

# BEHÇET HASTALIĞI DAMAR TUTULUŞU

Doç. Dr. Kenan AKSU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

## ÖZET

Behçet hastalığı (BH) multisistemik, tekrarlayıcı, kronik bir vaskülitir. BH'de sadece mukokutanöz, göz tutuluşu bulguları değil damar sistemi dahil bütün sistem ve organlarda tutuluş gözlenebilir. BH hem arteriyel hem venöz sistem tutuluşu yapabilen, her çapta damarı etkileyebilen birkaç vaskülitik hastalıktan biridir. BH'de en sık damar tutuluşu venöz sistemde görülür. Venöz sistemde en sık derin ven trombozu şeklinde klinik tablo görülür. Damar tutuluşu patogenezinde artmış immün aktivite bulunur. Bu nedenle damar tutuluşu tedavisinde immünyosupresif tedavi vazgeçilmezdir.

## ABSTRACT

Behçet's disease (BD) is a recurring, chronic vasculitis with multiple system involvement. Not only mucocutaneous or eye findings but also involvement of all vessels in all organ systems may be observed in BD. BD is one of the vasculitic diseases that may involve both arterial and venous vessels in any size. Most frequently involved vessels are veins in BD which is clinically presented as deep venous thrombosis. Increased immune activation has been proposed as the pathogenetic factor. For this reason, immunosuppressive treatment is mandatory in vascular involvement.

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında, İstanbul Üniversitesi'nden Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından; yineleyen oral, genital aftöz ülserasyon ve hipopyonlu üveit gibi lezyonlarından oluşmuş üçlü semptom kompleksi gösteren yeni bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Zamanla, BH'nın yalnızca bu üçlü semptom kompleksinden ibaret olmadığı; lokomotor, vasküler, nörolojik, intestinal, ürogenital ve kardiyopulmoner semptomlarla seyreden, daha yaygın ve kronik bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. BH, bugün için; kronik alevlenme ve iyilik dönemleri ile seyreden, farklı tipte, çapta ve yerleşimde damar tutuluşları gösteren bir vaskülit olarak kabul edilmektedir. Bu yazıda, öncelikle BH ile ilgili genel özellikler verildikten sonra BH'nın damar tutuluşu tartışılacaktır.

BH, herhangi bir yaşta görülebmesine karşın, ortalama başlangıç yaşı ikinci ve üçüncü onyıdır. BH, erkeklerde daha sık görülür ve özellikle genç erkek hastalar daha gürültülü ve ölümcül seyretme eğilimindedir (1). BH'nın erkeklerde neden ağır seyrettiği konusu yeterince araştırılmamıştır. Deneysel çalışmalarda östrojen verilmesinin üveiti iyileştirdiği gözlenmiştir (2). Yakınlarda, testosteron uygulanma-

sının erkeklerde nötrofiller üzerinde artmış oksidatif burst'e yol açtığı saptanmıştır (3). Fakat yaş ilerledikçe, özellikle 50 yaş sonrasında, hastalık aktivitesi ve alevlenmeler azalmaktadır. BH kuzey yarım kürede ve tarihsel "İpek yolu" üzerindeki ülkelerde sık görülmektedir. Türkiyede yapılan bir saha çalışmasında 10 yaş üstündeki prevalans 37/10.000 olarak saptanmıştır (4).

BH'deki patolojik süreç bir dış etken tarafından tetiklenmektedir. Bu dış etkenin enfeksiyöz orijinli olduğu, virüslerin, mikobakteriyel ajanların ve son yıllarda streptokokların birincil rol oynadığı düşünülmekte ve etken muhtemelen oral florada lokalize olmaktadır. Bu enfeksiyöz ajanlar, hepsinde ortak olan ve insanda da homologik karşıtı olan ısı şok proteini (HSP) ile özellikle  $\gamma\delta$  T hücrelerini uyarabilmekte ve sonuçta Th1 tipi yangısal sitokinlerin salınmasına yol açmaktadır. Özellikle IL-8 gibi sitokinler; endotel hücresi, nötrofil ve monositlerin aktivasyonuna yol açmakta ve yangı süreci başlatmaktadır. Öte yandan, makrofajlar gibi hücreler tarafından üretilen TNF- $\alpha$  ve IL-1, post-kapiller venül endotel hücrelerinde odhezyon molekül up-regülasyonuna yol açmakta ve sonuçta inflamasyon alanına lökosit ve mononük-

leer hücre geçişi hızlanmaktadır. HLA-B51 ve MEFV gen mutasyonları gibi genetik faktörlerin bu yangısal süreçte önemli rolü olduğu düşünülmektedir (5-7).

BH'de en sık görülen klinik bulgular; tekrarlayan oro-genital aftöz ülserasyon, cilt, göz, kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutuluş bulgularıdır. **Yineleyen oral ülserler** tüm çalışmalarda, BH'nin en sık görülen belirtisidir (%97-100) ve çoğu olguda da (%70-77) hastalığın ilk belirtisidir. BH, yineleyen oral aft ayırıcı tanısında %1 gibi bir paya sahip olmasına karşın oral aft ayırıcı tanısında, özellikle ülkemizde ilk sıralarda olması gereken bir hastalıktır. Olguların %80'inde oral ülser tipi, minör aftöz ülser grubuna girer ve çoğunlukla skarsız iyileşirler. Bazı olgularda menstrasyon öncesi ülserlerde artış görülebilir ve bazen bölgesel lenf bezleri şişebilir. BH olgularının %10 kadarında majör aftöz ülserler gözlenebilir ve farinkste gözlenen majör ülserler nadiren skar bırakarak iyileşebilirler.

