

# Pediatric Behçet Hastalarında Ek İmmünsüpresif Tedavi Gereksiniminin Tahmin Edilmesi

## Predicting the Need for Additional Immunosuppressive Treatment in Pediatric Behçet's Patients

Seher Şener\* (0000-0003-1564-8996), Sermin Dalarslan\*\* (0000-0002-8363-576X), Ezgi Deniz Batu\* (0000-0003-1065-2363)

\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye



### Öz

**Giriş:** Çalışmamızda pediatrik Behçet hastalığı (BH) tanılı hastaların demografik ve klinik özellikleri ile hastalardaki tedavi yaklaşımlarımızı değerlendirdik. Ek olarak BH'de tedavide kolşisin ve kısa süreli kortikosteroid tedavisi dışında ek immünsüpresif tedavi ihtiyacı olan hastalarda öngörücü faktörleri belirlemeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2004-2022 yılları arasında BH tanısıyla izlenen pediatrik hastalar dahil edildi. Hastalar, tedavide kolşisin ve/veya kısa süreli kortikosteroid alanlar (grup A) ile ek immünsüpresif tedavilere ihtiyaç duyanlar (grup B) olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Yüz üç hastanın 57'si (%55,3) BH, 46'sı (%44,7) ise inkomplet BH tanısı ile izlenmekteydi. Tedavide en çok tercih edilen ilaç kolşisindi (%92,2). Kortikosteroidler ise (%55,3) sıklıkla majör organ tutulumu olan hastalarda ek immünsüpresif ajanlarla birlikte tercih edilmişti. Diğer immünsüpresif tedavilere dirençli 15 (%14,6) hastada biyolojik ajanlar kullanıldı. Grup A'da 56 ve grup B'de ise 47 hasta vardı. Grup B'de göz tutulumu ve venöz tromboz daha sıkı. Ek olarak grup B'de tanı anındaki akut faz reaktanları ile BHAAF skorları da grup A'daki hastalara göre daha yüksekti. Çok değişkenli analiz sonucunda göz tutulumu [odds oranı (OR) 4,045, %95 GA 6,205-525,470; p=0,001], venöz tromboz (OR 2,497, %95 GA 3,048-48,358; p=0,001) ve akut faz reaktanlarında yükseklik (OR 1,312, %95 GA 0,086-0,842; p=0,024) ek immünsüpresif tedavi ihtiyacı öngören bağımsız faktörler olarak belirlendi.

**Sonuç:** Pediatrik BH olgularının doğru yönetimi, gelişebilecek komplikasyonların önüne geçebilmek adına oldukça önemlidir. Sonuçlarımız, başvuruda göz veya vasküler tutulum, yüksek akut faz reaktanı ve BHAAF skoruna sahip hastalarda ek immünsüpresif tedavi ihtiyacı olabileceğini gösterdi. Tedavi ihtiyacını tahmin eden faktörlerin belirlenmesi, hastalarda uygun tedavi ve takip planının yapılmasına önemlidir.

### Abstract

**Introduction:** In our study, we evaluated the demographic and clinical characteristics of patients with pediatric Behçet's disease (BD) and our treatment approaches in these patients. In addition, we aimed to determine the predictive factors in patients who need additional immunosuppressive therapy in addition to colchicine and short-term corticosteroid therapy in the treatment of BD.

**Materials and Methods:** Pediatric patients followed up with BD between 2004-2022 were included in the study. The patients were divided into two groups: those receiving colchicine and/or short-term corticosteroids (group A) and those needing additional immunosuppressive treatments (group B).

### Anahtar kelimeler

Behçet hastalığı, pediatrik, immünsüpresif tedavi

### Keywords

Behçet's disease, pediatric, immunosuppressive treatment

Geliş Tarihi/Received : 24.07.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 31.12.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.46693

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Ezgi Deniz Batu, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 305 18 63

E-posta: ezgidenizbatu@yahoo.com

**Results:** Of a total of 103 patients, 57 (55.3%) were being followed up with a diagnosis of BD, and 46 (44.7%) with a diagnosis of incomplete BD. The most preferred drug in the treatment was colchicine (92.2%). Corticosteroids (55.3%) were often preferred with additional immunosuppressive agents in patients with major organ involvement. Biologic agents were used in 15 (14.6%) patients who were resistant to other immunosuppressive treatments. There were 56 patients in group A and 47 patients in group B. Ocular involvement and venous thrombosis were more common in group B. In addition, acute phase reactants and BHAAF scores at the diagnosis were higher in group B than in group A patients. As a result of multivariate analysis, ocular involvement [odds ratio (OR) 4,045, 95% CI 6,205-525,470; p=0.001], venous thrombosis (OR 2,497, 95% CI 3,048-48,358; p=0.001) and elevated acute phase reactants (OR 1.312, 95% CI 0.086-0.842; p=0.024) were identified as independent factors predicting the need for additional immunosuppressive therapy.

