T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİYATRİK BEHÇET HASTALIĞI TANILI OLGULARIN ROMATOLOJİK VE KARDİYOVASKÜLER DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İlyas BİNGÖL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK BEHÇET HASTALIĞI TANILI OLGULARIN ROMATOLOJİK VE KARDİYOVASKÜLER DEĞERLENDİRMESİ

Dr. İlyas BİNGÖL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Helen BORNAUN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2023

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü̈ Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tarafınıza sunulan çalışmanın kendime ait olduğunu,
- Tez çalışması içinde sunduğum bilgilerin etik onamlarının alındığı ve bilimsel çerçevede yapıldığını,
- Tez çalışmasında kullandığım yayınların hepsine atıfta bulunarak kaynak olarak belirttiğime,
- Tarafınıza sunulan tez çalışılmasının ve yazımı esnasında patent ve telif haklarını yok sayan etkinliklerde bulunmadığımı,
- Kullandığım verilerde değişiklik yapmadığımı belirtir, aksi bir durumda aleyhime olabilecek tüm hak mahrumiyetini kabullendiğimi beyan ederim.

İmza:

Dr. İlyas BİNGÖL

İÇİNDEKİLER

BEYAN i

İÇİNDEKİLER ii

TEŞEKKÜR v

KISALTMALAR 6

TABLOLAR LİSTESİ viii

ŞEKİL LİSTESİ ix

ÖZET X

ABSTRACT XII

RHEMATOLOGIC AND CARDIOVASCULAR EVALUATION OF PEDIATRIC BEHÇET'S DISEASE DIAGNOSIS XII

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1.BEHÇET HASTALIĞI 3

2.1.1 Behçet Hastalığı Giriş ve Epidemiyolojisi 3

2.1.2. Behçet Hastalığı Etiyoloji ve Patogenezi 4

2.1.2.1. Genetik 5

2.1.1.2. Enfeksiyöz Faktörler 6

2.1.2.3. Sitokinler ve İmmün Sistem 8

2.1.2.4. Otoantikorlar 10

2.1.2.5. Tromboz 11

2.1.3. Behçet Hastalığı Kliniği ve Ayırıcı Tanısı 12

2.1.3.1. Rekürren Aftöz Stomatit (RAS) 13

2.1.3.2. Genital Aftöz Ülser 14
2.1.3.3. Ekstragenital Aftöz Ülser 15
2.1.3.4. Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar 15
2.1.3.5. Papülopüstüler Lezyonlar 16
2.1.3.6. Paterji Fenomeni 16
2.1.3.7. Kardiyak Belirtiler 18
2.1.3.8. Pulmoner Belirtiler 19
2.1.3.9. Vasküler Belirtiler 20
2.1.3.10. Göz Tutulumu Belirtileri 21
2.1.3.11. Nörolojik Belirtiler 21
2.1.3.12. Gastrointestinal Belirtiler 23
2.1.3.13. Renal Belirtiler 23
2.1.3.14. Kas İskelet Sistemi Belirtileri 24
2.1.3.15. Pediyatrik ve Erişkin Tip Behçet Hastaları Arasındaki Temel Farklar 24
2.1.4. Behçet Hastalığı Tanısı 25
2.1.5. Behçet Hastalığının Ayırıcı Tanısı 27
2.1.6. Behçet Hastalığı Tedavisi 28
2.2.1. Ekokardiyografi : 30
2.2.2. M-Mode ve İki Boyutlu Ekokardiyografi 30
2.2.3. Konvansiyonel Doppler ve Doku Doppler Ekokardiyografi 31
2.3. Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi 31
2.3.1. Fraksiyonel Kısalma 31
2.3.2. Ejeksiyon Fraksiyonu 32
2.3.4. Diyastolik Fonksiyonların Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi 33
2.3.5. Miyokardiyal Performans İndeksi (MPİ) 34
2.3.6. Mitral Anüler Düzlem Sistolik Hareket (MAPSE) 35
2.3.7. Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareket (TAPSE) 35

2.3.8. Pulmoner Hipertansiyon ve Ekokardiyografi ile Pulmoner Vasküler Direnç (PVR) Değerlendirmesi 35

2.3.9. Aortik Elastisite ve Aortik Sertlik (Stiffness)'in Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi 36

2.3.10. Karotis İntima Media Kalınlığı 37

2.3.11. Tırnak Yatağı Videokapilleroskopisi 37

3. MATERYAL METOD 38

3.1. Hasta Grubu 38

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme 39

3.3. Karotis Arter İntima Media Ölçümü : 40

3.4. Tırnak Videokapillereskopi Görüntilemesi: 40

3.5. Etik Kurul: 40

3.6. İstatistiksel Analiz 40

4. BULGULAR 41

4.1. Behçet Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri 41

5. TARTIŞMA 57

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 62

7. KAYNAKLAR 64

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerini benimle paylaşan hekimlik mesleğinin usta çırak ilişkisi olduğunu bir kez daha hatırlamama vesile olan saygı değer hocalarıma,

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında çok değerli katkıları olan, bıkmak ve usanmak bilmeden en doğru sonuçlara ulaşmak için tekrar tekrar kontrol etmekten bıkmayan sevgili hocam Doç. Dr. Helen BOURNAUN ‘a

Tez çalışmamda çok büyük emeği olan Doç. Dr. Hafize Emine SÖNMEZ ve Çocuk Radyoloji uzmanı Uzm. Dr. Sümeyra DOĞAN’ a

Bu uzun ve zorlu süreçte yanımda olan tüm arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personel ve memurlara,

Asistanlık sürecinde en zorlu bölümlerde ne zaman ihtiyaç duysam yanımda olan Talat SÜRÜCÜ, Muhammed Yusuf MİLA ve Muharrem ÇİÇEK ‘e

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında, en zor anlarda yanımda olan eşkıdemlerim Ceren ÖREN, Merve KÜÇÜKBERBER, Ömer Osman DAĞ ve Merve KOYUNBAKAN’a

Tüm hayatım boyunca yanımda olan her zaman iyiki bu ailedeyim dediğim aileme

Zorlu zamanlarımda yanımda olan her zaman daha iyisi için çabalamamda katkısı olan canım eşim Deniz GÜNDÜZ BİNGÖL’e

Hayatıma anlam katan ve bir gülüşleri ile tüm olumsuzlukları unutturan canım oğlum Renas Kerem BİNGÖL ve canım kızım Şilan Duru BİNGÖL’e teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

A : Geç Diyastolik Pik Velosite

Add : Diyastol sonu Aort Çapı

Ads : Sistol sonu Aort Çapı

AECA : Anti-endotelyal hücre antikoru

AO : Aort Kökü Çapı

BMI : Vücut Kitle İndeksi

BH : Behçet Hastalığı

CIMT : Karotis İntima Media Kalınlığı

DVT :Derin ven trombozu

DT : Deselerasyon Zamanı

E : Erken Diyastolik Pik Velosite

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyogram

ET : Ejeksiyon Zamanı

GIS : Gastrointestinal Sistem

IVCT : İzovolemik Kasılma Zamanı

IVRT : İzovolemik Gevşeme Zamanı

IVSd : Interventriküler Septum Kalınlığı

KF : Kasılma Fraksiyonu

LA : Sol Atriyum Çapı

LVPWd : Sol Ventrikül Arka Duvar Kalınlığı

LV : Sol Ventrikül

MAPSE : Mitral Kapağın Anüler Planda Sistolik Yer Değiştirmesi

MPI : Miyokard Perfüzyon İndeksi

Pd : Diyastolik Kan Basıncı

PDDD : Pulsed Dalga Doku Doppleri

Ps : Sistolik Kan Basıncı

PVR : Pulmoner Damar Direnci

RAS : Rekürren Aftöz Stomatit

RV : Sağ Ventrikül

RVFWT : Sağ Ventrikül Serbest Duvar Kalınlığı

RVOT-VTI: Sağ Ventrikül Çıkış Yolu Hız-Zaman İntegrali

TAPSE : Triküspit Kapağın Anüler Düzlemde Sistolik Yer DEğiştirmesi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. 50'den fazla hastayı içeren majör pediatrik Behçet hastalığı kohortlarından elde edilen klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması. 12
Tablo 2. Uluslararası Çalışma Grubu Pediatrik BH Tanısı Kriterleri 2015 [2-4, 7] 26
Tablo 3. Uluslararası Çalışma Grubu Pediatrik BH Tanısı Kriterleri 2015 [2-4, 7] 27
Tablo 4. Behçet hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri 42
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması 44
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül yapısal ölçüm ve fonksiyon değerlendirilmesi 45
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül konvansiyonel doppler değerlerinin karşılaştırılması 46
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül doku doppler değerlerinin karşılaştırılması 48
Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül ölçüm ve fonksiyonlarının karşılaştırılması 51
Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül konvansiyonel doppleri karşılaştırılması 51
Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül doku doppleri karşılaştırılması 53
Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının aort ve karotis arter ölçümleri karşılaştırılması 55
Tablo 13.Hasta ve kontrol gruplarının EKG ölçümleri karşılaştırılması 56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Behçet Hastalığında İmmün Sistem 8
Şekil 2: Doku doppler ile ölçülen zaman aralıklarının şematik görünümü 33
Şekil 3. Hastaların klinik bulgularının dağılımı 41
Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun FS değerlerinin dağılımı 45
Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun DO Mitral A değerlerinin dağılımı 46
Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun Mitral IVRT değerlerinin dağılımı 47
Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunun LV MPI değerlerinin dağılımı 47
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunun PVOT VTI değerlerinin dağılımı 49
Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunun RV TAPSE değerlerinin dağılımı 49
Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun P max değerlerinin dağılımı 50
Şekil 11. Hasta ve kontrol grubunun TRV değerlerinin dağılımı 50
Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunun Triküspit IVRT değerlerinin dağılımı 52
Şekil 13. .Hasta ve kontrol grubunun RV MPİ değerlerinin dağılımı 52
Şekil 14. Hasta ve kontrol grubunun aort sistolik ve diyastolik çap ölçüm dağılımı 54
Şekil 15. Hasta ve kontrol grubunun aort stifness indeks değerleri dağılımı 54
Şekil 16. Hasta ve kontrol grubunun EP değerleri dağılımı 55

ÖZET

Amaç: Behçet hastalığı (BH), birden fazla sistemi etkilemesinden dolayı çok sayıda ve farklı semptomlarla karşımıza çıkabilir. Bu hastalık farklı boyutlarda ve herhangi bir tipte (arteriyel,venöz) damar tutulumu ile seyreden primer değişken damar vasküliti olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmamızda çocukluk çağı BH'nin kardiyak ve vasküler tutulum yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada yetişkin BH'deki bulguların çocukluk çağı hastalardaki mevcudiyetinin erken tanınması ve bu konuda gerekli önlemler ve tedavilerin düzenlenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza hasta grubu olarak, "Behçet Hastalığı için Uluslararası Çalışma Grubu" tarafından tanımlanan 2015 yılındaki Pediyatrik kriterlere (International classifications criteria for Behçet's disease - Paediatric criteria for BD 2015) göre BH tanısı almış 29 hasta alındı. Kontrol grubu olarak kardiyovasküler tutuluma sebep olabilecek ek hastalığı bulunmayan ve demografik özellikleri hasta grubu ile benzer olan 29 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubunun Konvasiyonel doppler ve Pulsed Wave Doppler ekokardiyografik yardımı ile kardiyak yapısal ve fonksiyonel belirteçler ölçüldü ve karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunun elektrokardiyografileri (EKG) çekildi. Ritim değerlendirildi. PR mesafesi, QRS ve QTc süreleri ölçüldü. Ultrason yardımı ile karotis intima-media kalınlığı (CIMT) ölçülerek kayıt altına alındı. Videokapilleroskopi yardımı ile hasta grubunun başparmak dışı diğer el parmak kapilleri görüntülendi ve morfolojik değişiklikler kayıt edildi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu demografik ve klinik ve özellikler açısından benzer bulundu. Hasta grubunda nabız /dakika sayısı, sistolik tansiyon değeri ve vücut kitle indeksleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu fakat klinik olarak anlamlı kabul edilmedi. Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi değerlerinden mitral A değerinin ise kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0,023). Hastaların mitral IVRT ve sol ventrikül LV MPI değerleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,002, p=0,007). Hasta grubunun RVOT, VTI, P max ve TRV değeri, kontrol grubundan daha fazlayken (sırasıyla p=0,016, p=0,004, p<0,001). RV TAPSE değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu.(p=0,005). Hasta grubunun Triküspit IVRT ve RV MPİ değerleri kontrol

grubundan yüksekti (sırasıyla p<0,001, p=0,008). Hasta ve kontrol gruplarının CIMT ölçümleri karşılaştırıldığında; sağ ve sol CIMT arasında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,554, p=0,876). Hasta grubunun aort sistolik ve diyastolik çapları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0,017, p=0,007). Hasta grubunun Aortik Stif oranı, Aortik Strain, ve Aortik Distensibilite değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşükken; Aortik Stifness indeks anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,025, p=0,018, p=0,003, p=0,005). Hasta grubunun Pressure Strain Elastic Modulus (EP)değeri ise kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı (p=0,002). Hastaların elektrokardiyogramlarında (EKG), elektrofizyolojik olarak hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı.

Tırnak yatağı videokapilleroskopi incelemesinde hasta grubunda belirgin morfolojik değişim saptanmadı.

Sonuç: Literatürde çocukluk çağı BH kardiyavasüler tutulum değerlendirmesi için Pulsed Wave Doppler ekokardiyografi, CIMT ölçümü ve videokapilleroskopi kullanılan bir çalışma bulamadık. Çalışmamızda sol ventrikül ve sağ ventrikül erken diyastolik disfonksiyon belirteçleri hasta grubunda anlamlı yüksek saptanmış ve subklinik diyastolik disfonsiyon saptanmıştır. Aterosklerotik değişiklikler açısından değerlendirmede hasta grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek ateroskleroz riskine sahip olduğu bulundu. Pulmoner arter basınç değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. CIMT ölçümü ve EKG verilerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Behçet Hastalığı, Ekokardiyografi, Karotis intima media kalınlığı, Kapilleroskopi

ABSTRACT

RHEMATOLOGIC AND CARDIOVASCULAR EVALUATION OF PEDIATRIC BEHÇET'S DISEASE DIAGNOSIS

Objective: Behçet's disease (BD) may present with many and different symptoms because it affects more than one system. This disease is classified as primary variable vascular vasculitis with vascular involvement of different sizes and any type (arterial, venous). In our study, we aimed to evaluate childhood BD in terms of cardiac and vascular involvement. In this study, it was planned to recognize the presence of findings in adult BD in childhood patients and to regulate the necessary precautions and treatments in this regard.

Materials and Methods: As the patient group in our study, 29 patients who were diagnosed with BD according to the 2015 Pediatric criteria (International classifications criteria for Behçet's disease - Paediatric criteria for BD 2015) defined by the "International Study Group for Behçet's Disease" were included. As the control group, 29 healthy individuals who did not have any additional disease that could cause cardiovascular involvement and whose demographic characteristics were similar to the patient group were included in the study. Cardiac structural and functional markers were measured and compared with Conventional Doppler and Pulsed Wave Doppler echocardiographic aid of the patient and control groups. Electrocardiographs (ECG) of the patient and control groups were taken. Rhythm was evaluated. PR distance, QRS and QTc times were measured. Carotid intima-media thickness (CIMT) was measured and recorded with the help of ultrasound. With the help of videocapillaroscopy, other hand finger capillaries of the patient group were visualized and morphological changes were recorded.

Results: The patient and control groups were similar in terms of demographics and clinical features. Pulse/minute, systolic blood pressure and body mass indexes were found to be significantly higher in the patient group compared to the control group, but they were not considered clinically significant. Mitral A value, which is one of the conventional echocardiographic values of the patients, was found to be significantly higher than the control group (p=0.023). Mitral IVRT and left ventricular

LV MPI values of the patients were significantly higher than the control group (p=0.002, p=0.007, respectively). While the RVOT, VTI, Pmax and TRV values of the patient group were higher than the control group (p=0.016, p=0.004, p<0.001, respectively). RV TAPSE value was found to be statistically significantly lower than the control group (p=0.005). Tricuspid IVRT and RV MPI values of the patient group were higher than the control group (p<0.001, p=0.008, respectively). When the CIMT measurements of the patient and control groups were compared; There was no significant difference between right and left CIMT (p=0.554, p=0.876, respectively). The aortic systolic and diastolic diameters of the patient group were significantly higher than the control group (p=0.017, p=0.007, respectively). While the Aortic Stif ratio, Aortic Strain, and Aortic Distensibility values of the patient group were significantly lower than the control group; Aortic Stifness index was significantly higher (p=0.025, p=0.018, p=0.003, p=0.005, respectively). The Pressure Strain Elastic Modulus (EP) value of the patient group was statistically significantly higher than the control group (p=0.002).

No significant morphological changes were detected in the nail bed videocapillaroscopy examination in the patient group**.**

Conclusion: We could not find a study in the literature that used Pulsed Wave Doppler echocardiography, CIMT measurement, and videocapillaroscopy for the assessment of childhood BD cardiovascular involvement**.** In our study, left ventricular and right ventricular early diastolic dysfunction markers were found to be significantly higher in the patient group and subclinical diastolic dysfunction was found. In the evaluation in terms of atherosclerotic changes, it was found that the patient group had a higher risk of atherosclerosis than the control group. There was no significant difference between the patient and control groups in CIMT measurement and ECG data.

Keywords: Behcet' s disease, Echocardiography,Carotid intima media thickness, Capillaroscopy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Birden fazla sistemi etkilemesinden dolayı çok sayıda ve farklı semptom ile görülen Behçet hastalığı (BH), çeşitli farklı boyutlarda ve herhangi bir tipte (arteriyel, venöz) damar tutulumu ile seyreden primer değişken damar vasküliti olarak sınıflandırılmıştır. Otoinflamatuar bir hastalık olarak da kabul edilen BH, ilk defa Türk doktor Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında tanımlanmıştır. BH, başlangıç tanımlamasında tekrarlayan oral ülserasyonlar, cilt anormallikleri ve üveit ile tarif edilmiş olup, hastalık çok geniş bir spektruma sahiptir (1).

Behçet hastalığının prevalansı coğrafi bölgeler arasında değişkenlik göstermekte olup, tarihi İpek Yolu olarak adlandırılan bölgede daha fazla görülmesi nedeniyle İpek Yolu Hastalığı olarak da isimlendirilmiştir. BH prevalansı 100.000 popülasyonda 10,3 olarak bildirilmiştir (2). Behçet hastalığının sıklığı ikamet edilen coğrafi bölgenin yanı sıra etnik kökenden de etkilenmektedir. Pediatrik Behçet hastalığının prevalansı hakkında kesin bir veri yoktur. Behçet hastalarının %4-26' sının pediatrik başlangıçlı olduğu bildirilmektedir (3).

Behçet hastalığının etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut bilgiler ışığında yaygın olarak kabul gören görüş, genetik duyarlılığı olan bireylerde çeşitli tanımlanmış ve/veya tanımlanamayan bulaşıcı ve/veya çevresel tetikleyicilerin rol alabileceği yönündedir (4).

Tanıda klinik semptomları da içeren Uluslararası Sınıflandırma Kriterleri nin pediatrik BH için 2015 yılında yeni bir konsensus ile oluşturulan tanı kriterleri kullanılmaktadır (5).

Behçet hastalığında genel klinik prezentasyon sıklıkla ağrılı ve tekrarlayan mukokütanöz ülserler şeklindedir. Oral aft, genital ülser, papülopüstüler deri lezyonları ve eritema nodozum şeklindeki lezyonlar çoğunlukla hastalığın başlangıç şeklini oluşturur. Bunların yanı sıra göz tutulumu, kas ve iskelet sistemi bulguları gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, kardiyovasküler tutulum, nörolojik tutulum renal tutulum ve vaskülitik lezyonlar diğer klinik sistem tutulumlarıdır (1) (6).

Behçet hastalığında kardiyovasküler tutulum erişkin yaşa kıyasla pediyatrik hastalarda daha nadirdir. Pediatrik BH' de kardiyovasküler tutulum %5-20 arasında değişmektedir. Kardiyak tutulum sessiz seyretmesine rağmen saptandığında önemli mortalite ve morbitide sebebidir. Başlıca kardiyak tutulum; perikardit, miyokardit endokardit, endomiyokardiyal fibroz, valvüler lezyonlar, intrakardiyak ve venöz tromboz, perikardiyal efüzyon, koroner vaskülit, koroner arterlerde anevrizma ventriküle aritmiler ve miyokart anevrizması, dilate kardiyomyopati şeklinde rapor edilmiştir. İntrakardiyak tromboz pulmoner tutulum ile ilişkilendirilmiş olup çoğunlukla sağ ventrikül tutulumu görülmektedir. Çocukluk çağı BH' de koroner arterlerde anevrizmalar çok nadir de olsa saptanabilir (7) (1) (8) (9).

Vasküler tutulum Behçet hastalarının %1.8 - 21 oranında görülür, her boyutta arter veya ven tutulumu şeklinde ortaya çıkıp en önemli mortalite nedenlerinden biridir (3). BH' de venöz tutulum en sık alt ekstremite derin venlerini tutan tromboz ve yüzeyel tromboflebit şeklinde görülür. Alt ekstremite venlerinden ise en sık yüzeyel femoral ven ve popliteal venler tutulur (10). BH' de arteriyel tutulum venöz tutuluma göre daha nadir olmasına rağmen önemli bir mortalite nedenidir. Arteriyel tutulumda trombozdan çok anevrizma şeklinde tutulum dikkati çeker. Pulmoner arterde saptanan anevrizma Behçet hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (7) (11).

Çalışmamızda çocukluk çağı BH'nin kardiyak ve vasküler tutulum yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada yetişkin BH' deki bulguların çocukluk çağı hastalardaki mevcudiyetinin erken tanınması ve bu konuda gerekli önlemler ve tedavilerin düzenlenmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1 Behçet Hastalığı Giriş ve Epidemiyolojisi

Birden fazla sistemi etkileyen bir otoinflamatuar hastalık olarak kabul edilen BH ile ilgili ilk bilgiler Hipokrat' ın 4000 yıl önce oral ve genital bölgedeki ülserler ve gözde sekresyonlar ile seyreden hastalık tarifine dayanır (12). 1937 senesinde Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserlere üveitin eşlik ettiği bir hastalık olarak tanımlamıştır. 1947 yılında Cenevre'de yapılan Uluslararası Tıp Kongresi'nde Morbus Behçet olarak isimlendirilmiştir. Birden fazla sistemi etkilemesinden dolayı çok sayıda farklı semptoma sebebiyet veren BH herhangi bir tip ve herhangi bir büyüklükte (arteriyel, venöz) damar tutulumu ile seyreden primer değişken otoinflamatuar damar vasküliti olarak sınıflandırılmıştır. Başlangıçta tekrarlayan oral bölge ülserleri, üveit ve cilt anormallikleri ile tarif edilmiş olmasına rağmen çok geniş bir semptom spektrumuna sahiptir. Daha sonra yapılan çalışmalar ışığında BH' nin vasküler, göz, kardiyak, gastrointestinal, artiküler nörolojik, ürogenital ve pulmoner tutulumu olan multisistemik bir hastalık olduğunu gösterilmiştir (13). Tanıda klinik semptomları da içeren Uluslararası Sınıflandırma Kriterleri' nin pediyatrik BH için 2015 yılında yeni bir konsensus ile oluşturulan tanı kriterleri kullanılmaktadır (6).

Behçet hastalığı prevalansı coğrafi bölgeler arasında değişkenlik göstermekte olup, tarihi İpek Yolu olarak adlandırılan bölgede daha fazla görülmesi İpek Yolu Hastalığı olarak isimlendirilmesine sebep olmuştur. Japonya ve Akdeniz ülkelerinde hastalığın prevalansı en yüksektir (14). BH prevalansı 100.000 popülasyonda 10,3 olarak bildirilmiştir (2). Dünya çapında en yüksek prevalansı Kuzey Ürdün'den (664/100.000 nüfus) bildirilmiş olup, Türkiye (600/100.000 nüfus) prevalans ile sık görülen ülkeler arasında yer alırken, en düşük prevalans İskoçya'da (0.3/100.000 nüfus) bildirilmiştir (15) (16). Behçet hastalığının sıklığı ikamet edilen coğrafi bölgenin yanı sıra etnik kökenden de etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda Avrupa'da yaşayan göçmenler arasında BH sıklığının yerli nüfustan daha yüksekken memleketlerinde yaşayan popülasyondan daha düşük olduğu saptanmıştır (15) (17). Pediyatrik Behçet hastalığının prevalansı hakkında kesin bir veri yoktur. Behçet

hastalarının %4-26' sının pediyatrik başlangıçlı olduğu bildirilmektedir (3)(18).