BH olgularında, tekrarlama özelliği gösteren **genital ülserler** (GÜ) yaklaşık %85 sıklığında görülür. Çoğu BH olgusunda GÜ'lerin yineleme sıklığı, oral ülserlere göre daha azdır. Genelde oldukça ağrılı olan bu ülserler, en sık skrotum ve vulvada ortaya çıkarlar. GÜ'ler, genellikle oral ülserlerden daha derin olduklarından, çoğu olguda ülser iyileşmesi skarlaşma (lezyon yerinde iz bırakma) ile sonuçlanır. Hastalığın tanısında aktif GÜ olmasa bile, eski ülser izinin varlığı önemli kabul edilir. GÜ, BH dışında; herpes simpleks, sifiliz, lenfoganuloma veneraum ve granuloma inguinale gibi veneryal patolojilerde, Reiter sendromu ve Crohn hastalığında da görülebilir.

BH'de **deri belirtileri** yaklaşık %85 sıklığında ortaya çıkar ve başlıca 4 tip deri lezyonu görülür. *Eritema nodozum benzeri deri lezyonları* (ENBL) sıklıkla alt ekstremitelerde, ama nadiren diğer yerlerde de gelişen, ağrılı derialtı nodüllerdir. ENBL'lar sıklıkla yineleyebilir, 1-2 hafta içinde kaybolabilir ve yerlerinde pigmentasyon kalabilir. Klasik EN'un aksine, BH'de görülenler gruplaşıp geniş plaklar oluşturabilirler. ENBL yüzeyel tromboflebitle karışabilir. *Gezici yüzeyel tromboflebit* özellikle ekstremitelerin yüzeyel venüllerinde, kendiliğinden veya uyarılmış (enjeksiyon yerlerinde) biçimde gelişebilen ve zaman zaman yer değiştiren obliteratif bir tromboflebittir. *Akneiform ve follikülit benzeri lezyonlar*, sıklıkla yüz, boyun, göğüs ve sırtta ortaya çıkarlar, bazıları da püstülleşebilir. Papülopüstüler lezyonlar artriti olan olgularda daha sık görülmektedir (8). *Kutanöz vaskülit* daha az sıklıkla karşımıza çıkan bir diğer deri bulgusudur.

**Paterji testi** olarak da adlandırılan deri aşırı duyarlılığı ve bunu gösteren iğne reaksiyonu (prick testi), BH olgularının tanınmasında önemli bir özellik olarak görülmektedir. Bu reaksiyon BH olgularının %60-70'inde olumlu görülmektedir (Türk ve Japon olgularda). Steril bir iğnenin 5 mm derinlikte batırılmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon yerinde tüberkülin reaksiyonuna benzer bir eritem, bazen de püstül gelişmesi paterji testinin pozitif olduğunu (iğne reaksiyonu) gösterir. Deri aşırı duyarlılığının bir belirtisi olan bu testin mekanizması tam bilinmemekle birlikte, artmış nötrofil kemotaksisinin sonucunda geliştiği kabul edilir. Olumluluk oranı etnik gruplara göre değişkenlik göstermektedir. Paterji testi olumluluğu sadece deri ile sınırlı değildir, göz cerrahisinden sonra üveit atağı oluşması, arteriel girişim yapılan yerde anevrizma oluşumu ve artrosentezden sonra sinovit oluşması da bir paterji reaksiyonu olarak kabul edilir.

**Göz tutuluşu** BH'nin en ciddi organ tutuluşlarından birisidir ve yaklaşık %50 olguda görülür. Göz tutuluşunun, BH'nin ilk belirtisi olarak ortaya çıkması olağan bir klinik başlangıç değildir. Tipik olarak ilk belirti aftöz ülserlerdir ve ilk belirti ile üveit başlangıcı arasında ortalama 2-6 yıl gibi bir süre vardır. Göz tutuluşu, erkekte daha sık ve daha şiddetlidir. Göz tutuluşu kronik, tekrarlayıcı, hem ön hem arka üveit şeklinde gözlenebilir ve morbiditenin önemli bir nedenini oluşturur. Retina tutuluşu ile birlikte arka üveit varlığı ağır seyir gösterebilir. Tek başına ön üveit görülmesi sık değildir. Görme kaybı, sıklıkla yineleyen ön ve arka üveit atakları sonucu ortaya çıkmaktadır. Göz atakları sonrası ortaya çıkabilen sineji ve retinal skar gibi postinflamatuar değişiklikler göz tutuluşunun prognozunu tayin eden en önemli yapısal değişikliklerdir (9).

BH'de sıklıkla palindromik romatizmaya benzer biçimde ve özellikle alt taraf büyük eklemlerini tutan bir **artrit** gelişebilmektedir. BH'nda artritis yaklaşık %35-50 sıklığında görülür, çoğunlukla monoartiküler veya oligoartiküler seyir gösterir, deformite ve erozyon bırakmaz (10). Romatoid artrite benzer küçük eklemlerin, simetrik tutuluş ve poliartrit nadirdir. En sık tutulan eklem diz eklemidir. BH seyri sırasında sakroiliak eklem tutuluşu ve spondilit nadir (%0.5-1) olarak ortaya çıkar (11). BH'lı olgularında steroid kullanım öyküsü olsun veya olmasın osteonekroz görülebilir (12).

