



**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALARINDA COVID-19'UN HASTALIK
AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal KANARYA DÜZGÜN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Edip UÇAR

Doç. Dr. Mete PEKDİKER

HATAY 2025

**T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**BEHÇET HASTALARINDA COVID-19'UN HASTALIK
AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hilal KANARYA DÜZGÜN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Edip UÇAR

Doç. Dr. Mete PEKDİKER

HATAY 2025

TC
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BEHÇET HASTALARINDA COVID-19 AŞILARININ HASTALIK
AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Hazırlayan: Dr. Hilal KANARYA DÜZGÜN

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf Önlen
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Hasan KAYA
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Edip UÇAR
Tez Danışmanı

Tez Jürisi:

1. Prof.Dr.Edip UÇAR
2. Doç.Dr.Gezmiş KİMYON
3. Doç.Dr.Mete PEKDİKER

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık tezimde deneyim ve destekleriyle bana yol gösteren danışman hocalarım başta Doç. Dr. Mete PEKDİKER' e ve Prof. Dr. Edip UÇAR olmak üzere katkılarını esirgemeyen tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Hasan KAYA' ya, yüksek etik değerleri ileriye dönük bakış açısıyla bizlere rehberlik eden Prof. Dr. Faruk Hilmi TURGUT' a, titiz çalışma anlayışı ve her zaman gösterdiği desteğiyle Doç. Dr. Eren GÜRKAN' a, akademik katkıları ve anlayışlı tutumlarıyla bize ilham olan Doç. Dr. Gezmiş KİMYON' a, akademik katkılarının yanı sıra ilgi ve samimiyeti için Doç. Dr. Müge ÖZSAN YILMAZ' a, tüm destekleri için Prof. Dr. Mehmet DEMİR ve Prof. Dr. Ümit Bilge DOĞAN' a teşekkür ederim.

Varlıklarıyla bana her zaman güç katan, en zor zamanlarımda desteklerini esirgemeyen çok kıymetli arkadaşlarım Elif İde EMİR OKAN'a, Aliye KABABIYIK'a, Huban YILMAZ'a ve Yusufcan ARIDAŞIR'a çok teşekkür ederim.

Bir kadının istediğinde ne kadar güçlü olabileceğini bana yaşayarak gösteren canım annem Hatice KANARYA' ya ve her zaman, her koşulda yanımda ve destekçim olan, varlıklarıyla bana güç katan aileme teşekkür ederim.

Son olarak değerli eşim Mehmet Zeki DÜZGÜN ve bu yoğun eğitim dönemimde hiçbir zorluk çıkarmayan aksine hayatımı güzelleştiren evlatlarım Murat ve Özge DÜZGÜN' e çok teşekkür ederim.

III. İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	ii
III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. KISALTMALAR	v
V. TABLOLAR ve ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
VI. ÖZET.....	vii
VII. ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etyopatogenez.....	3
2.3.1. Çevresel faktörler	3
2.3.2. Genetik Faktörler	4
2.3.3. Epigenetik faktörler.....	5
2.4. İmmunpatogenez.....	6
2.5. Histopatoloji.....	7
2.6. Klinik Bulgular	7
2.6.1. Kutanöz Tutulum	7
2.6.2. Oküler Tutulum.....	8
2.6.3. Eklem Tutulumu	8
2.6.4. Vasküler Tutulum.....	9
2.6.5. Nörolojik Tutulum	9
2.6.6. Gastrointestinal Tutulum.....	10
2.7. Tanı	10
2.8. Tedavi ve Yönetim.....	11

2.8.1. Kutanöz Tutulumu Yönetimi	11
2.8.2.Eklem Tutulumu Yönetimi	12
2.8.3.Göz Tutulumu Yönetimi	13
2.8.4.Vasküler Tutulumu Yönetimi	13
2.8.5.Vasküler ve Gastrointestinal Tutulum Yönetimi	14
2.9.Prognoz	14
2.9. COVID-19	15
2.9.1. Genel Bilgiler	15
2.9.2. Epidemiyoloji.....	15
2.9.3. Prognoz	16
2.9.4. Komplikasyonlar	16
2.9.5. COVID-19 Aşıları.....	17
3. MATERYAL ve METOT	18
3.1. Dahil Edilme Kriterleri	18
3.2. Dışlama Kriterleri.....	18
3.3. İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	30
5.1. Kısıtlılıklar	33
6. SONUÇLAR	34
6.1. Öneriler	34
KAYNAKLAR	35
ÖZGEÇMİŞ	46

IV. KISALTMALAR

ARDS	: Akut solunum sıkıntısı sendromu
BH	: Behçet Hastalığı
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
COVID-19	: Koronavirüs hastalığı 2019
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
HLA	: Human Lökosit Antijen
HSP	: Isı Şok Proteini
IL	: İnterlökin
PCR	: Protein zincir reaksiyonu
SD	: Standart Sapma
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü

