° ve 2° ailede BS öyküsü, n (%)</b>	25 (12,7)	7 (15,9)	0.623

Ort.: ortalama, SD: standart deviyasyon

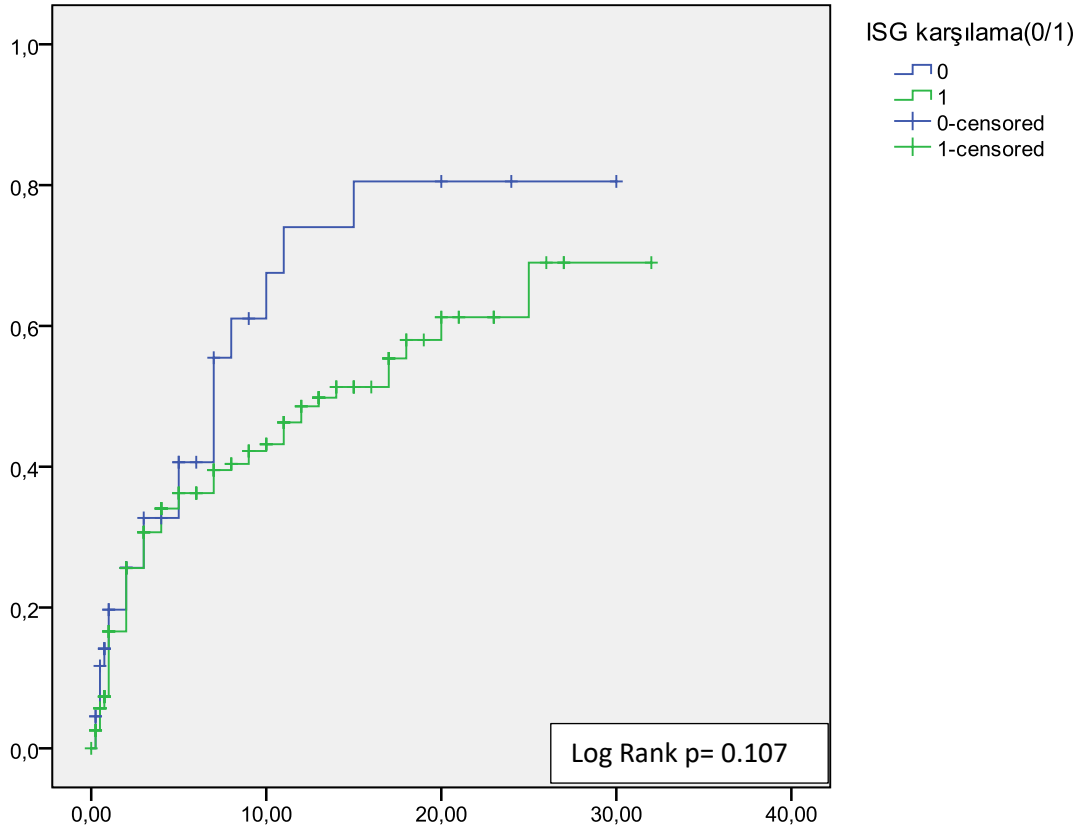
**Tablo 13. ISG kriterlerini dolduran ve doldurmayanların damar tutulum alanları**

<b>Damar tutulum alanı</b>	<b>Grup 1 n= 197 (165 E/32 K)</b>	<b>Grup 2 n=44 (35 E/9K)</b>	<b>P</b>
<b>AEDVT, n (%)</b>	133 (67,5)	28 (63,6)	0.724
<b>Venöz ülser, n (%)</b>	23 (11,7)	5 (11,4)	1.000
<b>STM, n (%)</b>	50 (25,4)	12 (27,3)	0.849
<b>ÜEVT, n (%)</b>	7 (3,6)	2 (4,5)	0.670
<b>VKS, n (%)</b>	13 (6,6)	1 (2,3)	0.476
<b>VKi, n (%)</b>	17 (8,6)	2 (4,5)	0.540
<b>DST, n (%)</b>	34 (17,3)	9 (20,5)	0.664
<b>AORTA VE PERİFERİK ARTER, n (%)</b>	15 (7,6)	4 (9,7)	0.640
<b>PULMONER ARTER TUTULUMU, n (%)</b>	40 (20,3)	11 (25)	0.541
<b>KARDİYAK TROMBÜS, n (%)</b>	8 (4,1)	2 (4,5)	1.000
<b>KORONER, n (%)</b>	3 (1,5)	1 (2,3)	0.556
<b>BUDD-CHİARİ, n (%)</b>	5 (2,5)	3 (6,8)	0.163

**Tablo 14. ISG kriterlerini dolduran ve doldurmayanların önceki ve güncel tedavilerinin karşılaştırması**

	<b>Grup 1</b> <b>n= 197 (165 E/32 K)</b>	<b>Grup 2</b> <b>n=44 (35 E/9K)</b>	<b>P</b>
<b><u>Kümülatif Tedavi</u></b>			
<b>DMARD ve/veya steroid, n (%)</b>	193 (98)	39 (88,6)	0.012
<b>Kolşisin, n (%)</b>	139 (70,6)	22 (50)	0.013
<b>Biyolojik, n (%)</b>	89 (45,2)	19 (43,2)	0.868
<b>Antikoagülan, n (%)</b>	67 (34.0)	30 (68.2)	<0.001
<b><u>Güncel Tedavi</u></b>			
<b>DMARD ve/veya steroid, n (%)</b>	134 (68.0)	34 (77.3)	0.227
<b>Kolşisin, n (%)</b>	76 (38,6)	17 (38,6)	1.000
<b>Biyolojik, n (%)</b>	105 (49,2)	23 (50)	0.902
<b>Antikoagülan, n (%)</b>	15 (7,6)	10 (22,7)	0.006

Şekil 6. ISG karşılayan/karşılamayanların vasküler nüks açısından karşılaştırılması



#### 4.6. Tanı Yılı 2010 ve Öncesi ile 2010 Sonrası Olan Hasta Grupları Arasındaki Fark

Tanı yılı 2010 ve öncesi olan hasta grubunda tanı yılı 2010 sonrasında olanlara göre oral aft, genital ülser, eritema nodozum, göz tutulumu, artrit, paterji pozitifliği anlamlı olarak daha fazla izlendi. Bunun sonucu olarak da ISG karşılama da daha fazla oranda görüldü ( $<0.001$ ). Bunun haricinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi. Ancak, ailede BS öyküsü (%16,9 vs %9,8) tanı yılı 2010 sonrasında, şiddetli paterji pozitifliği (%63 vs 53,4) tanı yılı 2010 ve öncesindeki hasta grubunda daha fazla görüldü.

