

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Vasküler Behçet Hastalığı Tanısı Olan Hastalarımızın Klinik Özellikleri, Tedavi Protokolleri ve Relaps Oranları: Tek Merkez Deneyimi

Belkıs Nihan COŞKUN<sup>1</sup>, Burcu YAĞIZ<sup>2</sup>, Zeliha Kübra ÇAKAN<sup>3</sup>, Yavuz PEHLİVAN<sup>1</sup>, Ediz DALKILIÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Afyonkarahisar.

<sup>3</sup> İstanbul Eyüp Sultan Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul.

## ÖZET

Bu çalışmada, vasküler Behçet Hastalığı (BH) tanısı ile izlediğimiz hastaların klinik, demografik verilerinin değerlendirilmesi, relaps sıklığı ve kullanılan tedavilerle olan ilişkisinin irdelenmesi amaçlanmıştır. BH tanılı 512 hastanın dosyası geriye dönük incelenerek 68 vasküler tutulumlu Behçet hastası tespit edildi. Demografik özellikler, birinci vasküler olay ve varsa nüksü, tedavi protokolleri kaydedildi. Vasküler tutulum sıklığı %13,28 idi. Hastaların %85'i erkekti. En sık alt ekstremitelerde venöz tutulum görüldü (%77,9). İlk vasküler relaps, hastaların %29,4'ünde, ikinci vasküler relaps ise %8,8'inde gelişti. Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında vasküler tutulumun tespit edilmesini takiben hastaların %73,5'i sistemik immünsüpresif (İS) tedavi, %45,5'i antikoagülan tedavi almıştı. İS tedavi almayan grupta relaps riski anlamlı olarak yüksek bulundu. (p=0.001) Antikoagülan tedavi alan grupta relaps oranı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.61). Vasküler tutulum sıklıkla erkeklerde görülmektedir. Tedavide İS'ler ve antikoagülanlar kullanılmaktadır. İmmünsüpresif tedavi kullanımı vasküler relaps riskini azaltabilir, ancak antikoagülan tedavinin ek faydası gösterilememiştir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Antikoagülan tedavi. Behçet Hastalığı. İmmünsüpresif tedavi. Tromboz. Vasküler tutulum.

**Clinical Characteristics, Treatment Protocols and Relapse Rates of Patients with Vascular Behçet's Disease: A Single Center Experience**

## ABSTRACT

In this study, we aimed to evaluate the clinical and demographic data of the patients followed up with the diagnosis of Vascular Behçet's Disease (BD), and to examine the frequency of relapse and its relationship with the treatments used. The data of 512 patients diagnosed with BD were reviewed retrospectively, and 68 BD with vascular involvement were detected. Demographic characteristics, first vascular event, and recurrence, if any, and treatment protocols were recorded. The frequency of vascular involvement was 13.28%. 85% of the patients were man. Venous involvement was most common in the lower extremities. (77.9%) The first vascular relapse occurred in 29.4% of the patients, and the second vascular relapse occurred in 8.8%. After the first vascular event, 73.5% of the patients received systemic immunosuppressive therapy and 45.5% received anticoagulant therapy. The risk of relapse was found to be significantly higher in the group that did not receive immunosuppressive therapy. (p=0.001) Although the relapse rate was higher in the group receiving anticoagulant treatment, no statistically significant difference was found. (p=0.61) Vascular involvement often occurs in male patients. Immunosuppressive therapies and anticoagulants are used in the treatment. The use of immunosuppressive therapy can reduce the risk of vascular relapse. No additional benefit of anticoagulant therapy was observed. Multicenter studies with larger numbers of patients are needed for a better understanding in this issue.