V. TABLOLAR ve ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Aşı durumuna göre COVID-19 öyküsü	28
Tablo 1. Behçet Hastalığı tanı kriterleri	11
Tablo 2. Hastaların tanımlayıcı özellikleri.....	21
Tablo 3: Demografik ve genetik verilerin COVID-19 ile ilişkisi	23
Tablo 4: İlk tanı ve ilk semptom yaşının COVID-19 ile ilişkisi	24
Tablo 5: Komorbiditelerin COVID-19 ile olan ilişkisi	24
Tablo 6: Behçet Hastalığı'na ait tutulumlar ile COVID-19 ilişkisi	25
Tablo 7. COVID-19 öyküsüne göre Behçet Hastalık alevlenmesi	26
Tablo 8. COVID-19 durumuna göre ilaç kullanımı	27
Tablo 9. COVID-19 durumuna göre aşı dağılımı	27
Tablo 10.Çoklu regresyon analizi	29
Tablo 11. COVID-19 olan hastalarda alevlenme durumuna göre karşılaştırma	29

VI. ÖZET

BEHÇET HASTALARINDA COVID-19'UN HASTALIK AKTİVİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Giriş: Behçet Hastalığı (BH), multisistemik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. SARS-CoV-2 virusunun neden olduğu COVID-19 pandemisi milyonlarca insanın ölümüne yol açarken neden olduğu hiperinflamasyon immün aracılı inflamatuvar hastalıklar üzerine de çeşitli etkiler göstermiştir. Bu çalışmada, COVID-19'un BH hastalık aktivitesi üzerine etkisini analiz etmeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğine 01.01.2024-01.01.2025 tarihleri arasında başvuran erişkin BH tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri ile COVID-19 öyküleri analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 134 hasta alındı. Ortalama yaş $40,68 \pm 9,95$ ' idi ve erkek cinsiyet oranı %65 (n=87) idi. Hastaların %37,3'ünün (n=50) geçirilmiş COVID-19 öyküsü mevcuttu. COVID-19 öyküsü (+) grupta 6'sında (%12) ve geçirmeyen hastaların 5'inde (%6) kronik artrit anlamlı olarak daha fazla idi (%12 vs %6, p=0,021); diğer BH tutulumları arasında fark yoktu. COVID-19 öyküsü (-) hastaların %2,4'ünde (n=2), COVID-19 öyküsü (+) hastaların %18'inde (n=9) alevlenme gözlemlendi; COVID-19'un alevlenme sıklığını anlamlı ölçüde yükselttiği gözlemlenirken (p=0,001), rölatif risk 3,67 olarak saptandı. Aşılınmış hastalarda 1,67 kat daha az sıklıkla COVID-19 enfeksiyonu mevcuttu.

Sonuç: COVID-19, BH alevlenmesi için bir risk faktörüdür.

Anahtar Kelimeler: Behçet sendromu, COVID-19, inflamasyon

VII. ABSTRACT

THE EFFECT OF COVID-19 ON DISEASE ACTIVITY IN BEHÇET'S PATIENTS

Introduction: Behçet's Disease (BD) is a multisystemic inflammatory rheumatic disease. The ongoing global pandemic caused by the novel severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus (CoV-2) has resulted in millions of deaths and has also exerted a significant influence on immune-mediated inflammatory diseases due to the hyperinflammation it instigates. The objective of this study was to analyze the effect of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) on the disease activity of BD.

Materials and Methods: Adult patients diagnosed with BH who applied to the Rheumatology Clinic of Mustafa Kemal University Faculty of Medicine between January 1, 2024, and January 1, 2025, were examined retrospectively. A comprehensive analysis encompassing demographic, clinical, laboratory, and treatment data, in addition to the patients' histories of SARS-CoV-2 infection, was conducted.

Findings: The study's sample population comprised 134 patients. The mean age of the subjects was 40.68 years (± 9.95 years), and the male-to-female ratio was 65% (n = 87). A history of previous infection with the novel coronavirus was documented in 37.3% of patients (n=50). The prevalence of chronic arthritis was found to be significantly higher in the group with a positive history of SARS-CoV-2 infection (12%) compared to the group without such a history (6%). This difference was statistically significant ($p = 0.021$). However, there was no observed difference in the prevalence of other forms of arthritis. Flares were observed in 2.4% (n=2) of patients without a history of COVID-19 and in 18% (n=9) of patients with a history of COVID-19. The present study found that the novel virus significantly increased the frequency of flare-ups ($p=0.001$), with a relative risk of 3.67. The incidence of infection with the SARS-CoV-2 virus was 1.67 times lower in patients who had received the vaccine..

Conclusion: The presence of the novel coronavirus, known as severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), has been demonstrated to be a risk factor for BD flare-ups.