BH'nin **nörolojik tutuluşu** sık görülmemesine rağmen yaşamsal sorunlar yaratan bir organ tutuluşu

olarak öne çıkar. Behçet olgularının yaklaşık %5-10'unda nörolojik tutuluş bulguları gelişebilir (13). Nörolojik belirtiler parankimal ve nonparankimal olarak ikiye ayrılabilir (14). Olguların çoğunda (%81) parankimal tutuluş (%51 beyin sapı, %44 spinal kord, %15 hemisferik tutuluş ve %19'unda izole piramidal belirtiler), daha az bir kısmında (%19) non-parankimal tutuluş saptanmıştır. Non parankimal olguların çoğunluğunda da serebral venöz tromboz mevcuttur. Hastalığın nörolojik belirtileri, benzer belirtiler oluşturan farklı patolojilerle ayırıcı tanı da güçlüğüne yol açabilir. Parankimal tutuluş varlığı kötü prognostik belirleyici olduğu saptanmıştır.

**Gastrointestinal tutuluş** en çok ileum ve kolonda mukoza ülserasyonları ile kendini belli eder. Bu ülserler perforasyon olabilir. Gastrointestinal tutuluş Japonya'da daha sık (yaklaşık %30), ülkemizin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde ise daha az olarak karşımıza çıkmaktadır (15). BH olduğu bilinen bir olguda bacaklarda gode bırakan bir klinik tablo olduğunda öncelikle amiloidoz düşünülmelidir. BH'de AA tipinde **amiloidoz** %1-2 sıklığında ortaya çıkabilir ve amiloidoz geliştiren olgular çoğunlukla artritli ve arteriyel anevrizmal olgulardır (16). BH'de böbrek tutuluşu sık olmamakla birlikte, **glomerulonefrit** gelişebileceği de gösterilmiştir. Yaklaşık %10 olguda görülen **epididimit**, epididimisin 1-2 hafta süren ağrılı akut yangısıdır ve sıklıkla yineleyici karakterdedir. BH'de nadiren **mesane tutuluşu** da görülebilir.

Daha önceleri birden fazla, farklı sınıflandırma kriterleri oluşturulmuş olmasına rağmen, BH Uluslararası Çalışma Grubu, 1991 yılında, yedi ülkede 12 merkezden aldığı 914 BH olgusunun verilerini incelemiş ve BH Sınıflandırma Kriterleri oluşturulmuştur (Tablo-1) (17). Günlük pratikte ve bilimsel araştırmalarda en çok kullanılan kriterler olan Uluslararası

Çalışma Grubu Kriterlerinde majör kriter tekrarlayan oral aftöz ülserasyonlardır. Minör kriterler; genital ülserasyon, göz tutuluşu, deri lezyonları ve paterji testi olumluluğudur. Bu tanı kriterleri içinde pratikte önemli olabilecek eklem bulguları, damar tutuluşu, nörolojik tutuluş ve gastrointestinal tutuluş bulguları yoktur.

BH'de prognoz daha kötü olduğu hasta alt grubu, genç erkek olgulardır. Mortalite; pulmoner veya periferik arteriyel anevrizmalarda, nörolojik, gastrointestinal tutuluşlu olgularda, Budd-Chiari sendromu ve sekonder amiloidoz gelişmiş olgularda artmıştır (18).

