

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VASKÜLER TUTULUMLU BEHÇET HASTALARINDA VENÖZ HASTALIĞA BAĞLI YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BELGİN ALDAĞ

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2016

T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

VASKÜLER TUTULUMLU BEHÇET HASTALARINDA VENÖZ HASTALIĞA BAĞLI YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BELGİN ALDAĞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RAFİ HANER DİRESKENELİ

İSTANBUL 2016

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Şubat 2012 tarihinde başlayan asistanlık eğitimim boyunca her konuda bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İ. Çetin ÖZENER başta olmak üzere tüm hocalarıma, tez danışmanlığının yanı sıra asistanlığım boyunca benden desteğini esirgemeyen engin bilgi ve tecrübeleri ile bana her konuda ışık tutan tez danışmanım sevgili Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ' ye sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen başta Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ olmak üzere Romatoloji Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. Fatma ALİBAZ-ÖNER, Uzm. Dr. Ali Uğur ÜNAL'a; Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanı Op. Dr. Mustafa ALDAĞ'a; tezimde desteği olan değerli arkadaşım Dr. Aydan Mütiş' e teşekkür ve sevgilerimi sunuyorum.

Sevgili ailem ve arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimle

Dr. Belgin ALDAĞ

Mayıs 2016

ÖZET

GİRİŞ: Behçet hastalığında (BH) önemli morbidite ve mortalite nedeni olan vasküler tutulumun en sık şekli alt ekstremite derin venöz trombozudur (DVT). Post-trombotik sendrom (PTS), DVT'yi takiben 1-2 yıl içinde %20-80 hastada gelişebilen, yaşam kalitesine etkisi olan, maliyetli bir komplikasyondur. PTS gelişen hastaların yaşam kalitelerinde belirgin etkilenme olduğu bilinmektedir, ancak DVT geçiren Behçet hastalarında venöz hastalık spesifik yaşam kalitesinin nasıl etkilendiği ve zaman içindeki seyri ile ilgili veri bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda Behçet hastalarında venöz hastalık spesifik yaşam kalitesini ve yaşam kalitesinin zamanla değişimini ve yaşam kalitesine etki eden faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde izlenen 94 Behçet hastası ve 29 BH dışı nedenlerle DVT geçirmiş hasta dahil edildi. Hastaların tüm değerlendirmelerinde hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla Behçet hastalarına, Behçet Sendrom Aktivite Skor (BSAS) anketi dolduruldu. Hastalar ilk değerlendirmede ve takip eden değerlendirmelerde kronik post-trombotik sendrom açısından Villalta skalası, CEAP (Klinik, Etyolojik, Anatomik, Patofizyolojik; Clinical, Etiologic, Anatomic, Pathophysiologic) sınıflaması, VCSS (venöz klinik ciddiyet skor; Venous Clinical Severity Score) ve VDS (venöz hasar skoru; Venous Disability Score) ile değerlendirildi. Venöz hastalık spesifik yaşam kalitesi anketi (Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study Quality of Life/Symptom (VEINES-QoL/Sym)) ilk değerlendirmede ve takip edilen değerlendirmelerde uygulandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hastaların ilk vizitteki verilerinin değerlendirilmesinde VEINES-QoL skoru BH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi saptandı. Aynı paralelde VEINES-Sym skoru da BH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi çıktı. Genel yaşam kalite ölçeği SF-36 fiziksel komponentinde BH ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken mental komponentinde BH

grubunda daha iyi skorlar saptandı. Çalışmamızda ortalama 11,41 aylık takibimizde hastaların son değerlendirmedeki venöz hastalık spesifik ve genel yaşam kalite ölçütlerinde (VEINES QoL/Sym, PCS, MCS skorlarında) ve hastaların BSAS değerlendirmelerinde iyileşme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değişim sadece mental komponentte saptandı. Hastaların venöz spesifik yaşam kalite ölçeklerindeki iyileşme istatistik olarak anlamlı düzeyde değildi.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Vascular involvement is one of the major causes of mortality and morbidity in Behçet's disease (BD) and lower extremity deep vein thrombosis is the most frequent manifestation of it. The post-thrombotic syndrome (PTS) is the most common complication of deep vein thrombosis (DVT) with evident impairment of quality of life, occurring in 20–80% of patients within the first 1–2 years after deep venous thrombosis (DVT) of the lower limb. There is no data about post-thrombotic syndrome and the course of the quality of life in time in deep venous thrombosis associated with BD. We prospectively measured changes in quality of life during approximately one year, and evaluated determinants of quality of life, including development of post-thrombotic syndrome.

MATERIALS AND METHODS: In this study, 94 patients with vascular BD, who were regularly followed in Marmara University Behçet's Clinic and 29 patients with DVT associated with non-BD reasons, who were followed in Vascular Surgery Department, were assessed. During the follow-up, patients were evaluated with Villalta scale, CEAP (Clinical, Etiologic, Anatomic, Pathophysiologic) classification, VCSS (Venous Clinical Severity Score) and VDS (Venous Disability Score at every visit. Venous disease-specific quality of life (the primary outcome) was measured using the Turkish validated form of Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study Quality of Life/Symptom questionnaire (VEINES- QoL/Sym).

RESULTS AND CONCLUSION: Baseline VEINES-QoL and VEINES-Sym scores of the BD group were better than the non-BD group. Physical component of SF-36 was similar between the groups. Mental component of SF-36 was better in BD group compared to non-BD group. During follow-up, venous disease specific and generic QOL scores (VEINES QoL/Sym, PCS, MCS scores) of the patients tend to improve over time but there was no statistical significance except the mental component of SF-36. The improvement of the venous disease specific QOL scores of patients was not significant.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BH	: Behçet Hastalığı
PTS	: Post Trombotik Sendrom
DVT	: Derin Ven Trombozu
MHC	: Temel Doku Uygunluğu Bileşeni
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
MICA	: MHC class 1 chain related A
GWAS	: Genome Wide Association Study
TNF	: Tumor Nekroz Faktörü
IL	: İnterlökin
IŞP	: Isı Şok Proteini
Ig	: İmmunglobulin
kDa	: Kilodalton
γδ T	: Gamma Delta T hücresi
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
DNA	: Deoksirinonükleikasit
Th	: Yardımcı T Hücre
Treg	: Regulatuar T Hücre
ISG	: Uluslararası Çalışma Grubu
SVT	: Süperfisyel Venöz Tromboz
MRI	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
PAA	: Pulmoner Arter Anevrizması

NSAII	: Non Steroid Antiinflamatuar İlaçlar
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
PE	: Pulmoner Emboli
VTE	: Venöz Tromboemboli
ICAM	: İntraselüler Adezyon Molekülü
SF-36	: Kısa Form-36
EuroQoL	: Avrupa Yaşam Kalite Ölçeği
VEINES	: Venöz Yetmezlik Epidemiyolojik ve Ekonomik Çalışması
BSAS	: Behçet Sendrom Aktivite Skor
CEAP	: Klinik, Etyolojik, Anatomik, Patofizyolojik
VCSS	: Venöz Klinik Ciddiyet Skoru
VDS	: Venöz Hasar Skoru
CPTS	: Kronik Post Trombotik Sendrom
PCS	: Fiziksel Özet Skor
MCS	: Mental Özet Skor
VAS	: Görsel Analog Skala
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
ANCA	: Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
Önsöz	i
Özet	ii
Abstract	iv
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Behçet Hastalığı	2
2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	2
2.1.2. Patogenez	3
2.1.3. Klinik	6
2.1.4. Tanı	17
2.1.5. Tedavi	18
2.2. Alt Ekstremite Derin Ven Trombozu	21
2.2.1. Post Trombotik Sendrom	22
2.3. Derin Ven Trombozuna Bağlı Yaşam Kalitesi	23
3. Gereç ve Yöntem	25
3.1. Çalışma Şeması	25
3.2. Venöz Hastalığın Değerlendirilmesi	26
3.3. Venöz Hastalığa Bağlı Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	27
3.4. Çalışmaya Alınma Kriterleri	28
3.5. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri	28
3.6. İstatistiksel İncelemeler	28
4. Bulgular	30
5. Tartışma	46
6. Kaynaklar	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH); geniş bir klinik spektruma sahip, her boyutta arteryel ve venöz damarları etkileyen sistemik bir vaskülittir. Temel karakteristik özellikleri tekrarlayan oral ve genital ülserler, diğer cilt lezyonları ve üveittir. Behçet hastalığı tanısı klinik kriterlere göre konulur. BH'da morbiditeden öncelikli olarak santral sinir sistemi tutulumu, göz inflamasyonu ve damar tutulumu sorumludur [1]. Türkiye'de yapılan çalışmalara göre vasküler tutulum Behçet hastalarının %40'ından fazlasında görülür [2]. Vasküler tutulum erkek hastalarda daha sık görülür ve venöz tutulum arteryel tutulumdan daha sıktır. Vasküler tutulumun en sık görülen şekli alt ekstremitelerin venöz trombozudur.

Venöz tromboembolizm belirgin mortalite, morbidite ve kaynak tüketimine yol açan ciddi bir sağlık problemidir. Hesaplamalara göre yılda 900.000 yeni pulmoner emboli ve derin ven trombozu vakası 60.000-300.000 ölümle sonuçlanmaktadır [3]. Venöz tromboz tedavi ve doğal seyri ile ilgili yapılan çalışmalarda venöz tromboemboli rekürrensi gibi klinik sonlanım noktaları ağırlıkla değerlendirilmiştir. Bu sonlanım noktaları önemli olmakla birlikte venöz trombozun hasta sağlığı ve günlük aktiviteleri üzerine olan etkisini tanımlama ve değerlendirme açısından yetersiz kalmaktadır. Yaşam kalitesi, tek başına morbidite ve mortaliteden daha geniş anlamda sağlığı tanımlayarak hastalık yükü ile ilgili değerli bilgiler veren ve venöz trombozlu hastalarla ilgili çalışırken değerlendirilebilecek önemli bir sonlanım noktasıdır [4, 5]. Post-trombotik sendrom (PTS), derin ven trombozunu (DVT) takiben kronik venöz yetmezlik semptom ve belirtilerinin gelişimi olup, çok sık rastlanan ve yaşam kalitesine etkisi belirgin olan, maliyetli bir komplikasyondur.

Derin ven trombozu geçirmiş Behçet hastalarında venöz trombozun yaşam kalitesine etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada vasküler tutulumlu behçet hastalarında kronik post-trombotik sendrom sıklığı ve venöz hastalığa bağlı yaşam kalitesi değerlendirilerek, BH dışı nedenlere bağlı olarak derin ven trombozu geçirmiş hastalarla karşılaştırılması ve prospektif seyirde yaşam kalitesindeki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserler, cilt lezyonları, oküler, gastrointestinal, nörolojik, vasküler, artiküler tutulum gibi diğer sistemik manifestasyonlarla karakterize sistemik bir inflamatuar hastalıktır. BH, Hippocrates tarafından da tarif edilmiş olmakla birlikte modern tıp dünyasının dikkatine sunulması 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından olmuştur [6-8].

Behçet hastalığının çoğu klinik bulgusunun vaskülitle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sistemik vaskülitler içinde BH her boyutta damarı tutabilmesi ve hem arteryel, hem de venöz sistemi etkileyebilmesi açısından dikkat çekicidir. BH bu şekilde her tip ve boyutta damarı tutabildiği için 2012'de yapılan Chapel Hill vaskülit sınıflandırmasında da değişken damarlı vaskülitler (variable-vessel vasculitis) altında kategorize edilmiştir [9].

2.1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

BH Doğu Asyadan Akdenize kadar uzanan tarihi ipek yolu boyunca daha sık görülür ve genelde daha ağır seyirlidir [10, 11].

BH'nın en yüksek prevelansı Türkiye'den bildirilmiştir, İstanbul'da yapılan bir çalışmada 100.000'de 421 olarak bulunurken, bunun dışındaki 4 ayrı prevelans çalışmasında 100.000'de 20 ila 370 arasında değerler saptanmıştır.[12] En sık Türkiye'de rastlanmakla bilikte Japonya, Kore, Çin, Irak, Suudi Arabistan'daki prevalans 100.000'de 13,5 ila 35 arasında değişmektedir [10]. ABD ve Avrupa'daki pevalans tahminleri 100.000 de 0,12 ila 7,5 arasında değişmektedir. Minnesota'da

Olmsted Country sakinlerinin 45 yıllık analizi sonucunda prevalans 100000 de 5,2 bulunmuştur [13]. Hastalığın sık görüldüğü bölgelerde kadın ve erkeklerdeki prevalans benzer olmakla birlikte ABD ve Kuzey Avrupa'da kadınlar daha sık etkilenmektedir.

BH'nın ortalama başlangıç yaşı 2. dekattan 4. dekata kadardır. BH çocuklarda ve 55 yaşın üzerinde nadiren görülür [14, 15].

Çoğu vaka sporadik olmakla birlikte, birçok etkilenen ferdi olan aileler bildirilmiştir (familial clustering) ve BH olan 1. dereceden bir akrabanın varlığı BH için risk faktörüdür [16, 17].

BH'nın etyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Diğer immün hastalıklara benzer şekilde hastalığa genetik predispozisyonu olan bireylerde bir ajana maruziyet ile tetiklenen abartılı immün yanıtın neden olduğu düşünülmektedir [18].

2.1.2. Patogenez

BH otoimmun ve otoinflamatuar sendromların kesiştiği yerde bulunmaktadır [19]. Ankilozan spondilit ve psöriatik artropati ile benzer şekilde sınıf 1 MHC komplex ilişkisi bilinmektedir. Otoimmun hastalıkların aksine BH'nın klinik özellikleri daha çok otoinflamatuar gibi gözükmektedir. BH'nın patogenezi hala bilinmemekle birlikte genetik ve immun sistemin majör belirteçleri ile ilgili bulgular bildirilmeye devam etmektedir [20].

Genetik yatkınlık

Konak genetik faktörlerinin BH'na yatkınlığı belirlemede merkezi bir rolü olduğunu gösteren çeşitli kanıtlar bildirilmiştir [21-24].

Özellikle MHC genlerinin BH patogenezindeki rolü uzun zamandır bilinmektedir [25, 26]. HLA-B51 ile BH arasındaki ilişki ilk defa 1982'de Japon popülasyonunda gösterilmiştir [25]. Sonrasında birçok çalışma farklı BH popülasyonlarında bu ilişkiyi

göstermiştir. Özellikle iki HLA-B51 alleli; HLA-B5101 ve HLA-B5108 üzerinde durulmuştur. HLA-B51 şimdiye kadar en güçlü şekilde BH ile ilişkisi gösterilmiş genetik faktördür [25]. Ancak HLA-B51'in genetik yatkınlığa olan katkısı en fazla %20 civarı hesaplandığından MHC kompleksi dışındaki lokusların da araştırılması gerekmektedir.

Yapılan birkaç çalışmada BH ile MICA (MHC class 1 chain related A) alleli MICA-009 arasında ilişki gösterilmiştir. Ancak hasta grubunda MIC-A009 allelindeki belirgin artışın HLA-B51 ile olan güçlü bir dengesiz bağlantı sonucu olduğu gösterilmiştir [27]. Yakın zamanda yapılan GWAS (Genome Wide Association Study) çalışmasında MICA ile BH arasında bağımsız bir bağlantı bulunamamıştır [22-24].

Yapılan bazı çalışmalarda TNFa promoter polimorfizminin Behçet hastalarında daha sık olduğu saptanmakla birlikte yakın zamanda yapılan GWAS bu ilişkiyi konfirme etmemiştir [22, 23].

Yakın zamanda yapılmış olan 2 GWAS çalışması, MHC class 1 kompleksinde HLA-A ya yakın konumda yatkınlık lokuslarının varlığını konfirme etmiştir; HLA-A26 [24]. Bunlar dışında bazı küçük serilerde HLA-B15, HLA-B27, HLA-B5701, HLA-Cw16 gibi başka MHC genleriyle olan ilişki bildirilmekle birlikte bu GWAS çalışması ile konfirme edilmemiştir.