Keywords:-Behçet's syndrome, COVID-19, inflammation

1. GİRİŞ

Behçet Hastalığı (BH) kronik, multisistemik bir inflamatuvar hastalık olup İpek Yolu üzerinde bulunan alanda coğrafi olarak kümelenme gösterir. Ülkemiz de BH için endemik bölgelerden birisidir. Erkeklerde daha sık görülmekte olup prognozu daha kötüdür. Etyopatogenezi multifaktöriyel olup genetik, epigenetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Heterojen bir kliniğe sahip olup cilt, eklem, göz, nörolojik sistem, gastrointestinal sistem ve vasküler sistem gibi birçok sistemi etkileyebilmektedir. Klinik seyri ataklar yani alevlenmeler ile seyirli olup hayati organ tutulumları artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1). Erkek cinsiyet ve genç yaş BH için alevlenmeler açısından risk faktörüdür. Tosilizumab ve sekukinumab gibi bazı ilaçlar, CMV gibi viral enfeksiyonlar, cerrahi işlemler gibi doku travması ve dental enfeksiyonlar BH alevlenmelerine yol açabilir (2-4).

COVID-19 hastalığı pandemisi, SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu ciddi bir küresel sağlık sorunu olarak iki yıl dünya gündemimini yoğun bir şekilde meşgul etmiştir. Aşılar ve antiviral tedaviler hastalığın yayılımını ve şiddetini azaltmada kritik rol oynamışlardır (5). Literatürde hem COVID-19 enfeksiyonunun hem de bu enfeksiyona karşı geliştirilmiş aşıların immun aracılı inflamatuvar hastalıklar üzerine etkisi olabileceği bildirilmiştir; BH için göz tutulumunun alevlenmesi ile ilişkisi de gösterilmiştir (6). Bu kanıtlar en çok mRNA bazlı aşılar için söz konusu olmuştur.

Üçüncü basamak bir romatoloji kliniği olan ünitemizde yaptığımız bu çalışmada, COVID-19'une BH aktivitesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Behçet hastalığı, ilk kez 1937 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri Hastalıkları ve Frengi Kliniğini kurucusu ve dermatoloji uzmanı Prof.Dr.Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Hulusi Behçet, oral ve genital ülserasyonlar, üveit ve eritema nodozum ile başvuran üç hastayı tanımlamıştır. Daha sonra farklı klinik bulgular da tanımlanmış ve hastalık spektrumuna eklenmiştir. Behçet hastalığı, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, otoinflamatuar özellik de gösteren sistemik bir vaskülitir. Hastalık, tekrarlayan oral ve genital ülserasyonlar gibi mukokütanöz bulguların yanı sıra özellikle kronik ve relapslarla seyreden üveitin görüldüğü oküler tutulum ile karakterizedir. Ayrıca, her boyuttaki arter ve venleri tutabilen sistemik vaskülit özelliği gösterir. Behçet sendromu ya da malign aftöz stomatit olarak da bilinmektedir (7).

2.2. Epidemiyoloji

Behçet Hastalığı genellikle 20 ila 40 yaş arası genç erişkinleri etkiler, ancak daha nadir olmakla birlikte çocukluk çağında da görülebilmektedir (8). Hastalık her iki cinsiyeti de eşit oranda etkileyebilmekle birlikte; Arap toplumlarında erkek predominansı, Kore, Çin, Amerika Birleşik Devletleri ve bazı Kuzey Avrupa ülkelerinde ise kadın predominansı dikkat çekmektedir. Erkek cinsiyet ve genç yaş gruplarında hastalığın daha ağır seyirli olduğu bildirilmiştir (9). Vakaların büyük çoğunluğu sporadik olarak ortaya çıkmakta, ancak ailesel kümelenmeler de literatürde yer almaktadır (10). Genetik antipasyon olarak adlandırılan ve hastalığın ardışık kuşaklarda daha erken yaşta ortaya çıkmasıyla karakterize fenomen, Behçet Hastalığı için de tanımlanmıştır (11).

Hastalığın coğrafi dağılımı, antik İpek Yolu boyunca uzanan bir desen göstermekte olup, en yüksek insidans Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerinde bildirilmektedir. Türkiye, hastalığın en sık görüldüğü ülke olup, prevalans 100.000 kişide 420 olarak rapor edilmiştir (12). Buna karşın, Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalans 100.000 kişide 5,2'dir (13). Türkiye, Irak ve İran'da hastalık prevalansı en yüksektir (14).

Behçet hastalığının dünya genelinde biyolojik anlamda artmakta olduğunu gösteren güçlü kanıt yoktur. Ancak göçler, artan farkındalık ve tanı imkânları nedeniyle bazı bölgelerde bildirilen prevalans artışı görülebilir.