**Conclusion:** Correct management of pediatric BD cases is very important in order to prevent complications that may develop. Our results showed that patients with ocular or vascular involvement, high acute phase reactants, and BHAAF scores may need additional immunosuppressive therapy at admission. Determining the factors that predict the need for treatment is important in making the appropriate treatment and follow-up plan for patients.

## Giriş

Behçet hastalığı (BH) ilk olarak Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında üç hastada oral ülser, genital ülser ve üveit birlikteliği ile giden bir hastalık olarak tanımlamıştır (1). Günümüzde ise bu bulgulara ek cilt bulguları, kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem (GİS) ve nörolojik sistem tutulumu yapabilen bir sistemik vaskülit tablosu olduğu bilinmektedir (2,3).

BH tanısı için spesifik bir tanı testinin olmaması nedeniyle hastalık tanısı klinik bulgulara göre konulmaktadır (4). Çocukluk çağı BH için önerilmiş tek ölçüt seti 2015 yılında “Pediatric Behçet’s Disease Group (PEDBD)” tarafından önerilen kriterlerdir (5). Bu ölçüte göre; tekrarlayan oral aft (yılda en az 3 kez), genital ülserasyon veya aft (iz bırakan), cilt tutulumu (nekrotik folikülit, akne benzeri lezyonlar, eritema nodozum), göz tutulumu (ön üveit, arka üveit, retinal vaskülit), nörolojik (izole baş ağrısı hariç) ile vasküler bulgulardan (venöz tromboz, arteriyel tromboz, arteriyel anevrizma) üç ve daha fazla kriterle sahip olan hastalar Behçet hastası olarak sınıflanmaktadır.

BH’de ileri dönemde komplikasyon gelişimini engellemek için erken tanı ve tedavi oldukça önemlidir. Tedavide temel amaç hastalığın erken tanımlanması, enflamasyonun etkin bir şekilde baskılanması ve hastalık alevlenmelerinin engellenmesi olmalıdır. BH multisistemik tutulum yapabilen bir sistemik vaskülit olduğu için hastalar multisistemik bir yaklaşım ile yönetilmelidir. Kolsişin, BH’nin hemen hemen tüm bulguları için kullanılan birinci basamak tedavidir (6). Kortikosteroidler, genital lezyonları iyileştirmek amaçlı kısa süreli veya ciddi organ tutulumlarında uzun süreli kullanılabilir. Göz tutulumunda ise topikal kortikosteroidler oldukça etkilidir. Azatioprin, metotreksat, siklofosamid, biyolojik ilaçlar gibi diğer

immünsüpresif tedaviler ise majör organ tutulumu olduğunda veya klasik tedaviye dirençli Behçet hastalarında tercih edilirler (6).

Çalışmamızda pediatrik Behçet hastalarının genel özelliklerinin yanı sıra hastalarda kolsişin ve kısa süreli kortikosteroid tedavisi dışında ek immünsüpresif tedavi ihtiyacını öngören faktörleri belirlemeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalları’nda 2004-2022 yılları arasında BH veya inkomplet BH tanısıyla izlenen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyaları ve elektronik kayıtları geriye dönük incelendi. 2015 yılında yayınlanan PEDBD kriterlerine (5) göre üç ve daha fazla kriterle sahip olan hastalar Behçet hastası olarak sınıflandı. İki kriterle sahip hastalar ise inkomplet Behçet hastası olarak sınıflandı. Hastaların demografik özellikleri, semptom başlangıcı ile tanı anındaki yaşları, aile öyküleri, klinik bulguları, laboratuvar bulguları [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), Human Leucocyte Antigen (HLA)-B5-51], paterji testi sonuçları, aldıkları tedaviler ve tedavi yanıtları değerlendirildi. Behçet hastaları, tedavide kolsişin ve/veya kısa süreli kortikosteroid alanlar (grup A) ile ek immünsüpresif tedavilere ihtiyaç duyanlar (grup B) olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak, bu iki grup arasındaki farklılıklar karşılaştırıldı. Ek immünsüpresif tedavilere ihtiyaç duyan hastalar için, ek tedavi ihtiyacını öngörücü faktörler belirlendi. Klinik bulgulardaki değişiklikler tanıda ve son vizitte Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BHAAF) kullanılarak değerlendirildi (7). Hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi

(akut faz reaktanlarının normal olması) remisyon olarak değerlendirildi.

### *İstatistiksel Analiz*

SPSS software kullanılarak veri tabanı oluşturuldu ve analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ile olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi, normal dağılmayan sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Farklı değişkenlerin ek immünyüpresif tedavi gereksinimi üzerindeki etkileri, her biri için tek değişkenli analizde hesaplandı. Lojistik regresyon analizinde düzeltilmemiş p değeri <0,10 olan değişkenler potansiyel öngörücü belirteçler olarak tanımlandı ve tam modele dahil edildi. Geriye dönük elemelerde ise, çok değişkenli lojistik regresyon analizlerini kullanarak modeli küçültüldü. P değerinin <0,05 olması anlamlı kabul edildi ve güven aralığı (GA) %95 idi.