Behçet hastalığı tanı yaşı genellikle yaşamın 2-3 dekatında olmasına rağmen yapılan çalışmalarda hastalık başlangıç yaşının ülkelere göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Hastalığın başlangıç yaşı ülkelere göre incelendiğinde Asya ülkelerinde 19.9-35.7, Afrika'da 26.2-31.7, Avrupa'da 20.8-33 olarak gözlemlenmiştir. Jüvenil başlangıçlı BH'de ise ortalama başlangıç yaşı 4.87-12.3'dür ve kadın-erkek dağılımı eşittir (6). Pediyatrik Behçet Hastalığında tanıda gecikme ortalama 3 yıldır. Behçet hastalığında yetişkinlerde kadın-erkek dağılımı eşit olmakla beraber erkek hastalarda daha şiddetli olma eğilimindedir. Yapılan çalışmalar ışığında BH' de görülen oküler ve kardiyovasküler sistem tutulumu, papülopüstüler lezyon ve follikülit gibi cilt lezyonlarının yanı sıra paterji testi aktivitesi erkek hastalarda daha sık görülürken eklem tutulumu, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve genital ülserlerin kadın hastalarda daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Erkek cinsiyete sahip olmak, oküler ve vasküler tutulumun kötü prognostik faktörler olduğu saptanmıştır (12) (6) .

2.1.2. Behçet Hastalığı Etiyoloji ve Patogenezi

Behçet hastalığının etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut bilgiler ışığında yaygın olarak kabul gören görüş, genetik duyarlılığı olan bireylerde çeşitli tanımlanmış ve/veya tanımlanamayan bulaşıcı ve/veya çevresel tetikleyicilerin rol alabileceği yönündedir. Hastalığın otoimmün hastalıklar, otoinflamatuar hastalıklar ve seronegatif spondiloartropatilere benzeyen patojenik mekanizmalara sahip olduğu düşünülmektedir (4). Doğuştan gelen bağışıklığın enfeksiyöz mekanizmalar tarafından tetiklenmesinin Hulusi Behçet tarafından hastalığın ilk tanımından bu yana hastalığın gelişmesinde rolü olduğu düşünülmüştür. Tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit ile karşımıza çıkan klinik patolojik bir durum olan BH' de, lökositoklastik venülitin altta yatan patolojik süreci oluşturduğu savunulmaktadır. Behçet hastalığında çeşitli organlarda bulunan farklı boy ve özellikte damar tutulumu görülebilinir. Farklı sistem tutulumları ve değişik klinik durumlar ile karşımıza çıkması BH' nin tanısını ve ayırıcı tanısını güçleştirmektedir. Ayrıca BH de kardiyovasküler tutulum nadir olmamakla beraber kardiyovasküler tutulum kardiyo-BH olarak adlandırılmıştır. Yapılan çalışmalar kardiyo-BH saptanması durumunda atriyal iletim defektleri, diyastolik disfonksiyon ve bozulmuş aort elastik özellikleri açısından dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir (1) (6).

2.1.2.1. Genetik

Behçet hastalığının gelişiminde genetik yatkınlık hazırlayıcı rol oynamaktadır. BH' nin Tarihi İpek Yolu komşuluğundaki ülkelerde sık görülmesi, HLA-B51 pozitifliği, Lübnan ve Türklerde sık görülürken Alman ve Avrupa ırklarında nadir karşılaşılması gibi etnik farklılıklar, Human Leucocyte Antijen (HLA), non HLA ve kromozomlardaki belli bölgelere yerleşim, juvenil başlangıçlı olguların varlığı, tek yumurta ikizlerinde hastalığın sık görülmesi patogenezde yer alan genetik teori ile açıklanabilir (19) (20).

Behçet hastalığı güçlü bir genetik bileşen taşır. Ailesel olguların sıklığının ülkeye ve başlangıç yaşına bağlı olarak %10-50 olarak değiştiği bildirilmektedir (21) (22). HLA-B5 ve daha spesifik olarak baskın alt aleli HLA-B51 BH ile ilişkilidir; etkilenen erkeklerde taşıyıcılık baskındır ve genital ülserlerin, oküler ve deri bulgularının orta derecede daha yüksek prevalansı ve gastrointestinal tutulum prevalansının azalması ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra yapılan diğer araştırmalarda BH li hastalar ve sağlıklı popülasyonlarda HLA B51 pozitifliğinin sıklığı sırasıyla %50-72 ve %10-15 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle, HLA-B51' in tanısal amaçlar için kullanımı, sağlıklı insanlar arasındaki yüksek prevalansı nedeniyle tartışmalıdır (21) (22) (23).

Hastalığın genetik arka planını destekleyen Behçet hastalığının ailesel agregasyonu, BH tanısı olan hem çocuk hem de erişkin hastalarda gösterilmiştir. Ayrıca pediyatrik hastalarda ailesel olgu sıklığının BH'li erişkin hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Pediyatrik olgularda bildirilen ailesel vakaların yüksek sıklığının en azından bir kısmı, son zamanlarda açıklanan monogenik BH taklitleri ile kısmen açıklanabilir. Behçet hastalığının monogenik mimiklerinin mükemmel bir örneği olan A20 (HA 20) haployetmezliği, BH'den ayırt edilemeyen klinik tablo ile açıklanabilir (21) (23) (24).

En güçlü genetik risk faktörü olmaya devam eden HLA-B51' in yanı sıra, diğer HLA sınıf I alelleri; A26, B15, B27 ve B56 gibi alelleri de BH için bağımsız risk faktörleri arasındadır. A03 ve B49 gibi diğer aleller ise koruyucudur (25) .Diğer MHC Sınıf 1 antijenleri gibi HLA-B51 de doğal öldürücü (NK) ve sitotoksik T lenfositlere endojen peptid sunulmasında rol oynar. Endojen proteinlerin, proteazların aracılığıyla

sitoplazmada parçalanması sonucu meydana gelen peptitler endoplazmik retikuluma transfer edilir. Endoplazmik retikuluma taşınan peptitler, endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) ve ERAP2 enzimleri tarafından MHC-I bağlanması için uygun uzunlukta kesilirler. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) içeren ERAP-1 enzimiyle BH arasında ilişki saptanmıştır. HLA-B51 pozitif kişilerde Asp575Asn ve Arg725Gln'yi kodlayan ERAP1 geninin SNP'leri, artmış BH riskiyle ilişkili bulunmuştur.

Türk ve Japon hastalarda sık karşılaşılan HLA-B51 alleli, MHC'de 6p kromozomunda yer alır. HLA-Cw15 ve Cx14'ün bu hasta gruplarında daha yaygın olduğu bildirilmiştir. HLA-A28 ve HLA-B12'nin İngiliz ve Amerikan BH hastalarında anlamlı olarak arttığı gösterilmiş olsa da hastalık patogenezinde en iyi bilinen rolü olan allel HLA-B51'dir (26).

2.1.1.2. Enfeksiyöz Faktörler

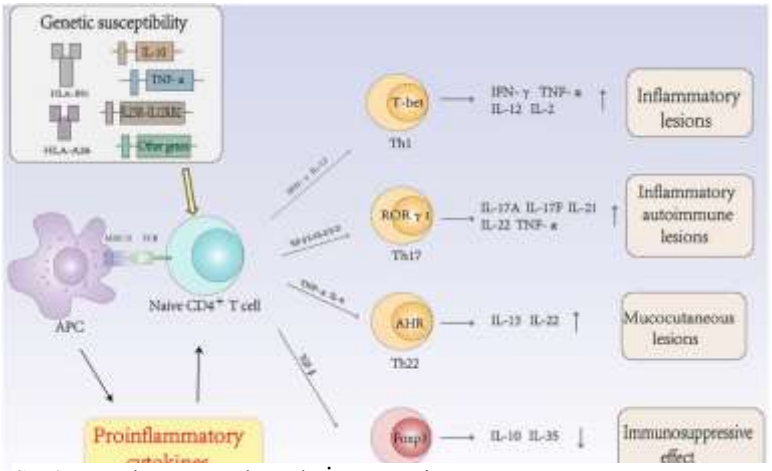
Enfeksiyöz ajanların BH ile olan ilgisi Dr. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlamasından bu yana tanımlanmıştır. Olası viral ve diğer enfeksiyöz ajanların hastalığın gelişiminde etkili olduğu teorisi birçok çalışmada vurgulanmıştır.BH'de genetik yatkınlık ile ilgili çalışmalar artıkça genetik yatkın bir konakta doğuştan var olan immün sistemin anormal ataklarının enfeksiyöz ajanlar tarafından indüklenmesi teorisi BH' nin patogenezinde enfeksiyöz etkenlerin araştırılmasının ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Birçok ajan bu konuda araştırılmıştır. Yeterli kanıt olmamasına rağmen bakteri, virüs ve ısı şok proteinlerininin (HSP), BH gelişimindeki etkileri halen birçok araştırmaya konu olmaya devam etmektedir. Herpes simpleks virüs tip 1 (HSV-1) Helicobacter pylori, Mikoplazma, Epstein-Barr virüsü Varicella zoster virüsü, Sitomegalovirüs, Parvovirus B19, Borrelia burgdorferi, Hepatit virüslerinden A, B, C E ve G en çok araştırılan ve BH gelişmesinde etkileri olduğuna inanılan ajanların başında gelir. Yakın zamanlarda ise Japonya' da yapılan araştırmalarda streptokok suşlarının patogenezden sorumlu olabileceği kanısına varılmıştır (7) (27) (28).

Behçet hastalarından alınan tükürük ve genital ülser numunelerinde HSV-1 DNA' sının gösterilmesi ve oral florada yüksek oranlarda saptanan Streptococcus sanguis' in, rekürren aftöz lezyonların meydana gelmesinde katkısı olabileceğini düşündürmektedir (7) (29). Yapılan bir araştırmada Behçet hastaları ve sağlıklı popülasyondan alınan örneklerde S. sanguinitis, *S. pyogenes* gibi mikroorganizmalara karşı gelişen antikorların Behçet hastaları arasında kontrol grubuna göre daha yüksek saptandığını dikkati çekmiştir. Oral ve dental girişimler sonrası saptanan hastalık aktivasyonu ve çeşitli çalışmalarda Behçet hastalarının oral ve intestinal mikrobiyotalarında anlamlı farklılıklar saptanması da mikrobiyal ajanlar ile BH arasındaki ilişkiyi destekler tarzdadır. Streptokok Behçet hastalarında izole edilen en yaygın mikroorganizmadır. Klinik gözlemler, streptokok enfeksiyonu ile Behçet hastalığı arasında yüksek insidansta birlikte ortaya çıkan tonsillit ve diş çürüğü arasında gözlenen ilişkiye benzer bir ilişki ortaya çıkarmıştır Bütün bu çalışmaların yanı sıra tek bir mikroorganizma ile Behçet hastalığı arasında nesnel ve nedensel bir ilişki gösterilmemiştir (30) (31) (32) (33). Bütün bunların yanı sıra BH'de enfeksiyöz mikroorganizmalarda bulunan yapısal antijenlerin insan proteinleri ile benzerlik göstermesi ve oluşan çapraz reaksiyon sonucu immün tepkiye yol açtığı düşünülmektedir.

Enfeksiyöz ajanla maruziyet sonrası genetik olarak önceden var olan bir immün regülatör defektin potansiyel olarak tetiklendiğini düşündüren bulgular mevcuttur. Dolaşımda bulunan nötrofiller ve immün kompleksler, histolojik olarak bir nötrofilik vasküler reaksiyon ve lökositik vaskülit ile karakterize olan mukokutanöz lezyonlardan sorumlu gibi görünmektedir. Enfeksiyon ajana maruziyet sonrası nötrofillerde daha fazla miktarda lizozomal enzim ve süperoksit üretimi olur. Fazla miktarda salınan süperoksit ve lizozomal enzimler sonucu artmış kemotaksis doku zedelenmesine sebep olur. Dolaşımda yüksek oranda bulunan IL-1, IL-8 ve TNF- α nötrofil aktivasyonu ve nötrofiller ve endotel hücreleri arasındaki hücresel etkileşimin artmasına neden olur (1)

2.1.2.3. Sitokinler ve İmmün Sistem

Behçet hastalığının patogenezi belirsiz olmakla birlikte, bazı çalışmalar immünolojik anormalliklerin BH' nin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Antijenler ve otoantijenler dahil olmak üzere enfeksiyonla ilişkili tetikleyici faktörlerin, genetik yatkınlığı olan hastalarda Behçet hastalığının gelişimine aracılık ettiğine ve daha sonra doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemlerini aktive ettiğine, bunun da enfeksiyonla ilişkili faktörlerle mücadele etmek için çok sayıda sitokin ve kemokin üretilmesine neden olduğuna inanılmaktadır.Behçet hastalığının immünolojik mekanizmasının incelenmesi, yenilikçi tedavilerin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır. Son zamanlarda, interferon-α (IFN-α), tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) antagonistleri ve interlökinleri ve reseptörlerini hedef alan diğer ajanları içeren yeni biyoterapi yaklaşımları, refrakter Behçet hastalarının tedavisinde umut verici sonuçlar vermiş ve BH' nin prognozunu iyileştirmiştir.BH immünopatogenezinde en önemli rolü olan hücreler nötrofiller, antijen sunan hücreler (APC) ve T hücreleridir.APC'LER tarafından nötrofil hiperaktivitesi uyarılır ve bundan sonra nötrofillerden salgılanan sitokinlerle T hepler 1 (Thl) hücreleri uyarılır. BH'nin Th1 hücreleri ile ilişkili enflamatuar bir hastalık olduğu düşünülmekle birlikte, Th17' nin de yakın zamandalar yapılan prospektif çalışmalarda patogenezde rolü bildirilmiştir ve bu rol genom çapında yapılan çalışmalarlar ilişkilendirilmiştir. Proinflamatuar sitokinlerin aşırı ekspresyonu BH' deki artmış inflamatuar reaksiyonda rolünün olduğu düşünülmektedir. TNF- α, IFN-γ, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IL-17, IL-21 ve IL-23'ün serum düzeylerinin BH ile ilişkili olduğu savunulmuştur.



Şekil 1. Behçet Hastalığında İmmün Sistem

T hücreleri tarafından uyarılan vasküler endotel büyüme faktörü salgılanmasının artması dolaylı yoldan veya doğrudan sebep olarak hem endotel hücrelerinin hasarına hem de vaskülite neden olur. APC'ler üzerinde bulunan Toll like reseptörler doğuştan gelen immün sistem üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir ve enfeksiyon ile otoimmün cevapların gelişimi arasındaki aşamalarda rol oynarlar. TLR2, TLR3, TLR4, TLR8'in BH' de daha yüksek bir ekspresyonu saptanmış ve bunların hastalık patogenezinde rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca Nötrofil aktivasyonu ile tetiklenen; nitrik oksit, süperoksit dismutaz, miyeloperoksidaz ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin aktif evredeki BH' de yükselişi gösterilmiştir. Nötrofillerin kativasyonu sonucu oluşan oksidatif stres markerlerinin gelişimi BH aktivitesi için bir gösterge olarak kullanılabilir (7) (34) (35) (36) (37).

Literatürde, inflamatuar belirteçlerin atriyal iletim defekti, diyastolik disfonksiyon, aort elastikiyetinde bozulma gibi kardiyak parametrelerin BH hastalarında birlikteliği ile ilgili az sayıda veri ve çalışma bulunmaktadır. Homosistein (Hcy) ve pentraxin-3 (PTX-3) iyi bilinen inflamatuar belirteçler arasındadır. Bünyesinde esansiyel amino asit içeren bir sülfür olan Hcy'nin yüksek seviyelerde saptanması ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü teşkil etmesinin yanı sıra tromboz formasyonu ve vasküler hastalığa da neden olabilecek bir risk faktörüdür. PTX-3, C-Reaktif Protein (CRP) ile aynı ailedendir ve ikiside akut faz reaktanı olan glikoproteinlerdir. C-reaktif protein gibi, PTX-3 de insan vücudunda aterosklerozun bir göstergesi olarak kabul görmekte ve vasküler olayların gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Literatürde BH hastalarında Hcy ve PTX-3 ilişkisini araştıran bazı yayınlar olmasının yanısıra bu markerler ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları, aort sertliğive atriyal iletim süreleri parametreleri arasında bir kanıtlanan bir ilişki olup olmadığı netleştirilememiştir (38).

2.1.2.4. Otoantikorlar

Behçet hastalığının hem otoinflamatuar hem de otoimmün hastalıklarla ortak noktalarının olmasından dolayı ne tam olarak otoimmün ne de tam olarak otoinflamatuar hastalıklar alt başlığına dahil edilememiştir. BH' de ANA (Anti nükleer antikor) pozitif olmaması, diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermemesi ve kadın cinsiyet baskınlığının olmaması otoimmün hastalıklara benzemediğini göstermiştir. Diğer yandan MHC-I (HLA B51) ile beraberliği, siklosporin gibi T hücre baskılayıcı ajanlarla tedavilere iyi cevap vermesi otoimmün hastalıklara benzerlikleridir. Diğer açıdan artmış nötrofil ve sitokin aktivasyonu, tekrarlayan remisyonlar ve aktivasyonlarla seyretmesi, proinflamatuar sitokinlerinlerdeki aşırı artış, spesifik otoantikorların yüksek titrelerde saptanmaması BH' nin otoinflamatuar karakterde bir hastalık olduğunu destekler. Net bir bilgi bulunmamasının yanı sıra BH histopatolojik, klinik ve etyopatogenezdeki benzerlikler nedeniyle daha çok otoinflamatuar hastalık kategorisinde kabul edilmektedir (39) (40).

Behçet hastalığı gelişiminde katkısı olduğuna inanılan birçok otoantikor olmasına rağmen en iyi tanımlanan Anti-endotelyal hücre antikorlarıdır (AECA). AECA' lar BH hastalarının %18-50'sinde saptanmıştır. BH'de AECA'lar özellikle vasküler tutulum aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Hastalıkla ilişkili olduğu gösterilen diğer antikorlar ise şunlardır; antikinektin, anti-SIP1, anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları, antiheparin sülfat, anti a-tropomiyosin, anti-anneksin V, antikardiyolipin, anti-PTEN ile indüklenmiş putatif kinaz 1 (PINK1) ve anti-switch ilişkili protein 70 antikorları ve immünoglobulin benzeri reseptörlerlerdir (7) (39) (40).

Otoimmün hastalıkların patogenezinde sıklıkla saptanan patolojik bulgu olan vasküler yaralanma ve vaskülitden AECA 'lar sorumlu tutulmuştur. Behçet hastalarındaki AECA'ların insan dermal, mikro-vasküler, endotelyal hücrelerde otoantijen olarak önemli bir rol oynadığı farklı çalışmalarda vurgulanmıştır. Bu çalışmalar da hücre zarında bulunan proteinlerin otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli bir role sahip oldukları vurgulanmıştır. Endotel hücre membranının potansiyel bir otoantijeni olan Annexin A2'nin, BH patogeniznde rol oynadığı yine farklı çalışmalarda vurgulanmıştır. Yine yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda hücre zarının yüzeyinde Annexin A2 (36-kDa) molekülünün varlığı tespit edilmiş olup ve bunun BH' nin immün mekanizmalardaki ana hedefi olarak işlev

görebileceği kanısına varılmıştır. Vasküler endotelyal hücrelerde Annexin A2 ‘nin yüksek ekspresyonu bu teorileri ispatlamaya yardımcıdır. Ayrıca, vasküler tutulumun sık saptandığı hastalarda anti-Annexin A2’nin pozitifliğinin daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (41) (42) (43) (44).

Yapılan çalışmalarda BH’nin özellikle Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Polimyozit, Crohn Hastalığı, Romatoit Artrit ve Sjögren Sendromu gibi otoinflamatuar ve enflamatuar hastalıklarla bir ilişkisi olduğunu bildirmiştir.

2.1.2.5. Tromboz

Behçet hastalığı inflamasyonla tetiklenen daha çok venöz tutulumun eşlik ettiği trombozlarla karakterize bir hastalıktır. BH’ de görülen endotel hasarına gelişen kronik inflamasyon sonucu özellikle trombosit ve lökosit gibi hücrelerin aktivasyonu sonrası artan proinflamuar sitokin salınımı, antioksidan 11 seviyesinin azalması ve reaktif oksijen radikallerinin artması sebep olur. Hasarlanmış endeotelde sağlam endoteldekinin aksine prokaogülan ve antikogülan arasındaki denge prokoagülen yönüne bozulmuştur. Literatürde yapılan çalışmalarda karşıt bulgular da bulunmasına rağmen genel kabul gören BH’de endoteldeki hasar sonucu ortaya çıkan ve hastalık aktivasyonuyla ilişkilendirilen subendotelyal kollajen, doku faktörü (TF), von Willebrand faktörü (vWF), adezyon molekülleri (E-selektin, P-selektin), tromboksan A2 (TxA2), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), trombosit aktivatör faktörü (PAF) gibi prokoagülan faktörler aktive olurken; prostasiklin (PGI2), nitrik oksit (NO), trombomodulin(TM), doku plazminojen aktivatörü (t-PA), doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) gibi antikoagülan moleküllerin aktivitesi azalarak tromboza eğilim meydana gelmesidir. Bunu yanısıra BH’ de Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonlarının da tromboza eğilimde payının olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte FVIII, FIX, lipoprotein (a), homosistein düzeylerindeki artışın da prokoagülan aktiviteyi desteklediği düşünülmektedir (45).

Ailesel formlar çocuklarda daha sık görülür. Embolizm çok beklenen bir durum değildir. Arteriyel tutulum vakaların %2 ila %10'unda görülür. Çocuklarda tarif edilen hastalığın semptomları yetişkinlerde görülenlerle aynıdır ve bazı çalışmalara göre hastaların %6.6 ila %38.4'ünde ağır trombozları içerir.

Vasküler tutulum BH’ %40 oranında görülmektedir. Vasküler tutulumun % 25

i arteryel iken % 75 'i venöz tutulum şeklindedir.Venöz tutulum yüksek oranda olması BH'yi diğer vaskülit türlerinden ayırır. Behçet hastalarında görülen trombotik eğilimin trombofilik faktörlerle açıklanamaması da BH'nin diğer bir özelliğidir. Venöz tromboz en sık alt ekstremite venlerinde saptanır. Bunun yanısıra vena kava trombozu, Budd-Chiari sendromu, pulmoner arter anevrizması, periferik arter anevrizması, dural sinüs trombozu ve abdominal aort anevrizması da görülebilir. Pulmoner arterlerin yapısal ince duvarlı olması, daha az esnek olması, daha düşük basınca maruz kalması aort ve periferik arterlerle kıyaslandığında daha sık tutulmasına sebebiyet verir (45)**.**

2.1.3. Behçet Hastalığı Kliniği ve Ayırıcı Tanısı

Behçet hastalığının klinik semptomları ve semptomların şiddeti coğrafi bölgeye, cinsiyete ve etnik kökene bağlı olarak değişebilir. Tanı kriterlerinin varlığına rağmen atipik bulgular ve hastalığın heterojen özellik taşımasından dolayı tanıda hala zorluklar ve belirsizlikler devam etmektedir. Çocukluk çağı BH' de hastalık başlangıcında tanı kriterlerini karşılamayabilir ve bu da tanıda gecikmeye sebebiyet verebilir (46). Elliden fazla Behçet hastasının tarandığı ve klinik bulgularının karşılaştırıldığı kohort çalışması bulguları tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. 50'den fazla hastayı içeren majör pediatrik Behçet hastalığı kohortlarından elde edilen klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması**.**

	Kone Paut et al. (12)	Shahram et al. (64)	Karincaoglu et al. (21)	Gallizzi et al. (65)	Atmaca et al. (58)	Butbul et al. (27)
Number	156	204	83	110	110	205
Age of first symptom (years)	7.8 ± 4.3	10.5 ± 3.4	12.2 ± 3.5	8.34 ± 4.11	11.6 ± 3.4	11.08 (1-15.9)
Oral Aphthosis (%)	100	91.7	100	94.5	100	99.5
Genital Ulcers (%)	55.1	42.2	81.9	33.6	82.7	65.4
Cutaneous Signs (%)	66.6	51.5	51.8*	39.6	37.3*	48.8
Pathergy Positivity (%)	N/A	57	37.3	14.5	45.5	26.9
Ocular Sign (%)	45.5	66.2	34.9	43.6	30.9	14.1
Joint Involvement (%)	41	30.9	39.8	42.7	22.7	42.9
Gastrointestinal involvement (%)	29.4	5.9	4.8	42.7	-	13.2
Neurologic involvement (%)	59.6	4.4	7.2	30.9	3.6	14.6
Vascular (%)	14.7	6.4	7.2	1.8	3.6	10.7
Family History (%)	24.4	9.9	19	12	12.3	26.3
HLA-B51 positivity (%)	-	22.8	-	56.8	-	65.2

*only erythema nodosum.

2.1.3.1.Rekürren Aftöz Stomatit (RAS)

Behçet hastalığının tanı kriterleri arasında sayılan Rekürren aftöz stomatit oral mukozanın tekrarlayıcı kronikleşebilen, nekrotizan ülserasyonlarla karakterize olan oral mukoza patolojileri arasında en sık görülenlerdendir. RAS %96-100 oranında görülür ve hem yetişkin hem de çocukluk çağı BH'de en sık görülen semptomdur. RAS BH'de yılda 3 ve daha fazla görülebilinir. Özellikle oral mukozaya uygulanan girişim- tedavilerden veya bölgesel travmalardan sonra oluşur. Sıklıkla skar bırakmadan iyileşen, ağrılı, eritematöz sınırları belli olan, dairesel şekilli, genellikle sarı renkli psödomembran ile kaplı etrafı kırmızı bir halo ile çevrili orofaringeal ve bukkal mukozada görülen ülserlerdir. RAS tanı konulmadan yıllar önce ortaya çıkmaya başlar (47) (48) (49).