**Key Words:** Anticoagulant therapy. Behçet's Disease. Immunosuppressive therapy. Thrombosis. Vascular involvement.

**Geliş Tarihi:** 17.Ağustos.2021

**Kabul Tarihi:** 21.Eylül.2021

Dr. Belkıs Nihan COŞKUN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı,  
Bursa  
Tel: 0 533 225 55 13  
E-posta: [bnihancoskun@uludag.edu.tr](mailto:bnihancoskun@uludag.edu.tr)

## Yazarların ORCID Bilgileri

Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157  
Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986  
Zeliha Kübra ÇAKAN: 0000-0003-2271-0209  
Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351  
Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklit üçlü kompleksi olarak tanımlanmıştır<sup>1</sup>. Gastrointestinal sistem, kas-iskelet sistemi, nörolojik tutulum ve vasküler tutulumun da görülebildiği multisistemik bir hastalıktır<sup>2</sup>.

BH tarihi "İpek Yolu" üzerindeki ülkelerde daha sık olmakla birlikte hemen hemen tüm dünyada görülmektedir. Türkiye, BH prevalansının en yüksek olarak bildirildiği ülkedir<sup>3</sup>. Türk hekimlerinin bu hastalığın takip ve tedavisini iyi bilmeleri önemlidir.

BH'de, vaskülit ana patolojik bulgudur. Her boyutta arter ve ven tutulabilir; venöz ve arteriyel tıkanıklıklar ve arteriyel anevrizmalarla birlikte olabilir<sup>4</sup>. Vasküler tutulum %40'a varan oranlarda bildirilmektedir. Özellikle genç erkeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir<sup>5</sup>. Venöz tutulum, arteriyel tutulumla göre daha fazla gözlenmekte olup en sık alt ekstremitelerde görülür. Alt ekstremitelerden daha az oranda olmakla birlikte vena kava superior ve inferior, pulmoner arter, suprahepatik damarlar ve kardiyak boşluklar dahil olmak üzere birçok bölgede tutulum olabilir<sup>6</sup>.

Venöz tromboza yol açan primer patoloji, damar duvarının inflamasyonudur. İnflamasyonu baskılamak için sistemik immünsupresifler (İS'ler) kullanılır. Antikoagülanların (AK'ler) kullanımı tartışmalıdır. Venöz tromboz sıklığı yüksek olmasına rağmen pulmoner emboli nadirdir ve eşlik eden bir pulmoner anevrizma kanama ve ölümlerle sonuçlanabilir. Bu sebeple anevrizma varlığında AK'ler, antiplatelet veya antifibrinolitik ajanlar tedavide önerilmemektedir<sup>7,8</sup>. Vasküler tutulumlu BH'de, vasküler olaylarda relaps gelişme riski de oldukça yüksektir<sup>8,9</sup>.

Bu çalışmada, mortalite ve morbidite sebebi olan vasküler tutulumlu BH tanılı hastalarımızın sıklığını değerlendirmeyi, kullanılan tedavileri ve relaps sıklığını irdelemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

2010-2018 yılları arasında, Uluslararası Çalışma Grupları Tanı Kriterlerine (International Study Group) (ISG) göre BH tanısı alan 512 hastanın dosyası incelenerek 68 vasküler tutulumlu Behçet hastası (kadın/erkek: 10/58) tespit edildi.

ISG'ye göre (1990) BH tanısı için: Tekrarlayan Oral aftöz ülserlere ek olarak (Bir yıl içerisinde en az 3 defa tekrarlayan ve bir hekim tarafından tespit edilen herhangi bir şekil, boyut ve sayıda) aşağıdaki 4 majör belirtiden en az 2 tanesi: 1. Tekrarlayan genital ülserler 2. Cilt lezyonları (Papülo-püstüller, folikülit, eritema nodozum, kortikosteroidlere bağlı olmayan ve ergenlik sonrası dönemdeki akneiform nodüller) 3. Göz lezyonları (İritis, üveit, retinal vaskülit, vitrit) 4. Paterji testi pozitifliği bulunmalıdır<sup>10</sup>.