Çalışma üniversitemizin etik kurulu tarafından onaylandı (GO 21/967). Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm ebeveynlerden/hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma, 1964 Helsinki Bildirgesi'nde ve daha sonraki değişikliklerde belirtilen etik standartlar izlenerek gerçekleştirildi.

### **Bulgular**

Çalışmaya 103 pediatrik Behçet hastası dahil edildi (%56,3'sü kız) (Tablo 1). Hastaların 57'si (%55,3) PEDBD kriterlerine göre BH, 46'sı (%44,7) ise inkomplet BH tanısı ile takipliydi. Elli yedi hastanın 19'u (%33,3) ise başlangıçta inkomplet BH ile izlenmekte iken zamanla gelişen ek semptomlar sonucu BH tanısı almıştı.

Hastalarda en sık başvuru yakınması tekrarlayan oral aftlardı (%96,1). İlk başvuruda sadece sekiz hastada (%7,7) üveit varken, ilerleyen dönemde 12 hastada (%11,6) üveit gelişmişti. Ek olarak 11 hastada (%10,7) nörolojik, dokuz hastada (%8,7) GİS, iki hastada pulmoner (%1,9) ve bir hastada da (%0,9) kardiyak tutulum mevcuttu. Nörolojik tutulumu saptanan 11 hastadan ikisinde parankimal tutulum, dokuzunda ise non-parankimal tutulum vardı.

Vasküler tutulumu olan 25 hastanın (%24,2), 22'sinde venöz, ikisinde arteriyel ve üçünde de hem arteriyel hem de venöz tutulum mevcuttu. Tedavide kolşisin en çok tercih edilen ilaçtı (%92,2) ve mukokütanöz tutulumu (tekrarlayan oral aft, genital aft/ülser, çeşitli cilt lezyonları gibi) olan olgularda en sık tercih edilen tedavi protokolüydü. Kortikosteroidler ise sıklıkla nörolojik, GİS, kardiyopulmoner tutulum gibi ağır klinik bulguları olan hastalarda uzun süreli veya genital ülseri olan hastalarda kısa süreli olarak tercih edilmişti (n=57, %55,3). Azatiyoprin ise üveit olgularının neredeyse tamamında (%95) kullanılmıştı. Vasküler tutulumu olan hastaların hepsine ek olarak antikoagülan tedavi de verilmişti. Sinus ven trombüsü olan iki hasta ile pulmoner arter anevrizması saptanan iki hasta yüksek doz kortikosteroid tedavisine ek olarak intravenöz siklofosamid ile tedavi edilmişti. Tüm bu immünyüpresif tedavilere dirençli 15 hastada (%14,6) ise anti tümör nekroz faktör (TNF) alfa ajanlar kullanılmıştı. En sık tercih edilen anti TNF alfa ajan ise adalimumab idi (%12,6).

Tedavide kolşisin ve/veya kısa süreli kortikosteroid alan (grup A, n=56) ve ek immünyüpresif tedavilere ihtiyaç duyan (grup B, n=47) hastaların ortanca tanı yaşları sırasıyla 13,8 (2-17,9) ile 13 (1,1-17,5) idi. Grup A'da kız cinsiyet oranı daha fazlaydı (%42,6 karşı %67,8'e, p=0,010). Grup A'daki hastalarda bir hastada göz tutulumu dışında majör organ tutulumu yoktu. Grup B'de göz tutulumu (özellikle panüveit, p=<0,001) ve venöz tromboz (sıklıkla alt ekstremiteler yerleşimli derin ven trombozları, p=<0,001) daha sıktı. Ek olarak grup B'de tanı anındaki CRP (p=0,026) ve ESH (p=0,019) değerleri ile BHAAF skorları (p=<0,001) grup B'deki hastalara göre daha yüksekti. Kısmi remisyon oranları ise grup A'daki daha yüksek oranda görülürken (p=0,027), tam remisyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,116).

GİS tutulumu, nörolojik tutulum, pulmoner ve kardiyak tutulum gibi ciddi organ tutulumlarının yanı sıra majör organları etkileyen tromboz durumlarında hastaların hepsinin ek immünyüpresif ajan ihtiyacı olduğu için bu değişkenler regresyon analizine dahil edilmedi. Ek tedavi ihtiyacını değerlendirirken kullanılan tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analiz sonuçları Tablo 2'de sunuldu. Çok değişkenli analiz sonucunda göz tutulumu [odds oranı (OR) 4,045, %95 GA 6,205-525,470; p=0,001], venöz tromboz