Vasküler tutulum alanlarına bakıldığında AEDVT tanı yılı 2010 ve öncesi grupta, pulmoner dışı arteriyel tutulum ise 2010 sonrasındaki hasta grubunda fazla oranda görüldü ( $p=0.020$  ve  $p=0.008$ ). Diğer vasküler alanlarda anlamlı fark görülmedi. Ayrıca vasküler nüks açısından bakıldığında da anlamlı fark görülmedi (Şekil-7).

Kümülatif tedavilere bakıldığında hastaların %2,5'u ilaçsız veya sadece kolşisin kullanmaktaydı ve tanı yılları arası kullanım oranı açısından fark izlenmedi. Aynı şekilde Dmard ve steroid kullanım açısından da anlamlı fark izlenmedi. Tedavilerden pulse steroid, biyolojik, anti-TNF, antikoagülan kullanım oranı 2010 sonrasında tanı alan hastalarda anlamlı olarak yüksek görüldü ( $p<0.001$ ,  $p=0.010$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.003$ ).

Aktif tedaviler incelendiğinde ilaçsız olan, kolşisin kullanan veya sadece kolşisin kullanan hasta oranlarına bakıldığında 2010 ve öncesi tanı alan hasta grubunda anlamlı olarak fazla görüldü ( $p=0.030$ ,  $p=0.025$ ,  $p=0.014$ ). Diğer yandan DMARD, DMARD ve/veya steroid, steroid, biyolojik, anti-TNF, antikoagülan kullanımı 2010 sonrasında tanı alanlarda anlamlı olarak fazla oranda görüldü.

**Tablo 15. Tanı yılı 2010 ve öncesi ile 2010 sonrası olan hastaların demografik ve klinik özellikleri**

	<b>Tanı yılı ≤2010, n=123 (%)</b>	<b>Tanı yılı &gt;2010, n=118 (%)</b>	<b>P</b>
<b>Erkek cinsiyet, n(%)</b>	103 (83,8)	97 (79,5)	0.502
<b>Güncel yaş ort ± SD, yıl</b>	49,2 ± 9,0	39,1 ± 10,0	<0.001
<b>Behçet sendromu tanı yaşı ort ± SD, yıl</b>	28,3 ± 8,3	32,7 ± 9,8	<0.001
<b>İlk vasküler olay yaşı, ort ± SD, yıl</b>	33,3± 10,4	31,7 ± 9,8	0.222
<b>Behçet sendromu izlem süresi ort ±SD, yıl</b>	21.0 ± 6.0	6.4 ± 3.8	<0.001
<b>Vasküler tutulum izlem süresi ort ±SD, yıl</b>	15,9 ± 7,4	7.4 ± 4,8	<0.001
<b>Vasküler nöks, n (%)</b>	58 (47.2)	44 (37.3)	0.121
<b>Klinik özellikler</b>			
<b>ISG karşılama, n (%)</b>	115 (93,5)	82 (69,5)	<0.001
<b>ICBD karşılama, n (%)</b>	123 (100)	107 (90.7)	<0.001
<b>Oral aft n (%)</b>	123 (100)	111 (94,1)	0.006
<b>Genital ülser n (%)</b>	104 (84,6)	69 (58,5)	<0.001
<b>Eritema nodozum n (%)</b>	75 (61)	41 (34,7)	<0.001
<b>Papülopüstüler lezyon n (%)</b>	81 (65,9)	74 (62,7)	0.687
<b>Paterji pozitifliği n (%)*</b>	50 (50,5)	80 (39)	0.002

<b>Şiddetli paterji pozitifliği n (%)</b>	29 (63)	39 (53,4)	0.051
<b>Artrit n (%)</b>	44 (35,8)	21 (17,8)	0.002
<b>Göz tutulumu n (%)</b>	68 (55,3)	47 (39,8)	0.020
<b>Epididimit, n (%)</b>	8 (6,5)	10 (8,5)	0.629
<b>GİS n (%)</b>	2 (1,6)	3 (2,5)	0.679
<b>Parankimal nörolojik tut., n (%)</b>	3 (2,4)	8 (6,8)	0.130
<b>HLA-B51 pozitifliği n (%) n=76</b>	15 (55,6)	30 (61,2)	0.636
<b>1° ve 2° ailede BS öyküsü, n (%)</b>	12 (9,8)	20 (16,9)	0.129