2.3. Etyopatogenez

Behçet Hastalığının kesin etiyolojik temeli hâlen bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın özellikle “İpek Yolu” boyunca yer alan bölgelerde daha sık görülmesi çevresel faktörlerin etkisini, ailevi kümelenme göstermesi ise genetik bir bileşenin etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak Behçet Hastalığı mendeliyen kalıtım modeliyle açıklanamaz. En güçlü genetik ilişki, HLA-B51/B5 taşıyıcılığı ile gözlenmiş olup, bu aleli taşıyan bireylerde BH gelişme riski, taşımayanlara göre belirgin olarak yüksektir. HLA-B51 aleli; Japon, Orta Doğu ve Türk popülasyonlarında yaygın olarak bulunan bir genetik faktördür. Tümör nekroz faktörü (TNF), ısı şok proteinleri (HSP) ve majör histouyumluluk kompleksi sınıf I zincir ilişkili genler gibi başka genetik etkenler de tanımlanmış olmakla birlikte, bu genlerin hastalığın gelişimine bağımsız katkısı tartışmalıdır (15, 16). Güncel görüşe göre, genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyöz ya da çevresel bir ajana maruziyet, otoinflamatuar bir süreci tetikleyerek hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (17, 18).

2.3.1. Çevresel faktörler

Hastalığın özellikle “İpek Yolu” boyunca yer alan bölgelerde daha sık görülmesi çevresel faktörlerin etkisini göstermektedir. Enfeksiyöz ajanlara, özellikle Streptococcus Sanguinis antijenlerine karşı gelişen aşırı duyarlılığın patogeneizde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, Staphylococcus Aureus, Herpes Simpleks virüs tip 1 ve Prevotella türleri gibi diğer birçok enfeksiyöz ajanla ilişki kurulmaya çalışılmış olsa da, Behçet Hastalığının gelişiminde doğrudan bir rolleri olduğu kanıtlanmamıştır. BH, genetik yatkınlıkların yanı sıra çevresel faktörlerin önemli bir rol oynadığı, belirsiz bir etiyopatogenezi olan karmaşık bir multisistemli inflammatuar bozukluktur. Enfeksiyöz ajanlar, özellikle bakteriyel ve

viral patojenler, BH'de sıklıkla çevresel tetikleyiciler olarak rol oynar. Çalışmalar, herpes simpleks virüsü tip 1 ve streptokok enfeksiyonları ile ilişkiler göstermiştir, bu da bu enfeksiyonların ısı şoku proteinlerini ve T hücresi aşırı duyarlılığını içeren mekanizmalar yoluyla hastalığın başlangıcına veya alevlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür (19, 20). Hem oral hem de bağırsak mikrobiyom, mikrobiyal çeşitlilik ve bileşimdeki değişikliklerle BH patogeneziyle bağlantılı kritik bir çevresel faktör gibi görünmektedir. Bu değişiklikler bağışıklık tepkilerini, özellikle BH enflamatuar süreçlerinde yer aldığı bilinen Th1/Th17 hücrelerinin dengesini etkileyebilir (21, 22). Stres ve histamin içeriği yüksek gıdalar gibi diyet faktörleri oral ülser gibi semptomları tetikleyebilir veya kötüleştirebilirken, adet sırasında meydana gelenler gibi travma ve hormonal değişiklikler de durumu daha da kötüleştirebilir (21). Ek olarak, çevresel faktörler, hastalığın şiddetini ve ilerlemesini etkilemek için HLA-B*51 aleli gibi genetik yatkınlıklarla etkileşime girebilir (23, 24). Tarihsel İpek Yolu boyunca uzanan bölgelerde daha yüksek yaygınlığa sahip BH'nin coğrafi dağılımı, muhtemelen tarihsel enfeksiyon kalıpları ve genetik karışım ile ilgili çevresel faktörlerin potansiyel rolünün daha da altını çizmektedir (25). Genel olarak, kesin mekanizmalar tam olarak açıklanmamış olsa da, çevresel faktörlerin, özellikle enfeksiyonlar ve mikrobiyom değişikliklerinin Behçet hastalığının patogenezi ve klinik belirtilerinin ayrılmaz bir parçası olduğu açıktır (26, 27).

2.3.2. Genetik Faktörler

Patogeneze genetik katkı %20-40 civarındadır. Genetik katkının yaklaşık yarısı HLA-B51 ile ilişkili olup kalan yarısı ise diğer genlerle ilişkilidir. HLA B51; HLA B serotipi olan ve geniş bir antijen grubunun allellerinden birisidir. 57 aminoasitten oluşmaktadır ve en sık saptanan subserotipi B5101 olarak görülmektedir (28).