Demografik veriler, hastalık başlangıç yaşı, klinik bulguları, paterji testi, HLA-B51 pozitifliği, aile öyküsü, sigara içiciliği ile birinci vasküler olayın klinik özellikleri ve nüksetmeler, tedavi protokolleri hakkındaki veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak alındı.

İstatistiksel analiz Statistical Package for the Social Sciences 23.0 (SPSS, Chicago, IL) programı ile yapıldı. Sonuçlar, verilerin dağılımına göre, ortalama ve standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Etik kurulu onayı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019-8/17 numaralı karar ile alındı.

## Bulgular

Vasküler BH tüm hastaların %13,28'inde gelişti. Vasküler BH'lerin çoğu erkekti (%85,3, n=58). Hastaların klinik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Ortalama hastalık süresi 72 (8-240) aydı.

**Tablo I.** Vasküler Behçet Hastalığının Klinik Özellikleri (n=68)

Cinsiyet	%85,3
Erkek (n=58)	
Yaş	40,32±9,13
Hastalık başlangıç yaşı	29,42±7,97
Öğrenim durumu	
İlköğretim	%29,4
Lise	%61,8
Üniversite	%8,8
Memleket	
Marmara	%45,6
Karadeniz	%20,6
Doğu&Güneydoğu	%19,1
İç Anadolu	%10,3
Ege	%4,4
Sigara içiciliği	%42,6
Ailede BH tanısı olan akraba	%16,2
Paterji pozitifliği	%27,9
HLA B51 pozitifliği	%67,6
Arteriyel tutulum (n=8)	%11,7
Emboli (n=2)	%2,9
Anevrizma (n=6)	%8,8
Venöz tutulum (n=61)	%89,7
Yüzeyel (n=11)	%16,2
Derin (n=50)	%73,5
Yalnızca iki vasküler olay (n= 14)	%20,58
Üçüncü vasküler olay (n= 6)	%8,8

## Vasküler Behçet Hastalığı Deneyimi

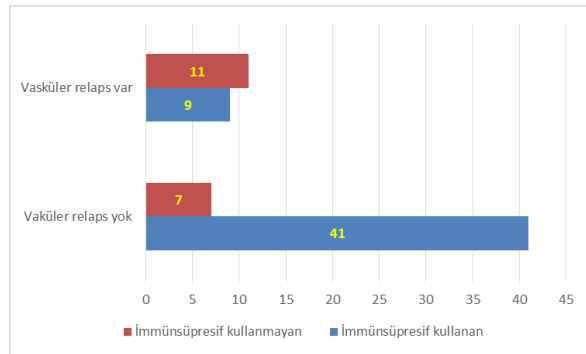
Hastaların %95,6'sında oral aft, %70,6'sında genital aft, %72,1'inde folikülit/eritema nodozum, %38,2'sinde göz tutulumu, %25'inde eklem tutulumu, %7,4'ünde nörolojik tutulum ve bir hastada (%1,5) da gastrointestinal tutulum vardı.

En sık venöz tutulumunun görüldüğü yer %77,9 ile alt ekstremitelerdi. Bunu %8,8 ile serebral ven tutulumu izledi. Bir hastada Budd-Chiari sendromu ve bir diğer hastada da vena cava inferior tutulumu vardı.

Trombofili paneli 25 (%36,8) hastada bakılmıştı. Pozitiflik saptanan 20 (%29,4) hastanın 19'unda (%27,9) metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), 16'sında (%23,5) plazminojen aktivatör-1 (PAI-1) ve 7'sinde (%10,3) de Faktör 5 Leiden mutasyonu pozitif bulundu.

Son vizitte hastaların %76,5'i azatioprin, %64,7'si kolşisin, %54,4'ü steroid tedavisi kullanmaktaydı. İlk vasküler olay meydana geldiğinde, hastaların %23,5'i diğer majör organ tutulumları nedeniyle İS tedavi alıyordu.