\*n=205

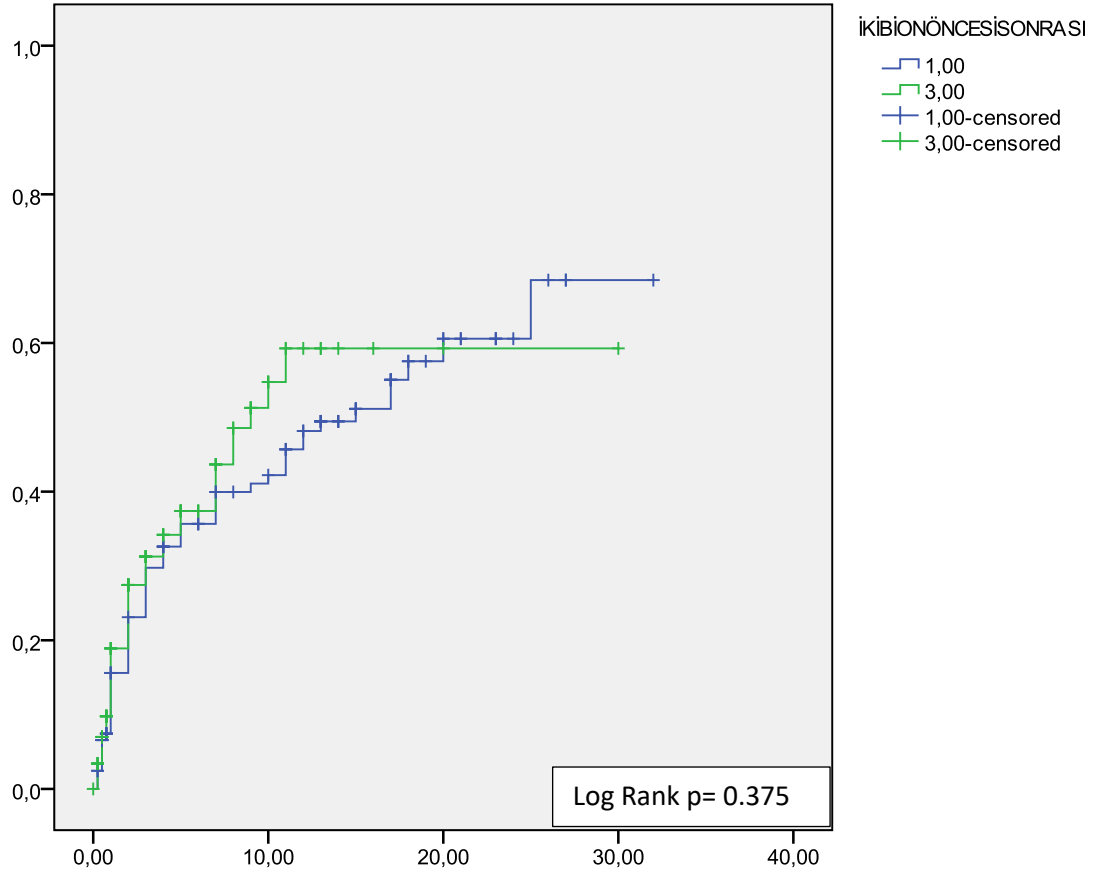
**Tablo 16. Tanı yılı 2010 ve öncesi ile 2010 sonrası olan hasta gruplarının damar tutulumu**

	<b>Tanı yılı ≤2010</b> <b>n=123</b>	<b>Tanı yılı&gt;2010</b> <b>n=118 (%)</b>	<b>P</b>
<b>AEDVT, n (%)</b>	91 (74)	70 (59,3)	0.020
<b>STM, n (%)</b>	37 (30,1)	25 (21,2)	0.141
<b>ÜEVT, n (%)</b>	4 (3,3)	5 (4,2)	0.745
<b>VKS, n (%)</b>	6 (4,9)	8 (6,8)	0.590
<b>VKi, n (%)</b>	13 (10,6)	6 (5,1)	0.152
<b>DST, n (%)</b>	17 (13,8)	26 (22)	0.129
<b>PULMONER DIŞI ARTER, n (%)</b>	4 (3,3)	15 (12,7)	0.008
<b>PULMONER ARTER TUTULUMU, n (%)</b>	24 (19,5)	27 (22,9)	0.533
<b>KARDİYAK TROMBÜS, n (%)</b>	3 (2,4)	7 (5,9)	0.209
<b>KORONER, n (%)</b>	2 (1,6)	2 (1,7)	1.000
<b>BUDD-CHİARİ, n (%)</b>	3 (2,4)	5 (4,2)	0.493

**Tablo 17. 2010 ve öncesi ile 2010 sonrası tanı almış hastaların tedavileri**

	Tanı yılı ≤2010 n=123 (%)	Tanı yılı > 2010 n=118 (%)	P
<b><u>Önceki tedavi</u></b>			
<b>DMARD ve/veya steroid, n (%)</b>	120 (97,6)	112 (94,9)	0.326
<b>Herhangi bir biyolojik ajan, n (%)</b>	45 (36,6)	63 (53,4)	0.010
<b>Kolşisin, n (%)</b>	96 (59,6)	65 (40,4)	<0.001
<b>Antikoagülan, n(%)</b>	38 (30,9)	59 (50)	0.003
<b><u>Güncel tedavi</u></b>			
<b>DMARD ve/veya steroid, n (%)</b>	74 (60,2)	94 (79,7)	0.001
<b>Herhangi bir biyolojik ajan, n (%)</b>	54 (43,9)	74 (62,7)	0.004
<b>Kolşisin, n (%)</b>	56 (60,2)	37 (39,8)	0.014
<b>Antikoagülan, n(%)</b>	7 (5,7)	18 (15,3)	0.019
<b>İlaçsız, n (%)</b>	12 (9,8)	3 (2,5)	0.030

**Şekil 7. 2010 ve öncesi ile 2010 sonrası tanı almış hastaların vasküler nüks açısından karşılaştırılması**



## TARTIŞMA

BS'in vasküler tutulumu önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir [8] ve prognozu vasküler tutulumu olmayan BS'li hastalara göre daha kötüdür [85]. Biz 1 yıllık çalışmada, 1318 Behçet hastası arasından herhangi bir vasküler tutulum hikayesi olan 241 BS vakasını çalışmaya aldık. Amaçlarımız hastaların demografik, klinik, hastalık şiddeti ve tedavisi açısından önceki yıllara göre özelliklerini analiz etmek, cinsiyetler arasındaki farklara bakmak ve vasküler alt tiplerin dağılımı hakkında bilgi sahibi olmaktır. Deri-mukoza bulguları az ya da olmayan ve bu nedenle ISG kriterlerini doldurmayan hastaların son yıllarda arttığını gözlemlemiştik. Çalışmamızın bu tip hastaların klinik özelliklerine de ışık tutmasını istedik.

BS'de vasküler tutulum sıklığı verileri değişkendir ve bazı çalışmalarda %2 den %50 ye değişebilen sıklık bildirilmektedir [43, 48, 84, 85, 87] ve erkeklerde kadınlara göre 5.6 kata kadar olabilen oranda daha sık görülmektedir [8, 42, 84, 88, 89]. Bizim çalışmamızda ise vasküler tutulum oranı %18,3 olarak görüldü ve E/K oranı 4.9 idi.