Tablo 1. Pediatrik Behçet hastalarının genel özellikleri ile grup A ve grup B'deki hastaların karşılaştırılması				
	Tüm hastalar (n=103)	Grup A (n=56)	Grup B (n=47)	p değeri
Kız, n (%)	58 (56,3)	38 (67,8)	20 (42,6)	0,010*
Semptom başlangıç yaşı, yıl, ortanca (min-maks)	10,8 (0,5-17,1)	11,4 (1,5-17,1)	11,2 (0,5-17)	0,822
Tanı yaşı, yıl, ortanca (min-maks)	12,1 (1,1-17,9)	13,8 (2-17,9)	13 (1,1-17,5)	0,355
Tanı ile semptom başlangıcı arası süre, yıl, ortanca (min-maks)	0,5 (0,1-13,1)	0,5 (0,1-11,5)	0,1 (0,1-13,1)	0,197
PEDBD kriterlerini karşılayan BH olanlar, n (%)	57 (55,3)	27 (48,2)	30 (63,8)	0,163
İnkomplet BH olanlar	46 (44,7)	29 (51,8)	17 (36,2)	0,112
Ailede BH öyküsü, n (%)	36 (34,9)	24 (42,9)	12 (25,6)	0,068
Komorbiditeler, n (%)				
Ailevi Akdeniz ateşi	14 (13,6)	8 (14,3)	6 (12,8)	0,241
Sakroilyit	4 (3,8)	2 (3,6)	2 (4,3)	0,172
IgAV/HSP	2 (1,9)	2 (1,9)	0	0,158
Klinik bulgular, n (%)				
Oral aft (≥3/yıl)	99 (96,1)	53 (94,6)	44 (93,6)	1,000
Genital aft/tülserasyon	58 (56,3)	35 (62,5)	23 (48,9)	0,167
Cilt tutulumu	61 (59,2)	32 (57,1)	29 (61,7)	0,639
Nekrotik folikülit	44 (42,7)	21 (37,5)	23 (48,9)	0,243
Eritema nodozum	31 (30,1)	16 (28,6)	15 (31,9)	0,713
Akne benzeri lezyonlar	42 (40,8)	19 (33,9)	23 (48,9)	0,123
Eklem bulguları	57 (55,3)	33 (58,9)	24 (51,1)	0,424
Göz tutulumu	20 (19,4)	1 (1,8)	19 (40,4)	<0,001*
Ön üveit	6 (5,8)	1 (1,8)	5 (10,6)	0,102
Arka üveit	4 (3,8)	0	4 (8,5)	0,049*
Panüveit	10 (9,7)	0	10 (21,3)	<0,001*
Nörolojik tutulum	11 (10,7)	0	11 (10,7)	<0,001*
GİS tutulumu	9 (8,7)	0	9 (19,1)	0,001*
Pulmoner tutulum	2 (1,9)	0	2 (4,3)	0,227
Kardiyak tutulum	1 (0,9)	0	2 (4,3)	0,227
Vasküler bulgular	25 (24,2)	5 (8,9)	20 (42,6)	<0,001*
Venöz tromboz	22 (21,4)	4 (7,1)	18 (38,3)	<0,001*
Arteriyel tromboz	5 (4,9)	0	5 (10,6)	0,018*
Arteriyel anevrizma	2 (1,9)	0	2 (4,3)	0,227
Pozitif paterji testi, n (%)	21/98 (21,4)	10/53 (18,9)	11/45 (24,4)	0,773
Laboratuvar bulguları				
ESH, mm/saat (normal=0-20), ortanca (min-maks)	8 (2-119)	5 (2-37)	9 (4-119)	0,026*
CRP, mg/dL (normal=0-0,5), ortanca (min-maks)	0,4 (0,1-10,3)	0,2 (0,1-5)	0,6 (0,1-10,3)	0,019*
Pozitif HLA-B5/51, n (%)	52/95 (54,7)	28 (50)	24 (51,1)	0,914
Tedavi, n (%)				
Kolşisin	95 (92,2)	52 (92,8)	43 (91,5)	0,814
Kortikosteroid	57 (55,3)	16 (28,6)	41 (87,2)	<0,001*

Tablo 1. devamı				
	Tüm hastalar (n=103)	Grup A (n=56)	Grup B (n=47)	p değeri
NSAİİ	25 (24,2)	13 (23,2)	12 (25,5)	0,623
Azatiyoprin	44 (42,7)	0	44 (93,6)	<0,001*
Siklofosfamid	4 (3,9)	0	4 (8,5)	0,049*
Metotreksat	2 (1,9)	0	4 (8,5)	0,049*
Salazopirin	2 (1,9)	0	4 (8,5)	0,049*
Hidroksiklorokin	1 (0,9)	0	4 (8,5)	0,049*
Anti-TNF alfa ajan	15 (14,6)	0	4 (8,5)	0,049*
Adalimumab	13 (12,6)	0	4 (8,5)	0,049*
Etanersept	4 (3,9)	0	4 (8,5)	0,049*
İnfliksımab	5 (4,9)	0	4 (8,5)	0,049*
İzlem süresi, yıl, ortanca (min-maks)	3 (0,5-11)	2 (0,5-10)	1 (0,5-9)	0,372
BHAAF, tanıda, ortanca (min-maks)	4 (1-15)	3 (1-9)	5 (2-15)	<0.001*
BHAAF, son vizitte, ortanca (min-maks)	1 (0-12)	0 (0-10)	0 (0-12)	1.000
Son durum, n (%)				
Kısmi remisyon	7 (6,8)	1 (1,8)	6 (12,8)	0,027*
Tam remisyon	96 (93,2)	55 (98,2)	41 (87,2)	0,116
BH: Behçet hastalığı, BHAAF: Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, GIS: Gastrointestinal sistem, HLA: Human Leucocyte Antigen, IgAV/HSP: İmmünoglobulin A vaskülitü/Henoch-Schönlein purpura, NSAİİ: Non-steroid anti enflamatuar ilaçlar, PEDBD: Pediatrik Behçet hastalığı grubu, TNF: Tümör nekroz faktör				

(OR 2,497, %95 GA 3,048-48,358; p=0,001) ve tanıda ESR/CRP yükseliği (OR 1,312, %95 GA 0,086-0,842; p=0,024) ek tedavi ihtiyacı öngören bağımsız faktörler olarak belirlendi.