RAS' lar majör, minör ve herpetiform tarz olmak üzere 3 farklı şekilde görülebilir. Minor form daha sık saptanır. Minör ülserler %80 oranında görülür çapları 10 mm' den daha küçüktür. Minör ülserler genellikle 7-14 gün arasında skar bırakmadan iyileşir. Minör ülserler hastalarda %80-85 oranında görülür. Majör ülserlerin çapı 10 mm' den daha büyüktür ve minörlere kıyaslanınca daha derin yerleşimlidirler. Major ülserler oldukça ağrılıdır ve ortalama 10-40 günde skar bırakarak iyileşirler. Major ülserler %15 oranında görülür. Herpetiform ülserler ise 1-3 mm çapında sayıca daha fazla (10-100) ve birleşme eğilimi gösteren lezyonlardır. Herpetiform lezyonlar %5 oranında görülür (50) (51). Mevut olan aftöz stomatitin şiddetlenmesi daha önce var olmayan semptomların ortaya çıkacağının habercisi olabilir. Genellikle oral aft ile başlamayan BH daha ileri yaşlarda tanı alır ve çoğunlukla ilk bulgu üveit, diğer sistem bulguları ve paterji testi pozitifliğidir. Tekrarlayan oral aftlar BH tanısı almayan çocuklarda da sık saptanır ancak bu çocuklarda BH her zaman ayırıcı tanıda ilk akla gelmesi gereken hastalık olmalıdır. Oral aft şikayeti ile başvuran çocukların sadece % 1ila 3 'ünde BH tanısı konur. Atak sayısı genellikle yıllık 9 ve üzerindedir. Aftöz stomatit olguların %87-98'inde ilk ortaya çıkan semptomdur ve BH büyük oranda (%95) her hastada mevcuttur (6).

Çocukluk döneminde tekrarlayan oral aft ile başvuruda akılda tutulması gereken hastalıkların başında herpes simpleks virüs enfeksiyonu, coxsackie ve diğer enfeksiyöz etkenler, mukokutanöz hastalık (liken planus, eritema multiforme), sistemik lupus eritematozus (SLE), fiks ilaç erüpsiyonu, otoimmün büllöz hastalık

(pemfigus), çölyak ve benzeri enflamuar bağırsak hastalıkları , siklik nötropenik hastalıklar, hematolojik problemler , vitamin eksiklikleri (özellikle B12 ve folik asit), reaktif artrit, MAGIC sendromu (oral ve genital ülserler ile inflame kıkırdak sendromlu), Sweet sendromu, Reiter sendromu ve otoinflamatuar hastalıklar gelir. Yine oral mukaza travmaları, dental problemler ve işlemler mutlaka dışlanmalıdır (9) (11) .

2.1.3.2. Genital Aftöz Ülser

Erişkin BH 'li hastaların %57-83'ünde görülen genital aftöz ülserler çocukluk çağı BH' li hastalarda daha nadir görülmesine rağmen yine de oral afttan sonra en sık görülen semptomdur (52). Genital ülserler genç BH'li hastaların %6'sında ilk başlangıç semptomu olarak görülebilmektedir (6). Oral aftöz ülserlerin aksine genital ülserler daha ağrılı, daha geniş çaplı, daha derin yerleşimli, düzensiz sınırlı ve skarlaşma ile iyileşme eğilimlidirler. Ancak yine de çocukluk çağı BH' görülen genital ülserler yetişkinlere göre daha aza skar bırakarak iyleşir (52). Kadın BH'li hastalarda genital aft en çok vulvada görülürken erkeklerde en çok skrotum yerleşimlidir. Birlikte servikal, perineal ve inguinal tutulum da görülebilir. Daha nadir görülen yerler ise erkeklerde penis, epididim, perineal ve inguinal yerleşimli iken kadınlarda yine perineal ve inguinal yerleşim gözlenmektedir.

Kone-Paut I ve arkadaşlarının çocukluk çağı BH'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada genital aftın görülme yaşı ortalama 11.2 (±4.3) yıl olarak saptanmıştır (6) (18).

Çocukluk çağında genital aft saptanması durumunda BH'yi düşündüren ek bulguların varlığında bile genital aftta sebep veren diğer hastalıklar akılda tutulmalıdır. Özellikle enfeksiyöz nedenler açısından dikkatli olunmalıdır. Genital aftöz lezyonlara sebep olan enfeksiyöz hastalıkların başında herpes simpleks virüs enfeksiyonu, sifiliz, şankroid, lenfogranüloma venerum, HIV, T. pallidum, H. ducreyi, C. trachomatis ve cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (1) (9).

2.1.3.3. Ekstragenital Aftöz Ülser

Ekstragenital aftöz ülserler %3-6 oranında daha nadir olarak görülmesinin yanı sıra BH' nin karakteristik bulguları arasında sayılmaktadır (18). Daha sık kalça ve anogenital bölgede görülmelerinin yanı sıra gövde, uyluk, aksilla ve meme derisinde de saptanabilirler. Ekstragenital aftöz ülserler de çoğunlukla genital aftöz ülserler gibi skar bırakarak iyileşme eğilimindedir. Ortalama saptanma10.3 (±4.3) yıldır (18) (53).

2.1.3.4. Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar

Behçet hastalığında eritema nodozom benzeri lezyonların görülme sıklığı %15 -78 arasında değişmektedir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar kadınlarda daha sıktır. Bu lezyonlar daha çok alt bacağın ön tarafında gözlenir (7) (54).

Eritema nodozoum benzeri lezyonlar alt bacaktan sonra daha nadir olarak gluteal bölge, uyluk, üst ekstremite ve daha nadir olarak yüz ve boyunda da görülmektedir. Bu lezyonlar tekrarlayıcı, ülserasyon göstermeyen, ağrılı, sert, üzeri eritemli, morumsu renkte olabilen, skar bırakmadan 1-2 hafta içerisinde hiperpigmentasyon ile iyileşen lezyonlardır (1) (3) (9).

Eriteme nodozum benzeri lezyonlar görünüm olarak süperfisyal tromboflebite ve diğer hastalıklarda görülen eritema nodozuma benzediğinden ayırıcı tanısını yapılması gerekir. Bu ayırımı yapmada histopatolojik görünüm oldukça faydalı olabilmektedir. Histopatolojik görünüm dikkate alınarak yapılan değerlendirmeye göre klasik Eritema nodozumda lenfosit hakimiyetinde vaskülitin eşlik etmediği septal pannikülit izlenirken, eritema nodozum benzeri lezyonda ise nötrofilik nekrobiyozis ve lökositoklasinin eşlik ettiğilobuler pannikülit tablosu hakimdir. Yapılan bir çalışmada eritema nodozum benzeri lezyonların varlığında BH' de gastrointestinal tutulumunun daha sık saptandığı vurgulanmıştır (55) (56).

2.1.3.5. Papülopüstüler Lezyonlar

Yapılan çalışmalar sonucunda %70 duyarlılık ve %76 özgüllük değerlerine sahip olan papülopüstüler lezyonlar BH' nin tanı kriterlerinden biri olarak Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri arasında yer almıştır. Ancak bazı araştımacılar ise görünümünün akne vulgaris ve ergenlik döneminde sık rastlanan diğer papülopüstüler lezyonlara benzemesinden dolayı tanının histopatolojik olarak doğrulanması gerektiğine inanmaktadır. Görülme sıkılığı %30-96 arasında değişmektedir (9) (52).

Lezyonlar en sık yüz bölgesinde daha sonra ise anterior göğüste, sırtta ekstremiteler ve gövdede görülmektedir. Başlangıç lezyonları papüler formda iken kısa süre sonra steril püstüllere dönüşüm göstermektedir. Histopatolojik olarak lökositoklastik vaskülit ve nötrofilik vasküler reaksiyon şeklinde görünüm mevcut iken nadiren de perifolliküler infiltrasyon veya süpüratif follikülit görünüm de görülebilmektedir (52).

Papülopüstüler lezyonlar, erkek hastalarda daha sık görülmektedir. Bazı araştırmacılar cinsiyetler arasındaki bu farklılığın erkeklerdeki androjen hormonlarının fazlalığından kaynaklandığı düşünmektedir. Akneiform lezyonlar, psödofollikülit veya papülopüstüler lezyonlar anterior göğüste, sırtta ve omuzlarda görülebilir (9) (57).

2.1.3.6. Paterji Fenomeni

Paterji Fenomeni mekanik bir travma sonrası doğuştan gelen immün sistemin etkisi ile ciltte meydana gelen aşırı duyarlılık reaksiyonudur. BH' nin ilk tanımlanması ile beraber paterji fenomeni hızla önem kazanmıştır. Travma sonrası etrafı eritem ile çevrili olan papül veya püstül oluşumu ile karakterizedir. Yüksek prevalansa sahip bölgelerde paterji fenomeni %70 oranında BH' ye eşlik etmektedir. Klinik farklılıklar olmakla beraber paterji testi, 21 ila 25 gauge kalınlığında bir iğne yardımı ile ön kolun fleksör bölgesine 45 derecelik bir açıyla intradermal olarak yapılan ponksiyon ile gerçekleştirilir. Test 24-48 saat sonra değerlendirilir. Genellikle etrafı eritem ile çevrili 2 mm' den büyük papül veya püstül saptanması testin pozitif olduğu yönünde değerlendirilir (9))(58).

Histopatolojik olarak incelendiğinde dermal, vasküler yapıların etrafında özellikle mononükleer ve mast hücrelerinde artışın eşlik ettiği bir inflamasyon saptanır. Bunun yanında nötrofilik inflamasyon da bulunabilir. Dermal ve epidermal bölgedeki keratinositler veya diğer cilt hücrelerinden salınan sitokinlerin artışı sonucu perivasküler infiltrasyon görünümü saptanır. BH ’de paterji testinin duyarlılığı %60 iken özgüllüğü %87' lere varmaktadır. Paterji testi pozitifliği en çok Uzakdoğu ve Akdeniz ülkelerinde görülür ve bu da testin coğrafi bölgeden etkilendiğinin bir göstergesidir. Özellikle hastalığın aktif döneminde pozitiflik sık görülür. Paterji testi pozitifliği BH’ nin yanısıra pyoderma gangrenozum, Sweet sendromu ve eritema elevatum diutinum gibi nötrofilik dermatozlarda da görülmektedi. Hastalık öyküsü 5 yıldan daha az olanlar, HLA-B51 pozitif hastalar ve henüz tedaviye başlanmayanlarda paterji testi pozitifliği daha yüksektir (9) (11).

Yapılan çalışmalar son zamanlarda paterji testinin hassasiyetinin azaldığı yönündedir. BH ’li hastalarda paterji testi pozitifliği özellikle son 20 yılda azalmıştır. Bunun yanı sıra özgüllüğündeki artış hala BH ’li hastalarda önemli bir kriter olarak kullanmasının devam etmesini sağlamaktadır. Testin sonucunu etkileyen birçok parametre mevcuttur, bunların en başlıcaları; uygulama yöntemi, delinme sayısı, iğnelerin kalınlığı, yapılan iğne sayısı, kullanılan iğnelerin özelliği, yönün vertikal veya intradermal olması, test yorumunun 24 veya 48 saatte yapılması ve test alanının temizliğinde bir antiseptiğin kullanılıp kullanılmadığıdır. Bu faktörler standartlaştırılmayı zorlaştırmaktadır. Tüm bu sebeplerden dolayı Paterji testi artık erişkin BH' li hastalarda tanımlama yapmak için zorunlu değildir ve çocukluk çağı BH için bir kriter olarak görülmemektedir (6) (18) (59) (60).

2.1.3.7. Kardiyak Belirtiler

Behçet hastalığı çoğunlukla farklı tip ve boyutta damar tutulumu özellikle de venöz tutulum göstermesi ile diğer sistemik vaskülitler arasında farklı bir yere sahiptir (61).BH 'de kardiyovasküler tutulum erişkin yaşa kıyasla pediyatrik hastalarda daha nadirdir. Pediatrik BH'de kardiyovasküler tutulum %5 -20 arasında değişmektedir (8) (9).

Başlıca kardiyak tutulum; perikardit, miyokardit endokardit, endomiyokardiyal fibroz, valvüler lezyonlar, intrakardiyak ve venöz tromboz, perikardiyal efüzyon, koroner vaskülit koroner arterlerde anevrizma, ventriküler aritmiler, miyokard anevrizması ve dilate kardiyomyopati şeklinde rapor edilmiştir (9). İntrakardiyak tromboz pulmoner tutulum ile ilişkilendirilmiş olup çoğunlukla sağ ventrikül tutulumunda görülmektedir. Son yıllarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun konvansiyonel ve doku doppler ekokardiyografi ölçümleri ile Behçet hastalarında mevcut olduğu gösterilmiştir.

Çocukluk çağı BH' de koroner arterlerde anevrizmalar çok nadir de olsa saptanabilir. Koroner arter anevrizması daha çok sağ koroner arter yerleşimlidir ve görülme sıklığı hastaların yaklaşık %0,5 olacak şekilde çok nadirdir. Koroner arter anevrizması sıklıkla tek lezyon olarak görülür. Bazen birkaç arterde beraber anevrizma görülür ve koroner staza yol açabilirler. Patofizyolojik olarak incelendiğinde ise vasa vasorumlarda obliteratif endarterit ve damar duvarı zedelenmesine sebebiyet veren mononükleer hücreler tarafından oluşturulan perivasküler infiltrasyon saptanır. Anevrizmalar akut koroner sendrom kliniğine sebebiyet vermelerinin yanı sıra asemptomatikte deolabilirler. Bu sebepten dolayı BH'de kardiyovasküler tutulum saptandığında ileri görüntüleme teknikleri ile diğer bölge arter ve venlerindeki anevrizmalar açısından dikkatli olunmalıdır.

Non-invaziv görüntüleme teknikleri kullanılarak (koroner BT, transtorasik veya transözofageal EKO veya MR) hem anevrizma varlığı hem de psödoanevrizma varlığı tespit edilebilinir. Koroner anjiografi kullanılacak tekniklerin başında gelir. BH olan bir hastada kalp tutulumu saptandığında; MR anjiyografi, BT anjiyografi veya abdominal ultrasonografi kullanılarak diğer vasküler bölgelerin taranması önerilmektedir.

BH' de atriyoventriküler blok görülmesi atriyoventriküler düğümün ve

çevresindeki iletim dokusunun infiltrasyonu sonucu görülen oldukça nadir bir kliniktir ve tedavisinde pacemaker kullanılması gerekebilmektedir (62).

Behçet hastalığında sinüs valsalva anevrizmaları ve aortit kardiyovasküler tutulum arasındadır. Özellikle aort kökü tutulumu görülür ve akut ve kronik aort yetersizliğine sebebiyet verebilir. Aort tutulumundan daha nadir de olsa pulmoner arter anevrizmaları açısından da dikkatli olunmalıdır. Pulmoner arter tutulumu yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olurken kliniğinde hemoptizi görülmesi pulmoner arter embolisinden ayırımını gerektirir. Pulmoner emboli tedavisine yönelik olarak verilecek fibrinolitik ve antikoagülanlar anevrizma varlığında ölüme sebebiyet verebilir. Ayırıcı tanıda pulmoneranjiyografi ve BT kullanılabilinir (63).

2.1.3.8. Pulmoner Belirtiler

Pulmoner sistem tutulumu hastalarının yaklaşık %0.7-7' sinde görülür. Erkek hastalarda pulmoner tutulum daha sık görülür. Pulmoner tutulum temelde vaskülit kaynaklı olup emboli, plörit, fibrozis, anevrizma, tromboz, plevral efüzyon ve sekonder enfeksiyon bulguları saptanır. BH' de vasküler tutulum daha çok venöz tutulum şeklindendir. Ancak pulmoner arter anevrizması geliştiği durumda klinik olarak daha çok hemoptizi görülür önemli bir mortalite nedenidir (64)

Behçet hastalığı çocuklarda öncelikle pulmoner arterleri tutar ve pulmoner arter tutulumu genellikle inflamasyon sonrası duvar kalınlaşması tromboz veya anevrizma oluşumu saptanabilir. BH'de pulmoner anevrizma daha çok ana pulmoner arter veya alt bölgede fusiform ya da sakküler tarzda görülebilinir. Klinik olarak dispne, öksürük, hemoptizi görüldüğünde mutlaka pulmoner arter tutulumu akla gelmelidir. BH' de pulmoner sistem tutulumu olduğunda subplevral nodül, plevral efüzyon, kavitasyon, parankimal hemoraji ve medastinal lenfadenopati görüldüğü zaman enfeksiyöz nedenlerden sifiliz, tüberküloz ve mikotik anevrizmalar ayırıcı tanıda akla gelmelidir (65) (66).

Behçet hastalığında nadir olarak görülen pulmoner arter trombozu vaskülite sekonder olarak görüldüğü için klasik trombozdan farklıdır. Oluşan tromboz inkomplet tromboz şeklindedir. İnkomplet trombozun rezolüsyonu pulmoner arter obstrüksiyonu ve tekrarlayan pulmoner embolilere sebebiyet verir. Kronik obstrüksiyonun önlenememesi sonucu pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği klinik olarak saptanabilir (67).

2.1.3.9. Vasküler Belirtiler

Vasküler tutulum Behçet hastalarınında %1.8-21 oranında görülür, her boyutta arter veya ven tutulumu şeklinde ortaya çıkıp en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Çocukluk çağı BH 'de vasküler tutulum erişkine kıyasla daha az saptanır. Vasküler tutulum kadın hastalara oranla erkeklerde daha sık gözlenir (3) (7) (68).

Behçet hastalığında venöz tutulum en sık alt ekstremite derin venlerini tutan tromboz ve yüzeyel tromboflebit şeklinde görülür. Alt ekstremite venlerinden ise en sık yüzeyel femoral ven ve popliteal venler tutulur (10). Alt ekstremitelerde şişlik kızarıklık saptandığında venöz tromboz açısından dikkatli olunmalıdır. Derin ven trombozu (DVT) sonrası venöz yetmezlik ve ödem DVT sonrası posttrombotik sendrom akla getirmelidir. BH' deki vasküler tutulumun daha çok bilateral özellik göstermesi, kollateral gelişmesinin daha nadir olması ve rekanalizasyona dirençli olması DVT' den önemli farklarıdır. Bundan dolayı tedavi seçenekleri DVT' den farklılık gösterir (69). Alt ekstremite venleri tutulumu dışında vena cava inferior ve superior trombozu, portal ven trombozu ve Budd Chiari Sendromu da Behçet hastalığına bağlı gelişebilmektedir. Erkek cinsiyet ve küçük yaş venöz tutulum açısından risk faktörleridir. Süperfisyal tromboflebit en sık vena safena magnada görülür. Tromboflebit geliştiğinde gelişen bölgede lokalize eritematöz subkutan nödüller dikkati çeker ve görünüm açısından eritema nodozum ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (9).

Behçet hastalığında arteriyel tutulum venöz tutuluma göre daha nadir olmasına rağmen önemli bir mortalite nedenidir. Arteriyel tutulum hastaların yaklaşık %3-12' sinde görülür. Arteryal tutulumda trombozdan çok anevrizma şeklinde tutulum dikkati çeker. Pulmoner arterde saptanan anevrizma BH hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. En sık tutulum görülen arterler aort, pulmoner arter karotis arterler, femoral arter, popliteal arter ve subklavian arterlerdir. Anevrizma kliniği sessiz seyredebileceği için semptomlar açısından dikkatli olunmalı ve şüphe halinde tanı için gerekli tetkikler planlanmalı tedavisi düzenlenmelidir (9) (11).

2.1.3.10. Göz Tutulumu Belirtileri

Çocukluk çağı BH' de göz tutulumu %14,1-66,2 oranında görülebilir ve önemli morbidite sebeplerinden biridir. Göz tutulumu semptomları hastalığın herhangi bir evresinde tanımlanmasına karşın çoğunlukla tanıdan 2-3 yıl sonra saptanmaktadır. Çoçukluk çağı BH 'de oküler tutulum sıklıkla 10 yaşından sonra saptanır. Çocukluk çağı BH' nin aksine erişkinlerde tanı esnasında %10-20 arasında göz bulguları varlığı bildirilmiştir. Çocuklarda BH' de göz tutulumu erişkinlere oranla daha seyrek rastlansa da prognozu daha kötü seyretmektedir. Göz tutulumu erkek hastalarda kadın hastalara kıyaslandığında daha sık ve daha şiddetlidir. Bazı çalışmalarda göz tutulumunun çocukluk çağında ikinci en sık tutulum olduğunu bildirmiştir (70) (71).

Göz tutulumunda en yaygın görülen bulgular fotofobi, görmede bulanıklık, oküler ağrı ve gözde kızarıklık şeklindedir. BH için en tipik oküler tutulumu bilateral posterior üveittir. PEDBD kohort çalışmasında üveit başlangıç yaşı 10.94 ±3.62 yıl olarak saptanmıştır (53). BH' deki kronik inflamatuar seyir sırasında ön ve arka kamera tutulumuna bağlı panüveit oluşabilir. Yine bunun yanında hipopiyonlu ön üveit BH için karakteristik tutulumdur. Diğer göz tutulumu şekilleri ise başlıca retinal vaskülit, iridosiklit, keratit, vireus kanaması, katarakt, episklerit, glokom, retinal ven oklüzyonu, optik nörit ve retina dekolmanıdır. (12). Göz tutulumu erkeklerde ve daha genç yaşta daha sık görülür. Pediatrik BH' de göz tutulumu erkeklerde daha şiddetlidir. Tüm tedavilere rağmen göz tutulumu saptandığında 4 hastanın birinde total görme kaybı oluşabileceği için tanı sırasında ve takibinde göz bulguları için dikkatli olunmalı ve tanı kriterleri içindeki göz tutulumu bulguları açısından dikkatli olunmalıdır (11) (71).

2.1.3.11. Nörolojik Belirtiler

Çocukluk Çağı BH 'de nörolojik tutulum saptandığında nöro-Behçet olarak isimlendirilir ve vakaların yaklaşık olarak %3,6-59,6'sında NBH saptanabilinmektedir (3)(22). Türkiyede nörolojik tutulum yetişkin çalışmalarında %5 -7 arasında görülmektedir. NBH' de iki farklı tutulum saptanır birincisi serebral venlerde oluşan tromboz iken ikinci olarak sıklıkla mesodiensefalik meningoensefalit şeklinde ortaya çıkan parankimal tutulumdur. Periferik sinir sistemi tutulumu santral sinir sistemi tutulumunda çok daha nadirdir. Çocukluk çağı BH' de dural sinüs trombozu sık

saptanırken yetişkin BH' de parankimal tutulum daha sıktır. Çocuklarda dural sinüs trombozu varlığında BH mutlaka ayırıcı tanıda yer almalıdır (18) (71).

Kronik baş ağrıları varlığı sınıflandırma kriterleri arasında bulunmamasına rağmen diğer bulguların varlığında BH' yi düşündürmelidir (22). Akut başlangıçlı baş ağrısı, papilödem, hemiparazi, epilepsi ve ataksi de NBH' nin farklı klinik prezentasyonlarıdır. Tekrarlayan aseptik menenjit ve meningoensafalit NBH' de görülebilinir. Bu hastalarda beyin omurulik sıvısı incelemelerinde polimorfonükleer ve lenfositten zengin pleositoz ve artmış protein seviyeleri dikkati çeker (22) (72).

Parankim tutulumu çoğunlukla beyin sapı, bazal ganglionler, omurulik ve serebral beyaz cevher tutulumu şeklinde olur. Beyin sapı tutulumunda ataksi, piramidal ve ektrapiramidal sendrom, epilepsi, özellikle VI. Kranyal sinir tutulumu dikkati çeker. Parankim tutulumu MRG görüntülemelerinde kendilerine özgü görünüm ile dikkati çeker (18) (72).

NBH 'de kronik bilişsel değişikliler, anksiyete ve depresyon, demans, motor bozukluklar ve hafıza kaybı özellikle yetişkin NBH' li hastalarda görülebilir. Çocukluk çağı NBH 'de myozit ve kranyal nöropatiler yetişkin NBH'li hastalardan daha sık saptanır (5) (72).

2.1.3.12. Gastrointestinal Belirtiler

Çocukluk çağı BH' de GİS tutulumu %4,8-56,5 arasında değişkenlik göstermektedir. Çocukluk çağı BH' de GİS tutulumu erişkin BH' ye kıyasla daha fazla görülmektedir. GİS bulguları oral ülser sonrasındaki 4,5 -6 yıl içerisinde görülmeye başlar. En sık ileoçekal tutulum saptansa da GİS' de herhangi bir bölge tutulumu olabilmektedir. Bu tutulumdan dolayı ayırıcı tanısında inflamatuar bağırsak hastalıkları ön planda tutulmalıdır. GİS tutulumunda en sık semptomlar karın ağrısı bulantı- kusma, dispepsi, ishal ve GİS kanamalarıdır.