MHC komplex dışında IL10 ve IL23R da saptanan mutasyonlar aday gen olarak iyi dokümente edilmiş olup IL10 ve IL23 anormalliklerinin BH ile arasındaki bağlantı yakın zamanda aydınlatılmıştır [22, 23].

Tetikleyici faktörler

Genetik anormallikler BH'nın yaygınlığını açıklamak için yetersiz kalmaktadır. Nitekim HLA-B51'e bağlı BH riskini gösteren meta-analizde sağlıklı kontrol grubunda da yüksek bir HLA-B51 taşıyıcılığı (%18) gösterilmiştir [28]. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyicilerin BH'a yol açtığı görüşü uzun zamandır savunulmaktadır. Çevresel tetikleyiciler olarak çeşitli enfeksiyöz ajanlar; özellikle bakteriler ve virüsler araştırılmıştır.

Çalışmalar insan peptidleriyle çapraz reaktivite gösteren belli bazı bakteriyel antijenlerin olası patolojik rolünü öne sürmektedir. Çapraz reaksiyon gösteren self-antijenler içinde birçok hücreden strese yanıt olarak üretilen 60-90 kDa boyutunda proteinlerden oluşan ısı şok proteinleri (IŞP) ailesi sayılabilir. T hücreler ve/veya antikorlar hem konağın, hem de enfeksiyoz organizmanın ısı şok proteinlerini tanıyabilir ve böylece BH'nı başlatabilir ve/veya sürdürebilir.

Bir kısmı insan IŞP ile belirgin homolojiye sahip olan mikobakteriyel IŞP'e karşı gelişmiş antikorlar BH olan hastalarda yüksek seviyelerde saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada mikobakteriyel 65 kDa IŞP sekansından elde edilmiş 47 sentetik peptidin antijenitesi araştırılmıştır [29]. Bu peptidlerden 3 tanesine karşı gelişmiş IgG ve IgA tipi antikorların seviyeleri artmış olarak bulunmuştur. Bunlardan ikisinin insan mitokondrial 60 kDa IŞP'nin 2 alanıyla belirgin homolojiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu otoimmun antikorların artmış seviyeleri ile oküler alevlenmelerin denk geldiği görülmüştür [30]. Mikobakteriyel IŞP ye γδ T hücreleri tarafından verilen yanıt BH'nın patogenezinde rol oynayabilir.

Oral ülserlein sık görülmesi, diş müdahalelerinden sonra oral ülser sıklığının artması, ve bazı semptomların penisilin veya minosiklinle azalması BH patogenezinde oral floranın olası rolünü desteklemiştir. En çok araştırılan mikroorganizmalar streptokoklar, özellikle de Streptococcus Sanguis olmuştur. Behçet hastalarının oral floralarında S. Sanguis sağlıklı kontrollere göre artmış bulunmuştur [31, 32]. Özgün özellikleri olan S. Sanguis serotipleri izole edilmiş ve bu streptokoklara karşı belirgin antikor yanıtı gözlenmiştir. Hastaların streptokok antijenlerine hipersensitivite gösterdiği saptanmıştır [33]. KTH-1 streptokok antijeninin Behçet hastalarında γδ T hücrelerini aktive ettiği gözlenmiş, ancak aynı yanıt E. Coli, S. Aureus ve çeşitli bakterilerin sahip olduğu non-peptid antijenle de sağlanmıştır [34, 35]. Bu sonuçlar ışığında Behçet hastalarının bakteriyel antijene karşı hiperreaktif olduğu ancak spesifik bir bakteri cinsine hiperreaktivite göstermediği düşünülmektedir.

Mycoplasma Fermentans , H. Pylori , Mycobacteria ve B. Burgdorferi gibi çeşitli başka bakteriler de olası tetikleyiciler olarak bildirilse de kanıt düzeyleri güçlü değildir.

1937’de Hulusi Behçet’in aft ve hipopiyon örneklerinde intra ve ekstra-nükleer inklüzyonlar saptaması viral etyolojiyi düşündürmüştür. Herpes virüsler çokca araştırılmıştır. Behçet hastalarının periferik kanından, oral ve genital ülserlerinden HSV-1 DNA’sı izole edilmiş, Behçet hastalarında daha yüksek oranda HSV1’e karşı antikorlar saptanmış, ancak herpese yönelik tedavinin klinik etkisi olmadığından viral etyoloji olasılığından uzaklaşılmıştır. Bunun dışında hepatit A, B, C, E, G virüsleri ve Parvovirüs B19 ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır.

İmmunopatogenez

Son dönemlerde T hücre homeostazındaki değişim, özellikle Th1 ve Th17 nin artıp, T regülatuar hücreler tarafından regülasyonun azalmasının BH’nın patogenezinde ana rol aldığı düşünülmektedir. IL17, IL23 ve IL21 gibi inflamatuar sitokinler BH patogenezinde kritik rol oynamaktadır. BH’nın inflamatuar lezyonlarındaki inflamatuar hücreler çoğunlukla nötrofiller, CD4+ T hücreler ve sitotoksik hücrelerdir. Son olarak da endotel disfonksiyonu ve aktivasyonu gösterilmiştir [20].

2.1.3. Klinik

Behçet hastalığında en sık görülen klinik özellik tekrarlayan ve çoğunlukla ağrılı olan mukokütanöz ülserlerdir. Hastalığın diğer klinik manifestasyonları farklı hastalarda ve populasyonlarda oldukça değişkenlik gösterir. Ağır hastalık genel olarak erkeklerde daha fazla görülmektedir. En büyük morbidite oküler, vasküler ve santral sinir sistemi tutulumunda görülür. Artiküler tutulum da sık görülmektedir. Renal ve periferik sinir sistemi tutulumu diğer vaskülitlere kıyasla nadirdir.[36]

2.1.3.1 Mukokütanöz lezyonlar

Rekürren aftöz stomatit

Behçet hastalığının en sık bulgularından biri %97-%100 sıklıkta görülen rekürren aftöz stomatittir [37]. Rekürren aftöz stomatit genellikle hastalığın ilk belirtisidir ve genellikle hastalar ilk ataktan ortalama 6-7 yıl sonra tanı alırlar [38].

Oral kavitede tüm nonkeratinize mukozal mambranlarda gözlenebilen aftlar genellikle ağrılı papüller olarak başlar ve ardından ülserleşir. En sık bukkal mukozada, dilin lateral ve ventral yüzeylerinde bulunurlar. Aftların yüzeyi beyaz-sarı psödomembranlarla kaplı olup, eritematöz bir halo ile çevrelenirler. 10 mm'den küçük lezyonlar minör aft olarak adlandırılır. Minör aftlar genellikle 7-10 gün içinde skar bırakmadan iyileşirler. Majör aftlar ise çapı 10 mm'den büyük ağrılı ülserler olup iyileşirken skar bırakabilir. Herpetiform aftlar ise birçok ülserin birleşmesiyle oluşur [39, 40]. En sık görülen tip minör aftlar olup, major ve herpetiform aftlar nadirdir.

International study group (ISG) Behçet sendromu tanı kriterlerine göre behçet tanısı için oral aftların yılda 3 defadan fazla tekrarlaması gerekmektedir. [41]

Rekürren aftöz stomatit, inflamatuar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, hematolojik vitamin eksiklikleri, sistemik lupus eritematozus, reaktif artrit, ağız ve genital ülser ile birlikte inflame kıkırdak sendromu, siklik nötropeni, otoinflamatuar hastalıklar (ailevi akdeniz ateşi, periyodik ateş, aftöz ülserler, farenjit, adenopatisi (PFAPA), hiperimmunglobulinemi D) gibi başka durumlarla ilişkili olarak da görülebilir [42].

Genital ülser

BH'nın kardinal bulgularından birisi de genital ülserdir. Erkeklerde ülserler en sık skrotumda ve inguinal alanda bulunur, penil lezyonlar çok nadirdir ve üretrit gözlenmez. Kadınlarda ise vulva ve femoral-inguinal bölgeler sık etkilenen bölgelerdir. Başlangıcı papul, püstül veya nekroz şeklinde olup ağrılıdır. Ülser tabanı

fibröz tabakayla kaplıdır ve etrafı da ödematöz ve kabarıktır. Ülser sınırları keskindir, zımba deliği gibidir. Bu lezyonlar genelde 2-4 haftada iyileşir. BH'da genital ülser görülme sıklığı %50-85 civarındadır [38, 39, 43]. Erkeklerde 1 cm den büyük ülserler genellikle skarla iyileşirken (%89) küçük ülserler daha az sıklıkla skar bırakırlar (%49). Kadınlarda labium majör ve femoral-inguinal bölgelerdeki ülserler %60,7 oranında skar bırakırken, labıum minör ve vestibüldeki ülserler genelde skar bırakmadan iyileşir. Vajinal ve servikal ülserler nadiren görülür [44].

Eritema nodozum

Eritema nodozum genellikle alt ekstremitelerde pretibial yüzeyde simetrik bir dağılımla bulunan, 1-5 cm çapında, ağrılı, kırmızı nodüllerdir. Behçet hastalarının yaklaşık yarısında görülür [37, 39, 43]. Kollarda, uylukta ve kalçada da görülebilir. Kadınlarda daha sık görülür ve genelde pigmentasyon bırakarak 1-6 hafta içinde iyileşir.

Eritema nodozum septal pannikülitin histolojik bulgularına sahiptir. Bazı vakalar nodüler pannikülite benzer şekilde vaskülitin eşlik ettiği lobuler pannikülit özellikleri gösterir. Neredeyse tüm vakalarda nötrofilik infiltrasyonun görüldüğü vasküler inflamasyon görülür. Demirkesen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada behçet hastalarının nodüler lezyonlarında %42-46 oranında nötrofilik vaskülit, %29-42 vakada lenfosit baskın selüler infiltrasyon saptanmıştır. Nekrobiyozis ve lökositoklaz saptanan diğer sık bulgulardır. Granulom oluşumu ise nadiren saptanmıştır [45].

Süperfisiyel trombofilebit

Süperfisyel trombofilebit migrans behçet hastalarında görülen başka bir cilt lezyonudur. Erkeklerde daha sık görülür. Tibianın medial yüzü üzerinde vena safena magna trasesi boyunca ip benzeri kırmızı nodüller görülebilir. Eski lezyonlar belirgin hiperpigmentasyon bırakarak iyileşirken yeni lezyonlar gelişir. Süperfisiyal trombofilebitis migrans derin ven trombozuyla ilişkili de görülebilir [46]. Eritema

nodozumdan ayrımı için altın standart histopatolojik değerlendirmedir. Yüksek rezolusyonlu ultrasonografi de ayırıcı tanı için noninvaziv bir metod olarak kullanılabilir. Hipoekoik nodüller ve lumende trombus varlığı ve negatif kompresyon testi süperfisyel trombofilebitin ana bulgularıdır. Eritema nodozum lezyonları ise düzenli sınırlı ve hiperekoik görünümdedir [47].

Papulopustuler lezyonlar

Papülopüstüler lezyonlar BH'da en sık görülen bulgulardan biridir. Hastaların %30-96'sında gözlenir.

Akneiform lezyonlar polimorf karakterdedir. Komedonlar gibi noninflamatuar lezyonlara inflamatuar papuller, pustuller ve kistler eşlik edebilir. Bu akneiform lezyonlar en sık sırtta, göğüste, omuz bölgesinde, daha az sıklıkta da yüzde görülür. Öte yandan akne vulgaris ise özellikle yüz bölgesinde görülür [48]. ISG kriterlerine göre sistemik kortikosteroid tedavi almayan post-adolesan hastalarda saptanan akne tanı kriterlerinden birisi olarak değerlendirilebilir, ancak akne vulgaris 25 yaş üstü erkeklerde %5, kadınlarda %25 persiste edebilir.

Diğer cilt lezyonları

Sweet sendromu behçet hastalığının seyrinde %4 oranında görülebilir. Yüzde ve extremitelerde ağrılı, eritemli nodül ve papuller oluşur. Aftöz ülserler, artrit, ve üveit sweet sendromunun parçası olabilir [49].

Ekstragenital ülserler çok nadirdir ve memealtı kıvrımlarda, aksiller bölgede, ayakta parmak aralarında görülebilir [50]. Derin ven trombozu öyküsü olan hastalar bacak ülseri geliştirmeye daha yatkındırlar.

Paterji fenomeni

Paterji reaksiyonu iğne batırılmasına nonspesifik bir hiperreaktivitedir, ancak BH tanısında çok spesifiktir [51]. Test önkolda kılsız bölge derisine uygulanır. Alkolle temizlendikten sonra 20G iğne oblik olarak batırılır. İğne batırıldıktan 48 saat sonra papul veya pustul oluşumu pozitif sonuç anlamına gelir. Genelde pozitiflik oranını artırmak için 3 tane sağ, 3 tane de sol kola toplam 6 adet iğne batırılır. Paterji reaksiyonu yoğunluğu ve paterji pozitifliği erkeklerde daha fazladır [52]. Paterji pozitifliği ISG tanı kriterlerinden biridir. Paterji pozitifliği coğrafik değişkenlik göstermektedir. Türk hastalarda paterji pozitifliği %60-70 civarındadır [53].

2.1.3.2 Göz tutulumu

Göz tutulumu Behçet hastalarında görme kaybı ve körlüğe ilerleyebilen en önemli komplikasyonlardan biridir.

Tipik tutulum şekli ataklar ve iyileşmelerle giden panüveit ve retinal vaskülittir. Başlangıç bulguları ön uveaya sınırlı olarak görülse de, çoğu hastada zaman içinde posterior segment bulguları da gelişir. Bundan dolayı yeterli takip yapılmadan inflamasyonun tam anatomik lokasyonu hakkında yorum yapmak doğru olmaz. Oküler inflamasyonun karakteristik özelliği tekrarlayan vazo-oklüzif vaskülittir. Destruktif ve tekrarlayan ataklar geri dönüşümsüz oküler yapısal değişikliklerden sorumludur ve kötü prognozu gösterir. Posterior segment ve retinayı etkileyen tekrarlayan ataklar sensory retinada kalıcı değişikliklere yol açarak geri dönüşümsüz görme kaybına yol açabilir [54].

Hastaların yaklaşık yarısında göz tutulumu görülür. Göz tutulumu sıklığı genç erkek hastalarda %70 e kadar çıkarken, kadın hastalarda ve yaşlı hastalarda %30 kadar düşük olabilir [2, 55, 56]. Göz bulguları genellikle hastalığın başlangıcından sonra 5 yıl içinde ortaya çıkar [2]. Üveit tek taraflı başlasa da çoğu hastada sonrasında

bilateral üveit gelişir. Göz tutulumu olan behçet hastalarında %75-80 oranında bilateralite bildirilmiştir.

Anterior segment üveiti için topikal tedaviler kullanılabilir, ancak sık ataklar sekonder glokom ve katarakt gelişimine neden olabilir. Posterior segment tutulumu için kortikosteroidler ve immunsupresiv ajanlarla sistemik tedavi zorunludur. Yoğun tedaviye rağmen bazı hastalarda görme kaybı kaçınılmaz olabilir [12].

2.1.3.3 Eklem tutulumu

Behçet hastalığında %50'ye varan oranlarda artrit veya artralji görülür. BH'da artrit monoartiküler veya oligoartiküler olabilir. Semptomlar birkaç haftada deformite bırakmadan iyileşir. Diz, ayak bileği, el bileği ve dirsek en sık etkilenen eklemlerdir [57]. Sırt ağrısı ve sakroiliak eklem tutulumu görülmez [58]. Sinoviyal sıvının incelemesinde inflamatuar bulgular ve musin pıhtısı saptanır. Sinoviyal sıvının histolojik incelemesi nonspesifik sinovit özellikleri gösterir [57].

Entesopati genellikle artrite eşlik eder. Artriti olan behçet hastalarında akneiform lezyonlar da sık görülen bulgulardır.