### Tartışma

Bu çalışmada, çocuk romatolojinin nispeten nadir bir hastalığı olan pediatrik BH'nin hem tanı hem de tedavisini kolaylaştırmak adına hastalarımızın genel özelliklerini paylaştık. Ek olarak, pediatrik BH'de kolşisin ve kısa süreli kortikosteroid tedavisi dışında ek immünsüpresif tedavi ihtiyacını öngörücü faktörleri belirlemeyi amaçladık. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla bu konuda pediatrik BH'de yapılan ilk çalışmadır.

Hastalarımızda en sık klinik bulgular sırasıyla; oral aft (%96,1), cilt lezyonları (%59,2), genital aft/ülserasyon (%56,3) ve eklem bulgularıydı (%55,3). Tüm çalışmalarda tekrarlayan oral aftlar en sık semptom olmakla beraber diğer bulguların dağılımı değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte, bizim çalışmadaki dört hastada da olduğu gibi BH oral aft olmaksızın da mevcut olabilir. Cilt lezyonları da hastalarımızın yarısından fazlasında (%59,2) mevcuttu. Genel pediatrik BH popülasyonunda cilt tutulum

oranları %32,3-88,9 arasında değişmektedir (8-16). Hastalarımızda en sık görülen üçüncü klinik bulgu olan genital aft/ülserasyon, yapılan çalışmalarda pediatrik BH'de ikinci veya üçüncü en yaygın semptom olarak bildirilmiştir (8-12).

Mukokütanöz belirtiler sıklıkla pediatrik BH'nin erken evresinde genelde meydana gelir, ancak bu her zaman şart değildir (13). Oral aft ve diğer mukokütanöz lezyonlar olmadan BH'yi teşhis etmek oldukça zordur. Çalışmamızda BH ile takipli total 57 hastanın 19'u (%33,3) başlangıçta inkomplet BH ile izlenmekteydi, ancak zamanla gelişen ek semptomlar sonucu BH tanısı almışlardı. Özellikle pediatrik olgularda hastalık özgün olmayan, inkomplet bulgularla seyredebilir ve bu olgular gelişebilecek yeni bulgular açısından dikkatle takip edilmelidir.

BH'de artralji ve artrit sık görülen eklem bulguları arasındadır (13). BH'de görülen artrit eroziv olmayan, asimetrik, deformite bırakmayan özellikte olup, sıklıkla orta ve büyük eklemleri etkilemektedir. Çalışmamızda da 45 hastada (%43,7) artralji ve 24 (%23,3) hastada artrit mevcuttu. Literatürde de genel olarak eklem tutulumu oranı %30,9 ile %63 arasında değişmektedir (8,9,14,15,17).



Tablo 2. Pediatrik Behçet hastalığında ek immünyüpresif tedavi gereksinimini öngörücü faktörler için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizi

Değişkenler	OR (%95 GA)	p değeri
Tek değişkenli (univariate) analiz		
Cinsiyet, kız	1,047 (1,274-6,378)	0,011*
Tanı yaşı, yıl	0,004 (0,995-1,012)	0,397
Kesin BH veya inkomplet BH olma durumu	0,639 (0,239-1,166)	0,114
Ailede BH öyküsü	0,783 (0,197-1,062)	0,069
Komorbidite öyküsü	0,073 (0,466-2,484)	0,865
Oral aft (≥3/yıl)	0,186 (0,160-4,320)	0,825
Genital aft/ülserasyon	0,553 (0,262-1,263)	0,575
Cilt tutulumu	0,189 (0,548-2,666)	0,639
Eklemler bulguları	0,101 (0,416-1,966)	0,800
Göz tutulumu	3,620 (4,749-293,326)	0,001*
Venöz tromboz**	2,022 (2,552-22,368)	<0,001*
Tanıda ESR/CRP yükseliği	1,100 (1,296-6,960)	0,010*
Pozitif paterji testi	0,268 (0,121-4,851)	0,776
Pozitif HLA-B5/51	0,75 (0,420-2,051)	0,853
Tanıda BHAAF skoru	0,183 (0,720-0,963)	0,014*
Çok değişkenli (multivariate) analiz		
Göz tutulumu	4,045 (6,205-525,470)	0,001*
Venöz tromboz**	2,497 (3,048-48,358)	0,001*
Tanıda ESR/CRP yükseliği	1,312 (0,086-0,842)	0,024*
BH: Beçet hastalığı, GA: Güven aralığı, CRP: C-reaktif protein, GİS: Gastrointestinal sistem, HLA: Human Leucocyte Antigen, OR: Odds oranı *Çok değişkenli lojistik regresyon analizlerine dahil edilen, düzeltilmemiş p değeri <0,10 olan değişkenler **Yaşamı tehdit etmeyen, sıklıkla alt ekstremitelerde görülen derin ven trombozları		