Türkiye, İpek yolu bölgesindedir ve HLA B51 sıklığı normal popülasyonda %25 sıklıkla görülmektedir (29). Behçet Hastalığı, belirgin bir şekilde HLA-B51 alelini içeren, önemli bir genetik bileşene sahip karmaşık bir inflamatuar bozukluktur. Birden fazla çalışma, HLA-B51'i, farklı popülasyonlar ve etnik gruplar arasında değişen prevalansı ile BH için önemli bir genetik risk faktörü olduğunu doğrulamıştır. Örneğin, bir Suudi Arabistan kohortunda, BH hastalarının

%52.6'sında HLA-B51 mevcuttu, bu da bu demografik olarak güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (30). Benzer şekilde, bir Türk çalışmasında BH hastaları arasında yüksek HLA-B51 sıklığı bulunmuştur, ancak spesifik klinik belirtilerle anlamlı bir korelasyon gözlenmemiş (31). Allelin rolü sadece ilişkinin ötesine uzanır; BH' nin klinik fenotipini etkiler, B* 51:01 ve B* 51:08 gibi bazı alt tipler göz tutulumu ve potansiyel olarak daha şiddetli hastalık belirtileri ile bağlantılıdır. BH' daki HLA-B51'in patojenik mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır, ancak değiştirilmiş antijen sunumunu içerdiği varsayılmaktadır. Moleküler dinamik simülasyonları, HLA-B51'in peptitleri BH ile ilişkili olmayan yakın akrabası HLA-B52'den daha az kararlı bir şekilde bağlayabileceğini göstermiştir ve bu da bağışıklık tepkilerini etkileyebilecek benzersiz bir peptit repertuarını önermiştir (32). Ayrıca, HLA-B51, ERAP1, özellikle peptit kırma ve sunumunu etkileyen Hap10 varyantı ile epistatik olarak etkileşime girer, böylece CD8 T hücre yanıtlarını değiştirir ve BH patogeneze katkıda bulunur (33, 34). Klinik olarak, HLA-B51 pozitifliği, papülopüstüler lezyonlar, oküler ve nörolojik tutulum gibi spesifik BH semptomları için artan risk ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişkiler çalışmaya ve popülasyona göre değişebilir (35). BH ile güçlü ilişkisine rağmen, HLA-B51 kendi başına tanısal değildir, çünkü varlığı hastalığın tüm klinik belirtileriyle tutarlı bir şekilde ilişkili değildir (36, 37).

2.3.3. Epigenetik faktörler

Epigenetik faktörler, karmaşık bir multisistem inflamatuvar bozukluğu olan Behçet hastalığının (BH) patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Önemli bir epigenetik mekanizma olan DNA metilasyonu, BH'deki gen aktivitesini etkileyen önemli bir faktör olarak vurgulanmıştır. Çalışmalar, hücre iskeleti genleri, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) lokusları ve LINE-1 ve Alu gibi tekrarlayan diziler dahil olmak üzere çeşitli genlerin DNA metilasyon durumunun, BH hastaları ve sağlıklı bireyler arasında farklılık gösterdiğini ve hastalığın başlangıcında ve ilerlemesinde potansiyel bir rol olduğunu göstermiştir. BH ile güçlü bir şekilde ilişkili olan HLA-B51 lokusu, epigenetik düzenlemesi için özel olarak incelenmiştir. BH hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla HLA-B51 ekspresyonunun daha yüksek olduğu bulunmuştur ve bu artan ekspresyonun daha düşük promotör metilasyonu ile ilişkili

olduğu bulunmuştur, bu da metilasyon ve gen ekspresyonu arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ek olarak, diyet, enfeksiyon ve stres gibi çevresel faktörler epigenetik modifikasyonları etkileyerek BH patogenezinde daha fazla katkıda bulunabilir. Başka bir çevresel faktör olan bağırsak mikrobiyotası, epigenetik değişikliklerden de etkilenen Th17/Treg dengesi üzerindeki etkisiyle BH'de rol oynamaktadır (38-40).

2.4. İmmunpatogeneze

Behçet hastalığı, her boyuttaki arter ve venleri tutabilen otoinflamatuvar bir vaskülit tablosudur. Diğer vaskülitlerden farklı olarak, Behçet Hastalığında görülen vaskülitik lezyonlarda nekrotizan vaskülit ya da dev hücre oluşumu tipik olarak izlenmez. Venl tutulumunun yanı sıra, pulmoner ve arteriyel anevrizma gelişimi Behçet Hastalığına özgü özellikler arasında yer alır. Ayrıca, Behçet Hastalığı hastalarında, sistemik lupus eritematosus gibi diğer otoimmün hastalıklarda gözlenen spesifik otoantikörler bulunmamaktadır (41).

Hastalığın patogenezinde hücresel immünite belirgin rol oynamaktadır. T helper 1 (Th1) hücre aktivasyonu, dolaşımdaki T lenfosit düzeylerinin artmasına yol açar ve bu durum Behçet Hastalığının çeşitli semptomlarını açıklamada önemli bir mekanizma olarak kabul edilir. İnterlökin (IL)-1, IL-8, IL-12, IL-17, IL-37 ve TNF gibi proinflamatuvar sitokinler, Behçet Hastalığında artmış düzeylerde saptanmakta ve hastalığın patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu sitokinler aynı zamanda hastalık Őiddetinin bir göstergesi olarak da değerlendirilebilir. Hastalık lezyonlarında artmış makrofaj aktivasyonu, nötrofil kemotaksisi ve fagositoz izlenmiştir. Oral aftlar, ciltte püstüller ve eritema nodozum gibi mukokütanöz lezyonların, nötrofillerin aşırı aktivasyonuna bağlı olarak gelişen nötrofilik vasküler reaksiyon sonucu oluştuğu ve bunun da doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir (42). Bu karakteristik nötrofilik vaskülit reaksiyonunda, dolaşımdaki immün komplekslerin de etkili olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca, anti-endotelial hücre antikörleri ve endotelial disfonksiyon da Behçet Hastalığının patogenezinde rol oynayan faktörler arasında yer almaktadır (43).