2.1.3.3 Gastrointestinal tutulum

Gastrointestinal tutulum coğrafik değişkenlik gösterir. Japonya'da hastaların neredeyse yarısında gastrointestinal tutulum varken, Akdeniz bölgesinde görece nadirdir. Hastaların genelde karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma gibi hafif semptomları vardır. Gastrointestinal kanama veya inflamatuar bağırsak hastalığı benzeri semptomlar da nadiren görülür. Gastrointestinal kanal ülserleri çoğunlukla terminal ileum, çekum ve kolonda görülürken rektum genellikle korunur. Perianal ülserler de

nadirdir. Özefageal tutulum erkeklerde daha sıktır ve ülserler genelde mid-özefageal bölümdedir. Bu hastalardaki ana semptom disfaji ve substernal ağrıdır [12].

2.1.3.4 Nörolojik tutulum

Geniş çaplı çalışmalara göre Behçet hastalarının %5-10'unda santral sinir sistemi tutulumu görülür. Bu hastalar genellikle ortalama yaşı 26-27 olan genç erkeklerdir.. Nörolojik bulgular ilk tanıdan yaklaşık 5 yıl sonra ortaya çıkar. %80 nöro-behçet hastasında beyin parankimi etkilenmiştir. En sık ikinci prezentasyon ise yaklaşık %20 hastada görülen serebral ven trombozudur. Hem parankimal hastalığa, hem de venöz tromboza vaskülit eşlik edebilir. Parankimal form küçük damar tutulumu ile karakterizedir ve hemiparezi, kognitif değişiklikler, sfinkter disfonksiyonu, impotans gibi piramidal semptomlar görülür. Serebral ven trombozunda ise klinik dural sinus trombozu sonucu yükselmiş intrakranyal basınca bağlı şiddetli baş ağrısı, papilödem, motor ve oküler sinir paralizisi gelişebilir. Dural sinus trombozunun benign bir seyri vardır. Periferik nöropati BH'da görülmez [59, 60].

2.1.3.5 Vasküler tutulum

Vaskülitin behçet hastalığının bir çok klinik yansımasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. BH'nın vaskülitinin tüm boyutlardaki arter ve venleri etkilemesi belirgin özelliğidir, ancak farklı bölgelerde değişik histolojik bulgular bulunabilir, ve biyopsilerde gerçek bir vaskülit göstermek genelde mümkün değildir. Direkt damar duvarı tutulumu olmaksızın perivasküler CD4+ hücre infiltrasyonu en sık mukokutanöz lezyonlarda görülür. BH'nın vaskülitinin en özgün özelliklerinden birisi trombozdan sorumlu olduğu düşünülen venöz damar tutulumudur. Büyük

arterlerdeki inflamatuar değişiklikler vaskülit için tipik olmakla beraber duvar kalınlaşmasının, granulomatoz inflamasyonun yokluğu ve anevrizma oluşumuna yatkınlık ayrıca belirgindir. Değişik coğrafik bölgelerde farklı klinik yansımalarının olması, erkeklerde daha ciddi hastalık görülmesi ve ateroskleroz riskinin artmamış olması da BH'nın özgün vaskülitinin tanımlayıcı özelliklerindendir. İlk vaskuler lezyondan sonra, ki genelde venöz trombozdur, diğer vaskuler lezyonlar için risk artmıştır ve progresif, multifokal damar ilişkili komplikasyonlar da olasıdır. Bu hastaların prognozları daha kötü olduğundan ve daha agresif tedavi gerektiğinden erken farketmek önemlidir. Kontrollü çalışmalar olmadığından tedavi kararları zor olabilir, ancak klinik tecrübe agresif immunsupresyonu desteklemeye devam etmektedir [61].

Behçet hastalığında görülen vasküler lezyonlar şu şekilde sınıflandırılabilir [62] :

1. Sistemik arteryel vaskülitler
    a. Anevrizmalar
    b. Stenozlar / oklüzyonlar
2. Pulmoner arteryel vaskülitler
    a. Anevrizmalar
    b. Stenozlar / oklüzyonlar
3. Venöz oklüzyonlar
    a. Süperfisyel venöz tromboz
    b. Derin venöz tromboz
    c. Vena kava trombozu
    d. Serebral venöz tromboz
    e. Budd-Chiari sendromu
    f. Portal ven trombozu
    g. Sağ ventriküler trombus
    h. Pulmoner emboli
4. Varisler

Venöz oklüzyonlar

Süperfisyel venöz tromboz (SVT) özellikle migratuar veya tekrarlayıcı ise BH şüphesini uyandırmalıdır. Süperfisyel venlerin trombozu venipunktür sonrası görülebilir, ayrıca heparin infüzyon bölgelerinde de görülebilir. SVT olası vasküler hadiseler açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilip bu perspektiften tedavi edilmelidir. SVT, derin ven trombozu (DVT) ile de ilişkili olabilir [63].

DVT primer olarak alt ekstremitelerde görülür, ancak başka herhangi bir vücut bölgesinde de olabilir ve periferik venöz tutulum olmaksızın yaygın tromboz da gelişebilir [64]. Bacak derin ven trombozu vasküler olayların %70 ini oluşturur ve hastaların %78'inde ilk vasküler hadisedir [65]. Prevalansın yüksek olduğu bölgelerdeki Behçet hastalarında alt ekstremitelerde kronik venöz yetmezlik bulguları sıktır. Staz ülserleri vaskülitik lezyonlardan ve pyoderma gangrenozumdan ayrılmalıdır [66].

Hastalığın sık görüldüğü bölgelerde BH vena kava sendromlarının sık bir sebebidir. Vena kavada tromboz proksimal büyük venlerden veya vena kavanın kendisinden başlayabilir. İnferior vena kavadaki pıhtının hepatik ven ostiumuna uzanması Behçet hastalarında Budd-Chiari sendromunun mekanizması olabilir.

Behçet hastalarında kavernoz transformasyonla sonuçlanabilen portal ven trombozu görülebilir.

Vasküler tutulumlu behçet hastalarında, pulmoner anevrizmalarında eşlik ettiği sağ ventriküler trombus görülebilir.

Serebral venöz trombozda artmış intrakranial basınca bağlı belirti ve bulgular görülür. MRI ve venöz MR anjiografi tercih edilecek tanısal görüntüleme yöntemleridir.

Behçet hastalarında koagülasyon, antikoagülasyon veya fibrinolitik sistemlerde tanımlanmış primer bir bozukluk yoktur [67]. Faktör V Leiden ve HLA-B5'in belirli etnik gruplarda tromboflebit için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Türk Behçet hastalarında büyük damar hastalığının ve İsrailli hastalarda venöz trombozunun MEFV mutasyonu ile ilişkisi gösterilmiştir [68]. Yatkınlıkta etkili faktörlerin kompleks

oluşu bulguları farklı populasyonlara uygulayabilmeyi güçleştirmektedir. Von Willebrand faktör ve trombomodulinin artmış seviyeleri vasküler hücre hasarını yansıtıyor gibi gözükmektedir. Trombozu olan behçet hastalarında platelet aktive edici faktörün artmş seviyeleri ve plateletlerin üzerinde P-Selektin aktivasyon markerı tromboz ile endotel aktivasyonunun ilişkili olduğunu desteklemektedir [61].

Sistemik arteryel vaskülitler

Behçet hastalarında arteryel komplikasyonlar %1-7 oranında görülür. Erkeklerin arteryel hastalıktan etkilenme oranları çok daha fazladır. Arteryel lezyonlar bazen izoledir ancak multiple da olabilir ve sıklıkla venöz trombozlarla eş zamanlı görülebilir. Arteryel oklüzyon ve stenozlar kollateral dolaşımın yeterliliğine bağlı olarak asemptomatik olabilir, veya iskemik semptomlar görülebilir. Arteryel anevrizmalar vasa vasorumda başlayan vaskülite bağlıdır. Aorta anevrizma oluşumunun en sık olduğu bölgedir. Femoral arter sık etkilenir ancak koroner arterler, splenik arter, inferior mezenterik arter de dahil herhangi bir ekstremite veya visseral arter de etkilenebilir [69-71].

Pulmoner arteryel vaskülit

Pulmoner arteryel anevrizmalar (PAA) BH' da en sık görülen pulmoner lezyondur [72] ve hastalığın en ölümcül komplikasyonudur [2]. PAA tipik olarak ana pulmoner arterler ve onların lober dallarında yer alır. En sık görülen başvuru şikayeti hemoptizidir. PAA neredeyse sadece erkekleri etkiler ve Vaskulo-Behçet fenotipiyle güçlü bir ilişkisi vardır. Hastaların genelde derin ven trombozu vardır ve kaval veya intrakardiyak trombus veya sistemik arteryel anevrizmaları da olabilir [73]. PAA' da inflamatuar hadise primer olarak vaso vazorumda lokalize gibi gözükmektedir. Vazo vazorumlardaki vaskülite bağlı olarak beslemesi bozulan damarlarda damar duvarı iskemisi olur ve damar duvarı zayıflayarak gerçek anevrizmalar oluşur. Bunun dışında damar duvarındaki parçalanma ve hemorajik diseksiyona bağlı yalancı anevrizmalar

da oluşabilir. BH'da gerçek ve psödoanevrizmaları yan yana görmek nadir değildir [74]. Bu lezyonlar bronşu erode ederek masif ve ölümcül olabilecek hemoptiziye yol açarlar.

BH'da pulmoner vaskülit tromboz, stenoz veya akciğer damarlarının oklüzyonuna da yol açabilir, ancak akciğerlerde bulunan pıhtılar emboliden ziyade in-situ tromboz nedeni iledir.

2.1.3.6 Diğer

Renal tutulum diğer vaskülitlere nazaran daha nadir ve genelde daha iyi gidişlidir. Renal tutulumda proteinüri, hematüri veya hafif renal yetmezlik görülebilir ve renal yetmezliğe ilerleyebilir [75].

Semptomatik kardiyak hastalık BH'da nadirdir. Perikardit, miyokardit, miyokardiyal infarktın eşlik edebildiği koroner arterit, koroner arter anevrizması, atriyal septal anevrizma, ileti sistemi bozuklukları, ventriküler aritmiler, endokardit, endomiyokardiyal fibrozis, mitral valf prolapsusu, intrakardiyak tromboz, kapak yetmezlikleri görülebilir [76-79]. SLE gibi otoimmun hastalıklarda görülen hızlanmış ateroskleroz BH'da görülmez [2].

Behçet hastaları ateş ve halsizlik gibi konstitüsyonel semptomlara da sahip olabilirler [80]. Üriner ve erektil fonksiyonla ilgili problemler nöral veya vasküler hastalığa bağlı olarak görülebilir. Fibromiyalji birçok hastada hastalığa eşlik edebilir [81].

2.1.4. Tanı

Behçet hastalığının tanısı için kullanılabilecek spesifik bir laboratuar testi, histolojik bulgu veya görüntüleme bulgusu olmadığından hastalığın tanı ve sınıflandırması tamamen klinik bulgulara dayanır. Bu durumda hastalık tanısı için hastalık kriterleri gerekmektedir. En sık kullanılan kriter dizisi 1990'da Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group; ISG) tarafından yayınlanan kriterlerdir [41]. Bu kriterlerin duyarlılığı %91 ve özgüllüğü %96'dır ve ayrım performansı öncekilerden daha gelişmiş olup, başka hasta populasyonlarında da valide edilmiştir. Tanı için rekürren oral aft zorunlu bulgu olmak üzere diğer bulgulardan da 2 tanesi mevcut olmalıdır.

Ayırıcı tanıda herpes simplex virüs enfeksiyonları, inflamatuar bağırsak hastalığı, reaktif artrit, eritema multiforme, liken planus ve otoimmun bullöz hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. İnflamatuar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile overlap sendromları vardır. Reküren aftöz stomatit, üveit, eritema nodozum ve non-erozif atopati inflamatuar bağırsak hastalığına eşlik edebilir ancak genital ülserasyon ve skar görülmez. Ayrıca paterji testi de inflamatuar bağırsak hastalığında negatiftir [82].

Tablo 1: Behçet Hastalığı tanı kriterleri*

Kriterler	Gerekli özellikler
Reküren oral ülser	Hasta veya doktor tarafından tesbit edilmiş, 12 ay içinde en az 3 kere tekrarlayan aftöz (idiyopatik) ülserasyon
Ve diğer bulgulardan herhangi 2 tanesi	
Reküren genital ülserasyon	Hasta veya doktor tarafından tesbit edilmiş aftöz ülserasyon veya skarı
Göz lezyonları	Yarık lamba muayenesinde anterior veya posterior üveit veya oftalmolog tarafından dokümente edilen retinal vaskülit
Cilt lezyonları	Hasta veya doktor tarafından tesbit edilmiş eritema nodozum benzeri lezyonlar, doktor tarafından tesbit edilmişpapulopustuler cilt lezyonları veya karakteristik akneiform nodullerle birlikte psödofollikülitler
Paterji testi	Bir doktor tarafından 24-48 saat içinde yorumlanmış olmalı

*International Study Group for Behçet's Disease'den adapte edilmiştir.

2.1.5. Tedavi

Behçet hastalığının tedavisi tutulan organlara göre hastanın yaşı ve cinsiyeti de göz önünde bulundurularak planlanır. Major organ tutulumu, inflamasyonu hızla bastırarak geri dönüşümsüz hasarı engellemek amacıyla kortikosteroid ve immun-supresiflerle agresif bir şekilde tedavi edilir [83].

Cilt, mukoza, eklem tutulumu

Lezyonlar hafif ve nadirse kortikosteroid kremler gibi topikal önlemler tercih edilebilir. Cilt ve mukoza lezyonları sık ve rahatsız edici olduğunda sistemik tedavi gerektirir. Kolşisin en sık kullanılan ajan olmakla birlikte oral ülserlerde etkisi çelişkilidir [84, 85]. Bir oral fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan apremilastın, oral ülseri

olan behçet hastalarında kullanıldığında oral ülserlerin sayı ve ağrısını azalttığı, hastalık aktivitesinde ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir [86]. Oral ülserlerin aksine kolşisinin genital ülser ve nodüler lezyonlardaki etkisi özellikle kadın hastalarda tutarlıdır. Persistan mukokütan lezyonları olan hastalarda genellikle sıradaki ajan azatiyopurindir. Interferon-alfa, talidomid ve etanerseptin cilt/mukoza lezyonlarında etkileri gösterilmiştir. İnfliximabın ve adalimumabın da vaka bildirimlerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Öte yandan vaka serilerinde oküler ve santral sinir sistemi hastalığı gibi major organ tutulumlarında etkileri gösterilmiş olan gevokizumab ve tocilizumab cilt/mukoza lezyonlarında yetersiz bulunmuştur [87].

Eklem tutulumunda çoğu hastada kolşisin etkilidir. Azatiyopurin, interferon-alfa ve TNF-a antagonistleri refrakter vakalar için düşünülebilir. Akut alevlenmeler sırasında orta dozda kortikosteroid ve NSAİİ'ler kullanılabilir [87].

Göz tutulumu

Göz tutulumu morbiditenin en belirgin sebebidir. Görme keskinliğinde geri dönüşümsüz kayıp yaşanmaması için ataklar sırasında inflamasyonun hızlı bir şekilde baskılanması ve rekürensin engellenmesi ana hedeftir. Tedavide azatiopurin, sistemik ve lokal kortikosteroidler, siklosporin-A, TNF-a antagonistleri ve IFN-a kullanılabilecek ajanlardır. Gevokizumab, canakinumab, secukinumab gibi monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalar mevcuttur [88].

Vasküler tutulum

Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında yapılmış randomize kontrollü çalışma yoktur. Ancak yapılan retrospektif pulmoner arter anevrizma (PAA) vaka serilerinde erken tanı ve yoğun immunsupresif kullanımının bu hastalarda prognozu iyileştirdiği görülmüştür. Bu çalışmalarda kullanılan rejim 3 kere verilen 1 gr pulse metilprednizolon sonrası 1 mg/kg/gün dozundan metilprednizolona devam ve 2 ayda bir 1 gr siklofosfamid sonrasında azatiopurin idame tedavisi şeklinde uygulanmıştır [73, 89]. Vaka bildirimlerinde ve vaka serilerinde infliximab ve adalimumab ile de iyi

yanıtlar alındığı bildirilmiştir [90-92]. PAA'da yüksek perioperatif mortalite nedeniyle cerrahi düşünülmemelidir. Kanayan PAA'ları tromboze etmek için endovasküler embolizasyon başarılı olarak kullanılmıştır, ancak eşzamanlı bir venöz trombus bu yöntemin kullanımını sınırlandırmaktadır.