Taşçılar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ISG kriterlerini karşılamış 882 vasküler tutulumlu hasta retrospektif olarak incelenmiş ve 91 (%10,3)'inde vasküler tutulum ISG kriterlerini karşılamadan önce, 133 (%15,1)'ünde ise ISG ile eş zamanlı görülmüş [43]. Hastaların 658 (%74,6)'inde ise ISG kriterlerini karşıladıktan sonraki 5 yıl içinde ilk vasküler tutulum meydana gelmiş. Torgutalp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ISG kriterlerini karşılayan 2118 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve vasküler tutulumu olan 460 (345E, 115K) (%21,7) hasta çalışmaya dahil edilmiş [48]. Hastaların 90 (%19,6)'ı ilk vasküler tutulumunu ISG kriterlerini karşılamadan önce yapmış. Kalan 370 hastanın 225 (%60,8)'i ISG kriterleri doldurmasından sonraki 5 yıl içinde vasküler tutulum geçirmiş. Bizim çalışmamızda ise 241 vasküler tutulumlu hastadan 197 (165E/32K, %81,7)'si ISG kriterlerini karşılıyordu. Hastaların 31 (%12,9)'inde vasküler tutulum ISG kriterlerini karşılamadan önce, 40 (%16,6)'ında ISG ile eş zamanlı, 126 (%52,3)'sında ise kriterleri doldurduktan medyan 6[IQR:2,2-11,7] yıl sonra vasküler tutulum geçirmekteydi. Toplam 44(35E/9K) (%18.3) hasta ise ne vasküler tutulum başladığında ne de medyan 6,5 [IQR: 3-12] yıllık takipte kriterleri karşılamıştı. ICBD temel alındığında ISG'e göre daha fazla oranda hastanın (n=230, 192E/38K, %95,4) kriterleri doldurduğu görüldü (p<0.001). Bizim çalışmamızda ISG kriterlerini karşılamış olsun olmasın herhangi bir vasküler tutulum geçiren hastaların tümü çalışmaya dahil

edilmişti. Farklı olarak Taşçılar ve Torgutalp ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda tüm hastaların ISG kriterlerini karşılayan hastalardan seçildiği göz önünde bulundurulmalıdır, bundan dolayı özellikle ISG kriterlerini karşıladıktan sonra vasküler tutulum geçiren hasta oranları fazla izlenmektedir.

Literatürdeki ISG kriterlerini karşılamayan vasküler Behçet hastalarının özelliklerine bakan çalışma yoktu. Biz çalışmamızda ISG kriterlerini karşılamayan hastaların demografik, klinik özellikleri ve tedavilerini inceleyip, ISG kriterlerini karşılayan hasta grubuyla karşılaştırdık. Kriterleri karşılamayan hastaların benzer yaşta vasküler tutulum geliştirmesine rağmen daha geç tanı aldığı dikkati çekmiştir. Vasküler tutulum tipleri açısından da gruplar arasında fark izlenmemiştir. Ancak, tedavi konusunda anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Kriter karşılamayanların daha yoğun anti-koagülan daha az oranda kolşisin ve azatioprin kullandığı önemli bir saptamadır. Kriter doldurmayan hastaların varlığı, vasküler tutulumun deri-mukoza bulguları ile ilişkisinin zayıf olmasına işaret etmektedir. Aslında ISG kriterlerinin içinde vasküler tutulumun yer almaması da bu olguya işaret etmektedir. Ayrıca Hughes-Stovin sendromu (HSS) da bu fenomenin bir yansımasıdır. HSS aslında, BS pulmoner tutulumu ile aynı hastalıktır, sadece BS için karakteristik deri-mukoza bulguları eşlik etmemektedir [90].

Vasküler BS'de tutulum bölgelerinin bazılarında birlikte ortaya çıkma eğilimi mevcuttur. Çalışmamızda faktör analizi ile vasküler tutulum tiplerinin birlikteliğine baktığımızda 7 küme tespit ettik. 1. küme; BCS, VKİ trombozu, aorta ve dallarının trombozu, STM, 2. küme; pulmoner arter tutulumu ve intrakardiyak tromboz, 3. küme; DST ile VKS trombozu, 4. küme; aorta ve dalları ile AEDVT, 5. küme; VKS trombozu ile ÜEVT, 6. küme; alt ekstremitte arter trombozu ile AEDVT ve ÜEVT, 7. küme ise koroner arter tutulumuydu. Pulmoner arter, DST ve koroner arter tutulumları AEDVT ile negatif korelasyon gösteriyordu. Seyahi ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde inferior vena kava trombozu ile BCS [44], intrakardiyak tromboz ile PAI [45] arasında anlamlı korelasyonlar görülmüştü. Taşçılar ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak pulmoner arter tutulumu ile DST [43] birlikteliği gösterilmiştir ve pulmoner arter dışı arter tutulumunun pulmoner arter tutulumu ve diğer venöz tutulumlardan farklı dağıldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise koroner arter tutulumu farklı bir tutulum paterni olarak görülmekteydi.

Erkek ve kadın hastalarda vasküler BS hastalarının vasküler dışı tutulum oranlarına baktık. Bizim çalışmamızda da literatüre [8, 28] benzer şekilde göz tutulumu %47,7 olarak görüldü ve erkek hastalarda göz tutulumu (%51 vs %31,7) anlamlı olarak fazlaydı. Bunun haricinde her iki cinsiyet arasında vasküler dışı tutulumlar arası istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi.

Çalışmamızda vasküler tutulum alanları açısından da cinsiyetler arası farka baktık. AEDVT ve DST dışında cinsiyetler arası anlamlı istatistiksel fark görülmedi. BS'deki vasküler tutulumlarda en sık AEDVT ve %60-80 kadarını oluşturmaktadır [40, 43, 48, 59, 91]. AEDVT genç erkeklerde daha sık görülmektedir [8]. Çalışmamızda da AEDVT'de erkek egemenliği mevcuttu ( $p < 0.001$ ). Özgüler ve arkadaşlarının çalışmasında en sık etkilenen venler popliteal ven (%64), yüzeysel femoral ven (SFV) (%48) ve krural venler (%45) [49] iken Seyahi ve arkadaşlarının çalışmasında azalan sıklık sırasına göre etkilenen damarlar femoral, popliteal, safenöz (magna ve parva) ve krural damarlardır [47]. Bizim çalışmamızda azalan sıraya göre popliteal, yüzeysel femoral, ana femoral, vena saphena magna bulunmuştur. Sıklık açısından farklılıkların oluşmasında çalışmalara dahil edilen hasta sayısının farkının olması etken olmuştur.