BH'de en önemli morbidite nedeni ise göz tutulumudur (18,19). Gözde geri dönüşümsüz hasar oluşmaması için erken tanı ve etkin tedavi oldukça önemlidir. Çalışmamızda hastalarımızda göz tutulumu %19,4 oranında görülürken, diğer çalışmalarda genel olarak bu oran %13,3 ile %47 arasında değişmekteydi (8-13). Ek olarak göz bulguları her zaman ilk başvuruda mevcut olmayabilir. Keza bizim hastalarımızın da sadece sekizinde (%7,7) başvuruda üveit varken, ilerleyen dönemde 12 hastada (%11,6) üveit gelişmişti.

Vasküler ve nörolojik belirtiler, pediatrik BH'nin nispeten nadir fakat şiddetli klinik bulgularındandır (13). Özellikle, bu ciddi belirtiler pediatrik inkomplet BH'de atlanmamalı ve dikkatli olunmalıdır. Bizim kohortumuzda hastalarımızın %10,7'sinde nörolojik ve %24,2'sinde ise vasküler tutulum mevcuttu. Çocukluk çağında vasküler tutulum, sıklıkla alt ekstremiteler yüzeyel ve derin venlerde tutulum şeklinde görülür, arteriyel tutulum daha nadirdir. Bazı vakalarda hem

venöz hem arteriyel bölgede tromboz gözlenebilir. Bizim hastalarımızın 20'sinde venöz, ikisinde arteriyel ve üçünde de hem arteriyel hem de venöz tutulum saptanmıştı. Bunun yanı sıra iki hastamızda da pulmoner anevrizma saptanmıştı. Nörolojik tutulumu olan 11 hastamızdan ikisinde parankimal tutulum, dokuzunda ise non-parankimal tutulum vardı. Parankimal olmayan nörolojik tutulum çocuklarda çok daha sık görülürken, parankimal hastalık erişkinlerde daha sıktır (13).

Diğer önemli klinik bulgulardan olan GİS tutulumu ise dokuz hastamızda (%8,7) mevcuttu. Literatürde bildirilen araştırmalarda bu oran (%5,9 ile %58,7) değişkenlik göstermekle birlikte bizdeki bu oran nispeten alt sınırlara yakındı (8,9,14,15,17). Ek olarak erişkin ve çocuk hastaları karşılaştıran çalışmalarda da pediatrik formda, erişkin forma göre önemli ölçüde daha yüksek GİS tutulum oranı olduğu bildirilmiştir (20).

Pozitif paterji testinin BH tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu kabul edilmekte ancak pediatrik tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (20,21). HLA-B51 pozitifliği ise, BH için 5,78 kat daha fazla gelişme riskini artıran genetik bir yatkınlık faktörüdür (6,13). Ancak, BH'nin klinik bulguları mevcutsa, HLA-B51'in pozitif olması BH tanısı için sadece destekleyici bir faktördür. Çünkü HLA-B51 pozitifliği sağlıklı popülasyonda da herhangi bir klinik bulgu olmaksızın görülebilir (13).

BH multisistemik bir vaskülitir. Bu nedenle tedavide enflamasyonu kontrol altına almak ve son organ hasarını önlemek temel amaçtır. Pediatrik Behçet hastaların tedavisinde kesin öneriler bulunmamakta olup, temel olarak erişkin tedavi kılavuzlarından yararlanılmaktadır (15). Hastalarımızın tedavisinde kolşisin en çok tercih edilen ilaçtı (%92,2) ve mukokütanöz bulguları kontrol altına almakta oldukça etkiliydi. Kortikosteroidler (%55,3) sıklıkla nörolojik, GİS, kardiyopulmoner tutulum veya genital ülseri olan hastalarda sıklıkla tercih edilirken, azatiyoprin ise (%95) üveit olgularının büyük bir kısmında kullanılmıştı. Ağır nörolojik tutulum veya pulmoner anevrizması olan toplam dört hastada da intravenöz siklofosfamid verilmişti. Tüm bu immünsüpresif tedavilere dirençli 15 hastada (%14,6) ise anti TNF alfa ajanlar kullanılmıştı. Çocuklarda yapılan çalışmalarda dirençli vakalarda tedavide anti TNF ajanlar kullanımı önerilmektedir (14,22). Hu ve ark. (23) tarafından yapılan bir çalışmada (23) dirençli pediatrik BH'ye sahip altı hastada anti TNF alfa ajanlar kullanılmış olup, bu hastalarda oldukça başarılı sonuçlar elde edilmişti.