## DAMAR TUTULUŞU

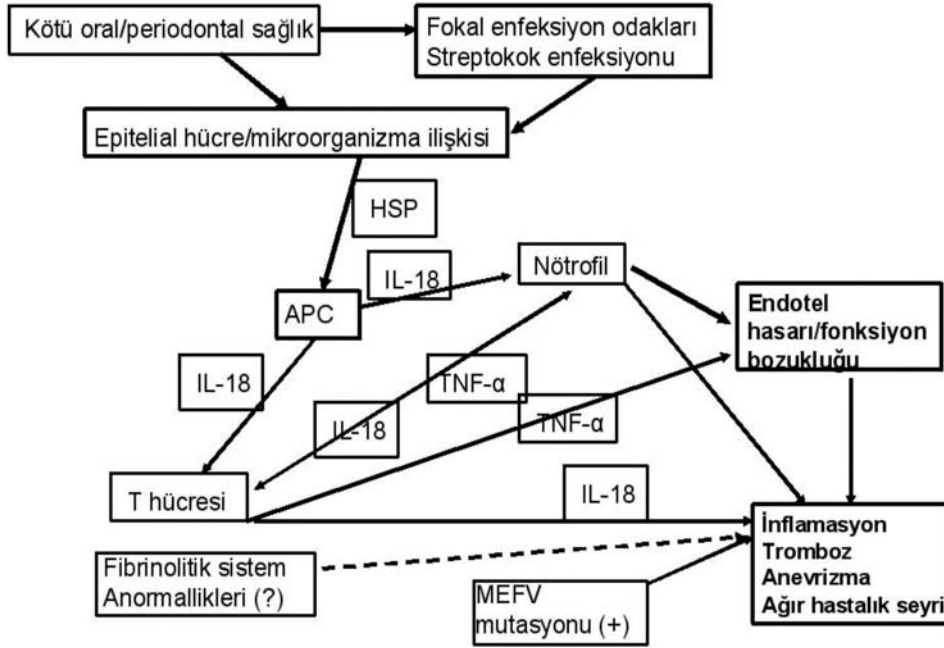
BH her çap ve büyüklükte, değişik yerleşimde damar tutuluşları gösteren sistemik bir vaskülitir. BH'da mortalitenin en başta gelen nedeni damar tutuluşudur. Damar tutuluşu olarak hem arteriyel hem venöz sistemi tutulabilir fakat en sık etkilenen sistem venöz sistemdir. Farklı serilere göre damar tutuluşunun sıklığı da değişkenlikler gösterebilir. Tablo 2'de şimdiye kadar yayınlanmış olan BH damar tutuluş sıklığı çalışmaları ve bu çalışmalarda damar tutuluşuyla ilişkisi bulunan diğer klinik özellikler görülmektedir. BH'de damar tutuluş sıklığı ülkeden ülkeye, bölgeden bölgeye değişmektedir. Şimdiye kadar en fazla damar tutuluşlu olgu serisi Fas'dan (%62.34), en az damar tutuluşlu olgu serileri Japonya (%7.7) ve Türkiyeden (%8) bildirilmiştir. Bu kadar farklı sıklığın nedenlerinin en başında dermatoloji ve gastroenteroloji gibi özelleşmiş kliniklerden gelen hasta serilerinin geldiğini düşünüyoruz. Bu çalışmaların ortak noktası BH damar tutuluşunun erkeklerde daha fazla görül-

**Tablo-1: Behçet Hastalığı Uluslararası Sınıflandırma Kriterleri (1991):**

1. Yineleyen Oral Ülserasyon (Hasta veya hekim tarafından gözlenen ve 1 yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan minör veya major ülserasyon)
- + **Aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin varlığı**
2. Yineleyen Genital Ülserasyon (Hasta veya bir hekim tarafından gözlenen aftöz ülserasyon veya izi)
3. Göz Lezyonları (Ön üveit, posterior üveit, yarık lamba incelemesinde vitreusta hücreler veya göz hekimince gözlenen retinal vaskülit)
4. Deri Lezyonları (Eritema nodozum, psödo-follikülit veya adolesan sonrasında ve kortikosteroid tedavi almayan bir olguda akneiform nodüller)
5. Olumlu Paterji Testi (24-48 saat sonra bir hekimce değerlendirilmiş)

\*Her semptom ve bulgu için olası diğer nedenler dışlanmalıdır.

## Behçet Hastalığı damar tutulmuş patogenezi



Şekil 1. BH damar tutulmuş patogenezi.

mesi ve kadınlara göre daha ağır seyirli olduğudur. Ayrıca damar tutulmuş olan hastalarda paterji pozitifliği, yüzeysel tromboflebit, eritema nodozum, nörolojik tutulmuş ve GiS tutulmuş anlamlı olarak daha fazla görülürken, göz tutulmuş olanlarda anlamlı olarak daha az damar tutulmuş görüldüğü saptanmaktadır.

En sık görülen damar tutulmuş şekli daha çok alt ekstremitelerde ortaya çıkan **ven trombozlarıdır**. Ven trombozları derin (DVT) veya yüzeysel venlerde karşımıza çıkar. Damar tutulmuş, ülkeden ülkeye, aynı ülke içinde seriden seriye farklılık gösterse de yaklaşık %25-30 olguda görüldüğü düşünülmektedir. En sık görülen damar tutulmuş şekli DVT'dur. DVT yüzeysel tromboflebitten daha sık görülür. DVT çoğunlukla alt ekstremitelerde nadiren üst ekstremitelerde yerleşir ve tromboemboliye neden olmadığı düşünülür. Venöz tıkanmalı olgularda, venöz kollateral venlerin gelişimi ile rekanalizasyon sık gözlenir ve prognoz genelde arteriyel tutulmuş olan olgulara göre daha iyidir. Büyük damar tutulmuşları seriden seriye farklılık gösterse de %5-10 sıklığında görülür. BH'de arteriyel sistem yaklaşık %5 sıklığında tutulur, venöz sistem tutulmuşna göre daha geç yaşlarda ortaya çıkar fakat arteriyel

sistem tutulmuş mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinin başında gelir.

BH'de inflamatuvar sürecin tetiğini çeken neden tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenin streptokoklar gibi bir enfeksiyöz ajan olduğu düşünülmektedir (39) ve oral floradan kaynaklandığına dair kanıtlar bulunmaktadır (40). BH'ye neden olduğu öne sürülen farklı ajanların (HSV-1, mikobakteriyum, streptokoklar), belki de tek ortak noktaları HSP'dir (41, 42). HSP T hücrelerini uyararak Th1 tipinde immün yanıtta neden olurlar. Bu immün yanıtta IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2, IFN- $\alpha$ , IL-8, IL-10, IL-17, ve IL-18 gibi sitokinlerin etkileşimi ile inflamasyon hızlanarak devam eder. Çoğu vaskülitik patolojide olduğu gibi vasküler yataktaki inflamatuvar süreç BH'de de endotel fonksiyon bozukluğuna yol açarak, endotel hücrelerinde tromboz yönünde çalışan moleküllerin sentezini uyararak tromboza katkıda bulunabilir (43, 44, 45). BH'li olguların bireysel/genetik faktörleri örneğin Mediterranean FeVer (MEFV) gen mutasyonuna sahip olması da tromboz oluşumunu kolaylaştırabilir (46, 47). Şekil 1. 'de BH damar tutulmuş patogenezi görülmektedir.