BS'deki DST nispeten daha genç yaşta, genellikle hastalığın başlangıcından çok kısa bir süre sonra ortaya çıkar [43] ve çocuklar arasında da yaygındır [92]. Uluduz ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli serebral sinüs tromboz çalışması olan VENOST'a 1144 hasta dahil edilmiş ve 108 (%9,4) hastada BS ilişkili DST görülmüş [93]. BS'liler diğer etyolojik faktör nedenli DST ile karşılaştırıldığında erkek cinsiyet baskın görülmüş. Yeşilot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BS'li DST olan hastalarla farklı etyolojik nedenlerle olan DST karşılaştırıldığında daha genç (26 vs 39,  $p < 0.001$ ) ve erkek baskınlığı görülmüş [94]. Sorgun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 21 kişilik BS'lu ve 26 kişilik başka nedenli serebral sinüs trombozu karşılaştırılmış ve cinsiyet açısından fark görülmemiş [95]. Sinüs tutulum alanlarında en sık transvers sinüs tutulurken bunu süperior sagittal sinüs izlemektedir [93]. Bizim çalışmamızda vasküler tutulumlu hastaların %17,8'inde DST tutulumu görüldü. Literatürün aksine DST kadınlarda erkeklere göre baskın görüldü ( $p = 0.023$ ). Dural sinüs alanlarından en sık transvers sinüs (%86,8) tutulumu izlenirken bunu sigmoid sinüs (%47,3) ve süperior sagittal sinüs (%39,4) izledi. Genel popülasyonda DST genellikle kadınlarda görülür [93], güncel çalışmamızda benzer şekilde kadın BS hastalarında DST sıklığı artmış görülmüştür.

Süperfisyal tromboflebit (STM) BS'li hastaların %2-20'sinde mevcut olup çoğunlukla alt ekstremitelerde yerleşir ve erkeklerde daha yüksek bir prevalansa sahiptir [48, 91, 96]. BS'li hastalarda STM ve major vasküler tutulumun bir arada bulunduğu gözlenmiştir [84, 97, 98] ve hatta Torgutalp ve arkadaşlarının çalışmasında majör vasküler tutulum açısından risk faktörü olduğu görülmüştür [48]. Bizim çalışmamızda STM tüm vasküler tutulumlu hastaların %25,7'sinde görülmekteydi, erkeklerde oransal olarak fazla görülse de (%28 vs %14,6) istatistiksel anlamlı fark görülmedi. AEDVT'li hastaların %21,1 inde ise STM eşlik ettiğini gördük ve AEDVT'ye en sık eşlik eden vasküler tutulumdu. Fakat faktör analizi ile bakıldığında ise literatürün aksine STM ile AEDVT arasında negatif korelasyon izlendi. Bunun nedeni muhtemelen, fazla sayıda STM (%27.4) ve AEDVT (%35.4)'u olan hastanın relaps etmeden izole kalmasıdır. Diğer yandan literatür ile uyumlu olarak STM'nin BCS, VKİ trombozu, aorta ve dallarının trombozu gibi majör vasküler tutulumlar ile korele olduğunu gördük.

BS pulmoner arter tutulum prevalansı %5'ten az izlenmektedir; pulmoner arter anevrizması (PAA), pulmoner arter trombozu (PAT) veya ikisi birlikte şeklinde klinik tutulumları bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık üçte birinde izole PAT izlenmektedir, geri kalanında izole PAA ve birliktelik izlenmektedir [45, 57, 58]. Diğer yandan Fei ve arkadaşlarının yaptığı 796 hastalık retrospektif çalışmada pulmoner arter tutulumu olan 13 hastada izole pulmoner arter trombüsü (%61,5) daha sık görülmüştür [85]. PAA ve PAT'ın her ikisi de bilateral tutulum yapar ve çoğunlukla alt lobların dallarını etkiler [45]. Bizim çalışmamızda pulmoner arter tutulumu vasküler tutulumu olan hastalar içinde %21,2 olarak izlendi. Hastaların %68,6'sında izole trombüs görülürken, %21,6 hastada trombüs-anevrizma birlikteliği, %9,8 hastada ise izole anevrizma mevcuttu. Vasküler alanların dağılım oranları incelendiğinde hastaların %62,7'sinde sol alt lob dalı, %54,9'unda sağ alt lob dalı, %23,5'inde sol üst lob dalı, %21,6'sında sağ orta lob dalı, %21,6'sında sağ üst lob dalı görülmüştür. Hastaların %54,9'unda bilateral tutulum izlenmiştir. Özetle literatürle uyumlu olarak bilateral ve alt lob tutulumu sık izlenirken literatürün aksine (Fei ve arkadaşlarının çalışması dışında) izole trombüs anevrizmadan fazla görülmüştür. Tanı yılı 2010 öncesi ve sonrası olarak bakıldığında 2010 sonrasında tanı alanlarda trombüs tutulumunun arttığı görülmekte bu da gelişen görüntüleme teknikleri ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Periferik arter tutulumu hastalığın başlangıcından ortalama 5-10 yıl sonra gelişen geç bir olaydır [43] ve sıklığı %5'ten azdır. Bizim çalışmamızda aort ve periferik arter tutulumu vasküler BS hastalarının %7,9'unda

görüldü ve 2010 sonrası dönemde belirgin şekilde artmıştı. Bunun nedeni de radyolojik gelişmeler olabilir.

Retrospektif bir çalışmada 882 vasküler tutulumu olan hastalarda vasküler olayların kümülatif nüks oranı 2 yılda %23, 5 yılda %38 bulunmuştur [43]. Özgüler ve arkadaşlarının prospektif yaptıkları çalışmada, polikliniğe ilk kez alt ekstremitte DVT atağı ile başvuran 33 (26E/7K) hasta çalışmaya alınmış ve 40.7± 13.4 ay takip edilmiş. Hastaların 6, 12 ve 24. aylarda nüks oranları sırasıyla %29, %37 ve %45 olarak bulunmuş [49]. Bir diğer venöz trombozlu 296 hastayı içeren retrospektif Fransız çalışmasında ortalama 5 yıllık takipte %33,8'inde en az 1 venöz tromboz nüksü görüldü [51]. Benzer şekilde pulmoner arter tutulumu olan veya pulmoner arter dışı arter tutulumunda anevrizmaları olan hastaların medyan 5-7 yıllık takipte yaklaşık %20 sinde nüks görülebilmektedir [45]. Alibaz-Öner ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada Türkiye'deki 15 Romatoloji merkezinden ISG kriterlerini karşılayan 936 (589E/376K) hasta çalışmaya alınmış ve 260 (%27,7) (224E/36K)'sında vasküler tutulum görülmüş. Hastaların %32,9'unda ise 2 yıl içinde ilk nüks görülmüş [40]. Bizim çalışmamızda ise total hasta grubunda herhangi bir vasküler nüks sıklığı medyan 13 [IQR: 7,5-18] yıl içinde %42,3 idi. Erkeklerde kadınlara göre vasküler nüks daha fazla oranda izlendi.