GİS tutulumu ülser şeklinde olmaktadır. BH' deki ülserlerin tekli veya çoklu olması, yuvarlak ve düzgün sınırlı olması, sayısının <6 olması ve parke taşı görününüm olmaması inflamatuar barsak hastalıklarından ayırımını sağlar. BH vaskülit temelli bir hastalık olduğundan GİS arterlerinin tutulumu sonrası intestinal iskemi ve venöz tutulum sonrası Budd- Chiari sendormu diğer GİS tutulum şekli olabilmektedir (73) (74). GİS tutulumu ırk ve coğrafi bölgeye göre de değişkenlik göstermektedir. Japonya' daki BH hastaları Orta Doğu ve Akdeniz'deki hastalara kıyaslandığında daha sık GİS tutulumu dikkat çekmektedir. İntestinal BH tekrarlayan nüksler ve remisyon dönemleri ile karakterize bir klinik seyir gösterir. Ağızdan anüse kadar tüm GİS tutulabilse de en sık ileum ve kolon etkilenir. Bağırsak duvarı vaskülitine sekonder olarak mukozal veya derin aftöz ülserasyonlar, gastrointestinal perforasyon ve kanama görülebilir. Hepatik tutulumu sıklıkla Budd -Chiari sendromu sonrası görülür (7) (71).

2.1.3.13. Renal Belirtiler

Behçet hastalığında sekonder amiloidoza bağlı olarak renal tutulum olsa da çok nadir vakada bildirilmiştir. Renal tutulum çok nadir görülür. BH' renal tutulumda proteinüri, hematüri, amiloidoz, glomerülonefrit, renal, vasküler tutulum ve nihayetinde son dönem böbrek yetmezliği görülebilir. Renal arterdeki anevrizma ve psödoanevrizmaların spontan rüptürü mortalite oranı yüksek komplikasyonlar arasında yer alır. Renal arter anevrizmaları saptandığında olası diğer etiyolojik faktörlerde akılda bulundurulmalıdır (9).

2.1.3.14. Kas İskelet Sistemi Belirtileri

Kas ve iskelet sistemi tutulumu yaklaşık olarak hastaların %20-40' ında görülmektedir. Kas ve iskelet sistemi tutulumu genellikle hastalığın erken dönem bulguları olarak görülür. En sık etkilenen eklemler diz ve ayak bileği eklemi olmasının yanısıra el bileği eklemleri, dirsek, sakroiliak eklem, aksiyal eklem ve periferik eklem tutulumu da olabilir. BH' de eklem tulumu genellikle kendi kendi sınırlayan ve deformite bırakmadan iyileşen artrit şeklindedir. Eklem tutulumu oligoartriküler, monoartriküler veya poliartriküler olmasının yanısıra nadir olarak sakroiliak eklem tutulumu ve entezopati şeklinde de olabilir. Papüllopüstüler lezyon varlığında eklem tutulumu insidansında artış saptanmıştır. Artriti bulunan hastalarda yapılan sinoviyal sıvı incelemesinde inflamasyon bulguları saptanırken bu inflamasyon Romatoid Artrit gibi eklemde deformasyon görülen diğer bağ dokusu hastalıkları ile kıyaslandığında sinoviyal sıvı sitokin seviyesi daha düşüktür (26). Görüntüleme de sinoviyak hipertrofi ve sinovit saptanabilir. Kas ve eklem tutulumu genellikle anti-enflamuar tedaviye iyi cevap verir (9).

2.1.3.15. Pediyatrik ve Erişkin Tip Behçet Hastaları Arasındaki Temel Farklar

Erişkin başlangıçlı BH ile kıyaslandığında çocukluk çağı BH' de hastalık bulguları ve fenotipinin belirmesi daha uzun yıllar sürebilmektedir. Çocukluk çağı BH' de bu geçikmeden dolayı hastalığın başlangıç evresinde tanı kriterleri karşılanamadığından tanı almada zorluklar ile karşılaşılabilinir. BH' yi düşündüren bulgular varlığında izlemin sık yapılması ve bulgular açısından daha dikkatli olunmalıdır. Genital ve vasküler bulgular erişkinlerde daha sık saptanırken GİS tutlumu, nörolojik bulgular ve artralji çocukluk çağı BH' de daha sıktır. Çocukluk çağı BH' de aile öyküsü daha sıktır, ailesinde BH bulunan çocukluk dönemi hastalarında dikkakli olunmalıdır. Çocuklarda hastalık aktivite indeksi daha düşüktür ve klinik erişkine kıyaslandığında daha hafif olabilmektedir (22) (74).

2.1.4. Behçet Hastalığı Tanısı

Behçet hastalığı ilk olarak Türk doktor Hulusi Behçet tarafından tanımlanırken klinik belirtileri oral aft, genital aft ve üveit olan her tip ve boyutta damarı etkileyen multisitemik vaskülit olarak tanımlanmıştır (23). BH' nin tanısı için spesifik bir diyagnostik test olmamasından dolayı BH tanısı, klinik bulgular ve ayırıcı tanının eradikasyonuna dayanır. Tanının klinik bulgular zemininde değerlendirilmesine bağlı olarak zamanla tanı kriterleri güncellenmiştir. Pediatrik BH terimi çocukluk döneminde tanı alan BH hastaları için kullanılırken Juvenil BH terimi ise erişkin dönemde tanı alan ancak ilk semptomları 16 yaşından önce başlayan olguları tanımlamak için kullanılmıştır (14).

Bugüne kadar BH için farklı tanımlama kriterleri kullanılmıştır. En sık kullanılan 1990 yılında International Study Group (ISG) tarafından önerilen kriterler olmuştur. 2014 yılında İnternatuonal Team fort he Revision of İnternational Criteria (ICBD)tarafından tanı kriterleri güncellenmiştir. Tanı kriterlerine nörolojik ve vasküler bulgular eklenirken oral aft tanı için zorunlu kılınmamıştır (14).

Çocukluk Çağı BH için bugüne kadar kullanılan kriterler Uluslararası bir uzman konsensüs grubu olan Pediatrik BH grubunun (PEDBD) önerdiği tanı kriterleridir. Bu kriterler en son 2015 yılında yayınlanmıştır (Tablo 2). Pediatrik grupta BH değerlendirilmesinde daha çok bu kriterlere başvurulmaktadır. Tanı için paterji testi kullanılmamış ve oral ülser zorunlu tanı kriteri olarak kabul edilmemiştir (28) (4). En son Ekinci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ISG kriterlerinin duyarlılığı %87,5 özgüllüğü %100 ICBD kriterlerinini sırası ile %93,7 ve %98.1 iken PEDBD tanı kriterlerinin duyarlılığı % 93.7 iken özgüllüğü %96.2 saptanmıştır.

Çocukluk çağı BH tanı kriterleri, hastalığa spesifik olduğu gibi hassas da olmalıdır. Pediatrik Behçet Hastalığı (PEDBD) çalışması, sınırlı sayıda BH semptomu olan ve ayırıcı tanıları dışlanmış olan çocuk hastaların klinik seyrini belirlemek için yapılmıştır (6).

Tablo 2. Uluslararası Çalışma Grubu Pediatrik BH Tanısı Kriterleri 2015 [2-4, 7]

Criteria of the International study group for BD (10)

Recurrent Oral Ulceration (Mandatory): Minor aphthous, major aphthous, or herpetiform ulceration observed by physician or patient, which recurred at least 3 times in one 12-month period

Plus 2 of

Recurrent genital ulceration: Aphthous ulceration or scarring, observed by physician or patient

Eye lesions: Anterior uveitis, posterior uveitis, or cells in vitreous on slit lamp examination; or retinal vasculitis observed by ophthalmologist

Skin lesions: Erythema nodosum observed by physician or patient, pseudo folliculitis, or papulopustular lesions; or acneiform nodules observed by physician in post adolescent patients not on corticosteroid treatment

Positive pathergy test: Read by physician at 24–48 h.

International Criteria for Behçet's Disease (11)

- Ocular lesions 2 points
- Genital aphthosis 2 points
- Oral aphthosis 2 points
- Skin lesions 1 point
- Neurological manifestations 1 point
- Vascular manifestations 1 point
- Positive pathergy test* 1 point*

4 or more points are required for diagnosis.

**Pathergy test is optional. If it is performed and resulted as positive, additional 1 point may be added.*

Pediatric Criteria for Behçet's Disease (12)

Recurrent oral aphthosis: At least three attacks/year

Genital ulceration or aphthosis: Typically, with scar

Skin involvement: Necrotic folliculitis, acneiform lesions, erythema nodosum

Ocular involvement: Anterior uveitis, posterior uveitis, retinal vasculitis

Neurological signs: With the exception of isolated headaches

Vascular signs: Venous thrombosis, arterial thrombosis, arterial aneurysm

At least 3 criteria are required for the diagnosis.

Tablo 3. Uluslararası Çalışma Grubu Pediatrik BH Tanısı Kriterleri 2015 [2-4, 7]

Klinik Bulgu	Puan
Oral aft (yılda en az 3 atak)	1
Genital ülser (karakteristik skar ile)	1
Cilt tutulumu (nekrotik follikülit, akneiform lezyonlar, eritema nodozum)	1
Göz bulguları (anterior veya posterior üveit, retinal vaskülit)	1
Nörolojik tutulum (izole baş ağrısı değil)	1
Vasküler tutulum (arteryel veya venöz tromboz, arteryel anevrizma)	1
BH tanısı, >3 puan olduğunda geçerlidir	

3 sistem ve üzeri tutulumu olan hastalar Çocukluk Çağı Behçet hastası olarak tanımlanmıştır. Her tutulum aynı değerde öneme sahiptir ve birbirine tanı anlamında üstünlükleri yoktur.

2.1.5. Behçet Hastalığının Ayırıcı Tanısı

Behçet hastalığı birden çok sistemi etkilediği ve etkilediği sisteme göre değişen klinik belirti ve bulguya sebebiyet verdiği için ayırıcı tanısında birçok hastalık dikkate alınmalıdır. En sık görülen bulgulardan olan tekrarlayan oral aft nonspesifik bir bulgu olup çeşitli enfeksiyonlarla (herpes virüs enfeksiyonları, sifiliz, HIV), siklik nötropen gibi hematolojik hastalıklarda, vitamin eksiklik durumlarında, PFAPA Sendromunda, Hiper İmmünglobulin-M Sendromunda, inflamatuar bağırsak hastalıklarında ve Sistemik Lupus Eritematozusta (SLE) görülebilir. Oral aftlar çok sayıda olma eğilimindedir ve sıklıkla sekelsiz iyileşir. Genital ülserler özellikle cinsel aktif hastalarda dikkatli izlenmeli ve sifiliz, HIV, herpes simplex virüs enfeksiyonları ve diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. SLE hastalığı oral aft, artrit ve nörolojik tutulum yönünden BH'ye benzerlik göstermekte ve ayırıcı tanıda antikor tespiti önem arz etmektedir. İnflamatuar bağırsak hastalıklarınında görülen oral ülserler, eroziv olmayan artrit, göz ve deri bulguları ve özellikle gastrointestinal sistem bulguları ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken hastalıkların başında olmasını gerektirir. Gereklilik halinde ayırıcı tanı için histopatolojik yöntemler kullanılır. Oral ve genital ülserler, eklem bulguları, eritema nodozum gibi belirtileri olan ve ender rastlanan SAPHO ve MAGİC sendromları da ayırıcı tanıda yer alır. Bunların dışında diğer otoinflamuar hastalıklarda klinik prezentasyon açısında Behçet hastalığına benzer özellikler gösterebildiği için ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (47 (75).

2.1.6. Behçet Hastalığı Tedavisi

Çocukluk çağı BH' nin takip ve tedavisinde uluslararası geçerliliği olan bir öneri bulunmamaktadır. Bundan dolayı birçok klinisyen tedavide yetişkin hastalara yönelik olan EULAR klavuzunu takip etmektedir. Behçet Hastalığının tedavisinde temel amaç etkilenen bireylerde mevcut semptomları kontrol altına almak, mevcut inflamasyonu durdurmak ve azaltmak, immün sistemin hastalık üzerine olan etkisinin azaltmak için immün sistemi baskılamak ve nihayetinde sekonder organ hasarını önlemektir. Her hastada tutulan organ ve klinik bulguların şiddeti değişken olabileceği için tedavide temel amaç tutulan bölge, tutulumun ciddiyeti, mevcut semptomlara yönelik tedavi düzenlenirken hastanı yaşı, cinsiyeti ve hastalığın süresinin de dikkate alınmasıdır. BH tanısı alan bir hastada tüm sistemler dikkatle incelenmeli ve çeşitli yandallar ile tedavi planlanmalıdır. Tedavide olduğu kadar takipte de yandallar ile işbirliği içinde olunmalıdır (18).

Behçet hastalığındaki oral aft ve genital ülser tedavisinde ek sistem tutulumuna göre karar verilir. İzole aft ve ülserlerin tedavisinde yaygın olarak 6-8 saaatte bir topikal olarak triamsinolon asetinoid kremler gibi kortikosteroid tedavisi önerilir. Çok geniş ve büyük boyuttakil ezyonların tedavisinde lezyonların tabanına uygulanan triamsinolon enjeksiyonları uygulanabilinmektedir. Tekrarlayan lezyonların tedavisinde ise kolşisin 1-2 mg /gün tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır. Kolşisin tedavisinine alternatif olarak fosfodiiesteraz inhibitörü olan apremilast mevcut olmasının yanı sıra klinisyenler tarafından kolşisin yaygın olarak tercih edilmektedir. Bu tedavilere ek olarak geniş ve rekürren tedaviler için parenteral kortikosteroid (prednizolon), Azatiopirinin, İnfliksimab, Adalimumab ve Etanersept gibi TNF -alfa inhibitörleri de kullanılabilinmektedir (76).

Eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum dışında kalan deri lezyonları kolşisin ve düşük doz glukokortikoid tedavisine genellikle iyi cevap verir. Eritema nodozum tedavisi başlanırken mutlaka enfeksiyöz patolojiler ekarte edilmelidir. Enfeksiyon dışlandıktan sonra kortikosteroid ve immünsupresif tedavi başlanabilir. En sık prednizolon ve azotiprin kullanılmaktadır. Papülopüstüler lezyon varlığında TNF-alfa inhibitörleri, IFN- alfa ve talidomid tedavisi seçenekler arasındadır (77).

Anterior üveit varlığında topikal kortikosteroidlere eklenen skapolamin

damlalar ile özellikle spazm çözülmeye çalışılırken yapışıklıklar önlenmeye çalışılır. Topikal tedavilere ek olarak lüzum halinde sistemik kortikosteroid tedavisi verilir. Posterior üveit görme kaybı açısından risklidir. Bunun için posterior üveit varlığında yüksek doz kortikosteriodi ve immünsupresif tedaviler kullanılır.

Parankimal nörolojik tutulumda yüksek doz kortikosteroid (pulse tedavisi) ve ek olarak azotiopürin ilk sırada olmakla beraber siklofosfamid verilebilinir.

Artrit varlığında ilk seçenek kolşisin tedavisidir, cevapsızlık durumunda prednizolon ve intraartiküler kortikosteroid ve nonsteroid antiinflamatuarlar kullanılır. Dirençli ve refrakter tutulumda azotipürin, TNF -alfa inhibitörleri, metotreksat ve IFN -alfa kademeli olarak kullanılabilinir (78).

Sekonder amiloidoza bağlı gelişen renal tutulum sonrası glomerulonefrit çok nadir olduğu için diğer nedenler dışlandıktan sonra kolşisin tedavisi önerilmektedir.

GİS tutulumu daha çok terminal ileum, çekum ve çıkan kolonda ülserler görülür ve tedavisinde prednizolon ve azotioprin birlikte kullanılabilir. Yanıtsız vakalarda TNF -alfa inhibitörleri kullanılmaktadır (78).

Behçet hastalığında arteriyel tutulum genellikle anevrizma şeklinde geliştiği için medikal tedavinin yanında cerrahi tedavi önem arz etmektedir. Cerrahi tedavinin anevrizma rüptürü gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişmeden önce planlanması önerilmektedir. Özellikle büyük arter tutulumunda yüksek doz kortikosteroide ek olarak siklofosfamid gibi immünsupresif bir ajan eklenmesi öneriler arasındadır. TNF -alfa inhibitörlerinin de faydalı olabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (79) (80).

Pulmoner arterdeki anevrizma mortalite oranı yüksek olan komplikasyonlar arasındadır ve bundan dolayı tedavisi önemlidir. Pulmoner arter anevrizmasında medikal tedavide immunsupresif ajanlar birinci sırayı alır. Yüksek doz pulse siklofosfamid tedavisine eklenen yüksek doz kortikosteroidler genellikle tercih edilir. Siklofosfamid tedavisinin idamesinde ise genellikle azotioprin kullanılır.

Akut DVT geliştiği durumlarda azotioprin, siklofosfamid ve siklosporin yan etkileri bulunsa da kullanımı önerilmiştir. Budd-Chiari ve Vena Kava Supeior sendromunda klinik daha ağır seyredeceğinden yüksek doz kortikosteroid yanına eklenmiş siklofosfamid tedavisi verilebilinir. Alternatif olarak diğer immunsupresif ajanlar kullanılır. Venöz tromboz geliştiğinde antikoagülan tedaviler kanamaya zemin

hazırladıkları için net öneriler arasında yer almamaktadır (79) (80).

2.2.1. Ekokardiyografi :

Ekokardiyografi (EKO), kardiyoloji kliniklerinde çok sık kullanılan değerli bir non-invaziv görüntüleme yöntemidir. Ekokardiyografi, ultrasound (yüksek frekanslı ses) kullanma tekniğidir. Ekokardiyografinin çalışma prensibi dokulara gönderilen yüksek frekanslı ses dalgalarının dokulardan dönüşünde elektrik uyarısına çevrilmesi sonucu ekrana yansıyan görüntü esasına dayanır. Ses dalgalarının frekansı arttıkça oluşan görüntünün kalitesi artmaktadır. Tanı koydurucu görüntüleme için en az 2 MHz frekansa ihtiyaç vardır. Konvansiyonel EKO ile miyokardın hareket kabiliyeti ve yapısal fonksiyonu değerlendirilme amaçlı kullanılır. Klinisyenin deneyimine bağlı bir görüntüleme olduğu için değerlendirmenin subjektif olması en büyük dezavantajıdır. Son zamanlarda geliştirilen teknikler ile daha kaliteli ve güvenli gürüntüler elde edilebilinmektedir. İki boyutlu EKO, M-mode EKO, üç boyutlu (3D) EKO, konvansiyonel Doppler ve doku Doppler EKO gibi farklı görüntüleme teknikleri daha doğru ve güvenilir ölçümler elde edilmesi hedeflenmiştir (81).

2.2.2. M-Mode ve İki Boyutlu Ekokardiyografi

Temel değerlendirme farklı dört pencereden (parasternal, apikal, suprasternal ve subkostal) kalp ve büyük arter ve venlerin iki boyutlu incelemesi ile başlar. İki boyutlu EKO ve elde edilen M-mod görüntüler ile kalp boşlukları ve kalp duvarının hacmi, alanı, çapı, kapak hareketleri gibi ölçümler; sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSD), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDD), sol ventrikül sistolik fonksiyonları, interventriküler septum (İVS) kalınlığı, sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWD), sol atriyum çapı, aorta çapı, kalp içinde bulunabilecek trombüs, kitle ve tümör gibi patolojiler, arkus aorta ve dalları ile ilgili görüntüler elde edilir. Ayrıca 2D EKO, Doppler ve renkli akım incelemelerine görüntü sağlar (81).

2.2.3. Konvansiyonel Doppler ve Doku Doppler Ekokardiyografi

Konvansiyonel Doppler EKO kalp ve kalpten çıkan büyük damarlardaki kan akımını, hızını ve kan akımındaki değişimleri görüntüleme amaçlı kullanılmaktadır. İki boyutlu ve M-mod EKO'da elde edilen görüntülerin, Doppler ölçümleri ile tamamlanır. Konvansiyonel Doppler EKO'da, dönüştürücü proba doğru hareket eden kan akımı pozitif, dönüştürücü probtan uzaklaşan kan akımı ise negatif dalgayı oluşturmaktadır. Konvansiyonel Doppler EKO' nun, sıklıkla pulsed wave (PW) Doppler ve continuous wave (CW) Doppler olarak iki tipi kullanılmaktadır. Yüksek akım hızlarının ölçülmesinde CW Doppler, PW Doppler'e göre daha güvenilir bilgiler verir. Bu ölçümler bize konjenital kalp hastalıkları, kalp kapak yetersizlikleri ve gradiyentleri ve kalbin diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir. Renkli Doppler EKO incelemesi ise bir PW fonksiyonudur ve dönüştürücü proba doğru hareket eden kan akımı kırmızı, dönüştürücü probtan uzaklaşan kan akımı ise mavi renkli olarak görüntülenmektedir. Türbülan akım sarı veya yeşil renkte saptanır. Doku Doppler EKO; miyokard hareketlerinin Doppler EKO aracılığı ile kantitatif olarak değerlendirilmesi yöntemidir. Doku Doppler EKO, konvansiyonel PW'nin modifiye edilmiş halidir. Konvansiyonel Doppler EKO ile tam olarak değerlendirilemeyen yüksek amplitüd ve düşük hızlı duvar hareketlerini görüntülemeye yardımcı olur. İnvaziv olmayan bir yöntem ile basınç gradientleri, kalp içi basınçları, kalp kapaklarının yetmezlik ve darlıkları, kalbin diyastolik ve sistolik foksiyonları, damar darlıkları, şant hacmi disritmileri ve kan akım yönünü değerlendirmeyi sağlar (79)(82).

2.3. Sistolik Fonksiyonların Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi

2.3.1. Fraksiyonel Kısalma

Fraksiyonel kısalma (FS), her bir sol ventrikül (LV) kontraksiyonunda LV çaplarının değişim yüzdesini ifade etmektedir. İki boyurtlu EKO veya M-mod EKO yardımı FS ölçülebilir

FS: (LVDD-LVSD) /LVDDx100 formülü ile hesaplanır.

LVDD sol ventrikül diastol sonu çapı, LVSD sol ventrikül sistol sonu çapını ifade eder.

FS çocuklarda kalp hızında yaşla birlikte olan değişikliklerden bağımsız olarak ön yük-ard yük, miyokardın kasılma gücü ve kalp hızına duyarlıdır. Bazı kaynaklara

göre fraksiyonel kısalmanın normali 36±4 ‘dür. Fraksiyonel kısalma, interventriküler septum hareketlerinin düzleştiği prematürelerde, yenidoğanda doğumdan sonraki ilk birkaç günde, sağ ventrikül (RV) hipertansiyonu ve volüm yüklenmesi olanlarda değersizdir (83).

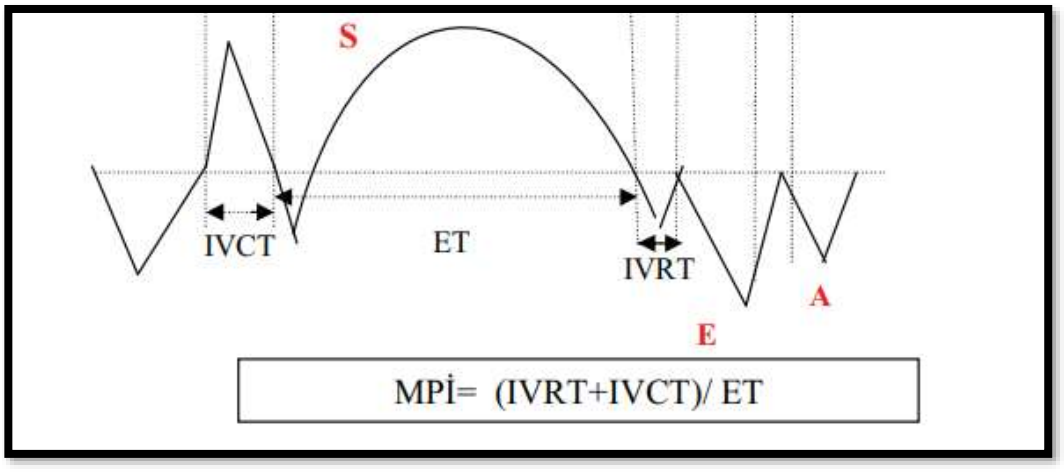
2.3.2. Ejeksiyon Fraksiyonu

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV EF), LV sistolik fonksiyonu hakkında bilgi veren ve çok sık kullanılan terimdir. Miyokard kasılması ile diastol sonundaki hacmin ejeksiyona uğrayan miktarını veya her kontraksiyonda sol ventrikülden ne kadar kanın perifere gönderildiğini ifade etmektedir. Birçok kardiyak patolojide prognozu ve klinink gidişi öngermede çok faydalı bir ölçümdür. Sıklıkla EF sol ventrikülin 2D EKO görüntülemesi ile görsel olarak kararlaştırılır. Fakan bu görsel değerlendirme klinisyene bağlı olduğu için subjektifdir. EF hesaplamasında;

EF: (LVDH-LVSH) /LVDHx100 formülü kullanılır. EF ölçümünde sadece bir değere bağlı kalmayıp birkaç defa ölçülmesi sonrası ölçümlerin ortalamasının alınması daha doğru bir yaklaşımdır. Yaşa bağlı olarak değerlendirilmesinin yanı sıra EF >60 normal olarak kabul görür.