2.5. Histopatoloji

Behçet Hastalığının histopatolojik özellikleri, vaskülit ve tromboz ile karakterizedir. Mukokütanöz lezyonlardan alınan biyopsilerde, endotel hücrelerinde şişme, eritrosit ekstravazasyonu ve damar duvarlarında fibrinoid nekrozla birlikte lökositoklastik vaskülit saptanmakta olup, nötrofil baskın bir inflamatuvar yanıt izlenir. Lenfositik vaskülit, daha eskimiş lezyonları temsil ederken; nötrofilik vasküler reaksiyon, Behçet Hastalığında en belirgin histopatolojik bulgu olarak kabul edilmektedir. Vasa Vasorum'un tutulumu (vaskülit), büyük arterlerde anevrizma oluşumu ile sonuçlanabilir. Behçet Hastalığında yapılan sinovyal sıvı analizleri, nötrofil ağırlıklı lökosit artışı gösterir; bu değerler 300 hücre/mm³ ile 30.000 hücre/mm³ arasında değişebilir (44, 45).

2.6. Klinik Bulgular

2.6.1. Kutanöz Tutulum

Kutanöz tutulum BH'in en sık bulgusu olup tüm hastalarda görülmektedir. Oral ülserler, Behçet Hastalığı olan olguların %97 ila %99'unda görülmekte olup, sıklıkla ilk klinik belirtiyi oluşturmaktadır. Lezyonlar genellikle ağrılı, tekrarlayıcı ve çok sayıda olup; yumuşak ve sert damak, bukkal mukoza, dil, diş eti, dudaklar ve tonsiller gibi farklı bölgelerde yerleşim gösterebilir. Oral ülserlerin %90'ından fazlası, skar bırakmaksızın iyileşir.

Genital ülser, hastaların %80'inden fazlasında görülmektedir. Bu lezyonlar da tekrarlayıcı özellikte olup oral aftların aksine, %70'ten fazlası skar dokusu bırakarak iyileşir. Genital ülserler, erkek hastalarda sıklıkla skrotumda (%90), kadın hastalarda ise vulva veya labium majusta lokalizedir (46). Tedavisi oral ülserlere göre daha zordur.

Behçet Hastalığında aftöz lezyonlar dışında çeşitli deri bulguları tanımlanmıştır. Alt ekstremitelerde görülen eritema nodozum benzeri lezyonlar hastaların %40-60'ında görülür ve kadınlarda daha sıktır. Ancak, Behçet Hastalığı ile ilişkili bu lezyonlar, idiyopatik ya da diğer nedenlere bağlı eritema nodozumdan farklı olarak, daha belirgin vaskülitik özellikler göstermektedir. Yüzeysel tromboflebit, nodüler lezyonlar şeklinde kendini gösterebilir ve derin ven trombozu ile ilişkili olabilir.

Akneiform ya da psödofollikülit benzeri lezyonlar sık görülse de özgül değildir ve sıradan akneden ayırt edilmesi zor olabilir. Ayrıca, piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, püstüler vaskülitik döküntüler, kutanöz küçük damar vaskülit ve Sweet Sendromu benzeri lezyonlar da Behçet Hastalığında tanımlanmıştır (45, 47). Paterji reaksiyonu, steril bir iğne batırma işlemini takiben 24–48 saat içinde oluşan eritemli papül veya püstül ile karakterizedir ve Behçet Hastalığı için oldukça özgül bir bulgu olarak kabul edilmektedir. Dokuların travmaya karşı aşırı reaksiyonunu göstermektedir. Türkiye ve Japonya kökenli hastalarda %60–70 oranında pozitif paterji reaksiyonu gözlenirken, Kuzey Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nden olan hastalarda nadiren pozitif sonuç verir (48, 49).