Vasküler tutulum alanı özelinde tutulanlar ile tutulmayanlar arası karşılaştırma literatürde yoktu. Biz çalışmamızda önemli vasküler tutulum olan AEDVT, pulmoner arter tutulumu, DST, VKS trombozu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında tedaviler açısından farklılıklara baktık. Tedavi açısından bakıldığında pulmoner arter tutulumu olanlarda olmayanlara göre biyolojik ilaç kullanma fazlaydı. Tedavilere bakıldığında DST olanlarda olmayanlara göre antikoagülan kullanımı fazla görüldü. Farklı merkezlerde tanı alıp gelen hastaların görüldüğü merkezlerde antikoagülan başlanması ile ilgili olarak bu farkın olacağı düşünüldü.

Çalışmamızda vasküler BS hastalarında Behçet tanı yılına göre farklara bakmak istedik ve bunun için 2010 yılı ve öncesi ile 2010 yılı sonrası hasta gruplarını karşılaştırdık. Literatürde bu şekilde bir karşılaştırmaya rastlamadık. Her iki dönemdeki hastaların yarı yarıya olması ve örneklem sayılarının yeterli olması işlerimizi kolaylaştırdı. Bu karşılaştırma sonucu, önemli farklar saptadık. AEDVT her iki dönemde de en sık olan tutulumdu ancak 2010 sonrası sıklığında düşüş izleniyordu. Pulmoner arter tutulum paterni 2010 sonrası dönemde

değişmişti; anevrizma yerine daha fazla izole tromboz görmeye başlanmıştı. Ek olarak periferik arteriyel tutulum sıklığı da güncel dönemde artmıştı. Daha önceki paragraflarda bahsettiğimiz gibi, bu gözlemlerimiz teknolojik gelişmeler ile ilişkili olabilir. Bunların yanı sıra, tedavi şeklinde önemli değişiklikler gözledik. Hem anti-koagülan kullanımı hem de biyolojik tedavi 2010 sonrası dönemde artmıştı. Güncellenen tedavi kılavuzlarında anti-koagülan kullanımının önerilmesinin yansıması olabilir. Anti-TNF ajanların biyolojik olmayan DMARD'lardan daha etkili olması da bu sonucu doğurmuş olabilir.

Çalışmamızda çeşitli kısıtlılıklar vardır. Retrospektif kesitsel bir çalışmaydı ve veriler homojen değildi. Görüntüleme yöntemleri standardize değildi. Hastaneye gelenler değerlendirildi; çok hafif veya çok ağır hastaların atlanabileceği düşünüldü. CTF Behçet merkezine ait çalışma olduğu için ağır klinikli hastaların çalışmaya dahil edilebileceği öngörüldü.

Bunlara rağmen çalışmamızın iyi olduğu taraflar da vardır. Tek merkezden izlenen büyük bir kohort çalışılmıştır, o nedenle literatürdeki yayınlara oranla standardizasyon sağlanmıştır. Kadınların sayısı az olmasına rağmen erkekler ile sağlıklı bir karşılaştırma yapmak için yeterli bulunmuştur. Ayrıca, ISG kriterleri dolduranların doldurmayanlar ile, güncel ve eski dönem karşılaştırması gibi yenilikleri içermektedir.

Çalışmamızın önemli sonuçları vardır.

- a) Kadın hastalarda görülen vasküler tutulum kendine ait özellikler taşımaktadır: Daha geç yaşta başlamak, daha az AEDVT fakat daha yoğun DST içermek ve daha az vasküler nüks etmesi bu özellikler arasında sayılabilir. Buna rağmen DMARD ve biyolojik kullanımının her iki cinste benzer olması, tedavi yaklaşımında cinsiyet ayrımı gözlenmediğini ifade etmektedir.
- b) 2010 sonrası gözlenen farkların büyük bir kısmı farkındalığın artması, radyolojik gelişmeler ve tedavi kılavuzlarının güncellenmesi ile açıklanabilir. Ancak yine de pulmoner arter anevrizma sıklığının azalması ve görece izole trombozun artmasının altında hijyen koşullarının iyileşmesi dolayısıyla BS'in şiddetinin azalması gibi biyolojik bir sebep yatabileceği düşüncesini taşımaktayız
- c) Vasküler tutulum ayrı bir klinik fenotip olarak, deri-mukoza bulgularından bağımsız olarak ele alınmalıdır. Kriter doldurmayanların benzer vasküler tutulum içermesi,

hatta vasküler sıklığının daha fazla olması bu hipotezimizi desteklemektedir. Fakat kriterler doldurulamadığı için hastaların gecikerek tanı alması ve daha fazla anti-koagülan ile tedavi edilmesi düşündürücüdür. Bu hastaların prognozları için dikkat edilmesi gerekmektedir.