**Tablo 2. BH damar tutuluş sıklığı çalışmaları ve klinik özelliklerle ilişkisi.**

Yazar	Yıl	Hasta sayısı*	Ülke	Vasküler tutuluş sıklığı (%)	Damar tutuluşuyla ilişkili klinik özellikler
Masuda K, ve ark. 19	1975	133/1731	Japonya	%7.7	Bildirilmemiş
Müftüoğlu AU, ve ark. 20	1986	129/531	Türkiye	%23	Erkek cinsiyet, paterji pozitifliği ve eritema nodozum varlığı
Koç Y, ve ark. 21	1992	38/137	Türkiye	%28	Erkek cinsiyet ve yüzeysel tromboflebit
Al-Dalaan AN, ve ark. 22	1994	37/119	S. Arabistan	%31	Bildirilmemiş
Kuzu MA, ve ark. 23	1994	173/1200	Türkiye	%16	Bildirilmemiş
Bayraktar Y, ve ark. 24	1995	66/844	Türkiye	%8	Bildirilmemiş
Gürler A, et al 25	1997	365/2147	Türkiye	%16.8	Bildirilmemiş
Filali-Ansary, ve ark. 26	1999	100/162	Fas	%62.34	Bildirilmemiş
Verity DH ve ark. 27	1999	24/106	İsrail	%23	Bildirilmemiş
Gül ve ark. 28	2001	43/148	Türkiye	%29	Bildirilmemiş
Tunç R, ve ark. 29	2002	32/272	Türkiye	%12	Yüzeysel tromboflebit
Tursen Ü, ve ark. 30	2003	155/2313	Türkiye	%17	Erkek cinsiyet
Tohme A, ve ark. 31	2003	18/140	Lübnan	%13	Erkek cinsiyet, Eritema nodozum ve GIS tutuluşu
Silingardi M ve ark. 32	2004	31/118	İtalya	%31.4	Bildirilmemiş
Sarıca-Küçüköğlü ve ark. 33	2006	332/2319	Türkiye	%14.3	Erkek cinsiyet
Düzgün N, ve ark. 34	2006	71/180	Türkiye	%39.4	Erkek cinsiyet, daha yaşlı olgular, eritema nodozum ile olumlu, göz tutuluşu ile olumsuz ilişki
Houman NH ve ark. 35	2007	94/260	Tunus	%36.1	DVT ile erkek cinsiyet, genital ülser ve nörolojik tutuluş ile olumlu, oküler tutuluş ile olumsuz ilişki
Alpsoy E, ve ark. 36	2007	71/661	Türkiye	%10.7	Bildirilmemiş
Aflaki E, ve ark. 37.	2008	25/150	İran	%16.7	Bildirilmemiş
Kamaun M, ve ark. 38	2008	28/135	Tunus	%20.7	Bildirilmemiş
Ege Romatoloji	2009	214/658	Türkiye	%32.5	Erkek cinsiyet, paterji pozitifliği, yüzeysel tromboflebit

\*-100'den fazla hasta sayısı olan seriler alınmıştır.

HSP: Isı şok proteini, APC: Antijen sunan hücre, MEFV: Mediterranean Fever geni, TNF- $\alpha$ : tümör nekrozis faktör alfa, IL-18: interlökin 18

Histopatolojik olarak da yaklaşıldığında, BH'daki temel patolojinin bir vaskülit olduğu ve oluşan patolojinin damar duvarındaki inflamasyondan kaynak-

landığı görülmektedir. Bu nedenlerle damar lümeninde inflamatuvar trombüs, tıkanıklık ve anevrizmalar ortaya çıkmaktadır. BH'nda gözlenen lezyonların ve damar biyopsi örneklerinin histolojik incelemelerinde; karışık (mikst) bir hücre infiltrasyonunun olduğu, farklı lezyonlarda farklı hücrelerin rol oynayabil-

diği ve ayrıca lezyon yaşının hücre tipini etkileyebil- diği gözlenmektedir (48). Vasküler lezyonların mikroskobik incelenmesinde, fibrinoid nekroz, mediyal elastik liflerde fragmantasyon ve vaza vazorumlarda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu da mevcuttur (49). Arteriyel anevrizmanın, vaza vazorumların obliteratif endarteritine ikincil gelişebileceği kabul edilmektedir (50).