2.3.4. Diyastolik Fonksiyonların Ekokardiyografi İle Değerlendirilmesi

Birçok kardiyak patoloji ve kardiyak sistemi etkileyen sistemik hastalıklarda kalbin sistolik foknksiyonundan önce diyastolik disfonksiyon daha erken evrede oluşmaktadır. Bundan dolayı diyastolik fonksiyonların ölçümü önem arz etmektedir. Diastolik fonksiyonların ölçülmesinde PW Doppler EKO yardımı ile apikal dört boşluk penceresinden ventriküllerin doluşu sırasında mitral ve triküspit atrioventriküler (AV) kapaklarından geçen kanın akım hızı ölçülür. Mitral kapak triküspit kapağa kıyasla daha sık kullanılır. Kalbin diyastolde doluş evresi sıklıkla kal hızı, yaş, afterload-preload ve solunum sayısından etkilenmektedir. E dalgası hızı (m/sn): E dalgası, diyastol sırasında erken hızlı ventriküler doluşu gösterirken A dalgası hızı (m/sn): A dalgası, atriyal kasılma ile ventrüllere gönderilen kan akış hızını gösterir. **E/A:** erken ve geç doluş hızlarının birbirine oranıdır ve diyastolik disfonksiyon hakkanda bilgi verebilir. Diastol evresi enerji ihtiyacı olan miyokardiyal gevşeme ile başlar. Relaksasyon, erken diastolik evrede sol ventrikül içi basıncın hızlı bir şekilde azalması ile başlar. Bu basınç düşmesi sonrası mitral kapak açılır ve erken diastolik doluş evresi başlar. Sol ventrikül doluşunun yaklaşık olarak %80'i bu fazda gerçekleşir. Geç diastolde atriyal kontraksiyon ile sol ventrikül doluşunun %15-20 'i sağlanır. Deselerasyon zamanı ise E dalgası pikinden bazal çizgi ile buluştuğu noktaya kadar geçen süreyi ifade eder. Deselerasyon zamanının normal değeri 220 msn'den ufak olmasıdır. Yaş ilerlemesi ile gevşeme gecikmeye başlaması ile E dalgasının hızı azalırken A dalgasının hızı ise artmaya başlar. Bunun sonucu olarak E/A oranında azalma olur, bu azalma diyastolik disfonksiyonu öngörme açısından yardımcı olur (84) (85) (86)**.**



Şekil 2: Doku doppler ile ölçülen zaman aralıklarının şematik görünümü

Normal yaşlanma ile sol ventrikül relaksasyonunun yavaşlaması sonucu E dalgasında tedrici azalma ve A dalgasında ise artış meydana gelmektedir. Altmış yaşlarına gelindiğinde ise E ve A dalgaları neredeyse eşit hale gelir. Genellikle E/A >1 iken ileri yaşlarda bu oran 1 in altına düşer ve daha ileri yaşlarda 0,75-1,5 arası normal kabul edilebilinmektedir. Normal sağlıklı genç bireylerde, LV elastikiyeti güçlü olduğu ve miyokardiyal relaksasyon normal sınırlard olduğundan LV doluşunun büyük kısmı erken diastolik doluş fazında olurken sadece çok küçük bir kısmı atriyal kontraksiyon döneminde olmaktadır. Bundan dolayı sıklıkla çocuk ve genç bireylerde E/A 1.5 veya üstü normal olarak kabul edilir (85) (86).

Diyastolik doluşu değerlendirmede kullanılan bir diğer ölçüm ise izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT)'dir. **IVRT (msn);** aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süreyi ifade etmektedir. Genellikle DT gibi gevşemenin bozulduğu durumlarda uzamaktadır. Henüz sol atrium basıncı artmadan ve E/A oranı bozulmadan yakalayabileceğimiz ilk diyastolik bozukluk belirteçlerinden biri olarak önemlidir (83)(86).

2.3.5. Miyokardiyal Performans İndeksi (MPİ)

Miyokard performans indeksi (MPİ) diğer adıyla Tei indeksi; ilk kez Tei ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hem sağ hem de sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonunu gösteren bir değerdir. Süre aralıkları ile hesaplandığından dolayı kalbin yapısal anatomisinden, kan basıncından ve kalp hızından etkilenmez. MPİ'yi hesaplamak için gerekli olan süreler, Doppler EKO ile kolaylıkla hesaplanabilir. IVRT, aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süreyi ifade etmektedir. Sistolik ve diyastolik fonksiyon bozuklukları, miyokard gevşemesinde uzamaya yol açmakta ve IVRT uzamış olarak ölçülmektedir. Ejeksiyon zamanı (ET); sol ventrikül basıncının, aort basıncını aşıp aort kapağın açılmasından kapak kapanana kadar geçen süredir. İzovolümetrik kasılma zamanı (IVCT); mitral A dalgasının bitiminden ejeksiyon zamanının başlangıcına kadar geçen zamandır . **MPİ = (IVRT+IVCT) /ET** formülüyle hesaplanmaktadır. Normal MPİ değeri 0,39± 0,05'tir. Sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarda artar. Çocuklarda MPİ normal değerleri sol ventrikül için 0,35±0,3, sağ ventrikül için 0.34±0,06 belirlenmiştir. Sağ ventrikül MPİ (RVMPİ) yaş ile değişmezken, sol ventrikül MPİ (LVMPİ)'nin 3 yaşına kadar azalıp sonrasında bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (79) (87) .

2.3.6. Mitral Anüler Düzlem Sistolik Hareket (MAPSE)

MAPSE; mitral anülüsün kalbin apeksine doğru, uzunlamasına sistolik hareketini ifade eder. Sol ventrikülün longitudunal fonksiyonlarını değerlendirmeye yarayan ölçümlerden biridir. MAPSE ile M-mod EKO ile kalbin uzun ekseninde ölçüm yapılarak, mitral kapağın annüler düzlemdeki sistolik hareketi hesaplanabilir. Doku Doppler EKO ve üç boyutlu EKO gibi ileri görüntüleme yöntemleri ile de sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilebilmektedir. Ancak bu gelişmiş yöntemlerde iyi görüntülerin elde edilmesi gerekir. MAPSE'de ise kötü görüntüler ile bile sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilebilmektedir. Bu da uyumun sağlanamadığı çocuk hastalarda önemli olmaktadır (79) (81).

2.3.7. Triküspit Anüler Düzlem Sistolik Hareket (TAPSE)

TAPSE; lateral triküspit anülüsün kalbin apeksine doğru, uzunlamasına sistolik hareketini ifade eder. Sağ ventrikülün fonksiyonlarını değerlendirmeye yarayan ölçümlerden biridir. Kalp döngüsü boyunca kalbin dairesel hareketinin ve rotasyonunun az olması, apeksin de nispeten sabit konumda kalması, AV kapak anülüs hareketlerinin kalbin uzun aks 14 fonksiyonlarının değerlendirmede önem kazandığı belirtilmektedir (88). TAPSE; M-mod EKO ile apikal dört boşluk görüntülemede triküspit anülüsün lateral serbest duvar ile birleştiği noktadan ölçülür. Bununla birlikte çocukluk yaş grubunda yaş, kilo ve boy ile TAPSE değerlerinin değiştiği de bilinmektedir (89).

2.3.8. Pulmoner Hipertansiyon ve Ekokardiyografi ile Pulmoner Vasküler Direnç (PVR) Değerlendirmesi

Pulmoner hipertansiyon (PHT); ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 25 mmHg olması olarak tanımlanır. Kardiyak ve pulmoner hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Pulmoner arter basıncını, pulmoner arterdeki kan akımı ve pulmoner damar direnci belirler. PHT ilerleyici bir hastalıktır. Sağ ventrikül yetersizliği ve hatta ölüm ile sonuçlanabilmektedir . Primer PHT'de altta yatan bir neden yoktur. Sekonder PHT altta yatan bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar ve primere göre daha sık görülür. Skleroderma, SLE, mikst bağ dokusu hastalığı, dermatomiyozit gibi bağ doku hastalıkları sekonder PHT nedenleri arasındadır. Kızlarda daha sık görülmektedir. Sağ atriyum, sağ ventrikül ve pulmoner arterin genişlemiş olması, pulmoner kapak ve triküspit kapakta yetersizlik olması PHT gelişimi açısından uyarıcıdır. Konvansiyonel

EKO yanında PW doku Doppler EKO gibi ileri görüntüleme yöntemleri tanıda kullanılmaktadır. Pulmoner vasküler direnç invaziv olmayan bir yöntemle triküspit yetersizlik akım hızı (TRV) ve sağ ventrikül çıkış yolu akım hız zaman integrali (RVOT VTI) kullanılarak tahmini olarak hesaplanabilmektedir. Bu hesaplama için PVR (wood ünite): 10 x (TRV (m/sn)/RVOT VTI (cm) + 0,16 formülü kullanılmaktadır. PVR>3 wood ünite olması tek başına yeterli olmamakla birlikte PHT açısından anlamlı olacağı düşünülmektedir (90) (91).

2.3.9. Aortik Elastisite ve Aortik Sertlik (Stiffness)'in Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Elastisite; belirli bir basınç etkisiyle damar duvarının genişleyebilme kapasitesidir. Sertlik (stiffness) ise damar duvarının genişleyebilme kapasitesinin azalmasını ifade eder. Kardiyovasküler hastalıklar özellikle hipertansiyon ve ateroskleroz, damar duvarında elastin sentezinin bozulması, anormal kollajen sentezi, glikoproteinlerin anormal birikimi gibi patolojik süreçler ile kollajen ve elastin dengesini bozarak damar duvarının elastisitesini azaltıp, sertliğe yol açmaktadır. Aort ve büyük dallarındaki sertlik artışı ve elastisitesinin bozulması ile yüksek basınçlar periferdeki küçük arterlere iletilerek uç organ ve dokulardaki damar yapılarında harabiyete neden olabilmektedir. EKO ile aortik elastisite ve sertlik (stiffness) değerlendirmesi için, sistol sırasında aort hacminde meydana gelen değişiklik, bunun etkisiyle oluşan basınç değişikliği, bunlara ek olarak aortun sistolik ve diyastolik çapları ve eş zamanlı sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri gerekmektedir. Bu ölçümler kullanılarak aortun elastisitesi ile ilgili formüller hesaplanabilmektedir. Aortik distensibilite, aortik sertliğin sayısal ölçümüdür. Distensibilite sistol sonu aort çapı (As), diyastol sonu aort çapı (Ad), sistolik (Ps) ve diyastolik (Pd) kan basıncı ölçümleri kullanılarak hesaplanabilmektedir. **Distensibilite: 2(As-Ad) / [Ad (Ps-Pd)]** formülü kullanılmaktadır. Aortik gerginlik (strain), basıncın oluşturduğu strese karşı oluşan direnci ifade eder. **Aortik strain (%): 100×(As-Ad) /Ad** formülüyle, **Aortik stiffness indeks: ln(Ps/Pd)/aortik strain** formülüyle hesaplanmaktadır. Elastik modülüs (Ep); elastik birimler üzerine düşen basınç yükü olarak ifade edilir ve aortik sertlik değerlendirmesinde önemli bir hesaplamadır. **Aortik Elastik modülüs (Ep): (Ps-Pd) / [(As-Ad) /Ad].** Aortik gerginlik (strain) ve distensibilitenin azalması, elastik modülüsün artması; aortik sertlik (stifness) artışı lehine sonuçlanmaktadır (92).

2.3.10. Karotis İntima Media Kalınlığı

Ateroskleroz; özellille aort, karotis arter gibi büyük arterler ve koroner arterlerde lipit birikimi ile giden ilerleyici patolojik bir durumdur ve çocukluk çağından itibaren oluşmaya başladığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Karotis intima-media kalınlığı (CIMT) invaziv olmayan ve yüksek çözünürlüğe sahip ultrason cihazlarıyla kolay bir ölçülebilmektedir. CIMT, özellikle erişkin yaş grubunda miyokard enfarktüsü ve strok gibi hastalıklarda risk belirlemede kullanılır. Çocuklarda son zamanlarda obezite, hipertansiyon ve diyabetes mellitus gibi bazı hastalıklarda CIMT ölçümü pratikte kullanılmaya başlanmıştır. CIMT ölçümü aterosklerozun erken tanınması ve risk faktörlerinini belirlenip ileride meydana gelecek kardiyovasküler hastalıkların önlenebilinmesi için önemlidir. CIMT için normal bir değer aralığı bulunmamakla beraber ölçüm yapılırken cinsiyet, yaş ve boy değişkenlerine göre değerlendirilir (93) (94).

2.3.11. Tırnak Yatağı Videokapilleroskopisi

Videokapiileskopi tırnak yatağında mikrosürkilasyonu değerlendirmek için kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. İşlem öncesi hasta oda sıcaklığı 20-22˚C olan odada en az 15 dakika bekletilir sonra değerlendirilir. Elde başparmak hariç diğer parmak kapilleri görüntüyü kolaylaştırıcı yağ damlatıldıktan sonra videokamera yardımı ile değerlendirilir. Tırnak kapillerinin sayısı, dağılımı, şekli, büyüklüğü ve kapiiler dolum hakkında bilgi verir. Normal görünüm saç tokası şeklindedir. Videokapillerskopide Raynoud Fenomeni, akrosiyanoz, Sistemik Lupus Eritematozis, FMF, Skleroderma ve diğer bağ dokusu hastalıkları hakkında bilgi vermektedir (95).

3. MATERYAL METOD

3.1. Hasta Grubu

Bu çalışma Şubat 2020 – Eylül 2022 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı. Hastanemiz Çocuk Romatoloji tarafından Behçet Hastalığı tanısı ile takipli olan ve aynı zaman da Behçet Hastalığı tanısı alan ve hastanemiz Çocuk Kardiyoloji polikliniğine kontrol nedeni ile başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya "Behçet Hastalığı için Uluslararası Çalışma Grubu" tarafından tanımlanan 2015 yılındaki Pediatrik kriterlere (International classifications criteria for Behçet's disease - Paediatric criteria for BD 2015) göre tanı almış ve ek hastalığı olmayan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 0-18 yaş aralığındaydı. BH tanısı ile takip edilen ancak 18 yaşını doldurmuş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya BH tanısı almış olan herhangi bir kardiyolojik ve ek hastalığı olmayan 29 hasta dahil edildi. Daha önce BH tanısı almış ve kardiyak tutulumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma öncesi aile bireylerine çalışma ile ilgili bilgi verildi, yapılacak işlemler öncesi işlem ile ilgili bilgi verildi. Aile onamı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak hastanemiz Çocuk Kardiyoloji polikliniğine spor öncesi muayene, genel tıbbi muayene nedeni ile başvuran yapılan tetkik ve görüntülemeler sonucu patolojik bulgu saptanmayan 29 hasta seçildi. Kontrol grubuna da çalışma ve işlemler hakkında bilgi verildi. Aile onamı olmayan hastalar kontrol grubuna dahil edilmedi. Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilen hastalar ile benzer yaş ve cinsiyette olmasına özen gösterildi.

3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastalar ve kontrol grubu en az 15 dakika oturtularak dinlendirilerek yaşlarına ve vücut ölçülerine uygun manşon ile sistolik ve diyastolik tansiyonları ölçülerek kayıt edildi, nabız değerleri ölçülerek kayıt altına alındı.Tüm vücut sistem muayeneleri yapıldı, hasta grubunun semptom başlama yaşı, klinik bulgu ve sistem tutulumları, tanı alma yaşları ,kullandıkları ilaçlar ve aile bireylerinde Behçet Hastalığı nedeni ile takip edilen hastalar sorgulandı ,geçmiş tıbbi hikayeleri sorgulandı. Boy ve ağırlıkları ölçüldü, kayıt altına alındı **BMI = ağırlık (kg)/boy(m)^2** formülü kullanılarak vücut kitle indeksleri hesaplandı. Ekokardiyografi çekimi gerçekleştirildi. Daha sonra aynı pediyatrik kardiyolog tarafından Ekokardiyografiye görüntülemesine ilişkin veriler General Elctric Vivd 7 Pro (California USA) marka cihaz ile 3S prob kullanılarak yapıldı. Ölçümlerin güvenli olması adına ölçümler 3 defa tekrarlandı ve ortalama değerleri alındı. Ekokardiyografik inceleme yapılırken American Society of Echocardiography' nin önerilerine uyuldu. Sonuçlar dijital ortamda kayıt edildi.

Konvansiyonel iki boyutlu ve M- mod ekokardiyografi kullanılarak kaydedilen görüntüler ile; IVSD (mm): İnterventriküler septum çapı, LVPWD (mm): Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, Ao (mm): Aort kökü, LA (mm): Sol atriyum, LA/Ao: Sol atriyum/ aort kökü oranı, KF (%): Fraksiyonel kısalma, EF (%): Ejeksiyon fraksiyonu, As (mm): Sistol sonu aort çapı, Ad (mm): Diyastol sonu aort çapı, Aortik stiffness oranı: As/Ad, MAPSE (cm/sn): Mitral anüler düzlem sistolik hareket, TAPSE (cm/sn): Triküspit anüler düzlem sistolik hareket ölçüldü.

Pulsed Wave Doppler ekokardiyografik Mitral E, E'(m/s) , Mitral A, A'(m/s), Triküspit E, E' (m/s) , Triküspit A, A' (m/s) , IVCT (msn): İzovolümetrik kasılma zamanı, IVRT (msn): İzovolümetrik gevşeme zamanı ve ET (msn): Ejeksiyon zamanı ölçüldü ve kayıt altına alındı. Ölçülen değerler sonrasında Mitral E/A oranı , Mitral E/E' oranı , Triküspit E/A oranı ve Triküspit E/E' hesaplandı.

Pulmoner vasküler direnç (PVR) hesaplaması için**, PVR (wood ünite): 10x (TRV (m/sn) /RVOT VTI (cm) + 0,16,** distensibilite hesaplaması için **Distensibilite: 2(As-Ad) / [Ad (Ps- Pd)],** aortik sertlik (stiffness) indeks hesaplaması için **Aortik stiffness indeks: ln (Ps/Pd) /100×(As-Ad) /Ad,** aortik elastik modülüs hesaplaması için **Aortik elastik modülüs (Ep): (Ps-Pd) /[(As-Ad) /Ad] ,** miyokard performans indeksi (MPİ) hesaplaması için **MPİ: (IVRT+IVCT) /ET** formülleri kullanıldı**.**

3.3. Karotis Arter İntima Media Ölçümü :

Hastalar ve kontrol grubu dinlemnmiş halde vital bulguları stabil iken aynı çocuk romatoloğu tarafından Toshiba Aplio 300 marka ultrasonografi cihazıyla 11L+ prob kullanılarak kullanılarak karotis arter intima media ölçümü yapıldı ve kayıt altına alındı.

3.4. Tırnak Videokapillereskopi Görüntilemesi:

Hastalar ve kontrol grubu oda sıcaklığı 22-24 derece olan odada 15-20 dakika bekletildikten sonra el parmaklarında bulunan görüntü kalitesini etkileyecek yabancı cisim ve boyalar çıkarıldıktan her iki el tırnak kapilleri çocuk romatoloji uzmanı tarafından videokapillerskopi ile incelendi, normal ve anormol görüntüler kayıt edildi.

3.5. Etik Kurul:

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi çalışmacılar tarafından okunmuş olup Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği imza altına alınarak etik kurula sunulmuş, 18.02.2020 tarih ve 2020-10 sayı numarası ile İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi KAEK Etik Kurulu tarafından oy birliği ile etik kurul onayı verilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler Microsoft Excel ve SPSS V.21 programları ile analiz edilmiştir. Sürekli verilerin normalliği histogram, Q-Q plot ve Kolmogrov Smirnov ve Shapiro Wilk testlerinden uygun olan ile değerlendirilmiştir. Verilerin homojenliği Levene testi ile incelenmiştir. Sürekli veriler normal dağılıyor ise ortalama ± standart sapma, normal dağılmıyorsa ortanca (25-75.çeyreklik) ile gösterilmiştir. Kategorik veriler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli verilerin iki grup karşılaştırmasında gruplar normal dağılıyor ise Bağımsız gruplar t testi, normal dağılmıyor ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tüm testler çift yönlü ve $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir

4. BULGULAR

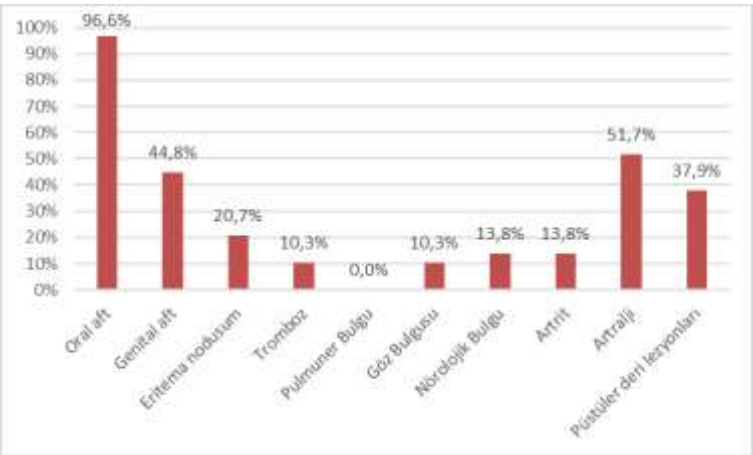
4.1. Behçet Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya 58 kişi dahil edildi. 29 kişi behçet hastası, 29 kişi kontrol idi. Dahil edilen hastaların yaşlarının ortalaması 15,8 ± 2,8, ortancası 17 olup 8 ile 18 arasında değişmekteydi. Behçet hastalarının %41,4'ü (n=12) kız, %58,6'sı (n=17) erkekti. Behçet tanı yaşı ortalaması 12,4 ± 3 idi, ortancası ise 13 (10-15) idi.

Hastaların %96,6'inde (n=28) oral aft, %44,8'inde (n=13) genital aft vardı. %20,7'sinde (n=6) ise eritema nodusum bulunmaktaydı. Hastaların %10,3'ü (n=3) tromboz geçirmişti (DVT (n=1), Serebral (n=1), Sol kol (n=1)). Hastaların hiçbirinde pulmuner ve gastrointestinal sistem tutulumu bulgusu bulunmamaktaydı, %3,4'ünde (n=1) nörolojik bulgu bulunmaktaydı. Artrit hastaların %13,8'inde (n=4) görülürken, %51,7'sinde (n=15) artralji vardı. Hastaların %10,3 ünde (n=3) göz bulguları bulunmaktaydı. (Şekil 3).

Hastaların %65,5'i (n=19) ilaç kullanmaktaydı. Hastaların %34,5'i (n=10) kolsişin, %27,6'sı (n=8) kolsişin ve azotiprin , %3,4'ü (n=1) metotreksat kullanmaktaydı.

Hastaların %37,9'unda (n=11) papüllopüstüler deri lezyonlarının olduğu görülmüştür. Behçet hastalarının paterji testi sonucu %44,8'inin (n=13) pozitif, %55,2'sinin (n=16) negatif bulunmuştur. Hastaların %34,5'inde (n=10) 1.derece, %17,2'sinde (n=5) 2.derece aile tutulumu bulunmaktaydı. Behçet hastaların klinik özellikleri Şekil 3'te ve Tablo-4'te verilmiştir.



Şekil 3. Hastaların klinik bulgularının dağılımı

Tablo 4. Behçet hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

Kategoriler	n (%)	Ortalama ± std. sapma	Ortanca (25-75.QR)
Yaş		15,8 ± 2,8	17 (14,5-18)
Cinsiyet			
Kız	12 (41,4)		
Erkek	17 (58,6)		
VKİ (kg/m^2)		22,1 ± 4,4	22,3 (18,7-24,3)
Behçet tanı yaşı		12,4 ± 3	13 (10-15)
Oral Aft	28 (96,6)		
Genital Aft	13 (44,8)		
Eritema nodusum	6 (20,7)		
Tromboz	3 (10,3)		
DVT	1 (3,4)		
Serebral	1 (3,4)		
Sol kol	1 (3,4)		
Pulmuner Bulgu	0 (0)		
Göz Bulgusu	3 (10,3)		
Nörolojik Bulgu	1 (3,4)		
Artrit	4 (13,8)		
Artralji	15 (51,7)		
İlaç	19 (65,5)		
Kolsişin	10 (34,5)		
Kolsişin+İmuran	8 (27,6)		
Metotreksat	1 (3,4)		
Püstüler deri lezyonları	11 (37,9)		
Paterji			

Pozitif	13 (44,8)
Negatif	16 (55,2)
Aile tutulumu?	
1.derece	10 (34,5)
2.derece	5 (17,2)

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri ve Klinik Bulgularının Karşılaştırılması

Behçet hastalarının %58,6'sı (n=17) erkek, %41,4'ü (n=12) kızdı, kontrol grubunun da %58,6'sı (n=17) erkek, %41,4'ü (n=12) kızdı. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet oranları arasında istatistiksel fark yoktu (p=1,00). Behçet hastalarının yaşları ortancası 15 (14,5-18), kontrol grubunun yaş ortancası 15 (14-18)idi, iki grubun yaşları arasında istatistiksel fark saptanmadı (p=0,116).

Behçet hastalarının boy ortancası 161 (154-171), kilo ortancası 55 (48,5-70,5), VKİ ortalaması 22,1 ± 4,4 idi, kontrol grubunun boy ortancası 165 (158,5-172), kilo 55 (48,5-62), VKİ ortalaması 19,8 ±2,5 idi. İki grubun boy ve kiloları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (sırasıyla p=0,396, p=0,279). Hasta grubunun ortalama VKİ'si, kontrol grubundan anlamlı olarak fazlaydı (p=0,021).