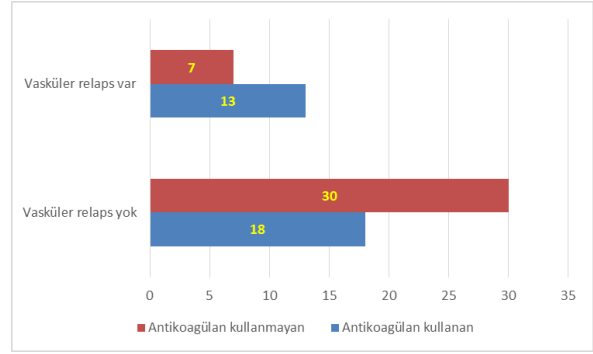
İlk vasküler relaps, vasküler BH'nin %29,4'ünde, ikinci vasküler relaps vasküler BH'nin %8,8'inde gelişti. Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında vasküler tutulumun tespit edilmesini takiben hastaların %73,5'i sistemik İS tedavi almıştı. İS alan grupta relaps oranı %18 görülürken, İS tedavi almayan grupta bu oran %61,1 olarak görülmüştür. İS almayan grupta relaps riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.001) (Şekil 1).



Şekil 1:

İmmünesupresif tedavi kullanan ve kullanmayan hastalarda vasküler relaps oranları

Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında vasküler tutulumun tespit edilmesini takiben hastaların %45,5'i antikoagülan tedavi almıştı. Antikoagülan tedavi alan grupta relaps oranı %41,9 bulunurken, almayanlarda %18,9 bulundu. Antikoagülan tedavi alan grupta relaps oranı daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.61) (Şekil 2).



Şekil 2:

Antikoagülan tedavi kullanan ve kullanmayan hastalarda vasküler relaps oranları

## Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda tüm BH'lerin %13,28'inde vasküler tutulum olduğunu gözlemledik. Hastaların çoğunluğu da beklenildiği üzere erkeklerdi. Literatürde BH'de vasküler tutulumun sıklığı %8-40 olarak bildirilmektedir ve erkeklerde daha fazla görülmektedir<sup>5,11</sup>. Vasküler tutulumun en sık alt ekstremitelerde derin ven trombozu şeklinde olduğu görüldü. Hastaların üçte birinde vasküler relaps gerçekleşti. Vasküler olay geçiren hastalarda İS kullanma oranı %73,5'iken, antikoagülan kullanım oranı %45,5'tu. İS kullanımının vasküler relaps riskini azalttığı görüldü.

Klinik bulgular değerlendirildiğinde; oral aft %95,6 oranla en sık gözlemlenen klinik bulguydu; oral aft papülopüstüler deri lezyonları (%72,1) ve genital aft (%70,6) izlenmekteydi. Göz tutulumu %38 idi. Ülkemizde yapılan 2319 BH dahil edildiği bir çalışmada, 332 vasküler BH tespit edilmiş olup en sık bulgular oral aft ve genital ülserdi. Benzer şekilde göz tutulumu %34,6 idi<sup>12</sup>. Aynı çalışmada %53,3 yüzeysel tromboflebit, %29,8 derin ven trombozu ve %3,6 da arteriyel lezyon vardı.

BH'de vasküler tutulum mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Tek merkezli 817 BH'nin dahil edildiği bir çalışmada, hastalar 7,7 yıl takip edilmiş ve ölüm oranı %5 bulunmuştur ve hastalarının yarısının ölüm nedeninin vasküler tutulum olduğu gösterilmiştir<sup>13</sup>. Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarımız hayatını sürdürmekteydi. Sadece posttrombotik sendrom nedeniyle malulen emekli olan 2 hastamız vardı.

BH'de venöz tromboza yol açan en önemli patoloji damar duvarındaki inflamasyondur. BH'ye bağlı akut derin ven trombozu tedavisinde, İS'ler: kortikosteroidler, azatioprin, siklofosamid veya siklosporin A önerilir. Pulmoner ve periferik arter anevrizmaları tedavisinde siklofosamid ve yüksek doz kortikosteroidler önerilir. Refrakter vakalarda monoklonal anti-TNF ajanlar tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Majör kanama riski yüksek olan hastalar için, açık cerrahi yerine embolizasyon tercih edilmelidir<sup>7</sup>.