BH'de kolşisin ve/veya kısa süreli kortikosteroid tedavileri ilk basamak tedavilerden olup, bunlar dışındaki diğer immünsüpresif ajanlar ikinci basamak tedavilerdendir. Literatürde birçok çalışmalarda tedavide genel olarak ciddi organ tutulumu olan ve/veya klasik tedavilere dirençli hastalarda ek immünsüpresif tedavi gerekliliği bildirilmiştir (24-26). Ancak bunlar dışında Behçet hastalarında ek immünsüpresif tedavi gereksinimini öngörebilecek diğer faktörler bilinmemektedir. Bizde bu amaçla hastalarımızı iki gruba ayırdık ve ek immünsüpresif tedavi gereksinimini öngörücü faktörleri belirlemeye çalıştık. Tedavide ek immünsüpresif tedavilere ihtiyaç duyan grup B'de (n=47), kolşisin ve/veya kısa süreli kortikosteroid alan grup A'ya (n=56)

göre göz tutulumu ve vasküler bulgular daha sıklıkla. Grup A'daki hastalarda ise beklediğimiz üzere ciddi bir organ tutulumu yoktu. Önemli bir bulgu olarak grup B'de tanı anındaki CRP ve ESH değerleri ile BHAAF skorları grup A'daki hastalara göre daha yüksekti. Grup B'deki BHAAF skor yüksekliği, bu gruptaki hastaların bir kısmının majör organ tutulumu ile prezente olmalarından kaynaklanıyordu. Tam remisyon oranları açısından iki grup arasında da fark yokken, kısmi remisyon oranları ise grup B'de daha yüksek orandaydı. Bunun nedeni ise yine grup A'da hastaların çoğunun majör organ tutulumu olması nedeniyle tam remisyona ulaşamamasıydı.

Her iki grup arasında da yaptığımız regresyon analizleri sonucunda, göz tutulumu (OR 4,045, %95 GA 6,205-525,470; p=0,001), tromboz (OR 2,497, %95 GA 3,048-48,358; p=0,001) ve tanıda ESR/CRP yükseliği (OR 1,312, %95 GA 0,086-0,842; p=0,024) ek tedavi ihtiyacı öngören bağımsız faktörler olarak saptandı. Göz tutulumunda özellikle ön üveitte başlangıç tedavisi olarak topikal kortikosteroid ve dilate edici göz damlaları ile kontrol altına alınabilmektedir. Topikal kortikosteroidlerle kontrol altına alınmayan olgularda sistemik kortikosteroidlerle kısa süre içinde tedavi edilebilir. Ancak dirençli olgularda, arka üveit veya panüveit durumlarında ise daha çok ek immünsüpresif ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır (27). BH'de venöz tromboz durumunda ise, son dönemlerde yapılan çalışmalarda relapsın önlenmesi için ek immünsüpresif ajanla kombinasyon halinde kortikosteroid başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir (28). Bu nedenle göz tutulumu ve venöz tromboz ile ilgili bulduğumuz sonuçlar bu yaklaşımlarla uyumlu olmakla beraber, bunlara ek olarak özellikle tanıda akut faz reaktanları veya BHAAF skorları yüksek olan hastalarda ek immünsüpresif tedavi ihtiyacı gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

#### *Çalışmanın Kısıtlılıkları*

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın geriye dönük tasarımı ve BH tanısı kesin olan kısıtlı hasta sayımızın olması bunların başında sayılabilir. Ayrıca çalışmamızın eski dönemlerde de izlenen çocuk hasta grubunu içermesi ve yıllara göre özellikle tedavi yaklaşımında yenilikler olması nedeniyle elde edilen sonuçlar, bilhassa hastalık yönetimi açısından günümüz durumunu direk yansıtmayabilir.

## Sonuç

Bu çalışmada, pediatrik BH prevelansının yüksek olduğu Türkiye’de BH’ye sahip çocuk hastaların klinik özellikleri ile laboratuvar bulgularının yanı sıra tedavi yaklaşımlarını ve sonuçlarını da sunduk. Ek olarak pediatrik BH’de tedavide kolşisin ve kısa süreli kortikosteroid tedavisi dışında ek immünsüpresif tedavi ihtiyacı olan hastalarda öngörücü faktörleri belirlemeye çalıştık. Bulduğumuz sonuçlar doğrultusunda özellikle başvuruda göz veya vasküler tutulumu, yüksek akut faz reaktanları ve BHAAF skoru olan hastalarda ek immünsüpresif tedavi ihtiyacı olabileceği akıld tutulmalıdır.

Pediatrik BH’de erken tanının yanı sıra gerekli durumlarda immünsüpresif tedaviye erken dönemde başlamak da bir takım komplikasyonların önüne geçebilmek adına oldukça önemlidir. Ancak bu tür karmaşık ve bir hastalığı daha iyi anlamak için daha büyük popülasyonlarda yapılacak uzun vadeli kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## Etik

*Etik Kurul Onayı:* Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu’ndan çalışmaya ilişkin etik kurul onayı alındı (karar no: 2021/20-27, tarih: 21.09.2021).