Hastaların nabız ortalaması 81,8 ± 14,6, kontrol grubunun 74,8 ± 10,3 idi. Hasta grubunun nabzı, kontrol grubundan fazlaydı (p=0,039). Hasta grubunun sistolik kan basıncı ortancası 115 (110-120), diyastolik kan basıncı ortancası 70 (70-80) iken, kontrol grubunun sistolik 100 (100-110), diyastolik 70 (70-75) idi. Hasta ve kontrol grubunun diyastolik kan basınçları arasında anlamlı farklılık yokken (p=306), hasta grubunun sistolik kan basıncı, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (p=0,002). Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması Tablo 5' te verilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılması

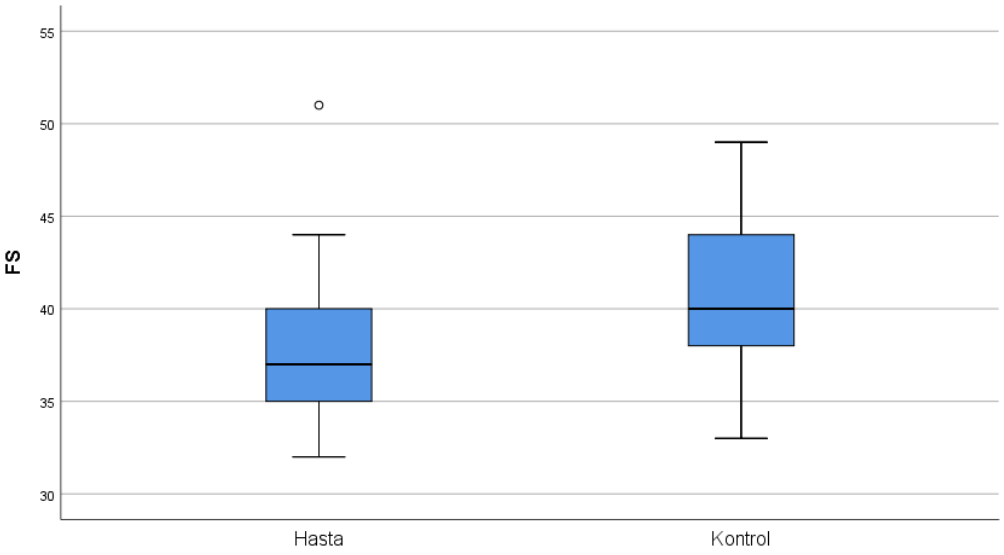
Kategoriler	Hasta (n=29)	Kontrol (n=29)	p
Cinsiyet n (%)			
Kız	12 (41,4)	12 (41,4)	1,00[1]
Erkek	17 (58,6)	17 (58,6)	
Yaş (yıl)	17 (14,5-18)	15 (14-17)	0,116[2]
Boy (cm)	161 (154-171)	165 (158,5-172)	0,396[2]
Kilo (kg)	55 (48,5-70,5)	55 (48,5-62)	0,279[2]
VKİ (kg/m^2)*	22,1 ± 4,4	19,8 ±2,5	**0,021[3]**
Nabız (min)*	81,8 ± 14,6	74,8 ± 10,3	**0,039**[3]
Sistolik kan basıncı (mmHg)	115 (110-120)	100 (100-110)	**0,002[2]**
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	70 (70-80)	70 (70-75)	0,306[2]

[1]Ki kare test, [2]Mann Whitney U testi, [3]Bağımsız gruplar t testi

**Ortalama± Standart sapma ile diğerleri ortanca (25-75.çeyreklik) ile gösterilmiştir.*

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Kardiyovasküler Sistem Bulgularının Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül yapısal ölçüm ve fonksiyon testleri incelendiğinde LVSd, LVDD, LPWD, EF, AO, LA, LA/AO, LV MAPSE değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla p=0,823, p=0,609, p=0,124, p=0,067, p=0,888, p=0,622, p=0,366, p=0,222). Hastaların FS değerinin ise kontrol grubundan anlamlı fark saptanmadı. (p=0,018) (Şekil 4). Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül yapısal ölçüm ve fonksiyon değerlendirilmesi Tablo 6'da verilmiştir.



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunun FS değerlerinin dağılımı

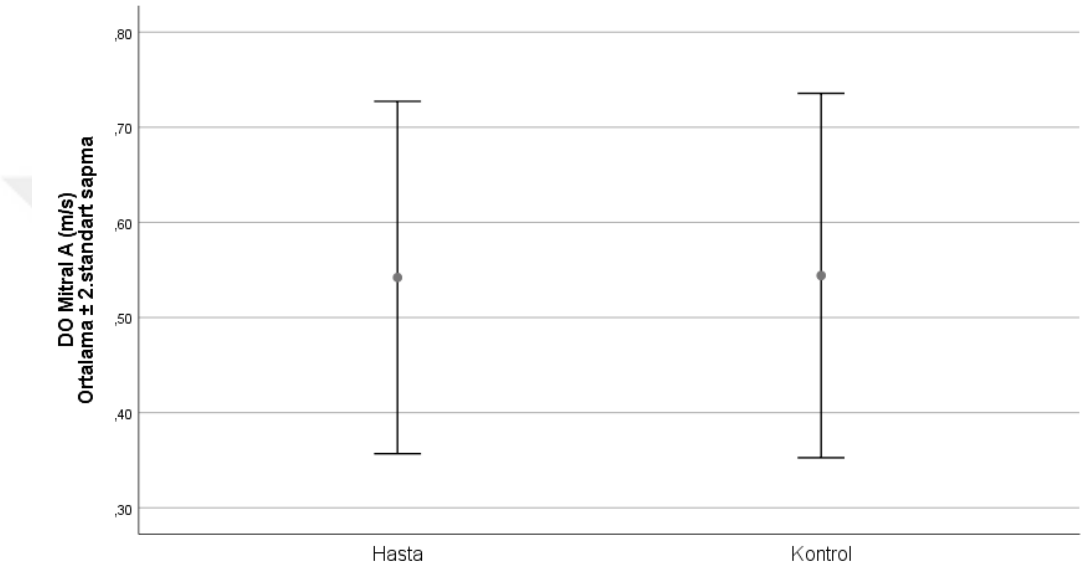
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül yapısal ölçüm ve fonksiyon değerlendirilmesi

Kategoriler	Hasta (n=29)	Kontrol (n=29)	p
IVSd (mm)	9 (8-9)	9 (7,5-9)	0,823[1]
LVDD (mm)*	45,2 ± 4,5	44,6 ± 5,2	0,609[2]
LPWD	7 (5,5-9)	6 (6-7)	0,124[1]
EF (%)*	67,7 ± 5,1	70,4 ± 5,9	0,067[2]
FS	38 (34,5-40)	40 (37,5-44,5)	0,065[1]
AO (mm) *	25 (23-28)	25 (23-27)	0,888[1]
LA (mm)	30 (28-32)	30 (28-31,5)	0,622[1]
LA/AO*	1,19 ± 0,15	1,23 ± 0,16	0,366[2]
LV MAPSE (cm)	1,40 (1,25-1,45)	1,40 (1,35-1,50)	0,222[1]

[1]Mann Whitney U testi, [2] Bağımsız gruplar t test

**Ortalama ± Standart sapma ile diğerleri ortanca (25-75.çeyreklik) ile gösterilmiştir.*

Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül konvansiyonel doppler değerleri karşılaştırıldığında; Mitral E ve Mitral E/A değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla p=0,681, p=0,189). Hastaların DO Mitral A değerinin ise kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0,023) (Şekil 5). Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül konvansiyonel doppler değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7' da verilmiştir.



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun DO Mitral A değerlerinin dağılımı

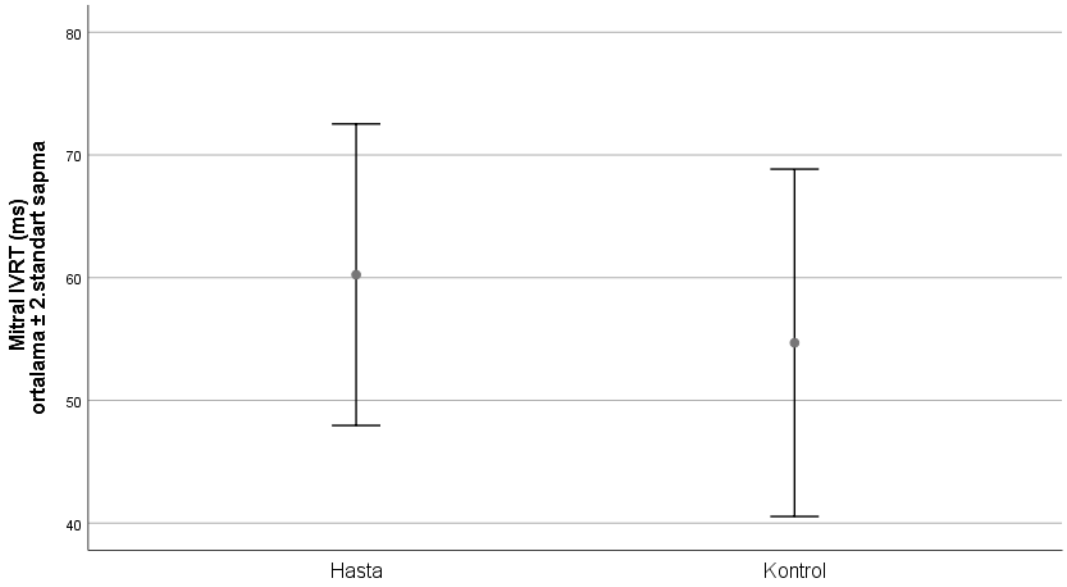
Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül konvansiyonel doppler değerlerinin karşılaştırılması

Kategoriler	Hasta (n=29)	Kontrol (n=29)	p
DO Mitral E (m/s)*	0,99 ± 0,18	0,97 ± 0,12	0,681[2]
DO Mitral A (m/s)*	0,64 ± 0,11	0,58 ± 0,08	**0,023[2]**
DO Mitral E/A	1,60 (1,39-1,74)	1,64 (1,55-1,78)	0,189[1]

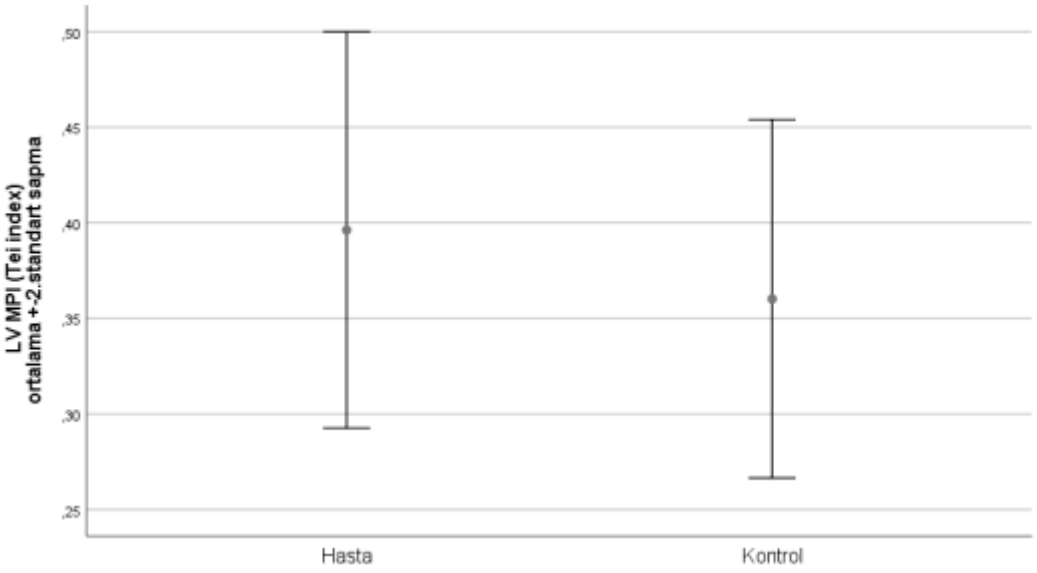
[1]Mann Whitney U testi, [2] Bağımsız gruplar t test

**Ortalama ± Standart sapma ile diğerleri ortanca (25-75.çeyreklik) ile gösterilmiştir.*

Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül doku doppler değerlerinin; karşılaştırıldığında, TD Mitral E', TD Mitral A', TD Mitral E'/A', Mitral IVCT, Mitral ET, MYS, Total Time değerleri arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü (sırasıyla p=0,359, p=0,279, p=0,076, p=0,181, p=0,314, p=0,582, p=0,619). Hastaların Mitral IVRT ve LV MPI değerleri, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p=0,002, p=0,007) (Şekil 6 ve Şekil 7).



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun Mitral IVRT değerlerinin dağılımı



Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunun LV MPI değerlerinin dağılımı

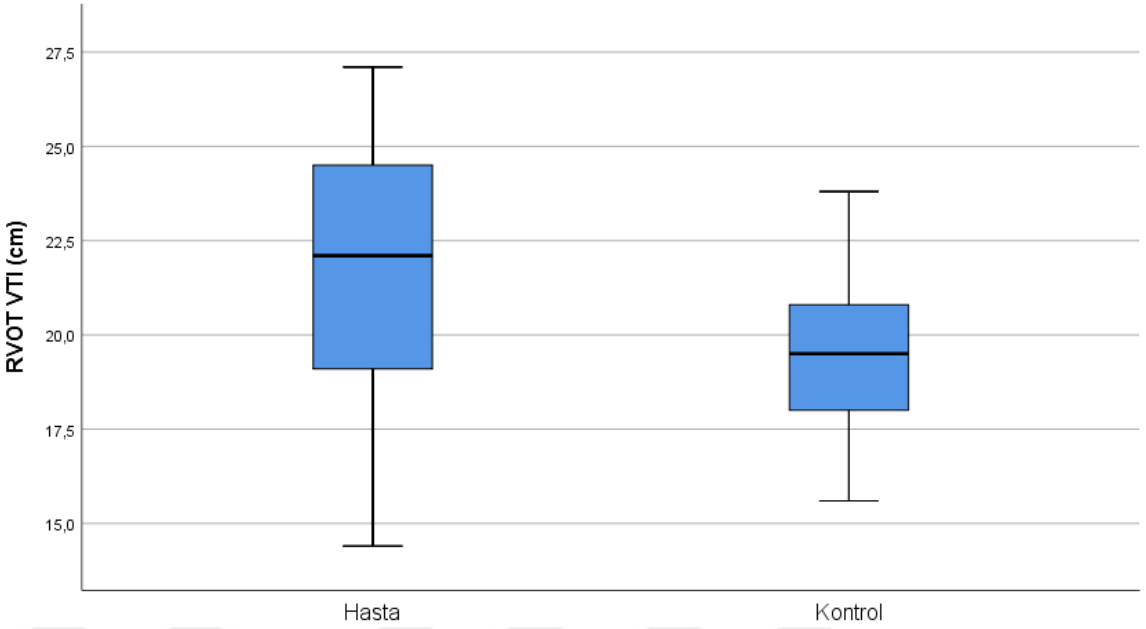
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının sol ventrikül doku doppler değerlerinin karşılaştırılması

Kategoriler	Hasta (n=29)	Kontrol (n=29)	p
TD Mitral E' (m/s)*	0,17 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,359[2]
TD Mitral A' (m/s)*	0,09 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,279[2]
TD Mitral E'/A' (m/s)*	1,99 ± 0,34	2,14 ± 0,29	0,076[2]
Mitral IVCT (ms)	52 (48-52)	48 (44-52)	0,181[1]
Mitral IVRT (ms)*	60,2 ± 6,1	54,7 ± 7,1	**0,002**[2]
Mitral ET (ms)	288 (266-297,5)	288 (275,5-305)	0,314[1]
MYS (m/s)	0,12 (0,11-0,14)	0,11 (0,10-0,16)	0,582[1]
Total Time*	395,1 ± 23,8	391,8 ± 26	0,619[2]
LV MPI (Tei index)*	0,39 ± 0,05	0,36 ± 0,05	**0,007**[2]

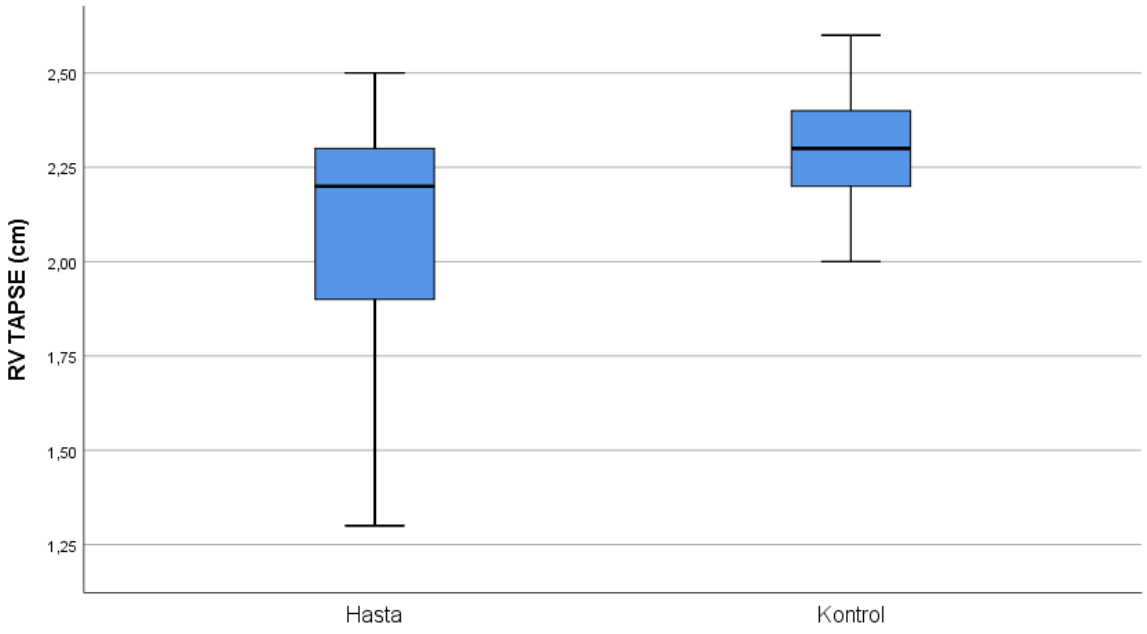
[1]Mann Whitney U testi, [2] Bağımsız gruplar t test

**Ortalama± Standart sapma ile diğerleri ortanca (25-75.çeyreklik) ile gösterilmiştir.*

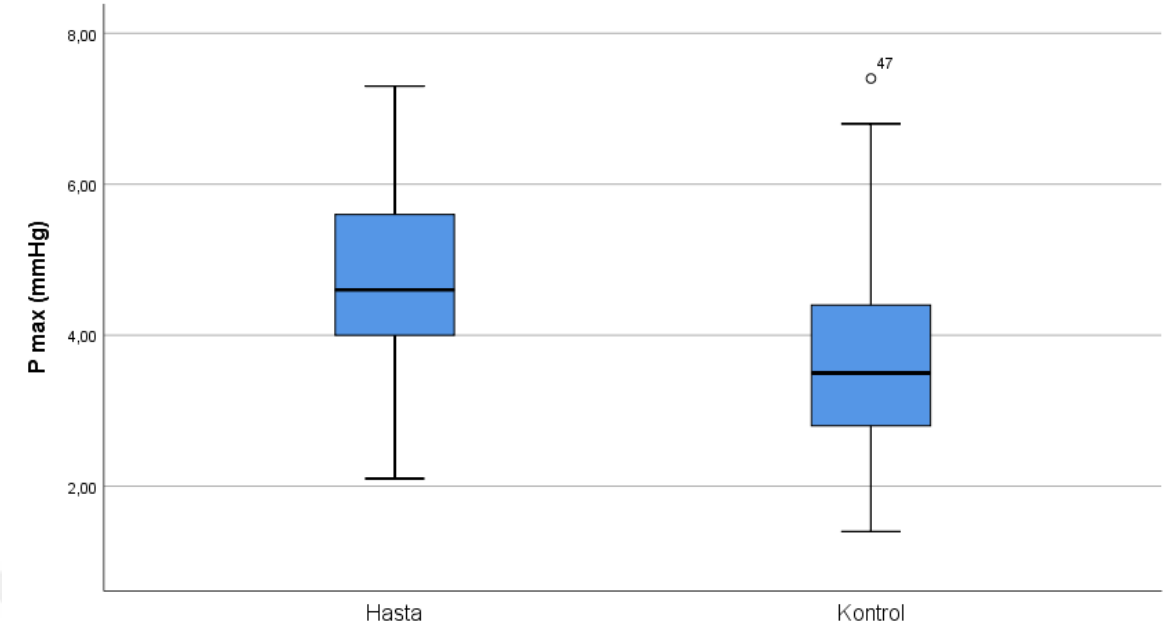
Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül ölçüm ve fonksiyonlarının karşılaştırıldığında; iki grubun PVR değerleri arasında fark olmadığı görüldü (p=0,316). Hasta grubunun RVOT VTI, P max ve TRV değeri, kontrol grubundan daha fazlayken (sırasıyla p=0,016, p=0,004, p<0,001) (Şekil 8, 10, 11), RV TAPSE değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü (p=0,005) (Şekil 9). Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül ölçüm ve fonksiyonlarının karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir.



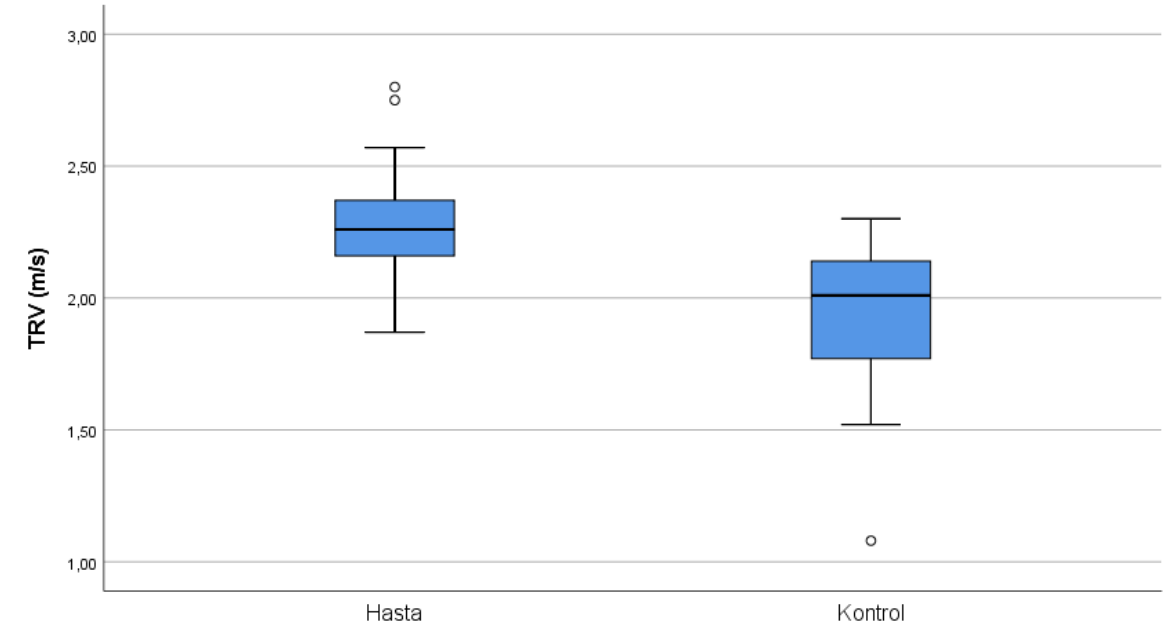
Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunun PVOT VTI değerlerinin dağılımı



Şekil 9. Hasta ve kontrol grubunun RV TAPSE değerlerinin dağılımı



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunun P max değerlerinin dağılımı



Şekil 11. Hasta ve kontrol grubunun TRV değerlerinin dağılımı

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül ölçüm ve fonksiyonlarının karşılaştırılması

Kategoriler	Hasta (n=29)	Kontrol (n=29)	p
RVOT VTI (cm)	22,1 (18,8-24,6)	19,5 (18-20,9)	**0,016**[1]
RV TAPSE (cm)	2,2 (1,9-2,3)	2,3 (2,2-2,4)	**0,005**[1]
P max (mmHg)	4,6 (3,9-5,7)	3,5 (2,8-4,6)	**0,004**[1]
PVR (WOOD Unit)	1,19 (1,11-1,41)	1,22 (1,02-1,35)	0,316[1]
TRV (m/s)	2,26 (2,15-2,39)	2,01 (1,75-2,16)	**<0,001**[1]