Öte yandan periferik arteryel anevrizmalar için cerrahi gereklidir. İnfrarenal aortik anevrizmalar için tercih edilecek cerrahi prosedür aorta-bi-iliak bypasstır.

Venöz tutulum çoğunlukla damar duvarı inflamasyonu ile birlikte tromboz ile kendini gösterir. Venöz hastalıkta, tedavinin dayanak noktası immunsupresif tedavidir. Antikoagulan tedavi açısından ise bir konsensus yoktur. Yakın zamanda yapılmış bir çok merkezli, retrospektif çalışmada immunsupresif kullanılan hastalarda immunsupresif tedavi almamış hastalara kıyasla relaps oranı belirgin olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca sadece immunsupresif kullanan hastalar ile immunsupresif ve antikoagulan birlikte kullanan hastalardaki relaps oranı benzer bulunmuştur [93]. Behçet hastalarında derin ven trombozuna arteriyel anevrizmaların eşlik etme olasılığı yüksek olduğundan antikoagulan kullanımı fatal kanamaya yol açabilir. Şu anki bilgilere göre iyi bir randomize çalışma yapılana kadar, relapsları önlemede ek bir fayda sağlamadığından ve fatal kanama riski bulunduğundan derin ven trombozu olan Behçet hastalarında antikoagulasyon önerilmemektedir [88]. Venöz tromboz için başlangıç immunsupresif tedavide azatiopurin 2.5mg/kg/gün yanında orta dozda kortikosteroid genelde tercih edilen rejimdir. Siklosporin-A, anti-TNFa ajanlar veya ınterferon-alfa alternatif olarak tercih edilebilecek ajanlardır. Superior vena kava trombozu veya Budd-Chiari sendromu gibi daha ciddi vakalarda aylık pulse siklofosfamid düşünülmelidir [83].

Nörolojik tutulum

Nörolojik tutulumun tedavi stratejileri kontrollü çalışmalara değil, vaka bildirimleri, gözlemsel çalışmalar ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Kortikosteroidler, azatiopurin, mycofenolat mofetil, TNF-a antagonistleri ve tosilizumab, kullanılabilecek ajanlar arasındadır.

Gastrointestinal tutulum

BH'nın gastrointestinal tutulumu endoskopik görünüm olarak Crohn hastalığından farksızdır ve tedavisi de benzerdir. Hafif vakalar 5-aminosalisilikasid türevleri ile tedavi edilebilirken başlangıçta daha ağır olan veya refrakter vakalarda azatiopurin kullanılabilir. Talidomid veya TNF-a antagonistleri rezistan vakalarda kullanılabilir [87].

2.2 Alt Ekstremite Derin Ven Trombozu

Derin ven trombozu (DVT) ve akut pulmoner emboli (PE) aynı hastalığın; venöz tromboembolizm (VTE) iki ayrı görünümüdür. Alt ekstremite derin ven trombozu; distal ven trombozu ve proksimal ven trombozu olmak üzere 2 kategoriye ayrılır. Proksimal ven trombozu pulmoner emboli gelişimiyle daha sık ilişkili olduğu için daha büyük klinik öneme sahiptir.

DVT'nin klasik semptomları ilgili ekstremitede şişlik, ağrı ve eritemdir. Semptomların lokalizasyonu ile tromboz yeri ilişkili olmayabilir. Fizik muayenede tromboze veni yansıtan palpabl bir kordon ele gelebilir, baldır veya uyluk ağrısı, baldır çapında farklılık yaratan tek taraflı ödem veya şişlik, ısı artışı, hassasiyet, eritem ve süperfisyel venöz dilatasyon saptanabilir.

Tanı için kullanılabilecek kontrast venografi, impedans pletismografi, kompresyon ultrasonografi, d-dimer ölçümü gibi invaziv ve non-invaziv yöntemler mevcuttur. Çoğu durumda DVT şüphesi olan hastalarda tercih edilecek non-invaziv tanı yöntemi kompresyon ultrasonografidir.

DVT tedavisinin primer amaçları; oluşan pıhtının yayılmasının, akut pulmoner emboli gelişiminin, rekürren trombozun, akut alt ekstremite iskemisi ve/veya venöz gangrenle birlikte olan masif iliofemoral trombozun engellenmesi yanında, post-trombotik sendrom, kronik venöz yetmezlik, kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon gibi geç komplikasyonların önlenmesidir. Semptomatik proksimal DVT

olan hastalarda tedavisiz izlemde %50 oranında pulmoner emboli geliştiği için antikoagulan tedavi endikedir.

2.2.1 Post-trombotik Sendrom

Post-trombotik sendrom (PTS) DVT'yi takiben kronik venöz yetmezlik semptom ve belirtilerinin gelişimi olup çok sıklıkla yaşam kalitesine etkisi olan, maliyetli bir komplikasyondur [94]. Valvuler yetmezlik ve trombotik obstrüksüyona sekonder gelişen venöz obstrüksiyonun birlikte, post-trombotik sendromun gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [95, 96]. Kronik venöz yetmezliğin semptom ve belirtileri arasında ağrı, venöz dilatasyon, ödem, deri pigmentasyonu ve venöz ülserler bulunur. Artmış venöz basınçlar kapiller yatağa iletilerek sıvı ve büyük moleküllerin sızmasına yol açarak doku ödemi, subkutan fibroz, doku hipoksisi ve ülserasyonla sonlanır [97-99]. İnterlökin-6, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi inflamatuar sitokinler ve adezyon moleküllerinin artmış seviyeleri post-trombotik sendrom patofizyolojisinde inflamasyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir [100, 101]. Akut tromboza inflamatuar yanıt ve rekanalizasyon süreci direkt olarak venöz kapakçıklara hasar verir.

PTS'nin bildirilen insidansı homojen olmayan hasta populasyonları ve tanı kriterleri nedeniyle %20-80 arasında değişkenlik göstermektedir. Valide tanı kriterlerinin kullanıldığı çalışmalarda antikoagulasyona rağmen ilk yıldaki insidans %50 civarındadır [102]. Ciddi PTS, hastaların %5-10'unda görülür.

Profilaksi ile DVT'nin önlenmesi, DVT'nin zamanında tanı ve tedavisi, rekürren DVT'nin önlenmesi PTS'nin genel yükünü azaltmakta etkilidir [103].

2.3 Derin Ven Trombozuna Bağlı Yaşam Kalitesi

Alt ekstremite derin ven trombozu önemli morbidite ve mortaliteye sahip, sık karşılaşılan bir kardiyovasküler durumdur. Optimal antikoagulan tedavi altında bile DVT'nin bacak ağrısı, şişlik gibi akut semptomlarının kaybolması haftalar sürebilir ve hastaların %20-40'ında kronik post-trombotik sendrom gelişebilir [104].

PTS gibi kronik durumlarda sağlık ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi, standart klinik ölçütlerle elde edilemeyen hasta odaklı sonuçlarla ilgili bilgi verir. Yaşam kalitesi; hasta bakış açısıyla hastalık durumunun, hastanın sağlığı ve günlük fonksiyonları üzerine etkisinin değerlendirilmesine olanak tanıyarak sağlık sonuçlarını morbidite ve mortaliteden daha geniş anlamda tanımlar [105]. Yaşam kalitesinin kapsamlı değerlendirmesi, hem genel ölçütlerle, hem de hastalığa spesifik ölçütlerle yapılmalıdır. Genel yaşam kalite ölçekleri farklı hastalıklarda kullanılması amaçlanan, çapraz karşılaştırmaya olanak sağlayan, genelleştirilebilen ölçütler iken, hastalık-spesifik ölçütler hastalık ilişkili etkileri belirlemek için spesifik durumlar için geliştirilmiş olup, tedavi etkilerini saptamada daha etkilidir [106]. Alt ekstremite kronik venöz hastalığında en sık kullanılan genel yaşam kalite ölçütü SF-36'dır. SF-36 dışında alt ekstremite kronik venöz hastalığında kullanılan genel ölçütler içinde Nottingham sağlık profili ve EuroQol sayılabilir [107]. Ancak genel ölçütler alt ekstremite kronik venöz hastalığının yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini tam olarak göstermekten uzaktır. Alt ekstremite kronik venöz hastalığına bağlı yaşam kalitesinin ve semptomlarının hasta bildirimli bir ölçütü olan VEnous INsufficiency Epidemiological and Economic Study (VEINES)–QoL/ Sym ölçütü güvenilir ve valide bir hastalık spesifik ölçüttür [108].

Literatürde Behçet hastalarında DVT ilişkili kronik post trombotik sendromun ciddiyeti ve hastaların yaşam kalitesi üzerine etkisi üzerine yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmamızda Behçet hastalarında DVT ilişkili PTS sıklığı, ve ciddiyetini belirlemeyi, venöz hastalık spesifik yaşam kalitesini vasküler tutulumlu

Behçet hastaları ile BH-dışı nedenlere bağlı DVT geçirmiş hastalarla karşılaştırmayı ve prospektif izlemde Behçet hastalarında venöz hastalığa bağlı yaşam kalitesinin değişimini saptamayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Aralık 2013 ve Aralık 2016 tarihleri arasında yapılmış olup çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde izlenen hastalar dahil edildi. Prospektif ve kontrollü olarak tasarlanan çalışmaya alt ekstremite derin ven trombozu geçirmiş olan 94 Behçet hastası dahil edilmiştir.

3.1 Çalışma Şeması

Çalışma grubu Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine [41] göre tanı konulmuş ve Marmara Üniversitesi Behçet Kliniğinde düzenli olarak takip edilen, DVT geçirmiş olan 94 Behçet hastasından (Erkek/Kadın: 75/19, Ortalama yaş: 38,54±9,30 yıl) oluştu. BH-dışı nedenlere bağlı DVT geçirmiş olan, Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde takip edilen yaş ve cinsiyet uyumlu 29 hasta da (Erkek/Kadın: 18/11, ortalama yaş: 41,28±12,76 yıl) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların bazal demografik özellikleri ile birlikte hastalık karakteristikleri, semptom süreleri, hastalık süreleri, saptanmış olan trombofilik faktörleri, paterji durumu, derin ven trombozuna ilişkin tanımlayıcı özellikleri kaydedildi. Hastaların muayene esnasında aldıkları tedavi ve takipleri süresince aldıkları tedaviler kaydedildi. Komorbiditeler, vücut kitle indeksleri kaydedildi. İlk değerlendirmede ve sonraki takiplerinde hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla Behçet hastalarına, Behçet Sendrom Aktivite Skor (BSAS) [109] anketi doldurduldu. Hastalar ilk değerlendirmede ve takip eden değerlendirmelerde kronik post-trombotik sendrom açısından Villalta skalası, CEAP (klinik, etyolojik, anatomik, patofizyolojik; Clinical, Etiologic, Anatomic, Pathophysiologic) klasifikasyonu, VCSS (venöz klinik ciddiyet skor; :Venous Clinical Severity Score) ve VDS (venöz hasar skoru; Venous Disability Score) ile değerlendirildi. Venöz hastalık spesifik yaşam kalitesi anketi (Venous Insufficiency Epidemiological

and Economic Study Quality of Life/Symptom (VEINES-QoL/Sym)) ilk değerlendirmede ve takip edilen değerlendirmelerde uygulandı.

3.2 Venöz Hastalığın Değerlendirilmesi

Venöz hastalık değerlendirmesi için valide edilmiş dört ayrı araç kullanıldı;

1- Kronik post-trombotik sendrom varlığı ve ciddiyetini belirlemek için Villalta skalası kullanıldı. Villalta skalası ağrı, varikoz venler, ödem, hiperpigmentasyon, inflamasyon, endurasyon ve ülserin değerlendirildiği objektif bir skor sistemidir. Her bir madde için 0 (yok), 1 (hafif), 2 (orta), 3 (ciddi) şeklinde skorlar verilip toplanarak bir total skor (0 ile 33 arasında) elde edildi. PTS, total skor >4 veya venöz ülser varlığı olarak tanımlandı. Total Villalta skor 5-9 arasında ise hafif, 10-14 arasında ise orta ve ≥15 veya venöz ülser varlığında ciddi PTS olarak sınıflandı [110].

2- CEAP, kronik venöz hastalık sınıflama sistemi de venöz hastalık evrelemesi amacıyla kullanıldı. CEAP sisteminde C (klinik) 0 puan (yok) ile 6 puan (aktif ülser) aralığında değerlendirildi. Klinik değerlendirmede 0: venöz hastalıkla ilgili görünen veya palpe edilebilen bulgu yok; 1: telenjektazi veya retiküler venler; 2: varikoz venler; 3: ödem; 4: venöz hastalığa bağlı cilt değişiklikleri; 5: iyileşmiş ülserin olduğu cilt değişiklikleri; 6: aktif ülserin olduğu cilt değişiklikleri olarak sınıflandırıldı [111].

3- VCSS skoru ile (Venöz Klinik Ciddiyet Skoru) venöz hastalığın 9 özelliğinin herbirinin 0 ile 3 arasındaki ciddiyet skalası ile değerlendirilip dinamik bir skor elde edildi. Değerlendirilen parametreler arasında cilt değişiklikleri ve pigmentasyon, enflamasyon ve endurasyon, ülser sayısı, boyutu ve süresi vardı [112].

4- VDS (Venöz Hasar Skoru) aracılığıyla işgücü kaybının derecesi ile venöz hastalığın etkisini değerlendirildi. Dışarıdan destekle veya desteksiz günde 8

saatlik bir çalışma yetisinin 0 ile 3 arasında bir skala ile değerlendirilmesiyle bir skor elde edildi. Total skor venöz hastalığa atfedilebilecek yetersizliği göstermektedir [113].

3.3 Venöz Hastalığa Bağlı Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Çalışmada yaygın olarak kullanılan valide edilmiş bir venöz hastalık ilişkili yaşam kalitesi değerlendirmesi anketi olan VEINES-Qol/Sym (Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study Quality of Life/Symptom) anketi kullanıldı. 26 maddeden oluşan VEINES-QoL**/**Sym, kronik venöz hastalıkta telenjektaziler, varikoz venler, ödem, cilt değişiklikleri, ülserler gibi durumlara bağlı semptomları ve yaşam kalitesini ölçen valide edilmiş, hasta tarafından doldurulan bir sonuç ölçeğidir. VEINES-QoL**/**Sym ile, DVT ye bağlı semptomların etkisi ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi hasta bakış açısıyla değerlendirilmektedir. Ankette DVT ilişkili semptomlar (10 madde), günlük aktivitelerdeki kısıtlamalar (9 madde), psikolojik etki (5 madde), geçen 1 yıl içinde bacak problemindeki değişim (1 madde), gün içinde bacak probleminin en yoğun olduğu zaman dilimi (1 madde) yer almaktadır. Tüm maddeler 2 ila 7 puan arasında yoğunluk, sıklık veya uyuşma açısından yanıtlanır. Tamamlanan anketten 2 skor hesaplandı: 25 maddeyi içeren, venöz hastalığa bağlı genel yaşam kalitesini ölçen VEINES-QoL ve 10 maddeyi içeren semptom ciddiyetini ölçen VEINES-Sym. Daha yüksek skor daha iyi yaşam kalitesi anlamına gelmektedir [114]. Venöz hastalığa bağlı yaşam kalitesi VEINES-QoL/Sym anketinin Türkçe valide formu kullanılarak ölçüldü [115].

Genel sağlığa bağlı yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla SF36 (Short Form) anketinin valide edilmiş Türkçe versiyonu kullanıldı [116]. SF36'da daha yüksek skorlar daha iyi yaşam kalitesini gösterir. VEINES-QoL/Sym ve SF-36 anketleri tüm vizitlerde tüm hastalar tarafından doldurulduu.