BH'de artmış tromboz eğilimi öncelikle vasküli- te, endotel hücre hasarına ve disfonksiyonuna bağ- lıdır; ancak koagülasyon sistemindeki anormallikle- rin de katkısı olabileceği yönünde kanıtlar vardır. Koagülasyon sistemindeki anormalliklerin daha çok fibrinolitik sistemdeki defektten kaynaklandığı düş- ünülmektedir (51, 52). Fibrinolitik sistemdeki önemli proteinlerden biri olan *trombin activatable fibrinolysis inhibitor* (TAFI) fibrinolizi inhibe ederek fibrin oluşumunun devamını sağlamaktadır. TAFI düzeyleri vasküler tutuluşu olmayan Behçet olgula- rında da artmış olarak görülmektedir (52, 53). Bu sonuçlar, klinik izlem ve takipte, damar tutuluşu ol-mayan bir BH olgusunda bile potansiyel olarak da- mar tutuluşu gelişebileceği düşüncesini doğurmaktadır ki klinik pratikte bunun doğruluğunu teyid eden bir çok olgu vardır.

Alevlenme ve suskunluk dönemleri ile seyreden ve hastanın yaşı ilerledikçe hastalık aktivitesinde azalma eğilimi gözlenen BH'de **damar tutuluşunun tıbbi tedavisinin** amacı, özellikle hastalığın ilk yılları- nda yangının baskılanması ve gelişebilecek komp- likasyonların önlenmesidir. Özellikle genç erkek hastalar damar komplikasyonları açısından risk al- tındadır. Geri dönüşümsüz organ hasarı oluşma- dan, etkin bir tedavinin yapılması yaşamsal bir öne- me sahiptir.

İmmünosupresif (İS) ajanlar, BH'de sistemik ste- roid endikasyonunun olduğu durumlarda kullanılır. İS ilaçlar steroidlerin istenmeyen yan etkilerinden kaçınma amacıyla steroid dozunu azaltabilmek için steroidlerle birlikte kullanılırlar. İS amaçlı en sık kullanılan 2 ilaç azatioprin ve siklofosfamittir. (54). Fakat damar tutuluşuyla ilgili siklofosfamid ve aza- tioprini içeren randomize kontrollü çalışmalar ye- terli sayıda değildir. Damar lezyonu olarak sadece DVT olan BH'li olgularda olgularda sıklıkla azati- oprin (2-2. 5 mg/kg/gün) kullanılır. Azatioprinle te- davi edilen BH olgularında uzun dönemde vasküler lezyonların daha az görüldüğü bilinmektedir (55). Aktif büyük damar tutuluşunda sistemik yüksek doz steroidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Büyük

damar tutuluşu olan olgularda 2-2. 5 mg/kg/gün do- zunda oral veya 500-1000 mg dozunda haftalık ve- ya aylık IV pulse siklofosfamid tedavisi kullanılır (56, 57). Ayrıca siklofosfamid, azatioprin ve antiko- agulan kullanımına rağmen tekrarlama özelliği gös- teren, görece az sayıda DVT'li olguda da kullanıla- bilir. Damar tutuluşlu BH olgularında azatioprin ve siklofosfamitten başka bir anti-TNF- $\alpha$  ajanı olan inf- liksimab'da kullanılmıştır (58). Kötü prognoza sa- hip olduğu iyi bilinen BH'ye bağlı Budd Chiari sen- dromlu 3 olguda infliksimab kullanılmış ve 2 olgu kaybedilmiştir (58). Siklosporinin kullanıldığı bir açık çalışmada düşük doz siklosporin A ile trom- boflebitte tam remisyon elde edildiği ve uzun dö- nemde tromboflebitte tekrarlama olmadığı bildiril- miştir (59).

BH seyrinde tromboflebit geliştiğinde, heparin veya oral **antikoagülan**ların rolü tartışmalıdır. Venöz trombozlu BH'lerde İS ve antikoagulan tedaviyi kar- şılaştıran bir çalışmada olgular 3 ayrı gruba ayrılmış- tır. Birinci grupta İS+antikoagülasyon uygulanan, ikinci grupta sadece immünsupresyon, üçüncü grup- ta sadece antikoagülasyon uygulanan olgular alın- mıştır. Venöz tromboz rekürrensi İS+antikoagülas- yon uygulanan grupta daha az görülmesine rağmen, tek başına İS tedavi alan grupla istatistiksel bir farklı- lık gözlenmemiştir (60). Bir başka yaklaşım ise, trom- bozlu her BH olgularının, trombozu kolaylaştıran ge- netik göstergeler (faktör V Leiden, promtrombin gen, protein C, protein S, antitrombin ve antikardiolipin antikor) açısından taranmasıdır. Bu yaklaşımla, trombozu kolaylaştıran herhangi bir göstergeye sa- hip BH'li olgularda İS tedavinin antikoagulan tedavi ile kombine edilmesi gerektiğini düşünen yazarlar vardır (61, 62). Bizim yaklaşımımız, anevrizma ol- madığı gösterilen trombozlu BH olgularında, İS + an- tiagregan tedavi altında birden fazla tromboz atağı gelişmesi halinde, mevcut tedaviye antikoagulan te- davi eklenmektedir. Antikoagulan olarak warfarin kul- lanılıyorsa dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta ilaç etkileşimlerinin olabileceğidir. BH'li olgular İS amaçlı kullanılan azatioprin, warfarinin antikoagu- lan etkisini inhibe edebilmekte ve warfarin direnci gelişmesine yol açabilmektedir (63-66). Bu nedenle kullanılan warfarin dozu artırılmak zorunda kalınabilir.