[1]*Mann Whitney U testi, Ortanca (25-75.çeyreklik) ile gösterilmiştir.*

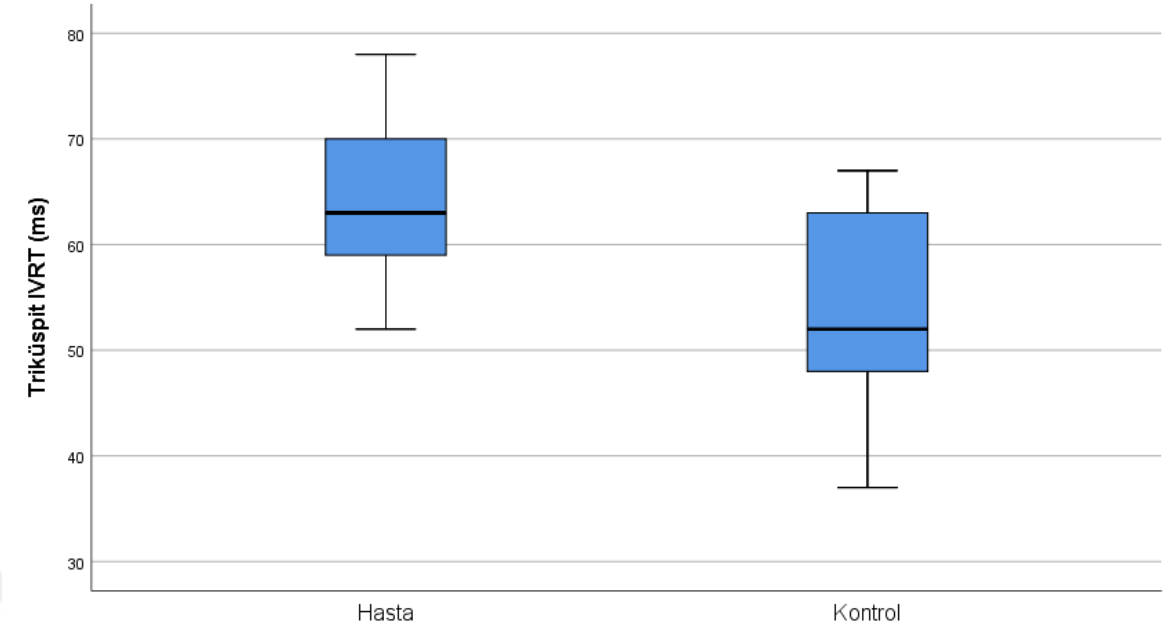
Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül konvansiyonel doppleri karşılaştırıldığında; DO Triküspit E, DO Triküspit A ve DO Triküspit E/A değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla p=0,289, p=0,934, p=0,104). Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül konvansiyonel doppleri karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül konvansiyonel doppleri karşılaştırılması

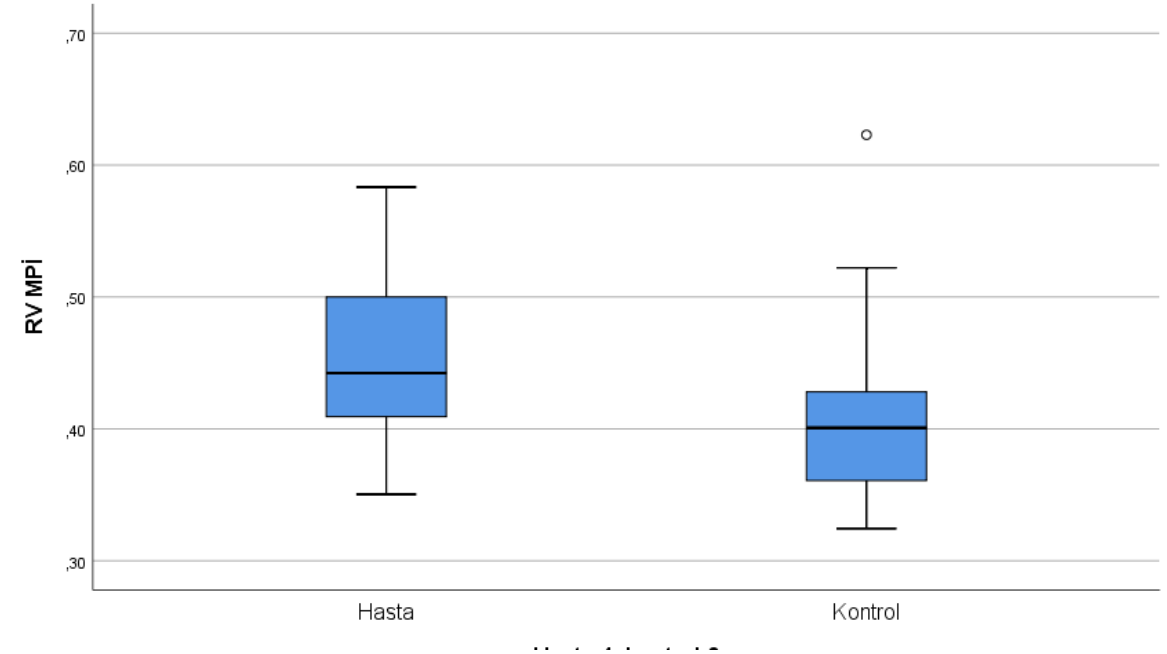
Kategoriler	Hasta (n=29)	Kontrol (n=29)	p
DO Triküspit E (m/s)	0,69 ± 0,12	0,73 ± 0,13	0,289[1]
DO Triküspit A (m/s)	0,54 ± 0,09	0,54 ± 0,09	0,934[1]
DO Triküspit E/A	1,28 ± 0,13	1,34 ± 0,17	0,104[1]

[1] *Bağımsız gruplar t test *Ortalama± Standart sapma ile gösterilmiştir.*

Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül doku doppleri karşılaştırıldığında; TD Triküspit E', TD Triküspit A', TD Triküspit E'/A', Triküspit IVCT, Triküspit ET ve TA değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla p=0,733, p=0,112, p=0,090, p=0,627, p=0,173, p=0,862). Hasta grubunun Triküspit IVRT ve RV MPİ değerleri kontrol grubundan yüksekken (sırasıyla p<0,001, p=0,008) (şekil 12,13), Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül doku doppleri karşılaştırılması Tablo 11 'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunun Triküspit IVRT değerlerinin dağılımı



Şekil 13. .Hasta ve kontrol grubunun RV MPİ değerlerinin dağılımı

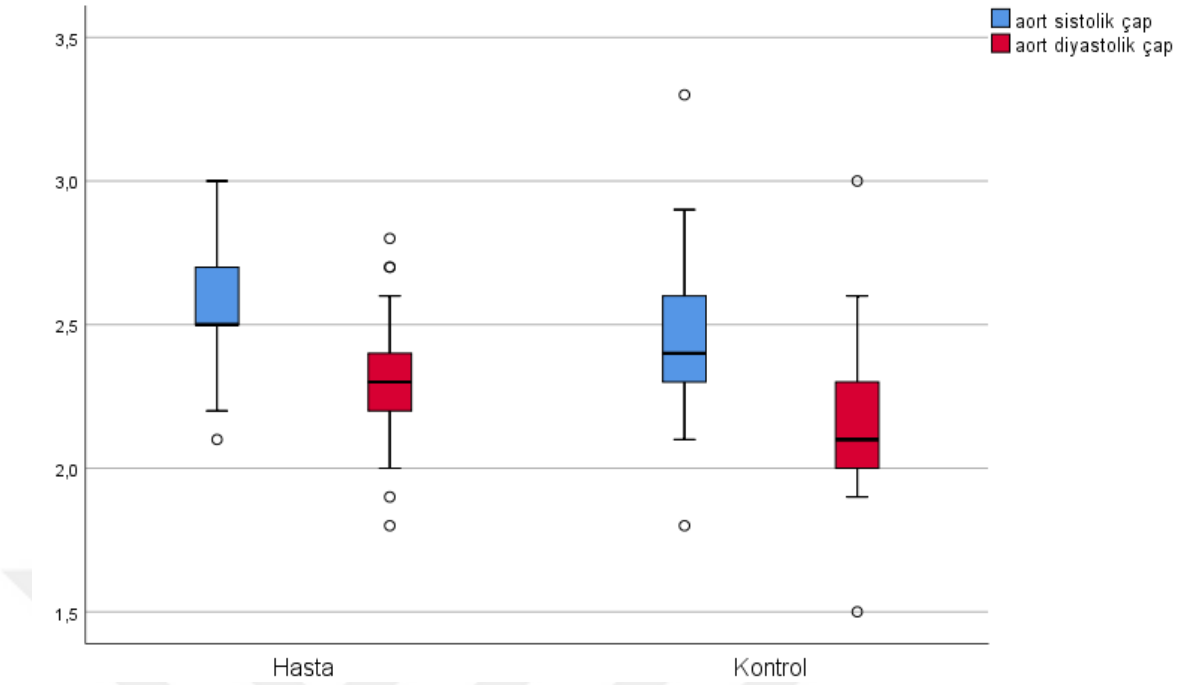
Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının sağ ventrikül doku doppleri karşılaştırılması

Kategoriler	Hasta (n=29)	Kontrol (n=29)	p
TD Triküspit E' (m/s)*	0,15 ± 0,03	0,15 ± 0,02	0,733[2]
TD Triküspit A' (m/s)	0,13 (0,1-0,16)	0,11 (0,1-0,14)	0,112[1]
TD Triküspit E'/A' *	1,23 ± 0,19	1,33 ± 0,25	0,090[2]
Triküspit IVCT (m/s)	55 (52-63)	59 (52-63)	0,627[1]
Triküspit ET (ms)*	268,1 ± 19,4	277,4 ± 30,6	0,173[2]
Triküspit IVRT (ms)	63 (57-70)	52 (48-63)	<**0,001**[1]
TA*	387,9 ± 21,8	389,2 ± 34	0,862[2]
RV MPİ	0,44 (0,41-0,50)	0,40 (0,36-0,43)	**0,008**[1]

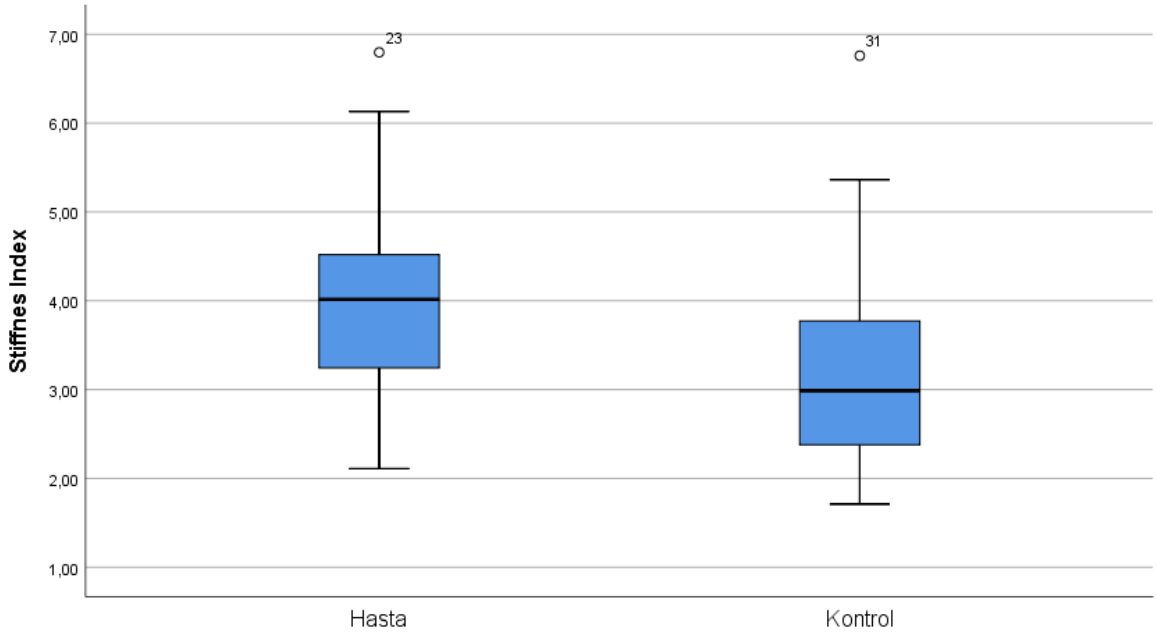
[1]Mann Whitney U testi, [2] Bağımsız gruplar t test

**Ortalama± Standart sapma ile diğerleri ortanca (25-75.çeyreklik) ile gösterilmiştir.*

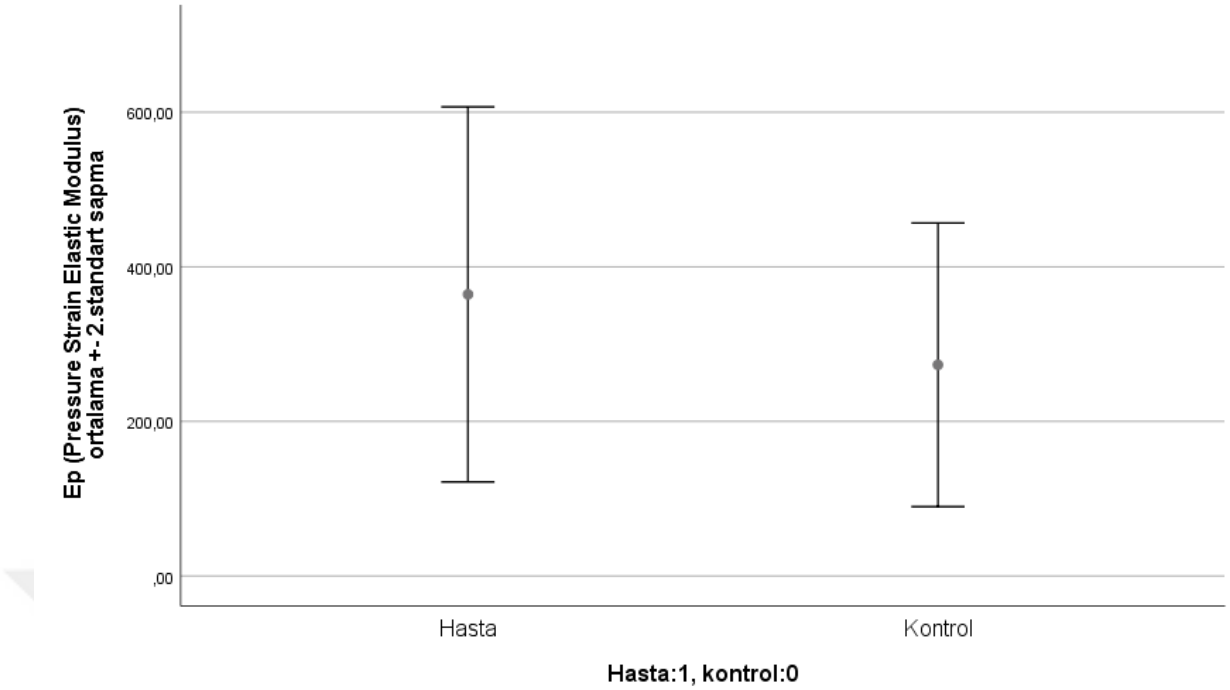
Hasta ve kontrol gruplarının aort ve karotis arter ölçümleri karşılaştırıldığında; sağ ve sol cımt arasında anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla p=0,554, p=0,876). Hasta grubunun aort sistolik ve diyastolik çapları, kontrol grubundan anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla p=0,017, p=0,007) (Şekil 14). Hasta grubunun AA Stif oranı, Aortik Strain, ve Aortik Distensibilite değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p=0,025, p=0,018, p=0,003) (Tablo 12). Hasta grubunda Aortik Stifness indeks kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,005)(Şekil 15). Hasta grubunun EP değeri ise kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak fazlaydı (p=0,002) (Şekil 16). Hasta ve kontrol gruplarının aort ve karotis arter ölçümleri karşılaştırılması Tablo 12'da verilmiştir.



Şekil 14. Hasta ve kontrol grubunun aort sistolik ve diyastolik çap ölçüm dağılımı



Şekil 15. Hasta ve kontrol grubunun aort stifness indeks değerleri dağılımı



Şekil 16. Hasta ve kontrol grubunun EP değerleri dağılımı

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarının aort ve karotis arter ölçümleri karşılaştırılması

Kategoriler	Hasta (n=29)	Kontrol (n=29)	p
Sağ CIMT (mm)	0,33 (0,30-0,39)	0,35 (0,29-0,41)	0,554[1]
Sol CIMT (mm)	0,35 (0,30-0,40)	0,36 (0,31-0,40)	0,876[1]
Aort Sistolik çap (cm)	2,5 (2,45-2,7)	2,4 (2,3-2,6)	**0,017[1]**
Aort Diyastolik çap (cm)	2,3 (2,3-2,4)	2,1 (2-2,3)	**0,007[1]**
AA Stif Oran*	1,12 ± 0,03	1,13 ± 0,03	**0,025[2]**
Aortik Strain (%)	0,13 (0,09-0,014)	0,14 (0,11-0,15)	**0,018[1]**
Aortik Stifness indeks	4,0 (3,2-4,6)	2,9 (2,4-3,8)	**0,005[1]**
Aortik Distensibilite (10^{-6} cm^2 /dyne)	0,006 (0,005-0,007)	0,008 (0,006-0,010)	**0,003[1]**

EP (Pressure Strain Elastic Modulus)*	364,3 ± 121,3	273,2 ± 91,8	**0,002[2]**

[1]Mann Whitney U testi, [2] Bağımsız gruplar t test

**Ortalama± Standart sapma ile diğerleri ortanca (25-75.çeyreklik) ile gösterilmiştir.*

Hasta ve kontrol gruplarının EKG ölçümleri karşılaştırıldığında; PR, QRS ve QTc arasında anlamlı farklılık bulunamadı (sırasıyla p=0,174, p=0,257, p=0,535). Hasta ve kontrol gruplarının EKG ölçümleri karşılaştırılması Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13.Hasta ve kontrol gruplarının EKG ölçümleri karşılaştırılması

Kategoriler	Hasta (n=29)	Kontrol (n=29)	p
PR*	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,174[2]
QRS	0,80 (0,79-0,89)	0,86 (0,80-0,90)	0,257[1]
QTc	0,40 (0,38-0,42)	0,40 (0,38-0,42)	0,535[1]

[1]Mann Whitney U testi, [2] Bağımsız gruplar t test

**Ortalama± Standart sapma ile diğerleri ortanca (25-75.çeyreklik) ile gösterilmiştir.*

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda BH tanılı 29 hasta ile bilinen bir hastalığı olmayan 29 sağlam kontrol grubu yapısal kardiyak ve vasküler etkilenme açısından EKO. EKG, CIMT ölçümü ve videokapillersoskopi ile değerlendirilerek veriler karşılaştırıldı.

Çalışmamızda Behçet Hastalarının yaş ortalaması 12,4 ± 3 idi. %41,4'ü (n=12) kız, %58,6'sı (n=17) erkekti, E/K oranı 1,4/1 olarak saptanmıştır. Hastaların %96,6'inde (n=28) oral aft, %44,8'inde (n=13) genital aft vardı, %20,7'sinde (n=6) ise eritema nodusum , %37,9'unda (n=11) papillopüstüler bulunmaktaydı. Hastaların %10,3'ü (n=3) tromboz geçirmişti (DVT (n=1), Serebral (n=1), Sol kol (n=1)) %3,4'ünde (n=1) nörolojik bulgu bulunmaktaydı. Hastaların %10,3 ünde (n=3) göz bulguları bulunmaktaydı. Artrit hastaların %13,8'inde (n=4) görülürken, %51,7'sinde (n=15) artralji vardı. Hastaların hiçbirinde pulmuner ve gastrointestinal sistem tutulumu bulgusu bulunmamaktaydı. Atmaca ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları 3382 BH tanılı hastayı değerlendirdikleri retrospektif çalışmada çocuk hastaların oranı %3,3 (n:110) olarak saptanmıştır. Olguların %62,7'sinin kız hasta olduğu tanı alma yaşı 14,1±2,1 şeklinde saptanmıştır. Çocuklarda oral ülser %100,genital ülser %82,7, papülopüstüler lezyon %39 , eritema nodozum %37,3 , göz tutlumu %30,9', eklem tutulumu %22,7, vasküler tutulum %3,6,sinir sitemi tutulumu %3,6'sı oranında saptanmıştır (68). Koné-Paut ve arkadaşlarının 2016 yılında 156 hasta değerlendirmesi üzerinden yaptığı uluslararası prospektif kohort çalışmasında erkek kadın oranı 1'dir. Çocuklarda oral ülser %100, genital ülser %55,1, cilt lezyonları %66,7,göz tutulumu %45,5, eklem tutulumu %41, vasküler tutulum %14,7, sinir sistemi tutulumu %59,6'. gastrointestinal sistem tutulumu %29,5, pulmoner tutulum %5,7 oranında saptanmıştır. Tanı alma yaşları 13.87±3.82 saptanmıştır. Paterji testi pozitifliği %44,7 saptanmıştır.Erkek ve kadın hasta oranı 1/1 idi. (6). Tekin ve arkadaşlarının 2022 yılında 79 BH tanılı hasta ile yaptıları çalışmada tekrarlayan oral aft %100, genital ülser %72,7 ve kutanöz %46,8tespit edildi.. Paterji testi pozitifliği (%27,8) pozitifti Bizim çalışmamızda tanı alma yaşı diğer çalışmalarla ile benzerdi. Çalışmamızda E/K:1,4/1 saptanmıştır. Literatür çalışmalarında genellikle E/K:1/1 saptanmıştır, bu farklılığın çalışmamızın sınırlı sayıda hasta ile yapılmasının sonucu olarak değerlendirdik. Diğer çalışmalarda olduğu gibi en sık tekrarlayan oral aft ve

genital lezyonlar saptandı.Diğer sistem tutulumundaki farklılıklar Behçet Hastalığının çocuklarda farklı klinik bulgular göstermesi ve coğrafi dağılıma bağlı olarak klinik bulguların değişebileceği yönünde yorumlanmıştır. Çalışmamızda pulmoner sistem tutulumu ve gastrontestinal sistem tutulumu saptanmamıştır bu durum sınırlı sayıda hasta ile yapılmasına ve hastalığın çocuklarda farklı klinik prezentasyonlarda olabileceği yönünde değerlendirilmiş olup daha geniş sayıda hasta çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Genel olarak BH'nda paterji testi pozitifliği %45,5 oranındadır. Çalışmamızda Paterji testi pozitifliği ise %44,8 olarak bu sonuçlara benzer bulundu.
Hasta ve kontrol grubunun klinik bulgularının karşılaştırmasında hasta grubunun kontrol grubuna oranla dakika nabız sayısı, sistolik kan basıncı ve vücut kitle indeksi (vki) değerleri her iki grupta klinik olarak normal sınırlarda olmasına rağmen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu(sırası ile (**0,039**, **0.002, 0.021)**.Neden olarak Covid 19 pandemisi nedeni ile hasta grubunun fiziksel ve sosyal etkinliklerden hastalık kaygısı nedeni sağlıklı gruba göre daha fazla men edilmesi olduğunu düşündük.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun sol ventrikül yapısal ve fonksiyonel ölçümü değerlendirilmesinde IVSd (mm), LVDD (mm), LPWD, EF(%) , AO (mm) , LA (mm) , LA/AO, LV MAPSE (cm) değerlendirmesinde anlamlı fark saptanmadı. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Aslam ve arkadaşlarının 2016 yılında 22 çalışmada toplamda 1624 erişkin Behçet hastasının ekeokardiyografik değerlendirildiği meta-analizde sol atrium boyutunda (LA),aort boyutunda (AO) istatiksel olarak artış saptanmıştır (0.08, 0,02).Aynı çalışmada EF'de önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir (-1,08, $p < 0,0001$) (96). Sonuçlardaki farklılık BH'nin zamanla kardiyak tutulumun ilerleyen yaşlarda meydana gelebileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda sol ventrikül konvansiyonel doopler ve doku doppler incelemesinde hasta grubunda doku doopler verilerinden mitral A dalgası kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (**0,023**) . A dalgasının yüksek oluşu diyastolik süreçte ventrikül gevşemesinin yetersiz oluşundan dolayı ventrikül doluşunun tamamlanması için daha fazla atrial kasılmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Klinik olarak anlamlı diyastolik disfonksiyon geliştiğinde ventriler relaksasyonu gösteren E dalgası düşerken A dalgasında artış saptanır ve bunun neticesinde diyastolik disfonsiyonu gösteren E/A oranı normal değeri olan 1 'in altına düşer .Çalışmamızda

yine diyastolik disfonksiyonun göstergesi olan değerlerden izovolumeterik gevşeme zaman (IVRT) hasta grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır (**0,002**).Ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyonu gösteren miyokard perfuzyon indeksi diğer adı ile Tei indeksi(MPİ) hasta grubumuzda istatiksel anlamlı yüksek saptanmıştır (**0,007).** Çalışmamızda A dalgasıdaki istatistiksel olarak anlamı artışa rağmen E/A oranının konvansiyonel dopplerde 1, 60 , doku dopplerde 2,1 saptanması subklinik diyastolik disfonksiyonun habercisidir.MPİ değerindeki artışın hem diyastolik hem de sistolik disfonksiyona dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Aslam ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında E/A oranında azalma saptanırken IVRT 'de artış olduğu dikkati çekmektedir (49). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Yağmur ve ark. 2011 yılında miyokardiyal disfonksiyonu saptama amaçlı yaptıkları çalışmada A dalgası, E/A oranı ve IVRT 'de istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (97) . Tavil ve arkadaşlarının 2008 yılında erişkin Behçet hastalarında yaptıkları kardiyak fonksiyonların doku doppler ekokardiyografi çalışmasında hasta grubunda MPİ değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.(98).