- d) Çalışmamızın sonuçlarının başka popülasyonlarda tekrarlanması ve prospektif çalışmalar ile kontrol edilmesi gerekmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Yazici, H., et al., *Behcet syndrome: a contemporary view*. Nat Rev Rheumatol, 2018. **14**(2): p. 119.
2. Yurdakul, S., *Epidemiology of Behçet syndrome and regional differences in disease expression*. Behçet Syndrome, 2020: p. 21-35.
3. Azizlerli, G., et al., *Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey*. International journal of dermatology, 2003. **42**(10): p. 803-806.
4. 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.
5. Yurdakul, S., et al., *The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey*. The Journal of rheumatology, 1988. **15**(5): p. 820-822.
6. Idil, A., et al., *The prevalence of Behcet'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**(5): p. 325-331.
7. Nair, J.R. and R.J. Moots, *Behcet's disease*. Clinical medicine, 2017. **17**(1): p. 71.
8. Kural-Seyahi, E., et al., *The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center*. Medicine, 2003. **82**(1): p. 60-76.
9. Greco, A., et al., *Behçet's disease: new insights into pathophysiology, clinical features and treatment options*. Autoimmunity reviews, 2018. **17**(6): p. 567-575.
10. Direskeneli, H., *Innate and adaptive responses to heat shock proteins in Behçet's disease*. Genetics research international, 2013. **2013**.
11. Imamura, Y., et al., *Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease*. Clinical & Experimental Immunology, 2005. **139**(2): p. 371-378.
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. Kobayashi, M., et al., *Neutrophil and endothelial cell activation in the vasa vasorum in vasculo-Behçet disease*. Histopathology, 2000. **36**(4): p. 362-371.
14. 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.
15. Chambers, J.C., D.O. Haskard, and J.S. Kooner, *Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behçet's syndrome*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(2): p. 517-520.
16. Espinosa, G., et al., *Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin*. The American journal of medicine, 2002. **112**(1): p. 37-43.
17. Seyahi, E., et al., *Increased vein wall thickness in Behçet disease*. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders, 2019. **7**(5): p. 677-684. e2.
18. 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**: p. 1447-1451.
19. Sertoglu, E., et al., *The relationship of serum VEGF and sVEGFR-1 levels with vascular involvement in patients with Behçet's disease*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2018. **78**(6): p. 443-449.
20. Emmi, G., et al., *Behçet's syndrome as a model of thrombo-inflammation: the role of neutrophils*. Frontiers in immunology, 2019. **10**: p. 1085.

21. Le Joncour, A., et al., *Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behçet's disease*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2019. **78**(9): p. 1274-1282.
22. Volle, G., et al., *Dietary and nondietary triggers of oral ulcer recurrences in Behçet's disease*. *Arthritis care & research*, 2017. **69**(9): p. 1429-1436.
23. Hamuryudan, V., et al., *Frequent oral ulceration during early disease may predict a severe disease course in males with Behçet's syndrome*. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*, 2012. **30**(3): p. S32.
24. Mat, M.C., et al., *The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study*. *International journal of dermatology*, 2006. **45**(5): p. 554-556.
25. Kanakis, M.A., et al., *Epididymo-orchitis in Behçet's disease: a review of the wide spectrum of the disease*. *Acta Medica Iranica*, 2017: p. 482-485.
26. Yazici, H., et al., *A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1984. **43**(1): p. 74-75.
27. Yazici, Y., I. Simsek, and H. Yazici, *Behçet's syndrome*. *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*, 2012: p. 289-298.
28. Tugal-Tutkun, I., et al., *Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients*. *American journal of ophthalmology*, 2004. **138**(3): p. 373-380.
29. Yurdakul, S., et al., *The arthritis of Behçet's disease: a prospective study*. *Annals of the rheumatic diseases*, 1983. **42**(5): p. 505-515.
30. Fatemi, A., et al., *Prospective study of articular manifestations in Behçet's disease: five-year report*. *International journal of rheumatic diseases*, 2017. **20**(1): p. 97-102.
31. Diri, E., et al., *Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2001. **60**(11): p. 1074-1076.
32. Kalra, S., et al., *Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations*. *Journal of neurology*, 2014. **261**: p. 1662-1676.
33. Akman-Demir, G., et al., *Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients*. *Brain*, 1999. **122**(11): p. 2171-2182.
34. Uygunoglu, U. and A. Siva, *Nervous system involvement in Behçet's syndrome*. *Current Opinion in Rheumatology*, 2019. **31**(1): p. 32-39.
35. Cheon, J.H. and W.H. Kim, *An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease*. *Current opinion in rheumatology*, 2015. **27**(1): p. 24-31.
36. Bayraktar, Y., E. Özaslan, and D.H. Van Thiel, *Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease*. *Journal of clinical gastroenterology*, 2000. **30**(2): p. 144-154.
37. Esatoglu, S., et al., *ABO574 Fecal Calprotectin Level Looks Promising in Identifying Active Disease in behçet's Syndrome Patients with Gastrointestinal Involvement: A Controlled and Pilot Study*. 2016, BMJ Publishing Group Ltd.
38. Hatemi, I., et al., *Characteristics, treatment, and long-term outcome of gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a strobe-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center*. *Medicine*, 2016. **95**(16).
39. Wu, X., et al., *Behçet's disease complicated with thrombosis: a report of 93 Chinese cases*. *Medicine (Baltimore)*, 2014. **93**(28): p. e263.
40. 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).
41. 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.
42. Sarica-Kucukoglu, R., et al., *Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases*. 2006, Wiley Online Library.
43. 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.