2.6.2. Oküler Tutulum

Behçet Hastalığı'nda olguların %50'sinden fazlasında göz tutulumu mevcuttur. Göz tutulumu, erkeklerde ve genç yaş grubunda anlamlı olarak daha yüksektir. Göz tutulumu, sıklıkla hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkmaz, ancak genellikle tanıdan sonraki ilk birkaç yıl içinde gelişir. Erken dönemde göz tutulumu olmayan hastalarda, hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkması ise nadir bir durumdur. Behçet hastalığında sık görülen göz tutulum şekli; relapslarla seyreden, kronik, bilateral ve hem anterior hem de posterior uveal traktları etkileyen bir panüveit tablosudur. Anterior üveit, genellikle eritem ve fotofobiye neden olurken; posterior üveit, görme kaybı ile sonuçlanabilir. Hipopiyonla seyreden üveit daha nadir görülmekle birlikte, şiddetli seyirli bir formdur ve neredeyse her zaman ağır retinal hastalık ile birlikte. Retinal vaskülit ile birlikte olan retina tutulumu, bu hastalarda körlüğün önemli nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Buna karşılık, konjonktivit ve izole anterior üveit gibi durumlar oldukça nadirdir (46, 50).

2.6.3. Eklem Tutulumu

Behçet hastalarının yaklaşık %50'sinde, sıklıkla akneiform lezyonlara sahip bireylerde daha belirgin olmak üzere, inflamatuvar, non-eroziv ve deformite oluşturmeyen artrit görülmektedir. Eklem tutulumu genellikle oligoartrit şeklindedir ve simetrik ya da asimetrik dağılım gösterebilir; ancak poliartrit veya monoartrit biçiminde seyreden olgular da mevcuttur. Tutulum genellikle periferik

eklemleri ilgilendirir; omurga tutulumu veya sakroiliit Behçet hastalığında genellikle izlenmez. Diz eklemi en sık etkilenen bölge olup, bunu sırasıyla ayak bilekleri, el bilekleri ve dirsekler izlemektedir (51).

2.6.4. Vasküler Tutulum

Behçet hastalığında, her boyuttaki arter ve venlerin tutulumu, hastalığın karakteristik özelliklerinden birisidir. Olguların yaklaşık %25'inde, özellikle erkek hastalarda daha sık olarak izlenmektedir. En yaygın vasküler tutulum, alt ekstremitelerde yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozudur. Daha nadir olarak Budd-Chiari sendromu ya da vena kava obstrüksiyonu gelişebilir. Bu trombozların embolize olması nadirdir, çünkü inflamatuvar karakterdeki trombüsler, hastalanmış endotele sıkı şekilde yapışma eğilimindedir. Arteriyel sistemdeki vaskülit de her çapta arteri etkileyebilir ve bu tutulum anevrizma ya da oklüzyon ile birlikte seyredebilir. Aortit ile birlikte karotis, femoral ve popliteal arter vaskülit de görülebilir. Özellikle pulmoner arter tutulumu ve buna bağlı anevrizma oluşumu, Behçet hastalığına özgü bir bulgudur ve bu durum, hastalarda en sık ölüm nedenidir (52).

2.6.5. Nörolojik Tutulum

Behçet hastalığı olan bireylerin yaklaşık %5-10'unda santral sinir sistemi (SSS) tutulumu izlenmektedir. Bu olguların yaklaşık %80'inde parankimal tutulum söz konusudur ve en sık tutulan bölge beyin sapıdır. Bu durum, hastalarda serebellar, piramidal ve duyuşsal belirti ve bulgularla kendini gösterir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi genellikle sterildir, ancak protein düzeyinde artış ve/veya hücre sayısında artış saptanabilir. Non-parankimal tutulum, olguların %20'sinde görülür ve genellikle dural sinüs trombozu ile karakterizedir; bu durum sıklıkla baş ağrısı ve papil ödemi ile kendini gösterir. Eşzamanlı parankimal ve nonparankimal tutulum, izole serebellar tutulum ile kranial ve periferik sinir tutulumu ise nadir olarak görülmektedir (53).

2.6.6. Gastrointestinal Tutulum

Behçet hastalığında, orogenital aftöz ülserlere benzer mukozal ülserasyonları; terminal ileum, çekum, kolon ve özofagus gibi gastrointestinal sistemin çeşitli bölgelerinde izlenebilir. Özellikle ileosekal bölgede yer alan yaygın ülseratif lezyonlar, ciddi olgularda perforasyona yol açabilir (46).

Gastrointestinal sistemin BH'ye katılımı da önemli bölgesel farklılıklar göstermektedir ve Japonya'da (%50-60) prevalansı Türkiye'ye kıyasla (%2-4) daha yüksektir. Bu eşitsizlik genetik farklılıklara ve BH'nin yayılması için bir koridor olan tarihi İpek Yolu boyunca çevresel faktörlere bağlanabilir. Genetik etkileşimler açısından, her iki popülasyonda da HLA-B51 ve ERAP1 arasındaki epistaz gözlemlenmiştir, bu da ortak patojenik yollara işaret eder. Klinik olarak, BH'li Japon hastalar zaman içinde artan GIS tutulumu yönünde bir eğilim gösterirken, oral ve genital ülserler ve üveit ile karakterize tam tip BH azalmıştır. Buna karşılık, Türk hastalar, özellikle Kürt etnik kökenli olanlar, BH'nin kritik bir tezahürü olan daha yüksek vasküler tutulum oranları sergilerler (54-57).