3.4 Çalışmaya Alınma Kriterleri

a) Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı konulmuş ve Marmara Üniversitesi Behçet Kliniğinde düzenli olarak takip edilen 18 yaş üzerindeki Behçet hastaları
b) Derin ven trombozu geçirmiş Behçet hastaları

3.5 Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

a) Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar
b) Anketlerdeki soruları anlayıp yanıtlayamayacak ya da Türkçe bilmeyen hastalar

3.6 İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way ANOVA test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test,

Fisher’s exact test, Yates’ continuity correction test (Yates düzeltmeli Ki-kare) ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Aralık 2013-Aralık 2016 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde %75,6'sı (n=93) erkek, %24,3'ü (n=30) kadın olmak üzere toplam 123 olgu ile yapılmıştır. Çalışmaya katılan olguların yaşları 22 ile 68 arasında değişmekte olup, ortalama 39,18±10,23 yıldır.

Tablo 1: Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular

		Total (n=123)	**Hasta (n=94)**	**Kontrol (n=29)**	**P değeri**
Yaş *(yıl)*	Ort±SD	39,19±10,23	38,54±9,30	41,28±12,76	***[a]0,292***
	Min-Max (Medyan)	22-68 (38)	23-67 (38)	22-68 (42)	
Cinsiyet *n(%)*	Erkek	93 (75,6)	75 (79,8)	18 (62,1)	***[b]0,090***
	Kadın	30 (24,4)	19 (20,2)	11 (37,9)	
Eğitim Durumu (n=114) *n(%)*	Okur-yazar değil	6 (5,2)	4 (4,5)	2 (7,4)	***[c]0,255***
	İlkokul	52 (45,2)	42 (47,7)	10 (37,0)	
	Ortaokul	14 (12,2)	12 (13,6)	2 (7,4)	
	Lise	30 (26,1)	23 (26,1)	7 (25,9)	
	Üniversite	13 (11,3)	7 (8,0)	6 (22,2)	
BMI (kg/m$^{2)}$	Ort±SD	25,80±4,66	25,98±4,83	25,23±4,12	**[a]0,484**
	Min-Max (Medyan)	17-45,90 (25,5)	18,1-45,9 (25,6)	17-33,8 (25,5)	
Sigara n(%)	Yok	72 (58,5)	58 (61,7)	14 (48,32)	**[b]0,286**
	Var	51 (41,5)	36 (38,3)	15 (51,7)	
Alkol n(%)	Yok	113 (91,9)	86 (91,5)	27 (93,1)	**[d]1,000**
	Var	10 (8,1)	8 (8,5)	2 (6,9)	

[a]Student-t Test ; [b]Yates Continuity Correction Test; [c]Fisher Freeman Halton Test; [d]Fisher's Exact Test

Gruplara göre olguların yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, eğitim durumlarının dağılımları, sigara ve alkol kullanım oranları, BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 2: Tanımlayıcı Özelliklere İlişkin Bulgular

		n	Total	n	Hasta	n	Kontrol	P değeri
Oturma Süresi	*Ort±SD*		*6,12±2,96*		5,80±2,69		7,19±3,57	[a]***0,071***
	Min-Max (Medyan)	*119*	*2-14 (6)*	92	2-12 (5,5)	27	2-14 (8)	
Ayakta Kalma Süresi	*Ort±SD*		*6,93±3,61*		6,65±3,65		7,89±3,37	[a]***0,118***
	Min-Max (Medyan)	*119*	*1-15 (6)*	92	1-15 (6)	27	2-14 (8)	
Ailede DVT *n(%)*	*Yok*		*110 (89,4)*		83 (88,2)		27 (93,1)	[d]***0,731***
	Var		*13 (10,5)*		11 (11,7)		2 (6,8)	
DVT Sırasında Yaşı	*Ort±SD*		*33,37±10,02*		31,90±8,52		38,33±12,95	[a]***0,021****
	Min-Max (Medyan)	*118*	*16-66 (33)*	91	16-54 (32)	27	20-66 (36)	
DVT Sonrası Geçen Süre	*Ort±SD*		*63,62±57,87*		74,23±59,50		28,22±3,66	[e]***0,001***
	Min-Max (Medyan)	*117*	*0-264 (48)*	90	0-264 (56,5)	27	1-120 (13)	
DVT Atak Sayısı	*Ort±SD*		*1,51±0,91*		1,63±0,998		1,12±0,33	[e]***0,003***
	Min-Max (Medyan)	*113*	*1-6 (1)*	88	1-6 (1)	25	1-2 (1)	
BD dışı kronik Hastalık Durumu	*Yok*		*85 (72,6)*		66 (74,2)		19 (67,9)	[b]***0,682***
	Var		*32 (27,4)*		23 (25,8)		9 (32,1)	
Pozitif Trombofilik Faktör	*Yok*		*44 (35,7)*		32 (34,0)		12 (41,3)	[d]***0,259***
	Var		*13 (10,5)*		12 (12,7)		1 (3,2)	
Immunsupresif Kullanımı *n(%)*	*Yok*		*38 (30,8)*		9 (9,5)		29 (100)	[b]***0,001***
	Var		*58 (47,1)*		58 (61,7)		0 (0)	
Immunsupresif süre(ay)	*Ort±SD*		51,67±62,76		51,67±62,76		-	**-**
	Min-Max (Medyan)	67	0-312 (36)	67	0-312 (36)		-	
Antikoagulan Kullanımı *n(%)*	*Yok*		*30 (27,3)*		30 (37,0)		0 (0)	[b]***0,001***
	Var		*80 (72,7)*		51 (63,0)		29 (100)	
Antikoagülan süre(ay)	*Ort±SD*		*12,32±19,70*		12,38±20,59		12,14±17,33	[e]***0,035****
	Min-Max (Medyan)	*110*	*0-132 (6)*	81	0-132 (6)	29	1-84 (7)	
CPTS Durumu	*Yok*		*40 (33,6)*		36 (38,3)		4 (16,0)	[g]***0,036****
	Var		*79 (66,4)*		58 (61,7)		21(84,0)	
Hafif CPTS (villalta skor:5-9)			50 (63,29)		36 (62,1)		14 (66,7)	
Orta CPTS (villalta skor:10-14)			17(21,5)		12 (20,7)		5 (23,8)	
Ciddi CPTS (villalta skor:15-48)			12 (15,1)		10 (17,2)		2 (9,5)	
CEAP	*Ort±SD*		*2,12±1,64*		*2,09±1,68*		2,25±1,51	[e]***0,468***
	Min-Max (Medyan)	*122*	*0-6 (2)*	*94*	*0-6 (1)*	28	0-6 (2)	
C0 *n(%)*			*15 (12,3)*		*12 (12,8)*		3 (10,7)	
C1 *n(%)*			*45 (36,9)*		*37 (39,4)*		8 (28,6)	
C2 *n(%)*			*16 (13,1)*		*12 (12,8)*		4 (14,3)	
C3 *n(%)*			*18 (14,8)*		*11 (11,7)*		7 (25,0)	
C4 *n(%)*			*18 (14,8)*		*13 (13,8)*		5 (17,9)	
C5 *n(%)*			*4 (3,3)*		*4 (4,3)*		0 (0,0)	
C6 *n(%)*			*6 (4,9)*		*5 (5,3)*		1 (3,6)	
VCSS	*Ort±SD*		*5,13±4,42*		4,74±4,33		6,43±4,53	[e]***0,015****
	Min-Max (Medyan)	*121*	*0-27 (4)*	*93*	*0-27 (3)*	*28*	*1-24 (6)*	
VDS	*Ort±SD*		*1,14±0,61*		1,04±0,59		1,48±0,58	[e]***0,001***
	Min-Max (Medyan)	*121*	*0-3 (1)*	94	0-3 (1)	27	0-2 (2)	

[a]*Student-t Test* [b]*Yates Continuity Correction Test* [c]*Fisher Freeman Halton Test*
[d]*Fisher's Exact Test* [e]*Mann Whitney U Test* [g]*Pearson Chi-Square Test*
**p<0,05* ***p<0,01*

Hasta grubu olguların oturma süresi, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,071; p>0,05).

Gruplara göre olguların ayakta durma süreleri arasında (p>0,05), ailede DVT görülme oranları arasında (p>0,05), BD dışı kronik hastalık gözlenme oranları arasında (p>0,05), olgularda pozitif trombofilik faktör görülme oranları arasında (p>0,05), CEAP skorları arasında (p>0,05) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hasta olguların DVT sırasındaki yaşı, kontrol grubu olgulara göre düşük saptanmıştır (p=0,021; p<0,05).

Hasta grubu olguların DVT sonrası geçen süreleri, kontrol grubu olgulara göre yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Hasta grubu olguların DVT atak sayısı, kontrol grubu olgulara göre yüksek saptanmıştır (p=0,003; p<0,01).

Hasta grubu olgularda immunsupresif kullanım oranı, kontrol grubu olgulara göre yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Hasta grubu olguların antikoagulan kullanım oranı, kontrol grubu olgulara göre düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Hasta grubu olguların antioagulan kullanım süresi, kontrol grubu olgulara göre yüksek saptanmıştır (p=0,035; p<0,05).

Hasta grubu olgularda CPTS gözlenme oranı, kontrol grubu olgulara göre düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,036; p<0,05).

Hasta grubu olguların VCSS değeri, kontrol grubu olgulara göre düşük saptanmıştır (p=0,015; p<0,05).

Hasta grubu olguların VDS değeri, kontrol grubu olgulara göre düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tablo 3: Gruplara Göre VEINES-QoL, VEINES-Sym, PCS-1 ve MCS-1 Değişkenlerinin Değerlendirilmesi

		Toplam (n=123)	Hasta (n=94)	Kontrol (n=29)	*P değeri*
VEINES-QoL	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	84,15±18,47 33-112 (87,0)	87,80±16,55 44-112 (92,0)	72,31±19,67 33-110 (73,0)	***[a]0,001***
VEINES-Sym	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	37,39±9,61 11-51 (38,0)	38,83±8,95 16-51 (40,0)	32,72±10,32 11-50 (32,0)	***[a]0,002***
PCS-1	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	41,90±10,29 16,8-59,3 (41,1)	42,47±10,29 16,8-59,3 (41,4)	39,93±10,22 21,2-55,6 (39,5)	***[a]0,261***
MCS-1	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	45,79±10,01 18-62,2 (47,95)	46,94±9,30 23,5-62,2 (49,1)	41,83±11,50 18-59,4 (44,5)	***[a]0,019****

[a]Student-t Test **p<0,05* ***p<0,01*

Hasta grubu olguların VEINES-QoL değeri, kontrol grubu olgulara göre yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Hasta grubu olguların VEINES-Sym değeri, kontrol grubu olgulara göre yüksek saptanmıştır (p=0,002; p<0,01).

Gruplara göre olguların PCS-1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Hasta grubu olguların MCS-1 değeri, kontrol grubu olgulara göre yüksek saptanmıştır (p=0,019; p<0,05).

Tablo 4: Hasta Grubu Olgularda Antikoagulan Kullanımına Göre Değerlendirmeler

Hasta grupta		**Antikoagulan Kullanımı (+) (n=51)**	**Antikoagulan Kullanımı (-) (n=30)**	***P değeri***
VEINES-QoL	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	89,84±16,57 50-112 (93)	84,93±14,36 57-109 (91)	***[a]0,181***
VEINES-Sym	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	39,67±8,65 18-51 (40)	37,90±8,51 19-50 (41,5)	***[a]0,374***
PCS-1	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	43,43±10,41 23,9-59,2	40,72±9,18 25,3-54,1 (40,3)	***[a]0,241***
MCS-1	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	46,58±9,48 26-62,2 (49,9)	46,20±9,81 23,5-61,4 (47,95)	***[a]0,865***
		n (%)	**n (%)**	
CPTS	**Yok** **Var**	20 (39,2) 31 (60,8)	11 (36,7) 19 (63,3)	***[b]1,000***

[a]Student-t Test *[b]Yates Continuity Correction Test*

Antikoagulan kullanımına göre olguların VEINES-QoL ölçümleri, VEINES-Sym ölçümleri, PCS-1 ölçümleri, MCS-1 ölçümleri ve CPTS görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 5: Hasta Grubu Olgularda CPTS'ye Göre Değerlendirmeler

Hasta Grupta		CPTS (+) (n=58)	CPTS (-) (n=36)	*P değeri*
VEINES-QoL	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	80,83±16,15 44-112 (82,5)	99,03±9,65 72-112 (101,0)	***[a]0,001***
VEINES-Sym	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	34,60±8,45 16-51 (34,5)	45,64±4,38 34-51 (46,0)	***[a]0,001***
PCS-1	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	40,68±10,07 16,8-59,3 (38,5)	45,31±10,14 23,9-59,2 (49,05)	***[a]0,034****
MCS-1	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	44,28±9,61 23,5-62,2 (46,2)	51,14±7,04 32,1-61,5 (52,9)	***[a]0,001****
Hekim VAS	*Ort±Ss* *Min-Maks (Medyan)*	3,57±1,61 0-7 (4,0)	5,07±1,86 1-9 (5,0)	***[a]0,001****

[a]Student-t Test **p<0,05* ***p<0,01*

CPTS olan olguların VEINES-QoL değeri, CPTS olmayan olgulara göre düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

CPTS olan olguların VEINES-Sym değeri, CPTS olmayan olgulara göre düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

CPTS olan olguların PCS-1 değeri, CPTS olmayan olgulara göre düşük saptanmıştır (p=0,034; p<0,05).

CPTS olan olguların MCS-1 değeri, CPTS olmayan olgulara göre düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

CPTS olan olguların Hekim VAS değeri, CPTS olmayan olgulara göre düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tablo 6: Hasta Grubu Olgularda Komorbidite Varlığına Göre Değerlendirmeler

Hasta Grubu		Komorbidite (+) (n=23)	Komorbidite (-) (n=66)	*P değeri*
VEINES-QoL	*Ort±Ss*	87,35±14,61	88,11±17,37	***[a]0,852***
	Min-Maks (Medyan)	58-109 (93)	44-112 (91,0)	
VEINES-Sym	*Ort±Ss*	38,70±8,55	38,94±9,19	***[a]0,911***
	Min-Maks (Medyan)	19-51 (39)	16-51 (40,5)	
PCS-1	*Ort±Ss*	42,25±10,46	42,53±10,58	***[a]0,913***
	Min-Maks (Medyan)	26,6-56,4 (45)	16,8-59,3 (41,2)	
MCS-1	*Ort±Ss*	46,33±10,74	46,97±8,95	***[a]0,778***
	Min-Maks (Medyan)	23,5-62,2 (48,5)	26,8-61,5 (49,9)	

[a]Student-t Test

Komorbidite varlığına göre olguların VEINES-QoL, VEINES-Sym, PCS-1, MCS-1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 7: Hasta Grubu Olgularda BMI Düzeylerine Göre Değerlendirmeler

		BMI (<25) (n=38)	BMI (25-30) (n=27)	BMI (>30) (n=17)	*P değeri*
VEINES-QoL	*Ort±Ss*	86,37±15,82	89,93±15,60	88,82±17,72	***[f]0,662***
	Min-Maks (Medyan)	52-112 (91)	50-109 (93)	58-112 (93)	
VEINES-Sym	*Ort±Ss*	39,21±8,45	39,07±9,06	38,88±9,65	***[f]0,992***
	Min-Maks (Medyan)	18-51 (41)	20-51 (42)	19-51 (37)	
PCS-1	*Ort±Ss*	40,52±10,83	43,68±9,41	43,70±9,32	***[f]0,371***
	Min-Maks (Medyan)	23,9-59,3 (38,95)	27,3-57,2 (44)	26,1-54,1 (43,7)	
MCS-1	*Ort±Ss*	45,96±9,63	47,60±10,38	47,32±9,19	***[f]0,777***
	Min-Maks (Medyan)	27,5-61,4 (49,05)	26-62,2 (50,7)	23,5-60,3 (47,99)	
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	
CPTS	**Yok**	15 (39,5)	13 (48,1)	3 (17,6)	***[g]0,122***
	Var	23 (60,5)	14 (51,9)	14 (82,4)	

[f]Oneway Anova Test *[g]Pearson Chi-Square Test*

BMI düzeylerine göre olguların VEINES-QoL ölçümleri, VEINES-Sym ölçümleri, PCS-1 ölçümleri, MCS-1 ölçümleri, CPTS görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 8: Hasta Grubu Olgularda VEINES-QoL, VEINES-Sym, Hekim VAS, PCS-1 ve MCS-1 Değişkenlerinin Birbirleriyle İlişkisinin Değerlendirilmesi

	VEINES-QoL		**VEINES-Sym**		**Hekim VAS**		**PCS-1**		**MCS-1**	
	r	***p***	**r**	***p***	**r**	***p***	**r**	***p***	**r**	***p***
VEINES-QoL	*1,000*	**-**	0,904	***0,001*** **	-0,408	***0,001*** **	0,721	***0,001*** **	0,578	***0,001*** **
VEINES-Sym			1,000	**-**	-0,437	***0,001*** **	0,521	***0,001*** **	0,491	***0,001*** **
Hekim VAS					1,000	**-**	-0,235	***0,025*** *	-0,400	***0,001*** **
PCS-1							1,000	**-**	0,283	***0,006*** **
MCS-1									1,000	**-**

r=Pearson Korelasyon Katsayısı **p<0,05* ***p<0,01*

Olguların VEINES-QoL ölçümleri ile VEINES-Sym ölçümleri arasında pozitif yönlü %90,4'lük ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Olguların VEINES-QoL ölçümleri ile Hekim VAS ölçümleri arasında negatif yönlü %40,8'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Olguların VEINES-QoL ölçümleri ile PCS-1 ölçümleri arasında pozitif yönlü %72,1'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Olguların VEINES-QoL ölçümleri ile MCS-1 ölçümleri arasında pozitif yönlü %57,8'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Olguların VEINES-Sym ölçümleri ile Hekim VAS ölçümleri arasında negatif yönlü %43,7'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Olguların VEINES-Sym ölçümleri ile PCS-1 ölçümleri arasında pozitif yönlü %52,1'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Olguların VEINES-Sym ölçümleri ile MCS-1 ölçümleri arasında pozitif yönlü %49,1'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Olguların Hekim VAS ölçümleri ile PCS-1 ölçümleri arasında negatif yönlü %23,5'lik ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,025; p<0,05). Olguların Hekim VAS ölçümleri ile MCS-1 ölçümleri arasında negatif yönlü %40'lık ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01). Olguların PCS-1 ölçümleri ile MCS-1 ölçümleri arasında pozitif yönlü %28,3'lük ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006; p<0,01).