44. Seyahi, E., et al. *An outcome survey of 43 patients with Budd–Chiari syndrome due to Behçet’s syndrome followed up at a single, dedicated center.* in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015. Elsevier.
45. Seyahi, E., et al., *Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients.* *Medicine*, 2012. **91**(1): p. 35-48.
46. Tohmé, A., et al., *Vascular manifestations of Behçet’s disease.* *Joint Bone Spine*, 2003. **70**(5): p. 384-389.
47. Seyahi, E., et al., *Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behçet syndrome: an observational study.* *Medicine*, 2015. **94**(44).
48. Torgutalp, M., et al., *Analysis of vascular involvement in 460 patients with Behçet's syndrome: Clinical characteristics and associated factors.* *Joint Bone Spine*, 2022. **89**(2): p. 105277.
49. 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.
50. Kuzu, M.A., et al., *Vascular involvement in Behçet's disease: 8-Year audit.* *World journal of surgery*, 1994. **18**: p. 948-953.
51. Desbois, A., et al., *Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease.* *Arthritis & Rheumatism*, 2012. **64**(8): p. 2753-2760.
52. Seyahi, E. and S. Yurdakul, *Behçet’s syndrome and thrombosis.* *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 2011. **3**(1): p. e2011026-e2011026.
53. Gokturk, A., et al., *Increased frequency of obstructive sleep apnea syndrome in Behçet’s syndrome patients with superior vena cava syndrome.* *Clin Exp Rheumatol*, 2019. **37**(Suppl 121 6): p. 132-136.
54. Siva, A., et al., *Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement.* *Journal of neurology*, 2001. **248**: p. 95-103.
55. Fujikado, T. and K. Imagawa, *Dural sinus thrombosis in Behçet's disease--a case report.* *Japanese journal of ophthalmology*, 1994. **38**(4): p. 411-416.
56. Teh, L., et al., *Recurrent papilloedema and early onset optic atrophy in Behçet's syndrome.* *Annals of the rheumatic diseases*, 1990. **49**(6): p. 410-411.
57. Seyahi, E. and H. Yazici, *Behçet’s syndrome: pulmonary vascular disease.* *Current Opinion in Rheumatology*, 2015. **27**(1): p. 18-23.
58. Uzun, O., et al., *Pulmonary involvement in Behçet’s disease.* *Respiration*, 2008. **75**(3): p. 310-321.
59. Ozguler, Y., et al., *Vascular and cardiac involvement.* *Behçet Syndrome*, 2020: p. 83-103.
60. Seyahi, E., *Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement.* *Best practice & research Clinical rheumatology*, 2016. **30**(2): p. 279-295.
61. Hamuryudan, V., et al., *THU0300 Bronchial Artery Enlargement May be the Cause of Recurring Hemoptysis in Behçet's Syndrome Patients with Pulmonary Artery Involvement Despite Treatment Response.* 2015, BMJ Publishing Group Ltd.
62. Geri, G., et al., *Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature.* *Medicine*, 2012. **91**(1): p. 25-34.
63. Mogulkoc, N., M.I. Burgess, and P.W. Bishop, *Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review.* *Chest*, 2000. **118**(2): p. 479-487.
64. Seyahi, E., et al., *Coronary atherosclerosis in Behçet's syndrome: a pilot study using electron-beam computed tomography.* *Rheumatology*, 2004. **43**(11): p. 1448-1450.
65. Yue, C., et al., *Cardiac mass in Behçet's disease.* *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*, 2012. **30**(3): p. S27.
66. Sacré, K., et al., *Case report Unusual cardiovascular events in Behçet’s disease.* *Clin Exp Rheumatol*, 2010. **28**(60): p. S82-S85.

67. Lee, I., et al., *Cardiac Behçet disease presenting as aortic valvulitis/aortitis or right heart inflammatory mass: a clinicopathologic study of 12 cases*. The American journal of surgical pathology, 2008. **32**(3): p. 390-398.
68. Arslan, C., et al., *Case report Right ventricular thrombus and tricuspid valve dysfunction in a patient with Behçet's syndrome*. Clin Exp Rheumatol, 2014. **32**(84): p. S109-S111.
69. Tüzün, H., et al., *Management of aneurysms in Behçet's syndrome: an analysis of 24 patients*. Surgery, 1997. **121**(2): p. 150-156.
70. Tuzun, H., et al., *Management and prognosis of nonpulmonary large arterial disease in patients with Behçet disease*. Journal of vascular surgery, 2012. **55**(1): p. 157-163.
71. Chae, E.J., et al., *Radiologic and clinical findings of Behçet disease: comprehensive review of multisystemic involvement*. Radiographics, 2008. **28**(5): p. e31.
72. Wechsler, B., et al., *International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease*. Lancet, 1990. **335**(8697): p. 1078-80.
73. Davatchi, F., et al., *International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. **28**(3): p. 338-347.
74. Yusuf, Y., et al., *Behçet syndrome (Primer)*. Nature Reviews: Disease Primers, 2021. **7**(1).
75. 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.
76. Leccese, P., et al. *Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome*. in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019. Elsevier.
77. Hatemi, G., et al., *Trial of apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome*. New England Journal of Medicine, 2019. **381**(20): p. 1918-1928.
78. Seyahi, E., et al., *Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behçet's syndrome*. 2007.
79. 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.
80. Hamuryudan, V., et al. *Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment*. in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015. Elsevier.
81. Ahn, J.K., et al., *Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation*. Clinical rheumatology, 2008. **27**: p. 201-205.
82. Yurttas, B., et al., *Willingness to get the COVID-19 vaccine among patients with rheumatic diseases, healthcare workers and general population in Turkey: a web-based survey*. Rheumatology international, 2021. **41**: p. 1105-1114.
83. Ozcifci, G., et al., *The incidence, clinical characteristics, and outcome of COVID-19 in a prospectively followed cohort of patients with Behçet's syndrome*. Rheumatology International, 2022. **42**(1): p. 101-113.
84. Koc, Y., et al., *Vascular involvement in Behçet's disease*. The Journal of Rheumatology, 1992. **19**(3): p. 402-410.
85. Fei, Y., et al., *Major vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective study of 796 patients*. Clinical rheumatology, 2013. **32**: p. 845-852.
86. Bandalos, D.L. and S.J. Finney, *Factor analysis: Exploratory and confirmatory*, in *The reviewer's guide to quantitative methods in the social sciences*. 2018, Routledge. p. 98-122.
87. Ko, G., et al., *The vascular manifestations of Behçet's disease: angiographic and CT findings*. The British journal of radiology, 2000. **73**(876): p. 1270-1274.
88. Melikoglu, M., et al. *Large vessel involvement in Behçet's syndrome: a retrospective survey*. in *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY*. 2008. CLINICAL & EXPER RHEUMATOLOGY VIA SANTA MARIA 31, 56126 PISA, ITALY.

89. 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.
90. Khalid, U. and T. Saleem, *Hughes-Stovin syndrome*. Orphanet journal of rare diseases, 2011. **6**(1): p. 1-11.
91. Düzgün, N., et al., *Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease*. Scandinavian journal of rheumatology, 2006. **35**(1): p. 65-68.
92. Uluduz, D., et al., *Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease*. Neurology, 2011. **77**(21): p. 1900-1905.
93. 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.
94. Yesilot, N., et al., *Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease compared to those associated with other etiologies*. Journal of neurology, 2009. **256**(7): p. 1134-1142.
95. Sorgun, M.H., et al., *Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease patients compared to other causes of cerebral venous thrombosis: a retrospective study*. Archives of Rheumatology, 2016. **31**(3): p. 248.
96. Mat, M.C., et al., *The Mucocutaneous manifestations and pathergy reaction in Behçet syndrome*. Behçet Syndrome, 2020: p. 37-50.
97. Tunc, R., et al., *Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis*. The Journal of rheumatology, 2002. **29**(11): p. 2393-2396.
98. Tunc, R., et al., *Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behçet's syndrome*. Annals of the rheumatic diseases, 2004. **63**(12): p. 1693-1694.