Çalışmamızda sağ ventrikül inceleme sonuçlarında doku doppler ile bakılan IVRT ve sağ ventrikül MPİ değerleri hasta grubunda istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur(**0,001 0,008**).Ayrıca bu grupta TAPSE değerleri anlamlı yüksek saptandı. (**0,005**).Pulmoner arter basıncı göstergesi olan P max ve Triküspit yetersizlik velositesi (TRV) hasta grubunda yüksek saptanmıştır(**0,004, 0,001**) .Yetişkin Behçet hastalarında birçok pulmoner arter anevrizması vakası bildirilmiş olup sol ventrikül tutulumunda olduğu gibi sağ ventrikülde de myokard tutulumu ve vasküler tutuluma bağlı sağ ventrikül etkilenmesi bildirilmiştir. Literatürde çocukluk çağı BH 'de sağ ventrikül tutulumu ile ilgili ekokardiyografik inceleme içeren çalışma bulunmamaktadır

Aortik sertlik(stifness) indeksi artışı, aortik elastik modülüs (Ep) artışı, distensibilite ve aortik strain azalması ateroskleroz için özellikle klinik bulgular ortaya çıkmadan pre-aterosklerotik dönemde anlamlıdır ve erken tespitinde fayda sağlayabilir. **Aortik Elastik modülüs (Ep),** Aortik gerginlik (strain) ve distensibilitenin azalması, elastik modülüsün artması; aortik sertlik (stifness) artışı lehine sonuçlanmaktadır Yine aort sistol ve diyastol sonu çapındaki artış ateroskleroz lehine yorumlanır. Özellikle aortik stifness artışı atereskleozda ilk artmaya başlayan parametrelerin

başında gelir ve subklinik damar sertliği hakkında uyarıcı olabilir (99).

Çalışmamızda hasta grubunda sırası ile Aortik Stif oranı, Aortik Strain ve Aortik Distensibilite kontrol grubuna oranla istatiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır(sırasıyla p=0,025, p=0,018, p=0,003).Hasta grubunda aort sistol ve diyastol sonu çapı, Aortik Stifness indeks ve EP (Pressure Strain Elastic Modulus) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla **0,017**, **0,007, 0,005 , 0,002**). Literatürde çocukluk çağı BH' de benzer çalışma olmamakla beraber yetişkin çalışmalarında da aortik distensibilite ve aortik strainde'de düşüş saptanan çalışmalar mevcuttur. Örneğin; Aslam ve ark. Çalışmasında aortik distensibite Behçet hastalarında anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (96) .Tunç ve ark. erişkin Behçet hastaları ile yapılan çalışmada aortik strain ve aortik distensibilite hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. ($p<0.001$, $p<0.001$) (100).Upala ve ark. 303 yetişkin Behçet hastası ile yapılan meta analiz çalışmada damar sertliği riski karotis-femoral nabız dalga hızı (PWV) ölçümleri sonucu Behçet hastalarında artmış ateroksleroz riski hasta grubunda daha fazla bulunmuştur (101).

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında CIMT boyutlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Messedi ve ark. 2011 yılında 50 erişkin Behçet hastası ile yaptığı çalışmada karotid arter CIMT ölçümü kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,003) (102). Yolbaş ve ark. 2017 yılında 49 erişkin Behçet hastası ve 64 Romatoid artritli hastada karotid arter CIMT ölçümünün kontrol grubu ile kıyaslanmasında Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır (103). Literatürde çocukluk çağı Behçet hastalarında CIMT değerlendirilmesi yapılan çalışma bulamadık. Çalışmamızda CIMT ölçümüne göre ateroskleroz riski artmış bulunmasa da aortik stiffnes parametrelerdeki artmış değerler ateroskleroz riski açısından CIMT ölçümü takibinin önemini göstermektedir.

Yapılan yetişkin çalışmalarında Behçet hastalarında kalpte iletim sistemi değişiklikleri saptanmıştır.350 yetişkin BH tanılı hasta ile Du Le Thi Huong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir hastada sağ atriyal hipertrofi ve sağ dal bloğu, bir hastada sağ atriyal hipertrofi, birinde sağ ventrikül ve sağ atrium hipertrfisi ile beraber 1. Derece atrioventriküler blok ve bir hastada da paroksismal atriyal taşikardi saptanmıştır (104). Bizim çalışmamızda kalp hızı hasta grubunda kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş fakat klinik olarak normal sınırlarda idi. Hasta ve kontrol grubu arasında PR mesafesi, QRS ve QTc süreceleri arasında anlamlı fark bulunmadı .

Hastalarımızın videokapillereskopi incelemesinde 3 hastamızda hafif tortiyolis görünüm ve bir hastamızda hafif dilatasyon görüldü ancak hafif düzeyde olduğu için normalin varyantı olabileceği, klinik anlamlı olmadığı görüşüne varıldı. Behçet hastalarında tırnak yataklarındaki vasküler değişimin takip edilmesi için daha geniş çapta hasta ile aralıklı kontrol edilmesini önermekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde pediatrik BH hastalarında kardiyak ve vasküler tutulumun ekokardiyografik ile değerlendirilmesini amaçlayan çalışma çok sınırlıdır. Literatürde pediatrik Behçet hastalarında doku doopler ekokardiyografi ile değerlendiirlmesi,videokapillersekopi ve CIMT ölçümü ile değerlendirmesi yönünde çalışma bulamadık. Çalışmamız bu yönden bir ilktir ve en önemli gücü bu konuda bir değerlendirme sağlamasıdır.

1) Çalışmamızda GİS ve pulmoner sistem tutulumu saptanmamıştır, bunun çalışmamızın sınırlı sayıda hasta ile yapılmasından ve hastaların çocuk çağı hastası olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Diğer sistem tutulumları literatürler ile benzer bulundu. Çalışmamızda Paterji testi pozitifliği yine diğer çalışmalara benzer bulunmuştur. Çalışmamızda E/K oranı 1,4/1 bulunmuştur diğer çalışmalar benze orandanır.

2) Çalışmamızda hasta grubunda dakika nabız sayısı ve tansiyon değerleri anlamlı yüksek olmasına rağmen bu yükseklik klinik olarak normal sınırlar içerisindeydi.

3)Çalışmamızda sol ventrikülün konvansiyonel doppler ve doku doppler yardımı ile fonksiyonel değerlendirilmesinde subklinik dönemde diyastolik disfonsiyon açısından anlamlı kabul edilen A dalgası ve IVRT değerleri hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Yine hem sistolik hem diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde anlamlı olan MPİ hasta grubunda yüksek bulunmuştur. A dalgası, IVRT süresi ve MPİ değerindeki yükseklik pediatrik Behçet hastalarının sol ventrikül diyastolik disfonksiyon açısından takibinin önemine dikkat çekmektedir.

4) Çalışmamızda sağ ventrikül konvansiyonel ve doku doppler incelemesinde hasta ve kontrol grupları arasında E dalgası, A dalgası ve E/A oranında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Doku doppler incelemsinde hasta grubunda IVRT ve sağ ventrikül MPİ değerinde istatiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. TAPSE hasta grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır. Pulmoner arter basıncını gösteren değerler olan P max ve TRV hasta grubunda anlamlı yüksek saptandı.IVRT ,MPİ,TAPSE ,P max ve TRV

‘deki subklinik yükseklik pediatrik hasta grubunun sağ ventrikül diyastolik disfonksiyon ve artmış pulmoner basınç açısından risk altında olduğunu göstermektedir.Literatürde pediatrik Behçet hastalarının sağ ventrikülün ekokardiyografi ile değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır .Yetişkin çalışmalarda saptanan pulmoner arter tutulumu pediatrik hastalarında bu yönde takibinin gerektiğini savunmaktayız. Çalışmamız bu anlamda ilktir ve bu yönde çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

5) Çalışmamızda arterlerin gevşeme yeteneğini gösteren Aortik Stif oranı, Aortik Strain ve Aortik Distensibilite hasta grubunda anlamlı düşük saptanırken arteriyel sertliği gösteren aort sistol ve diyastol sonu çapı, Aortik Stifness indeks ve EP hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu değerler bize pediatrik hastaların damar sertliği açısından risk altında olduğunu göstermekte ve hastaların takibinin önemini vurgulamaktadır.

6)Çalışmamızde hasta grubunun tırnak yatağı videokapillereskopi incelemesinde 3 hastamızda minimal değişiklikler gördük ancak bu görüntülerin normalin varyantları olabileceğini düşündük ve anlamlı kabul edilmesi için takibinin gerektiği kanatine vardık.

7. KAYNAKLAR

1. Bolognia J, Joseph J, and Julie S, Neutrophilic Dermatoses. 3 ed. Dermatology, ed. M. Samuel and D. Mark. 2012
2. Maldini C, Druce K, Basu N, LaValley MP, Mahr A. Exploring the variability in Behçet's disease prevalence: a meta-analytical approach. Rheumatology. 2018 Jan 1;57(1):185–95. .
3. Karincaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol. 2008 Apr;58(4):579–84.
4. Greco A, de Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. Autoimmun Rev. 2018
5. KONÉ-PAUT, Isabelle, et al. Clinical featudren: an international collaborative study of 86 cases. The Journal of pediatrics, 1998, 132.4: 721-725.
6. Kone-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al., Consensus classification criteria for paediatric Behcet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. Ann Rheum Dis, 2016. 75(6): p. 958-64. .
7. Bulur I and Onder M, Behcet disease: New aspects. Clin Dermatol, 2017. 35(5): p. 421-434.
8. Krupa B, Cimaz R, Ozen S, Fischbach M, Cochat P, and Kone-Paut I, Pediatric Behcet's disease and thromboses. J Rheumatol, 2011. 38(2): p. 387- 90.
9. BULUR I and ÖNDER M, Cutaneous Manifestation of Behçet's Disease. Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology-Special Topics, 2011. 4(4): p. 4.
10. Dinç A. Behçet hastalığında vasküler tutulum ve tedavisi. Turkiye Klinikleri JDermatol-Special Topics. 2011;4(4):66-72.
11. Scherrer M A R, Rocha V B, and Garcia L C, Behcet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. An Bras Dermatol, 2017. 92(4): p. 452- 464.
12. Evereklioglu C. Behçet's disease or Adamantiades-Behçet disease? An evidence-based historical survey. Med Sci Monit. 2010;16(6):RA136-RA142. .
13. International Study Group for Behcet's Disease, Criteria for diagnosis of Behcet's disease. . Lancet, 1990. 335(8697): p. 1078-80.
14. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collabor.
15. Akkoç N. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018 Apr;32(2):261–70. .

16. Jankowski J, Crombie I, Jankowski R. Behcet's syndrome in Scotland. Postgrad Med J. 1992 Jul 1;68(801):566–70.
17. B, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L, et al. Prevalence of AdamantiaPapoutsis NG, Abdel-Naser Mdes-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. Clin Exp Rheumatol. 24(5 Suppl 42):S125.
18. Koné-Paut I. Behçet's disease in children, an overview. Pediatric Rheumatology. 2016 Dec 18;14(1):10.
19. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015 Nov;64:137–48.
20. Kaya Tİ. Genetics of Behçet's Disease. Patholog Res Int. 2012 Oct 16;2012:1–6.
21. .Gul A. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. Ann Rheum Dis. 2000 Aug 1;59(8):622–5.
22. Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, et al. Familial aggregation in Behçet's disease: High frequency in siblings and parents of pediatric probands. J Pediatr. 1999 Jul;135(1):89–93.
23. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. Front Immunol. 2019 May 10;10. .
24. .Pain CE. Juvenile-onset Behçet's syndrome and mimics. Clinical Immunology. 2020 May;214:108381.
25. .Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2020: Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2020;38 Suppl 127(5):3–10. .
26. Çerçi P, Altıner S, İnal A, Köse K, Keskin G, Ölmez Ü. Investigating the role of IL-33 in the pathogenesis of Behçet's Disease. Acta Clin Belg. 2017 Nov 2;72(6):434–8. .
27. Chambrun M P, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, and Saadoun D, New insights into the pathogenesis of Behcet's disease. Autoimmunity reviews, 2012. 11(10): p. 687-698.
28. .Gul A, Behcet's disease: an update on the pathogenesis. Clin Exp Rheumatol, 2001. 19(5 Suppl 24): p. S6-12.
29. Cho S B, Zheng Z, Ahn K J, Choi M J, Cho S, Kim D Y, et al., Serum IgA reactivity against GroEL of Streptococcus sanguinis and human heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 in patients with Behcet disease. Br J Dermatol, 2013. 168(5): p. 977-83.
30. Leccese P, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: etyopatogeneze genel bakış. Ön İmmünol. (2019) 10:1067. doi: 10.3389/fimmu.2019.01067.
31. Yokota K, Hayashi S, Fujii N, Yoshikawa K, Kotake S, Isogai E, et al. Behçet hastalığında oral streptokoklara antikor yanıtı. Mikrobiyol İmmünol. (1992) 36:815–22. doi: 10.1111/j.1348-0421.1992.tb02083.x

32. Yazıcı H, Seyahi E, Hatemi G, Yazıcı Y. Behçet sendromu: çağdaş bir bakış. Nat Rev Romatol. (2018) 14:107. doi: 10.1038/nrrheum.2017.208
33. Coit P, Mumcu G, Ture-Özdemir F, Ünal AU, Alpar U, Bostancı N, et al. 16S rRNA'nın dizilimi, Behçet hastalığında belirgin bir tükürük mikrobiyom imzasını ortaya koymaktadır. Clin İmmünol. (2016) 169:28–35. doi: 10.1016/j.clim.2016.06.002
34. Geri G, Terrier B, Rosenzwajg M, Wechsler B, Touzot M, Seilhean D, et al., Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behcet disease. J Allergy Clin Immunol, 2011. 128(3): p. 655-64.
35. Kim E S, Kim S W, Moon C M, Park J J, Kim T I, Kim W H, et al., Interactions between IL17A, IL23R, and STAT4 polymorphisms confer susceptibility to intestinal Behcet's disease in Korean population. Life Sci, 2012. 90(19-20): p. 740-6.
36. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, and Ayed K, Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. Scand J Rheumatol, 2002. 31(4): p. 205-10.
37. Liu X, Wang C, Ye Z, Kijlstra A, and Yang P, Higher expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 in ocular Behcet's disease. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. 54(9): p. 6012-7.
38. Calik A N, Ozcan K S, Mesci B, Cinar T, Canga Y, Gungor B, et al., The association of inflammatory markers and echocardiographic parameters in Behcet's disease. Acta Cardiol, 2019: p. 1-8.
39. Aydintug A O, Tokgoz G, D'Cruz D P, Gurler A, Cervera R, Duzgun N, et al., Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease. Clin Immunol Immunopathol, 1993. 67(2): p. 157-62.
40. Direskeneli H, Keser G, D'cruz D, Khamashta M, Akoğlu T, Yazici H, et al., Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. Clinical rheumatology, 1995. 14(1): p. 55- 61.
41. HUSSAIN, Muhammad, et al. Expression correlates between Annexin A1 and A2 autoantibodies in patients with Behcet’s Disease. Bioscience Reports, 2018, 38.1.
42. D'Cruz D P, Houssiau F A, Ramirez G, Baguley E, McCutcheon J, Vianna J, et al., Antibodies to endothelial cells in systemic lupus erythematosus: a potential marker for nephritis and vasculitis. Clin Exp Immunol, 1991. 85(2): p. 254-61.

43. YOSHIO, T. Anti-endothelial cell antibodies. Rinsho byori. The Japanese Journal of Clinical Pathology, 1993, 41.8: 851-858.
44. Balta I, Balta S, Demir M, Ozturk C, and Demirkol S, Thrombotic events in Behcet's disease. Am J Emerg Med, 2014. 32(2): p. 184-5.
45. BUTTA, Nora V., et al. Endothelial dysfunction and altered coagulation as mediators of thromboembolism in Behçet disease. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. Thieme Medical Publishers, 2015. p. 621-628.
46. AÇARI, Ceyhun, et al. Pediatric Behçet's disease: Experience of a single tertiary center. *Arch Rheumatol*, 2023, 38.
47. KOKTURK, Aysin. Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behçet's disease. *Pathology research international*, 2012, 2012.
48. NANTHAPISAL, Sira, et al. Paediatric Behçet's disease: a UK tertiary centre experience. Clinical rheumatology, 2016, 35.10: 2509-2516.
49. ADROVIC, Amra, et al. Familial Mediterranean fever and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: shared features and main differences. Rheumatology international, 2019, 39.1: 29-36.
50. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. Yonsei Med J. 2007;48(4):573-585
51. Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsoy E. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. Front Med (Lausanne). 2021;7:613432. Published 2021 Feb 1
52. ALPSOY, Erkan. Behcet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. The Journal of dermatology, 2016, 43.6: 620-632.
53. Kone-Paut I, Darce-Bello M, Shahram F, Gattorno M, Cimaz R, Ozen S, et al., Registries in rheumatological and musculoskeletal conditions. Paediatric Behcet's disease: an international cohort study of 110 patients. One-year follow-up data. Rheumatology
54. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan 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.
55. Misago N, Tada Y, Koarada S, Narisawa Y. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's : a clinicopathological study of 26 cases. Acta Derm Venereol. 2012;92(6):681-686.

56. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous a clinicopathological study of 26 cases. Acta Derm Venereol. 2012;92(6):681-686
57. Alpsoy E, Zouboulis C C, and Ehrlich G E, Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. Yonsei Med J, 2007. 48(4): p. 573-85.
58. Dalvi S R, Yildirim R, and Yazici Y, Behcet's Syndrome. Drugs, 2012. 72(17): p. 2223-41.
59. Assar S, Sadeghi B, Davatchi F, Ghodsi S Z, Nadji A, Shahram F, et al., The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behcet's disease. Reumatologia, 2017. 55(2): p. 79-83.
60. Davatchi F, Shahram F, Chams C, and Nadji H C A, Behçet's disease. Acta Medica Iranica, 2005: p. 233-242krup
61. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum.2013;65:1–11
62. Roman Rego A, Garcia Acuna J M, Alvarez Rodriguez L, Rigueiro Veloso P, Lopez Otero D, and Gonzalez Juanatey J R, Cardiac Involvement in a Patient With Behcet Disease. Diagnostic and Therapeutic Approach. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018. 71(12): p. 10
63. Demirelli S, Degirmenci H, Inci S, and Arisoy A, Cardiac manifestations in Behcet's disease. Intractable Rare Dis Res, 2015. 4(2): p. 70-5
64. Kokturk A. Clinical and Pathological Manifestations with Differential Diagnosis in Behçet's Disease. Patholog Res Int. 2012;2012:690390
65. Khairallah M, Attia S, Yahia S B, Jenzeri S, Ghrissi R, Jelliti B, et al., Pattern of uveitis in Behcet's disease in a referral center in Tunisia, North Africa. Int Ophthalmol, 2009. 29(3): p. 135-41
66. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al., Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behcet disease: a series of 47 patients. Medicine (Baltimore), 2012. 91(1): p. 35-48.
67. Yildizeli S O, Yanartas M, Tas S, Direskeneli H, Mutlu B, Ceyhan B, et al., Outcomes of Patients with Behcet's Syndrome after Pulmonary Endarterectomy. Thorac Cardiovasc Surg, 2018. 66(2): p. 187-192.

68. Atmaca L, Boyvat A, Yalçindag FN, Atmaca-Sonmez P, Gurler A. Behçet Disease in Children. Ocular Immunology and Inflammation. (2011) 19:103–7. doi: 10.3109/09273948.2011.555592
69. Kehribar DY, Özgen M. Behçet Hastalığında Vasküler Tutulumu Olan Hastaların Klinik Özellikleri.
70. GALLIZZI, Romina, et al. A national cohort study on pediatric Behçet's disease: cross-sectional data from an Italian registry. Pediatric Rheumatology, 2017, 15.1: 1-7.
71. Topcuoglu O M, Topcuoglu E D, Altay C M, and Genc S, Imaging pearls of pediatric Behcet's disease. Eur J Radiol, 2017. 94: p. 115-124.
72. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, and Inaba G, Behcet's disease. N Engl J Med, 1999. 341(17): p. 1284-91.
73. SKEF, Wasseem; HAMILTON, Matthew J.; ARAYSSI, Thurayya. Gastrointestinal Behçet's disease: a review. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2015, 21.13: 3801.
74. HU, Ya-Chiao; CHIANG, Bor-Luen; YANG, Yao-Hsu. Pediatrik Behçet hastalığının klinik bulguları ve tedavisi. Alerji ve İmmünolojide Klinik İncelemeler, 2021, 61: 171-180.
75. AMBROSE, Nicola L.; HASKARD, Dorian O. Behçet sendromunun ayırıcı tanı ve tedavisi. Nature Reviews Romatoloji, 2013, 9.2: 79-89.
76. Lin P, Liang G. Behçet disease: Recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. Journal of Clinical Rheumatology. 2006;12(6):282-86
77. SHARQUIE, Khalifa E.; NAJIM, Rafid A.; ABU-RAGHIF, Ahmed R. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *The Journal of dermatology*, 2002, 29.5: 267-279.
78. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, et al. The Use of Interferon α in Behçet Disease: Review of the Literature. Seminars in Arthritis and Rheumatism2004;33(5):320-35.
79. Voiriot G, Parrot A, Antoine M, et al. Transcatheter embolotherapy of pulmonary artery aneurysms as emergency treatment of hemoptysis in Behcetpatients: experience of a referral center and a review of the literature. Intern Emerg Med. 2018;13(4):491-500.
80. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, et al. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. Clin Rheumatol2008;27(2):201-05.

81. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Suramelashvili N, and Hetzer R, Strain and strain rate imaging by echocardiography - basic concepts and clinical applicability. Curr Cardiol Rev, 2009. 5(2): p. 133-48.
82. Garcia, M. J., Thomas, J. D., & Klein, A. L. (1998). New Doppler echocardiographic applications for thestudy of diastolic function. Journal of the American College of Cardiology, 32(4), 865-875
83. Cahill J M, Horan M, Quigley P, Maurer B, and McDonald K, Doppler-echocardiographic indices of diastolic function in heart failure admissions with preserved left ventricular systolic function. Eur J Heart Fail, 2002. 4(4): p. 473-8.
84. Garcia, M. J., Thomas, J. D., & Klein, A. L. (1998). New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. Journal of the American College of Cardiology, 32(4), 865-875.
85. Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., ... & Evangelisa, A. (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. European Journal of Echocardiography, 10(2), 165-193.
86. Jae K, OH JB, Stewart A, Tajik J. The Echo Manual. Üçüncü Bas. Kozan Ö, editor. Ankara: Güven Kitabevi; p. 1–145
87. Chuwa, T., & Rodeheffer, R. J. (1995). New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilatedcardiomyopathy. J cardiol, 26(35), 7-366
88. Núñez-Gil, I. J., Rubio, M. D., Carton, A. J., Lopez-Romero, P., Deiros, L., Garcia-Guereta, L., ... & Gutierrez-Larraya, F. (2011). Determination of normalized values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 405 Spanish children and adolescents. Revista Española de Cardiología (English Edition), 64(8), 674-680.
89. Koestenberger, M., Ravekes, W., Everett, A. D., Stueger, H. P., Heinzl, B., Gamillscheg, A., ... & Nagel, B. (2009). Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. Journal of the American Society of Echocardiography, 22(6), 715-719.
90. Ratwatte, S., Anderson, J., Strange, G., Corrigan, C., Collins, N., Celermajer, D. S., ... & Lau, E. M. (2020). Pulmonary arterial hypertension with below threshold pulmonary vascular resistance. European Respiratory Journal, 56(1).

91. Abbas, A. E., Fortuin, F. D., Schiller, N. B., Appleton, C. P., Moreno, C. A., & Lester, S. J. (2003). A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. Journal of the American College of Cardiology, 41(6), 1021-1027.
92. Lacombe, F., Dart, A., Dewar, E., Jennings, G., Cameron, J., & Laufer, E. (1992). Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. European heart journal, 13(8),1040-1045
93. Lamotte, C., Iliescu, C., Libersa, C., & Gottrand, F. (2011). Increased intima-media thickness of the carotid artery in childhood: a systematic review of observational studies. European journal of pediatrics
94. Bots, M. L., Hoes, A. W., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Grobbee, D. E. (1997). Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation,
95. Galluci F, Russo R, Buono R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. Advances in Medical Sciences. 2008;53(2):149-157.
96. ASLAM, Fawad, et al. Cardiac function and diastolic dysfunction in Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis. International journal of rheumatology, 2016, 2016.
97. Yagmur J, Sener S, Acikgoz N, Cansel M, Ermis N, Karincaoglu Y, et al., Subclinical left ventricular dysfunction in Behcet's disease assessed by two- dimensional speckle tracking echocardiography. Eur J Echocardiogr, 2011. 12(7): p. 536-41
98. TAVIL, Yusuf, et al. The assessment of cardiac functions by tissue Doppler-derived myocardial performance index in patients with Behcet's disease. Clinical rheumatology, 2008, 27: 309-314.
99. Teixeira R, Vieira MJ, Gonçalves A, Cardim N, Gonçalves L. Ultrasonographic vascular mechanics to assess arterial stiffness: a review. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging. 2016;17(3):233–46.
100. TUNC, S. Ercan, et al. Assessment of aortic stiffness and ventricular diastolic functions in patients with Behçet's disease. Rheumatology international, 2005, 25: 447-451.
101. UPALA, Sikarin; YONG, Wai Chung; SANGUANKEO, Anawin. Increased arterial stiffness in Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis. Korean Circ J, 2017, 47.4: 477-482.

102. MESSEDI, Meriam, et al. Intima-media thickness of carotid artery in patients with Behçet's disease. Archives of medical research, 2011, 42.5: 398-404.
103. YOLBAŞ, Servet, et al. Carotid artery stiffness in Behçet's disease. European Journal of Rheumatology, 2017, 4.2: 122.
104. WECHSLER, Bertrand, et al. Endomyocardial fibrosis in Behçet's disease. Annals of the Rheumatic Diseases, 1997, 56.3: 205-208.