Tablo 9: Hasta Grubunda İlk Vizit ile Son Vizitteki Ölçümler Arasındaki Farkın Değerlendirilmesi

	İlk Vizit	**Son Vizit**	**Fark**	***P değeri***
	Ort±Ss	**Ort±Ss**	**Ort±Ss**	
VEINES-QoL	89,73±16,93	91,25±16,18	1,52±12,07	[h]***0,499***
VEINES-Sym	39,23±9,32	40,20±9,28	0,98±6,44	[h]***0,285***
PCS-1	43,22±10,56	45,55±10,24	2,33±8,36	[h]***0,111***
MCS-1	46,43±9,03	51,38±8,81	4,95±10,96	[h]***0,006****
BSAS	21,36±15,24	19,86±14,82	-1,50±13,54	[h]***0,231***

[h]*Wilcoxon Signed Ranks Test* ***p<0,01*

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-QoL ölçümündeki ortalama 1,52±12,07 birimlik artış (p>0,05), VEINES-Sym ölçümündeki ortalama 0,98±6,44 birimlik artış, PCS-1 ölçümündeki ortalama 2,33±8,36 birimlik artış ve BSAS ölçümündeki ortalama 1,50±13,54 birimlik düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte MCS-1 ölçümündeki ortalama 4,95±10,96 birimlik artış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,006; p<0,01).

Tablo 10: Hasta Grubunda CPTS Varlığına Göre İlk Vizit ile Son Vizitteki Ölçümler Arasındaki Farkın Değerlendirilmesi

		CPTS (+) (n=28)	CPTS (-) (n=16)
		Ort±Ss	**Ort±Ss**
VEINES-QoL	*İlk Vizit*	82,71±16,76	102±7,97
	Son Vizit	84,18±14,95	103,63±9,58
	Fark	1,46±13,39	1,63±9,75
	p	***0,847***	***0,324***
VEINES-Sym	*İlk Vizit*	34,96±8,98	46,69±3,24
	Son Vizit	36,32±9,17	47±4,23
	Fark	1,36±7,33	0,31±4,62
	p	***0,347***	***0,326***
PCS-1	*İlk Vizit*	41,38±10,15	46,44±10,79
	Son Vizit	41,59±9,39	52,49±7,8
	Fark	0,21±8,06	6,05±7,76
	p	***0,946***	***0,008*****
MCS-1	*İlk Vizit*	43,03±8,75	52,37±6,07
	Son Vizit	49,47±9,83	54,71±5,45
	Fark	6,44±11,98	2,34±8,64
	p	***0,011****	***0,379***

[h]Wilcoxon Signed Ranks Test **p<0,05* ***p<0,01*

CPTS (+) olgularda;

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-QoL ölçümündeki ortalama 1,46±13,39 birimlik artış, VEINES-Sym ölçümündeki ortalama 1,36±7,33 birimlik artış, PCS-1 ölçümündeki ortalama 0,21±8,06 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte MCS-1 ölçümündeki ortalama 6,44±11,98 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,011; p<0,05).

CPTS (-) olgularda;

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-QoL ölçümündeki ortalama 1,63±9,75 birimlik artış, VEINES-Sym ölçümündeki ortalama 0,31±4,62 birimlik artış, MCS-1 ölçümündeki ortalama 2,34±8,64 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte PCS-1 ölçümündeki ortalama 6,05±7,76 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,008; p<0,01).

Tablo 11: Hasta Grubunda Cinsiyete Göre İlk Vizit ile Son Vizitteki Ölçümler Arasındaki Farkın Değerlendirilmesi

		Erkek (n=34)	**Kadın (n=10)**
		Ort±Ss	**Ort±Ss**
VEINES-QoL	*İlk Vizite*	93,65±14,94	76,40±17,21
	Son Vizite	93,97±16,16	82,00±13,07
	Fark	0,32±12,17	5,60±11,36
	p	***0,939***	***0,192***
VEINES-Sym	*İlk Vizite*	41,56±8,29	31,30±8,53
	Son Vizite	41,71±8,84	35,10±9,33
	Fark	0,15±6,59	3,80±5,22
	p	***0,939***	***0,046****
PCS-1	*İlk Vizite*	43,83±10,64	41,14±10,54
	Son Vizite	47,21±9,29	39,93±11,77
	Fark	3,37±8,78	1,21±5,78
	p	***0,039****	***0,508***
MCS-1	*İlk Vizite*	48,75±7,83	38,53±8,68
	Son Vizite	52,33±8,25	48,13±10,28
	Fark	3,58±10,05	9,60±13,13
	p	***0,058***	***0,059***

[h] *Wilcoxon Signed Ranks Test* *p<0,05

Erkek olgularda;

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-QoL ölçümündeki ortalama 0,32±12,17 birimlik artış, VEINES-Sym ölçümündeki ortalama 0,15±6,59 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte PCS-1 ölçümündeki ortalama 3,37±8,78 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,039; p<0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte MCS-1 ölçümündeki ortalama 3,58±10,05 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici bulunmuştur (p=0,058; p>0,05).

Kadın olgularda;

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-QoL ölçümündeki ortalama 5,60±11,36 birimlik artış ve PCS-1 ölçümündeki ortalama 1,21±5,78 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-Sym ölçümündeki ortalama 3,80±5,22 birimlik artış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,046; p<0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte MCS-1 ölçümündeki ortalama 9,60±13,13 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici bulunmuştur (p=0,059; p>0,05).

Tablo 12: Hasta Grubunda Antikoagulan Kullanımına Göre İlk Vizit ile Son Vizitteki Ölçümler Arasındaki Farkın Değerlendirilmesi

		Antikoagulan (+) (n=27)	Antikoagulan (-) (n=16)
		Ort±Ss	**Ort±Ss**
VEINES-QoL	*İlk Vizite*	92,89±17,64	83,56±14,57
	Son Vizite	91,07±15,75	90,31±17,14
	Fark	-1,82±11,36	6,75±11,91
	p	***0,258***	***0,040****
VEINES-Sym	*İlk Vizite*	39,78±9,53	37,63±8,97
	Son Vizite	39,67±9,88	40,44±8,30
	Fark	-0,11±5,87	2,81±7,31
	p	***0,897***	***0,147***
PCS-1	*İlk Vizite*	45,82±10,64	38,88±9,53
	Son Vizite	46,32±11,04	43,62±8,79
	Fark	0,51±7,56	4,74±9,04
	p	***0,990***	***0,049****
MCS-1	*İlk Vizite*	46,42±9,40	46,03±8,83
	Son Vizite	51,34±8,79	51,66±9,35
	Fark	4,91±10,32	5,63±12,35
	p	***0,029****	***0,066***

[h]*Wilcoxon Signed Ranks Test* **p<0,05*

Antikoagulan kullanan olgularda;

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-QoL ölçümündeki ortalama 1,82±11,36 birimlik düşüş, VEINES-Sym ölçümündeki ortalama 0,11±5,87 birimlik düşüş ve PCS-1 ölçümündeki ortalama 0,51±7,56 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte MCS-1 ölçümündeki ortalama 4,91±10,32 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,029; p<0,05).

Antikoagulan kullanmayan olgularda;

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-QoL ölçümündeki ortalama 6,75±11,91 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,040; p<0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-Sym ölçümündeki ortalama 2,81±7,31 birimlik artış ve PCS-1 ölçümündeki ortalama 4,74±9,04 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte MCS-1 ölçümündeki ortalama 5,63±12,35 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkat çekici bulunmuştur (p=0,066; p>0,05).

Tablo 13: Hasta Grubunda Akut Olgularda İlk Vizit ile Son Vizitteki Ölçümler Arasındaki Farkın Değerlendirilmesi

		Kronik (n=38)	**Akut (n=5)**
		Ort±Ss	**Ort±Ss**
VEINES-QoL	*İlk Vizite*	89,68±17,95	93,60±2,30
	Son Vizite	90,34±16,55	102,00±6,00
	Fark	0,66±12,58	8,40±5,90
	p	***0,988***	***0,080***
VEINES-Sym	*İlk Vizite*	39,03±9,79	42,80±2,17
	Son Vizite	39,71±9,68	45,20±3,90
	Fark	0,68±6,67	2,40±5,13
	p	***0,532***	***0,273***
PCS-1	*İlk Vizite*	43,32±10,86	43,12±10,20
	Son Vizite	45,36±10,81	47,08±6,41
	Fark	2,04±8,22	3,96±11,00
	p	***0,173***	***0,500***
MCS-1	*İlk Vizite*	46,22±9,04	49,58±9,65
	Son Vizite	50,60±9,02	57,10±5,84
	Fark	4,38±11,11	7,52±10,93
	p	***0,027****	***0,043****

[h] *Wilcoxon Signed Ranks Test* *p<0,05

Kronik olgularda;

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-QoL ölçümündeki ortalama 0,66±12,58 birimlik artış, VEINES-Sym ölçümündeki ortalama 0,68±6,67 birimlik düşüş ve PCS-1 ölçümündeki ortalama 2,04±8,22 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte MCS-1 ölçümündeki ortalama 4,38±11,11 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,027; p<0,05).

Akut olgularda;

Olguların ilk vizite göre son vizitte VEINES-QoL ölçümündeki ortalama 8,40±5,90 birimlik artış, VEINES-Sym ölçümündeki ortalama 2,40±5,13 birimlik artış ve PCS-1 ölçümündeki ortalama 3,96±11,00 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Olguların ilk vizite göre son vizitte MCS-1 ölçümündeki ortalama 7,52±10,93 birimlik artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,043; p<0,05).

Ortalama Takip Süreleri

Takip edilen hastalarda ortalama takip süresi**;** 1 ile 24 ay arasında değişmekte olup, ortalama 11,41±6,01 ay medyanı 12,00 ay olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Marmara Üniversitesi Romatoloji kliniğinde takip edilen alt ekstremite derin ven trombozu geçirmiş 94 Behçet hastasının DVT'ye bağlı kronik post trombotik sendrom varlığı, sıklığı, şiddeti ve yaşam kalitesine etkisi, 29 BH dışı nedenlere bağlı DVT geçirmiş olan hastayla karşılaştırılarak ve Behçet hastalarının prospektif izlemi yapılıp (ortalama takip süresi: 11,41±6,01 ay) venöz hastalığın yaşam kalitesine etkisindeki değişim değerlendirilmiştir. Literatürde kronik venöz hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcut iken Behçet hastalığına bağlı kronik venöz hastalıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendiren çalışma yoktur [107, 117-123].

Kronik venöz hastalığın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi bilinmektedir. Doktor değerlendirmesine dayanan CEAP klinik sınıflaması kronik venöz hastalıkta hasta algısını da yansıtmaktadır. Klinik bir değerlendirme olan CEAP sınıflaması hastalık spesifik ve genel yaşam kalite ölçekleri ile belirgin bir ilişki içindedir. CEAP sınıf 5 ve 6 olarak değerlendirilen hastaların SF-36 PCS skorları kronik obstrüktif akciğer hastalığı, osteoartrit ve anjina tanıları olan hastaların skorlarına benzerdir. Hastaların CEAP sınıflarının yükselmesi, daha kötü VEINES-QoL ve VEINES-Sym skorları için bağımsız bir belirteç olarak saptanmıştır [122].

Seyahi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Behçet hastaları ve kontrol grubunda venöz dağılım paterni ve alt ekstremite venöz trombozunun klinik etkisi incelenmiştir. Erkek cinsiyet, tromboz sırasında genç yaşta olmak, derin proksimal ve süperfisyel venlerin bilateral tutulumunun BH ile ilişkili alt ekstremite venöz trombozuyla güçlü ilişkisi saptanmıştır. Bunun dışında hastaların yaklaşık yarısında ciddi PTS, hastaların üçte birinde venöz kladikasyon saptanırken, kontrol grubunda bu komplikasyonlar sırasıyla %8 ve %12 oranında saptanmıştır. CEAP 4-6 ciddi post trombotik sendrom olarak değerlendirilmiştir[124]. Bizim çalışmamızda villalta skalasına göre PTS derecelendirmesi yapılmış ve ciddi PTS varlığı Behçet hastalarında %10,6 kontrol grubunda ise %8 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda CEAP 4-6 arası skor alan

hastalar BH grubunda %23 ve kontrol grubunda %21 olarak saptanmıştır. Bunun yanında Behçet hasta grubunda kronik post trombotik sendrom görülme sıklığı kontrol grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir (%61,7 vs %84).

Son zamanlarda inflamasyon ilişkili tromboz Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, Sjögren Sendromu gibi sistemik otoimmun hastalıkların bir özelliği olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. BH'nın iyi bilinen bir yansıması olan arteryel ve venöz trombozlar ve ANCA ilişkili vaskülitlerde ve büyük damar vaskülitlerinde özellikle aktif hastalık döneminde tromboembolik olaylarda artış olması da bu görüşü desteklemektedir[125]. BH seyrinde trombozun patofizyolojisi iyi bilinmemektedir, ancak diğer trombofilik faktörler daha az ilgili gözükürken, sistemik inflamasyonun major bir rolü olduğu gözükmektedir. Bunun yanında inflamasyon ve hemostazın çok yakın ilişkili olduğu ve trombotik süreçte immün sistemin de rolü olduğunun altı çizilmelidir, bu nedenle BH inflamasyon ilişkili trombozun bir modeli olarak değerlendirilebilir [126].

PTS gelişimi kabaca 3 faza ayrılabilir; aktif koagulasyon ve inflamatuar yanıtla karakterize akut, trombotik faz; azalmış kan akımı ve azalmış oksijenizasyonla birlikte olan inflamatuar reaksiyonla ilişkili trombus rezolüsyonunun olduğu subakut faz ve yetersiz vaskülarizasyon ve bozulmuş fibrinolizin venöz akım kısıtlanması ve tıkanmasıyla sonuçlandığı kronik faz [127]. Bu bilgiler göz önünde bulundurularak hasta grubumuzda kullanılan immunsupresiflerin hem trombozun genişlemesini ve rekürrensini önleyerek, hem de PTS gelişiminde etkili inflamatuar süreçleri baskılayarak PTS gelişimini azalttıkları ve buna bağlı olarak yaşam kalite skorlarının hasta grubunda daha iyi çıkmasını sağladıkları öne sürülebilir.

Uğurlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alt ekstremite venöz trombozu geçirmiş BH hastaları ve uygun kontrol grubunda venöz kladikasyo varlığı ve ciddiyeti bir anket ve standardize edilmiş yürüyüş egzersiz testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Seyahi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadakine benzer şekilde BH grubunda %49 oranında ciddi PTS saptanmıştır. Ankete göre %34 hasta venöz kladikasyo tariflemiş, %21 hasta yürüyüş bandı testinde kladikasyodan şikayet etmiş, %10 hasta ise planlanan zamandan önce testi sonlandırmıştır. Bu çalışmada kladikasyo ile

azatiyopurin kullanımı arasında negatif ilişki de saptanmış. Bu bulgudan yola çıkarak inflamasyonun kladikasyoda önemli olduğu ve tedavi açısından önemli olabileceği öne sürülmüştür. Bu çerçevede Behçet hastalarının alt ekstremite venöz trombozu tanısı aldıkları anda gelişebilecek PTS ve venöz kladikasyo sıklığı azaltılması için immunsupresiflerle daha agresif bir şekilde tedavi edilmeleri önerilmiştir [128].

Çalışmamızda VEINES-QoL skoru BH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi saptandı. Aynı paralelde VEINES-Sym skoru da BH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha iyi çıktı. Genel yaşam kalite ölçeği SF-36 fiziksel komponentinde BH ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken mental komponentinde BH grubunda daha iyi skorlar saptandı. VEINES-QoL ve VEINES-Sym skorlarının PCS ve MCS skorlarıyla korele olduğu bulundu. Kontrol grubunda antikoagulan tedavi kullanımı BH grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Kronik post trombotik sendrom varlığı da kontrol grubunda BH grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptandı.

BH grubunda antikoagulan kullanan hastaları hiç antikoagulan tedavi almamış hastalarla karşılaştırdığımızda kronik post trombotik sendrom gelişimi, venöz yaşam kalitesi ve genel yaşam kalite ölçeklerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. BH grubunda PTS gelişmiş olan hastalarla PTS gelişmeyen hastaları karşılaştırdığımızda ise, beklediğimiz gibi, PTS gelişmemiş hastaların hem genel yaşam kalite ölçeklerinde, hem venöz hastalık spesifik yaşam kalite ölçeklerinde daha iyi skorlara sahip olduğu ve hekim VAS değerlendirmesinde daha iyi puan aldıkları görüldü. VEINES-QoL ve VEINES-Sym skorları hekim VAS ile negatif korelasyon göstermekteydi.

Önceki yapılan çalışmalarda VEINES yaşam kalite ölçeği skorlarının çeşitli komorbid durumlarla ilişkisi olduğu gösterilmekle birlikte [122] bizim çalışmamızda ödem veya artroz ilişkili komorbid hastalığı olan hastalar hiçbir komorbiditesi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında genel ve venöz hastalık spesifik yaşam kalite ölçeği skorları komorbiditesi olmayan grupta tüm skorlar daha iyi çıkmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

BH olan grupta hastalar BMI düzeylerine göre karşılaştırıldığında PTS varlığı ve genel ve venöz hastalık spesifik yaşam kalite ölçeklerinde anlamlı fark saptanmadı.

Kahn SR ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir grup hastaya akut DVT tanısı konulduktan sonra 2 yıl boyunca takip edilerek PTS gelişimi gibi yaşam kalitesini etkileyebilecek faktörler ve yaşam kalitesinin zamana göre değişimi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar genel ve venöz hastalık spesifik yaşam kalite skorlarının takip boyunca düzeldiği ve bu düzelmenin büyük kısmının 1. ve 4. aylar arasında gerçekleştiğini göstermiştir. Bunun yanında PTS gelişen hastalar, PTS gelişmeyen hastalarla karşılaştırıldığında tüm vizitlerde daha kötü yaşam kalite ölçeği skorlarına sahip olup, yaşam kalite ölçeği skorlarında daha az iyileşme göstermiş ve zaman içindeki gelişim eğrilerinin daha yavaş olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak 2 yıl içindeki genel ve venöz hastalık spesifik yaşam kalite ölçeklerinin değişiminde majör belirleyici PTS gelişimi olarak saptanmıştır. Genel fiziksel sağlık ilişkili yaşam kalitesinin diğer belirleyicileri yaş, proksimal DVT ve tanı sırasında yatan hasta olunması olarak saptanırken genel mental sağlık ilişkili yaşam kalitesinin tek belirleyicisi yaş olarak saptanmıştır. PTS gelişmemiş DVT geçirmiş hastalarda 2 yıl içinde yaşam kalitesinin genel populasyonla benzer bir seviyeye yükselmesi beklenirken PTS gelişmiş hastaların 2 yıl sonundaki PCS skorları artrit, kronik akciğer hastalığı, diyabet tanıları olan hastaların skorlarından daha kötü olarak saptanmıştır [129]. Bizim çalışmamızda ortalama 11,41 aylık takibimizde hastaların son değerlendirmedeki venöz hastalık spesifik ve genel yaşam kalite ölçütlerinde (VEINES QoL/Sym, PCS, MCS skorlarında) ve hastaların BSAS değerlendirmelerinde iyileşme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değişim sadece mental komponentte saptandı. Çalışmamızda hastaların takip sonunda VEINES-QoL skorlarında 1.52 puanlık, VEINES-Sym skorlarında 0,98 puanlık artış istatistiksel anlamlı düzeyde değildi. Behçet hastalarında DVT sonrası geçen süre (74,23±59,50) kontrol grubuna (28,22±3,66) göre anlamlı olarak daha uzundu. Prospektif takip ettiğimiz hastalarda DVT sonrası sürenin 56,3 ay gibi uzun bir süre olması ve VEINES yaşam kalite ölçeğinin 2 yıllık takip çalışmasında saptadığı gibi yaşam kalitesindeki en büyük değişimin 1 ila 4. aylar arasında olması takip sonunda saptadığımız değişimin belirgin olmamasını açıklayabilir. BH grubunda 5 hasta akut DVT tanısıyla çalışmaya dahil edilip takip yapıldı. Akut olgularda ortalama takip süresi 7,4 ay olup VEINES-QoL ve VEINES-Sym

skorlarında son değerlendirmedeki iyileşme diğer olgulara kıyasla belirgin olarak daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SF-36'nın fiziksel komponentindeki iyileşmede de istatistiksel anlamlılık saptanmazken mental komponentteki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı.

Önceki çalışmada 2 yıllık takipte PTS gelişiminin venöz spesifik yaşam kalite ölçeğindeki değişimde majör belirleyici olduğu saptandığından PTS gelişen ve gelişmeyen hastaların venöz spesifik ve genel yaşam kalite ölçeklerindeki değişimi de karşılaştırdık. VEINES-QoL skorunda PTS olmayan grupta iyileşme bir miktar daha iyi olmakla birlikte iki gruptaki değişim de istatistiksel olarak anlamlı değildi. VEINES-Sym skorunda ise PTS olmayan grupta iyileşme PTS olan gruba kıyasla daha az oldu ancak yine her iki gruptaki değişimde istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Genel yaşam kalite ölçeği değerlendirilmesinde fiziksel komponentteki iyileşme PTS olmayan grupta daha fazla saptandı ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Antikoagulan kullanımının yaşam kalitesinin zamana göre değişimi üzerine etkisini saptamak üzere yaptığımız karşılaştırmada antikoagulan kullanmış olan hastalarda VEINES-QoL skorunda kötüleşme saptanırken antikoagulan kullanmamış grupta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptandı. Buna paralel şekilde VEINES-Sym skorunda antikoagulan kullanan grupta az bir miktar kötüleşme gözlenirken antikoagulan kullanmayan grupta gözlenen iyileşmede istatistiksel anlamlılık saptanmadı. SF-36'nın fiziksel komponentinde antikoagulan kullanımı olmayan gruptaki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı saptandı. SF-36'nın mental komponentinde ise antikoagulan kullanımı olan gruptaki iyileşme istatistiksel olarak anlamlıydı.

Yaptığımız prospektif çalışma Behçet hastalarında kronik venöz hastalığa bağlı yaşam kalitesinin genel ve venöz hastalık spesifik ölçeklerle değerlendirilip değişiminin araştırıldığı ilk çalışmadır. 94 Behçet hastası ve 29 BH dışı nedenlerde DVT geçirmiş hastayı dahil ettiğimiz çalışmada Behçet hasta grubunda kontrol grubuna göre PTS sıklığı daha azdı ve venöz hastalığa spesifik yaşam kalite ölçeğinde daha iyi skorlar saptandı. Behçet hastalarında alt ekstremite venöz trombozuna bağlı PTS ile ilgili yakın zamanda yapılan, 78 Behçet hastasının incelendiği bir diğer çalışmada PTS

sıklığı Behçet hastalarında kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur. Aynı çalışmada 78 hastanın %50 (n: 40)'sinde ciddi PTS tesbit edilmiştir [124]. Bizim çalışmamızda ise Behçet hastalarında kontrol grubuna göre PTS sıklığı daha az ve bununla uyumlu şekilde venöz hastalığa spesifik yaşam kalite ölçeği daha iyi saptanmıştır. Behçet hastalığına bağlı trombozda inflamasyonun rolünün ön planda olması nedeni ile tedavide antikoagülan tedavi yerine immunsupresif tedavinin tromboz yayılımı ve rekürrensini önlemede daha etkili olması beklenmektedir. Bu çerçevede venöz hastalığa spesifik yaşam kalitesinin bağımsız majör belirtecinin PTS gelişiminin olması ve PTS gelişiminde de inflamasyonun ön planda olması immunsupresif tedavinin PTS gelişimi olasılığını azaltacağı ve dolayısıyla immunsupresif tedavi alan Behçet hastalarında immunsupresif tedavi almayan BH'na bağlı ve BH dışı nedenlerle DVT geçirmiş hastalara kıyasla daha iyi yaşam kalitesi olacağı öne sürülebilir. BH'da venöz tromboz geçiren hastalarda EULAR'ın da önerileriyle uyumlu olacak şekilde immunsupresif tedavi kullanımının patogeneze yönelik tedavi sağlamanın yanında, PTS gelişimini de, hem trombozun yayılımını ve rekürrensini sınırlandırarak, hem de PTS gelişimi sürecindeki inflamatuar süreçleri baskılayarak azaltmasıyla hasta-odaklı sonuçlar açısından tatmin edici iyileşme sağlayacağı öne sürülebilir.

Aynı şekilde takip edilen Behçet hastalarında ortalama 11 aylık takip sonunda venöz hastalık spesifik yaşam kalite ölçeklerinde istatistik olarak anlamlı fark saptanmaması çalışmaya dahil edilen hastaların DVT sonrası geçen sürelerindeki (min-max (med): 0-264 (56,5) heterojenite nedeniyle olabilir. Akut DVT tanısıyla çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının çok düşük olması da yaptığımız istatistiksel analizin güvenilirliğini etkilemiş olabilir.

Çalışmamızın zayıf noktaları DVT sonrası geçen süredeki bu heterojenite, özellikle akut DVT olgularının az sayıda olması, kontrol grubuyla Behçet hastası grubunun yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri açısından benzer olmalarına karşın DVT sonrası geçen süre açısından uyumsuz olmasıdır. Bunun dışında Behçet hasta grubunda PTS gelişiminde DVT lokalizasyonunun önemi de göz önünde bulundurulduğunda çalışma sonuçlarını etkileyebilecek bir veri olan DVT'nin anatomik lokalizasyonunun

bilinmiyor olması çalışmamızın bir diğer zayıf noktasıdır. Bu konunun tedavi yaklaşımını etkileyebilmesi ve yaşam kalitesinin DVT tedavisinde önemli bir sonlanım noktası olması nedeniyle daha büyük çapta ve daha homojen hasta gruplarıyla çalışmalar yapılmalıdır.

6. REFERANSLAR

1. H. Valleta, b., S. Rivierec, A. Sannad, A. Derouxe, G. Moulisf, O. Addimandag, C. Salvaranig, M. Lamberth, P. Bielefeldi, P. Sevej, J. Sibiliak, Jl Pasqualil, Jb Fraisonm, I. Marien, L. Perardo, L. Bouillete, F. Cohenp, D. Seneq, Y. Schoindrer, O. Lidoves, P. Le Hoangt, E. Hachullah, O. Fainu, X. Mariettev, T. Papow, B. Wechslera, b, B. Bodaghit, M.Resche Rigond, P. Cacouba, b, D. Saadouna, b, , , For The French Behçet Network, 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.
2. Kural-Seyahi, E., et al., The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore), 2003. 82(1): p. 60-76.
3. JA, H., The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2008. 28(3): p. 370-2.
4. Lamping, D.L., Measuring health-related quality of life in venous disease: practical and scientific considerations. Angiology, 1997. 48: p. 51-57.
5. S.R. Kahn, S.S., D.L. Lamping, L. Abenhaim, Long-term outcomes after deep vein thrombosis: postphlebitic syndrome and quality of life. J Gen Intern Med, 2000. 15: p. 425-429.
6. Feigenbaum, A., Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. Br J Ophthalmol, 1956. 40(6): p. 355-7.
7. H, b., Uber rezidivierende, aphthose durch ein virus verursachte geschwure am mund, am auge und an der genitalen. Dermatologische Wochenschrift, 1937.
8. Mutlu, S. and C. Scully, The person behind the eponym: Hulusi Behcet (1889-1948). J Oral Pathol Med, 1994. 23(7): p. 289-90.
9. Holl-Ulrich, K., [Vasculitis: New nomenclature of the Chapel Hill consensus conference 2012]. Z Rheumatol, 2014. 73(9): p. 823-33; quiz 834-5.

10. Yurdakul, S., V. Hamuryudan, and H. Yazici, Behcet syndrome. Curr Opin Rheumatol, 2004. 16(1): p. 38-42.
11. Yazici, H., I. Fresko, and S. Yurdakul, Behcet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. Nat Clin Pract Rheumatol, 2007. 3(3): p. 148-55.
12. Yazici, Y., S. Yurdakul, and H. Yazici, Behcet's syndrome. Curr Rheumatol Rep, 2010. 12(6): p. 429-35.
13. Calamia, K.T., et al., Epidemiology and clinical characteristics of Behcet's disease in the US: a population-based study. Arthritis Rheum, 2009. 61(5): p. 600-4.
14. Saadoun, D. and B. Wechsler, Behcet's disease. Orphanet J Rare Dis, 2012. 7: p. 20.
15. Davatchi, F., et al., Behcet's disease: from East to West. Clin Rheumatol, 2010. 29(8): p. 823-33.
16. Akpolat, T., et al., Familial Behcet's disease. Eur J Med, 1992. 1(7): p. 391-5.
17. Kone-Paut, I., et al., Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. J Pediatr, 1999. 135(1): p. 89-93.
18. Direskeneli, H., Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis, 2001. 60(11): p. 996-1002.
19. McGonagle, D. and M.F. McDermott, A proposed classification of the immunological diseases. PLoS Med, 2006. 3(8): p. e297.
20. Pineton de Chambrun, M., et al., New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. Autoimmun Rev, 2012. 11(10): p. 687-98.
21. Wallace, G., Novel genetic analysis in Behcet's disease. Arthritis Res Ther, 2009. 11(4): p. 123.
22. Remmers, E.F., et al., Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. Nat Genet, 2010. 42(8): p. 698-702.