*Çıkar Çatışması:* Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

*Finansal Destek:* Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Behçet H, Matteson EL. On relapsing, aphthous ulcers of the mouth, eye and genitalia caused by a virus. 1937. Clin Exp Rheumatol 2010;28:S2-5.
- Yıldız M, Köker O, Adrovic A, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Pediatric Behçet’s disease - clinical aspects and current concepts. Eur J Rheumatol 2019;7:1-10.
- Batu ED, Ozen S. Pediatric vasculitis. Current Rheumatol Rep 2012;14:121-9.
- Batu ED, Sönmez HE, Sözeri B, Butbul Aviel Y, Bilginer Y, Özen S. The performance of different classification criteria in paediatric Behçet’s disease. Clin Exp Rheumatol 2017;35:119-23.
- Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet’s disease from a prospective observational cohort: PEDBD. Ann Rheum Dis 2016;75:958-64.
- Yıldız M, Köker O, Kasapçopur Ö. Primer-değişken çapta damarları tutan vaskülitler: Behçet hastalığı ve Cogan sendromu. Ergüven M, (editör). 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.57-62.
- Zayed HS, Medhat BM, Seif EM. Evaluation of treatment adherence in patients with Behçet’s disease: its relation to disease manifestations, patients’ beliefs about medications, and quality of life. Clin Rheumatol 2019;38:761-8.
- Gezgin Yıldırım D, Bakkaloğlu SA, Hasanreisoglu M, Buyan N. Disease activity and outcomes in juvenile Behçet’s disease: 10 years’ experience of a single centre. Clin Exp Rheumatol 2020;38:105-11.
- Butbul Aviel Y, Batu ED, Sözeri B, Aktay Ayaz N, Baba L, Amarilyo G, et al. Characteristics of pediatric Behçet’s disease in Turkey and Israel: A cross-sectional cohort comparison. Semin Arthritis Rheum 2020;50:515-20.
- Atmaca L, Boyvat A, Yalcindag FN, Atmaca-Sonmez P, Gurler A. Behçet disease in children. Ocul Immunol Inflamm 2011;19:103-7.
- Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac I, Ozer PA, Yuksel D, Vural ET, et al. Clinical and demographic evaluation of Behçet disease among different paediatric age groups. Br J Ophthalmol 2009;93:83-7.
- Karıncaoğlu Y, Borlu M, Tokar 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;58:579-84.
- Ekici Tekin Z, Çelikel E, Aydın F, Kurt T, Sezer M, Tekgöz N, et al. Juvenile Behçet’s disease: a tertiary center experience. Clinical Rheumatol 2022;41:187-94.
- Gallizzi R, Pidone C, Cantarini L, Finetti M, Cattalini M, Filocamo G, et al. A national cohort study on pediatric Behçet’s disease: cross-sectional data from an Italian registry. Pediatr Rheumatol Online J 2017;15:84.
- Nanthapaisal S, Klein NJ, Ambrose N, Eleftheriou D, Brogan PA. Paediatric Behçet’s disease: a UK tertiary centre experience. Clin Rheumatol 2016;35:2509-16.
- Hamzaoui A, Jaziri F, Ben Salem T, Said Imed Ben Ghorbel F, Lamoum M, Smiti Khanfir M, et al. Comparison of clinical features of Behçet disease according to age in a Tunisian cohort. Acta Med Iran 2014;52:748-51.
- Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi ST, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Paediatric Behçet’s disease in Iran: report of 204 cases. Clin Exp Rheumatol 2018;36:135-40.
- Zeghid H, Saadoun D, Bodaghi B. Ocular manifestations in Behçet’s disease. Rev Med Interne 2014;35:97-102.
- Namba K, Goto H, Kaburaki T, Kitaichi N, Mizuki N, Asukata Y, et al. A Major Review: Current Aspects of Ocular Behçet’s Disease in Japan. Ocul Immunol Inflamm 2015;23:S1-23.
- Makmur EL, Myers SH, Hanns L, Haskard DO, Brogan P, Ambrose N. Comparing the clinical profile of adults and children with Behçet’s syndrome in the UK. Clin Exp Rheumatol 2019;37:48-51.
- Batu ED. Diagnostic/classification criteria in pediatric Behçet’s disease. Rheumatol Int 2019;39:37-46.
- Costagliola G, Cappelli S, Consolini R. Behçet’s Disease in Children: Diagnostic and Management Challenges. Ther Clin Risk Manag 2020;16:495-507.
- Hu YC, Yang YH, Lin YT, Wang LC, Yu HH, Lee JH, et al. Clinical manifestations and anti-TNF alpha therapy of juvenile Behçet’s disease in Taiwan. BMC Pediatr 2019;19:232.



24. Alpsoy E, Leccese P, Emmi G, Ohno S. Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:624795.
25. Alpsoy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res* 2009;301:693-702.
26. Çakar Özdal P. Behçet's Uveitis: Current Diagnostic and Therapeutic Approach. *Turk J Ophthalmol* 2020;50:169-82.
27. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373-80.
28. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S, Balkar A, Kimyon G, Yazc A, et al. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e494.