Fransa’da yapılan 807 hastalık retrospektif kohortta, derin ven trombozu olan 296 hastanın tümü AK tedavi almıştı. Hastaların İS tedavi kullanım oranı %46,8’di. Aynı çalışmada İS tedavi kullanımının venöz tromboz relapslarını azalttığı bildirildi<sup>14</sup>. Ülkemizden Alibaz ve ark. yaptığı çalışmada, vasküler tutulumlu BH’lerde İS’lerle kombinasyon halinde kullanılan AK tedavisinin herhangi bir ek olumlu etkisi tespit edilemedi ve AK tedavisine bağlı ciddi komplikasyonlar da saptanmadı<sup>8</sup>. Biz de benzer şekilde İS alan hastalarımızda daha az relaps olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı, hastaların geriye dönük incelenmesidir. Vasküler BH takibinde, relapsları öngörmede tanımlanmış bir belirteç yoktur. Tedavi planlamasında ve klinik uygulamada farklılıklar görülebilmektedir. Ayrıca tek merkez verileri olması sebebiyle, hasta sayısının göreceli olarak kısıtlılığından, genelleme yapmak güçtür.

Sonuç olarak, vasküler tutulum sıklıkla erkek hastalarda görülen bir klinik durumdur. Vasküler tutulumu olan BH tedavisinde İS’lerle kombinasyon halinde kullanılan AK tedavisinin herhangi bir olumlu etkisini bulamadık. İS tedavi vasküler tutulumun tedavisinde ve nükslerin önlenmesinde önemlidir. Vasküler tutulumlu BH tedavisinde AK tedavinin yeri için randomize, kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

**Onaylayan Kurul:** Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

**Onay Tarihi:** 07.05.2019

**Karar No:** 2019-8/17

**Araştırmacı Katkı Beyanı:** Fikir ve tasarım: B.N.C., E.D., Y.P.; Veri toplama ve işleme: B.N.C., Z.Ç.; Analiz ve verilerin yorumlanması: B.N.C., B.Y., Y.P.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: B.N.C., B.Y.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Makalemiz çalışmalarına finansal destek sağlayan yoktur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

#### Kaynaklar

1. Behçet H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermat Wochschr.* 1937;105:1152–7.
2. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2020: Behçet’s syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38 Suppl 127(5):3–10.
3. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet’s syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013; 39(2):245–61.
4. Calamia KT, Schirmer M, Melikoğlu M. Major vessel involvement in Behçet’s disease: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):24–31.
5. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Med (Baltimore).* 2003; 82:60–76.
6. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G YY. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14(2):107–119.
7. Hatemi G, Christensen R, Bang D et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808–18.
8. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S et al. Behçet Disease With Vascular Involvement Effects of Different Therapeutic Regimens on the Incidence of New Relapses. *Med (Baltimore).* 2015; 94(6):e494.
9. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazıcı H. Vascular involvement in Behçet’s syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatol (Oxford).* 2014; 53(11):2018–22.
10. Criteria for diagnosis of Behçet’s disease. International Study Group for Behçet’s Disease. *Lancet.* 1990; 335(8697):1078–80.
11. Chen Y, Cai JF, Lin CH GJ. Demography of vascular Behçet’s disease with different gender and age: an investigation with 166 Chinese patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1):88.
12. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayaball M et al. Vascular involvement in Behçet’s disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *Int J Dermatol.* 2006; 45(8):919–21.
13. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K et al. Mortality in Behçet’s disease. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep; 62(9):2806–12.
14. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet’s disease. *Arthritis Rheum* 2012 Aug; 64 (8):2753–60.