Bazı olgularda tromboflebit ile birlikte pulmoner arterde anevrizma da vardır. Pulmoner arter anevriz- masının bronşa açılması sonucunda gelişen hemop- tizi, pulmoner emboli izlenimi verebilir. Bu yanılığ

ile başlanacak olan heparin, anevrizmal kanamayı artıracağından fatal sonuçlara yol açabilir.

Geçen yıl (2008) Avrupa Romatoloji Cemiyeti uzmanlar komitesinin BH için kanıta dayalı tedavi önerileri yayınlanmıştır (67, 68). Organ/sistem tutuluşuna göre bazı öneriler getirmişlerdir. Yukarıda tartışılmaya çalışılan noktalara benzer olarak arteriyel, büyük damar tutuluşlu olgularda siklofosamid önerilmiştir.

Büyük periferik tek arteriyel anevrizmaların rüptür olasılığı fazla olduğu için cerrahi girişim gerekebilir. Kapak tutuluşu, miyokart anevrizması, tek ve büyük bir pulmoner anevrizma gibi kardiyotorasik problemlerde de cerrahi yaklaşım gerekebilir. İç organ arteriyel anevrizmalarda endovasküler tedavi gündeme gelebilir. Cerrahi ve endovasküler girişimler öncesinde ve eş zamanlı olarak mutlak İS tedavi de yapılmalıdır (69, 70).

Sonuç olarak, BH damar tutuluşu daha çok erkeklerde görülen ve mortalitesi yüksek bir hastalık alt grubu olarak dikkati çekmektedir. Damar tutuluşunun etiopatogenesinde kanıtlanmış en önemli nokta endotel fonksiyon bozukluğudur. Büyük damar tutuluşu tedavisinde siklofosamid ve kortikosteroid, küçük damar tutuluşunda ise öncelikle azatioprin tercih edilmelidir. Özellikle trombozlu BH olgularında anevrizma varlığı dışlanmak koşuluyla antikoagulan tedavi yararlı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, ve ark. The long term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 60-76.
2. Miyamoto N, Mandai M, Suzuma I, et al. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selectin and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol* 1999; 163: 374-9.
3. Yavuz S, Ozilhan G, Elbir Y, Tolunay A, Eksioğlu-De-miralp E, Direskeneli H. Activation of neutrophils by testosterone in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(Suppl 45): S46-51.
4. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, ve ark. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820-822.
5. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19 (5 Suppl 24): S6-12.
6. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45: 1461-5.
7. Pay S, Simşek I, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasis on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int.* 2007; 27: 417-24.
8. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, ve ark. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 1074-6.
9. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 373-80.
10. Yazici H, Tuzlaci M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1981; 40: 558-9.
11. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, ve ark. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis,* 1983; 42: 505-15.
12. Chang HK, Choi YJ, Baek SK, Lee DH, Won KS. Osteonecrosis and bone infarction in association with Behçet's disease: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19 (Suppl 24): S51-4.
13. Akman-Demir G, Kurt BB, Serdaroglu P, ve ark. Seven year follow-up neurologic involvement in Behçet's Syndrome. *Arch Neurol* 1996; 53: 691-4.
14. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain.* 1999; 122: 2171-2182.
15. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55: 208-10.
16. Melikoğlu M, Altıparmak MR, Fresko I, ve ark. A reappraisal of amyloidosis in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40: 212-5.
17. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1990; 335: 1078-80.
18. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, ve ark. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore).* 2003; 82: 60-76.
19. Masuda K, Inaba G, Misushima Y, Yaoita H. A nationwide survey of Behçet's disease in Japan. 2. Clinical Survey. *Jpn J Ophthalmol* 1975; 19: 278-85.
20. Muftuoğlu AU, Yurdakul S, Yazici H, ve ark. Vascular involvement in Behçet's disease- a review of 129 cases. In Lehner T, Baner CG. Eds. *Recent Advances in Behçet's Disease.* London: Royal Society of Medicine Services international Congress and Symposium Series no. 103, 1986: 255-60.
21. Koc Y, Gullu I, Akpek G, ve ark. Vascular involvement in Behçet's Disease. *J Rheumatol;* 1992; 19: 402-10.
22. Al-Dalaan AN, Al Balaa Sr, El Ramahi K, ve ark. Behçet's disease in Saudi Arabia. *J Rheumatol* 1994 21(4): 658-61.
23. Kuzu MA, Ozaslan C, Koksoy C, Gurler A, Tuzuner A. Vascular involvement in Behçet's disease. *World J Surg* 1994; 18: 948-53.