23. Mizuki, N., et al., Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet's disease susceptibility loci. Nat Genet, 2010. 42(8): p. 703-6.
24. Meguro, A., et al., Genetics of Behcet disease inside and outside the MHC. Ann Rheum Dis, 2010. 69(4): p. 747-54.
25. Ohno, S., et al., Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. Arch Ophthalmol, 1982. 100(9): p. 1455-8.
26. Verity, D.H., et al., Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens, 1999. 54(3): p. 213-20.
27. Mizuki, N., et al., Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behcet's disease. Arthritis Rheum, 1999. 42(9): p. 1961-6.
28. de Menthon, M., et al., HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum, 2009. 61(10): p. 1287-96.
29. Direskeneli, H., et al., Recognition of B-cell epitopes of the 65 kDa HSP in Behcet's disease. Scand J Immunol, 1996. 43(4): p. 464-71.
30. de Smet, M.D. and A. Ramadan, Circulating antibodies to inducible heat shock protein 70 in patients with uveitis. Ocul Immunol Inflamm, 2001. 9(2): p. 85-92.
31. Mumcu, G., et al., Association of salivary S. mutans colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol, 2009. 27(2 Suppl 53): p. S32-6.
32. Yoshikawa, K., et al., [Close association of Streptococcus sanguis and Behcet's disease]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1991. 95(12): p. 1261-7.
33. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behcet's disease--a multicenter study. The Behcet's Disease Research Committee of Japan. J Rheumatol, 1989. 16(4): p. 506-11.

34. Hirohata, S., H. Oka, and Y. Mizushima, Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. Cell Immunol, 1992. 140(2): p. 410-9.
35. Mochizuki, M., et al., Fine antigen specificity of human gamma delta T cell lines (V gamma 9+) established by repetitive stimulation with a serotype (KTH-1) of a gram-positive bacterium, Streptococcus sanguis. Eur J Immunol, 1994. 24(7): p. 1536-43.
36. Zouboulis, C.C., et al., Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. Clin Exp Rheumatol, 2003. 21(4 Suppl 30): p. S19-26.
37. Yurdakul, S. and H. Yazici, Behcet's syndrome. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. 22(5): p. 793-809.
38. Ideguchi, H., et al., Behcet disease: evolution of clinical manifestations. Medicine (Baltimore), 2011. 90(2): p. 125-32.
39. Alpsoy, E., et al., Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. Br J Dermatol, 2007. 157(5): p. 901-6.
40. Saylan, T., et al., Behcet's disease in the Middle East. Clin Dermatol, 1999. 17(2): p. 209-23; discussion 105-6.
41. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. Lancet, 1990. 335(8697): p. 1078-80.
42. Rogers, R.S., 3rd, Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behcet's disease. Yonsei Med J, 1997. 38(6): p. 370-9.
43. Gurler, A., A. Boyvat, and U. Tursen, Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J, 1997. 38(6): p. 423-7.
44. Mat, M.C., et al., The frequency of scarring after genital ulcers in Behcet's syndrome: a prospective study. Int J Dermatol, 2006. 45(5): p. 554-6.
45. Demirkesen, C., et al., Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. Am J Clin Pathol, 2001. 116(3): p. 341-6.
46. Kuzu, M.A., et al., Vascular involvement in Behcet's disease: 8-year audit. World J Surg, 1994. 18(6): p. 948-53; discussion 953-4.

47. Kucukoglu, S.T., R. / Cetmkaya, F. / Demirkesen, C. / Mat, C. / Yazici, H., The importance of cutaneous ultrasonography on the differentiation of nodular skin lesions seen in patients with Behcet's disease. YONSEI MEDICAL JOURNAL, 2000. 41: p. 45.
48. Alpsoy, E., et al., A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behcet's patients. Int J Dermatol, 1998. 37(11): p. 839-42.
49. Oguz, O., et al., Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) associated with Behcet's disease. Int J Dermatol, 1992. 31(9): p. 645-6.
50. Azizlerli, G., et al., A new kind of skin lesion in Behcet's disease: extragenital ulcerations. Acta Derm Venereol, 1992. 72(4): p. 286.
51. Altac, M., et al., The validity of the pathergy test (non-specific skin hyperreactivity) in Behcet's disease: a double-blind study by independent observers. Acta Derm Venereol, 1982. 62(2): p. 158-9.
52. Yazici, H., et al., Male patients with Behcet's syndrome have stronger pathergy reactions. Clin Exp Rheumatol, 1985. 3(2): p. 137-41.
53. Yazici, H., et al., A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behcet's disease. Ann Rheum Dis, 1984. 43(1): p. 74-5.
54. Ozyazgan, Y., et al., Ocular Involvement of Behcet's Syndrome: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol, 2015. 49(3): p. 298-306.
55. Yazici, H., et al., Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis, 1984. 43(6): p. 783-9.
56. Tugal-Tutkun, I., et al., Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol, 2004. 138(3): p. 373-80.
57. Yurdakul, S., et al., The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. Ann Rheum Dis, 1983. 42(5): p. 505-15.
58. Yazici, H., M. Tuzlaci, and S. Yurdakul, A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease. Ann Rheum Dis, 1981. 40(6): p. 558-9.

59. Akman-Demir, G., P. Serdaroglu, and B. Tasci, Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. Brain, 1999. 122 (Pt 11): p. 2171-82.
60. Siva, A., et al., Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. J Neurol, 2001. 248(2): p. 95-103.
61. Calamia, K.T., M. Schirmer, and M. Melikoglu, Major vessel involvement in Behcet's disease: an update. Curr Opin Rheumatol, 2011. 23(1): p. 24-31.
62. Calamia, K.T., M. Schirmer, and M. Melikoglu, Major vessel involvement in Behcet disease. Curr Opin Rheumatol, 2005. 17(1): p. 1-8.
63. Tunc, R., et al., Target organ associations in Turkish patients with Behcet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. J Rheumatol, 2002. 29(11): p. 2393-6.
64. Ilknur, T., et al., A case of Behcet's disease: extensive venous involvement without clinical signs of peripheral occlusions. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. 20(10): p. 1335-7.
65. Large vessel involvement in Behcet's syndrome: a retrospective survey., in EULAR Annual Congress of Rheumatology, U.S. Melikoglu M, Tascilar K,, Editor. 2008: Paris, France.
66. Jung, J.Y., D.Y. Kim, and D. Bang, Leg ulcers in Behcet's disease. Br J Dermatol, 2008. 158(1): p. 178-9.
67. Leiba, M., et al., Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behcet's disease. Ann Rheum Dis, 2004. 63(11): p. 1445-9.
68. Rabinovich, E., et al., Common FMF alleles may predispose to development of Behcet's disease with increased risk for venous thrombosis. Scand J Rheumatol, 2007. 36(1): p. 48-52.
69. Arishiro, K., et al., Vascular Behcet's disease with coronary artery aneurysm. Intern Med, 2006. 45(15): p. 903-7.
70. Gurkan, U., et al., A case report of coronary artery aneurysm in a patient with Behcet's disease. Turk Kardiyol Dern Ars, 2014. 42(7): p. 651-4.

71. Dolar, E., et al., Rupture of the splenic arterial aneurysm due to Behcet's disease. Rheumatology (Oxford), 2005. 44(10): p. 1327-8.
72. Uzun, O., T. Akpolat, and L. Erkan, Pulmonary vasculitis in behcet disease: a cumulative analysis. Chest, 2005. 127(6): p. 2243-53.
73. Hamuryudan, V., et al., Pulmonary artery aneurysms in Behcet syndrome. Am J Med, 2004. 117(11): p. 867-70.
74. Hamuryudan, V., et al., The menacing pulmonary artery aneurysms of Behcet's syndrome. Clin Exp Rheumatol, 2004. 22(4 Suppl 34): p. S1-3.
75. Akpolat, T., et al., Renal Behcet's disease: a cumulative analysis. Semin Arthritis Rheum, 2002. 31(5): p. 317-37.
76. Goldeli, O., et al., Abnormal QT dispersion in Behcet's disease. Int J Cardiol, 1997. 61(1): p. 55-9.
77. Huong, D.L., et al., Endomyocardial fibrosis in Behcet's disease. Ann Rheum Dis, 1997. 56(3): p. 205-8.
78. Geri, G., et al., Spectrum of cardiac lesions in Behcet disease: a series of 52 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore), 2012. 91(1): p. 25-34.
79. Gurgun, C., et al., Cardiovascular involvement in Behcet's disease. Jpn Heart J, 2002. 43(4): p. 389-98.
80. Seyahi, E., et al., Fever in Behcet's syndrome. Clin Exp Rheumatol, 2013. 31(3 Suppl 77): p. 64-7.
81. Lee, S.S., et al., Fibromyalgia in Behcet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. Clin Exp Rheumatol, 2005. 23(4 Suppl 38): p. S15-9.
82. Mat, C., et al., Behcet's syndrome: facts and controversies. Clin Dermatol, 2013. 31(4): p. 352-61.
83. Hatemi, G., et al., EULAR recommendations for the management of Behcet disease. Ann Rheum Dis, 2008. 67(12): p. 1656-62.
84. Yurdakul, S., et al., A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. Arthritis Rheum, 2001. 44(11): p. 2686-92.

85. Davatchi, F., et al., Colchicine versus placebo in Behcet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. Mod Rheumatol, 2009. 19(5): p. 542-9.
86. Hatemi, G., et al., Apremilast for Behcet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. N Engl J Med, 2015. 372(16): p. 1510-8.
87. Ozguler, Y., G. Hatemi, and H. Yazici, Management of Behcet's syndrome. Curr Opin Rheumatol, 2014. 26(3): p. 285-91.
88. Ozguler, Y. and G. Hatemi, Management of Behcet's syndrome. Curr Opin Rheumatol, 2016. 28(1): p. 45-50.
89. Hamuryudan, V., et al., Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. Br J Rheumatol, 1994. 33(1): p. 48-51.
90. Baki, K., et al., Behcet's disease with life-threatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: complete remission after infliximab treatment. Ann Rheum Dis, 2006. 65(11): p. 1531-2.
91. Schreiber, B.E., et al., Resolution of Behcet's syndrome associated pulmonary arterial aneurysms with infliximab. Semin Arthritis Rheum, 2011. 41(3): p. 482-7.
92. Lee, S.W., et al., Adalimumab treatment for life threatening pulmonary artery aneurysm in Behcet disease: a case report. Clin Rheumatol, 2010. 29(1): p. 91-3.
93. Alibaz-Oner, F., et al., Behcet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. Medicine (Baltimore), 2015. 94(6): p. e494.
94. Kahn, S.R., et al., Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. J Thromb Haemost, 2009. 7(5): p. 879-83.
95. Franzeck, U.K., et al., Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zurich study). Circulation, 1996. 93(1): p. 74-9.

96. Bergan, J.J., et al., Chronic venous disease. N Engl J Med, 2006. 355(5): p. 488-98.

97. Nicolaides AN, H.M., Szendro G, Christopoulos D, Vasdekis S, Clarke H, The relation of venous ulceration with ambulatory venous pressure measurements. J Vasc Surg., 1993. 17(2).

98. Araki CT, B.T., Padberg FT, Thompson PN, Jamil Z, Lee BC, Duran WN, Hobson RW 2nd, The significance of calf muscle pump function in venous ulceration. J Vasc Surg., 1994. 20(6): p. 872.

99. Welkie JF, C.A., Katz ML, Aldridge SC, Kerr RP, White JV, Hemodynamic deterioration in chronic venous disease. J Vasc Surg., 1992. 16(5): p. 733-40.

100. Roumen-Klappe EM, J.M., Van Rossum J, Holewijn S, Van Bokhoven MM, Kaasjager K, Wollersheim H, Den Heijer M, Inflammation in deep vein thrombosis and the development of post-thrombotic syndrome: a prospective study. J Thromb Haemost., 2009. 7(4): p. 582-7.

101. Shbaklo H, H.C., Kahn SR, Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome. Thromb Haemost., 2009. 101(3): p. 505-12.

102. Roumen-Klappe EM, d.H.M., Janssen MC, van der Vleuten C, Thien T, Wollersheim H, The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. Thromb Haemost., 2005. 94(4): p. 825-30.

103. Prandoni, P. and S.R. Kahn, Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. Br J Haematol, 2009. 145(3): p. 286-95.

104. Kahn, S.R., The post-thrombotic syndrome: progress and pitfalls. Br J Haematol, 2006. 134(4): p. 357-65.

105. Lamping, D.L., Measuring health-related quality of life in venous disease: practical and scientific considerations. Angiology, 1997. 48(1): p. 51-7.

106. Patrick, D.L. and R.A. Deyo, Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. Med Care, 1989. 27(3 Suppl): p. S217-32.

107. Lamping, D.L., et al., Evaluation of outcomes in chronic venous disorders of the leg: development of a scientifically rigorous, patient-reported measure of symptoms and quality of life. J Vasc Surg, 2003. 37(2): p. 410-9.

108. Kahn, S.R., et al., VEINES-QOL/Sym questionnaire was a reliable and valid disease-specific quality of life measure for deep venous thrombosis. J Clin Epidemiol, 2006. 59(10): p. 1049-56.

109. Yilmaz S, S.I., Cinar M, Erdem H, Kose O, Yazici Y, Pay S. , Patient-driven assessment of disease activity in Behçet's syndrome: cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Behçet's Syndrome Activity Score. Clin Exp Rheumatol. , 2013. 31(3): p. 77-83.

110. Kahn SR, P.H., Vedantham S, Prandoni P, Kearon C, Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. J Thromb Haemost. , 2009. 7(5): p. 879-83.

111. Eklöf B, R.R., Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perrin M,Ruckley CV, Smith PC, Wakefield TW, Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J Vasc Surg. , 2004. 40(6): p. 1248-1252.

112. Vasquez MA, R.E., McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, Meissner MH, Rutherford RB, Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement. J Vasc Surg., 2010. 52(5): p. 1387-96.

113. Rutherford RB, P.F.J., Comerota AJ, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL. , Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. J Vasc Surg., 2000. 31(6): p. 1307-12.

114. Lamping DL, S.S., Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L. , Evaluation of outcomes in chronic venous disorders of the leg: development of a scientificallyrigorous, patient-

reported measure of symptoms and quality of life. J Vasc Surg. , 2003. 37(2): p. 410-9.

115. Tuygun AK, K.B., Günay R, Görür A, Güney MR, Biçer M, Tuygun A, Ozay B, Cimen S, Demirtaş M, Yekeler I. , Validity and reliability of VEINES-QOL/Sym questionnaire in chronic venous disorders. . Cardiovasc Surg (Torino). 2012. 53(3): p. 355-61.

116. R., P., Reliability and construct validity of the SF-36 in Turkish cancer patients. Qual Life Res, 2005. 14(259): p. 642.

117. Tian, Y., et al., Life quality changes within 26 month after the non-surgical treatment in patients with deep vein thrombosis. Int J Clin Exp Med, 2015. 8(4): p. 5999-6007.

118. Cao, Q., Y. Tian, and L.M. Sai, [Roles of short form-36 health survey scale in the evaluation of quality of life in patients with deep vein thrombosis]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013. 93(21): p. 1615-8.

119. Kurz, X., et al., Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies. Int Angiol, 1999. 18(2): p. 83-102.

120. Kahn, S.R., A. Hirsch, and I. Shrier, Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis. Arch Intern Med, 2002. 162(10): p. 1144-8.

121. van Korlaar, I., et al., Quality of life in venous disease. Thromb Haemost, 2003. 90(1): p. 27-35.

122. Kahn, S.R., et al., Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study. J Vasc Surg, 2004. 39(4): p. 823-8.

123. Kahn, S.R., et al., Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with deep venous thrombosis. Arch Intern Med, 2005. 165(10): p. 1173-8.

124. Seyahi, E., et al., Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behcet Syndrome: An Observational Study. Medicine (Baltimore), 2015. 94(44): p. e1899.
125. Emmi, G., et al., Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. Thromb J, 2015. 13: p. 15.
126. La Regina, M., et al., Behcet's Disease as a Model of Venous Thrombosis. Open Cardiovasc Med J, 2010. 4: p. 71-7.
127. Ten Cate-Hoek, A.J., P.K. Henke, and T.W. Wakefield, The post thrombotic syndrome: Ignore it and it will come back to bite you. Blood Rev, 2016. 30(2): p. 131-7.
128. Ugurlu, S., et al., Venous claudication in Behcet's disease. J Vasc Surg, 2015. 62(3): p. 698-703 e1.
129. Kahn, S.R., et al., Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. J Thromb Haemost, 2008. 6(7): p. 1105-12.