24. Bayraktar Y, Balkanci F, Kansu E, ve ark. Cavernous transformation of the portal vein: a common manifestation of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1476-9.
25. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical Manifestations of Behçet's disease patients. *Yonsei Med J*, 1997; 38: 423-7.
26. Filali-Ansary N, Tazi-Mezalek Z, Mohattane A, ve ark. Behçet's disease. 162 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150: 8: 656-7.
27. Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, ve ark. Factor V Leiden mutation is associated with Ocular involvement in Behçet Disease. *Am J Ophthalmol* 1999; 128: 352-356.
28. Gül A, Uyar FA, Inanc M, ve ark. Lack of association of HLA-B\*51 with a severe disease course in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 668-72.
29. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: A cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2293-6.
30. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346-351.
31. Tohmé A, Aoun N, El-Rassi B, Ghayad E. Vascular manifestations of Behçet's disease. Eighteen cases among 140 patients. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 384, 9
32. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, ve ark. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behçet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Rheum*. 2004; 51: 177-83.
33. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayaball M, ve ark. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol*. 2006; 45: 919-21.
34. Düzgün N, Ateş A, Aydintuğ OT, Demir O, Olmez U. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35: 65-8.
35. Houman MH, Neffati H, Braham A, ve ark. Behçet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(4 Suppl 45): S58-64.
36. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, ve ark. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 901-6.
37. Aflaki E, Mehryar M, Nazarinia MA, Habibagahi Z, Rajae A, Ranjbar-Omrani G. The Relation Between Serum Homocysteine Level and Eye Involvement in Behçet's Disease. *Arch Iran Med*. 2008; 11: 625-8.
38. Kamoun M, Houman MH, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and serum levels in Behçet's disease. *Tissue Antigens*. 2008; 72: 581-7.
39. Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, ve ark. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's Disease. *Eur J Dermatol*. 2008; 18: 489-98.
40. Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H. The role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(4 Suppl 45): S27-33.
41. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 4 (Suppl): S44-S48.
42. Birtas-Atesoglu E, Inanc N, Yavuz S, Ergun T, Direskeneli H. Serum levels of free heat shock protein 70 and anti-HSP70 are elevated in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; 26(4 Suppl 50): S96-8.
43. Kayıkçıoğlu M, Aksu K, Hasdemir C, ve ark. Endothelial functions in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2006; 26: 304-8.
44. Oflaz H, Mercanoglu F, Karaman O, ve ark. Impaired endothelium-dependent flow-mediated dilation in Behçet's disease: more prominent endothelial dysfunction in patients with vascular involvement. *Int J Clin Pract*. 2005; 59: 777-81.
45. Yalçındağ FN, Batioğlu F, Ozdemir O, Cansizoğlu E, Eğin Y, Akar N. Soluble endothelial protein C receptor levels in Behçet patients with and without ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246: 1603-8.
46. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21(4 Suppl 30): S35-7.
47. Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, ve ark. Common FMF alleles may predispose to development of Behçet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol*. 2007; 36: 48-52.
48. Gul, Esin S, Dilsen N, ve ark. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1995; 132: 901-907.
49. Kohno S, Fujikawa M, Kanda T, ve ark. A case of Behçet's syndrome with rupture of a pulmonary aneurysm: autopsy findings and a literature review. *Jpn J Med*. 1986; 25: 293-300.
50. Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A, ve ark. Neutrophil and endothelial cell activation in the vasa vasorum in vasculo-Behçet disease. *Histopathology*. 2000; 36: 362-71.
51. Yurdakul S, Hekim N, Soysal T, ve ark. Fibrinolytic activity and d-dimer levels in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Jul-Aug; 23(4 Suppl 38): S53-8.
52. Ricart JM, Ramón LA, Vayá A, ve ark. Fibrinolytic inhibitor levels and polymorphisms in Behçet disease and their association with thrombosis. *Br J Haematol*. 2008; 141: 716-9.
53. Donmez A, Aksu K, Celik HA, ve ark. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Behçet's disease. *Thromb Res*. 2005; 115: 287-92.
54. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17: 1-8.
55. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, ve ark. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum*. 1997; 40: 769-74.
56. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, ve ark. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol*. 1994; 33: 48-51.



57. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, ve ark. Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. *Am J Med.* 2004; 117: 867-70.
58. Seyahi E, Hamuryudan V, Hatemi G, ve ark. Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46: 1213-4.
59. Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, ve ark. Treatment of thrombophlebitis of Behcet's disease with low dose cyclosporin A. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 391-2.
60. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol.* 2008; 27: 201-5.
61. Korkmaz C, Kasifoglu T, Kebapçı M. Budd-Chiari syndrome in the course of Behcet's disease: clinical and laboratory analysis of four cases. *Joint Bone Spine.* 2007; 74: 245-8
62. Korkmaz C. Is anticoagulation unnecessary in Behcet's disease with deep venous thrombosis? *Clin Rheumatol.* 2008; 27: 405-6.
63. Havrda DE, Rathbun S, Scheid D. A case report of warfarin resistance due to azathioprine and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2001; 21: 355-7.
64. Walker J, Mendelson H, McClure A, Smith MD. Warfarin and azathioprine: clinically significant drug interaction. *J Rheumatol.* 2002; 29: 398-9.
65. Ng HJ, Crowther MA. Azathioprine and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: evidence from a case report and a literature review. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2006; 4: 75-7.
66. Vazquez SR, Rondina MT, Pendleton RC. Azathioprine-induced warfarin resistance. *Ann Pharmacother.* 2008; 42: 1118-23.
67. Hatemi G, Silman A, Bang D, ve ark. Management of Behcet's disease: a systematic literature review for the EULAR evidence based Recommendations for the management of Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr 17. [Epub ahead of print].
68. Hatemi G, Silman A, Bang D, ve ark: EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 1656-62.
69. Tuzun H, Besirli K, Sayin A, ve ark. Management of aneurysms in Behcet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery* 1997; 121: 150-6.
70. Hosaka A, Miyata T, Shigematsu H, ve ark. Long term outcome after surgical treatment of arterial lesions in Behcet's disease. *J Vasc Surg* 2005; 42: 116-21.