2.7. Tanı

Behçet hastalığının tanısı klinik olarak konur ve patognomonik laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle zorluklar içerebilir. Laboratuvar testleri genellikle non-spesifik olup kronik hastalık anemisi, lökositoz ve inflamasyon belirteçlerinde (C-reaktif protein: CRP, eritrosit sedimentasyon hızı: ESH) yükselme gibi bulgular görülür. Tanıya yönelik görüntüleme yöntemleri, tutulan organa göre planlanmalı; artrit şüphesinde röntgen ve ultrasonografi, vasküler tutulum şüphesi/varlığında ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi, nörolojik sistem değerlendirilmesi manyetik rezonans görüntülemesi faydalı sonuçlar verebilir. İlk değerlendirmede göz tutulumu açısından detaylı oftalmolojik muayene yapılmalı, deri lezyonları biyopsi ile doğrulanmalıdır (46).

Birden fazla sınıflama kriteri yayımlanmış olmakla birlikte, bu kriterlerin tanı koymada dikkatle ve kısıtlı klinik bağlamda kullanılması önerilmektedir. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterlerinin Revizyonu için Uluslararası Ekip (ITR-ICBD), 2008 yılında bu kriterleri güncellemiştir. Yeni kriterler puan bazlı olup; oral aftöz lezyonlar, deri bulguları (psödofollikülit ve aftöz lezyonları), vasküler

lezyonlar (flebit, büyük ven trombozu, anevrizma, arteriyel tromboz) ve pozitif paterji testi için her biri 1 puan, genital aftöz lezyonlar ve oküler tutulum için ise 2 puan verilmiştir. Behçet hastalığı tanısı için toplamda en az 3 puan gerekmektedir. Ancak önceki kriterlerde olduğu gibi, bu kriterlerin de bazı sınırlamaları ve tanıdaki zorlukları bulunmaktadır. Bu kriterler Tablo 1’de gösterilmektedir (46).

Tablo 1. Behçet Hastalığı tanı kriterleri

Kriter	Puan	Açıklama
Ağız Aftı	2	Tekrarlayan oral ülserasyonlar (majör veya minör aftlar, herpetiform ülserler)
Genital Ülser	2	Tekrarlayan genital ülserasyonlar (skrotumda, labyada veya penis üzerinde)
Göz Bulguları	2	Üveit, retinal vaskülit
Deri Bulguları	1	Eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar, akne benzeri nodüller
Vasküler Bulgular	1	Büyük damar arter veya ven trombozu
Nörolojik Bulgular	1	Santral sinir sistemi tutulumu (meningoensefalit, parenkimal lezyonlar)
Paterji Testi	1	48 saat sonra pozitifleşen cilt reaksiyonu (bir iğne batırıldıktan sonra oluşan püstüler veya papüler lezyon)

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, reaktif artrit ve herpetik enfeksiyonlar, Behçet hastalığını taklit edebileceğinden öncelikle dışlanmalıdır (46).

2.8. Tedavi ve Yönetim

2.8.1. Kutanöz Tutulumu Yönetimi

Mukolütanöz tutulumların şekline göre çeşitli tedavi algoritmaları uygulanmaktadır. İzole oral ve genital aftları olan hastalar için yapılacak olan aşağıdaki gibidir (58, 59):

- Ülser ağrısı geçene kadar günde 3-4 kez triamcinolone asetonoid krem uygulanması.

- Topikal sukralfat (1g/5mL) günde dört kez, kortikosteroidler yerine veya beraber kullanılabilir.
- Topikal anestetikler geçici rahatlama sağlar ancak kortikosteroid veya sukralfat kadar etkili değildir.

Tekrarlayan oral ve genital ülserlerin tedavisi ve önlenmesi için kolşisin kullanılabilir. Genital ülserlerde daha etkilidir. Bununla birlikte apremilast ise oral ülserlerde daha etkilidir. Olası yan etkileri ise bulantı, ishal ve baş ağrısı olarak görülmektedir (60, 61).

Bununla birlikte çoklu veya dirençli bulgulara prednizon ve azatioprin kullanılabilir. Hastaların takibinde tam kan sayısı ve böbrek takibi yapılmalıdır. Tiopürin metiltransferaz genetik testi önerilir, eksiklik ciddi kemik iliği toksisitesi riskini artırır. TNF-alfa inhibitörleri (infliksımab, adalimumab, etanercept) ile kombine edilebilir. İnterferon alfa-2a/2b: Haftada 3-6 milyon ünite dozunda uygulanabilir (62-64).

Kutanöz Lezyonlar (Eritema Nodozum ve Piyoderma Gangrenozum Hariç) tedavisinde lezyonlar hafif ise kolşisin kullanılabilir. Eritema nodozum için için ilk tedavi oral prenizon iken bunun yanı sıra azatioprin kullanılabilir. Piyoderma gangrenozum için geniş debrıman önerilmez iken, antiseptik yara tedavisi, topikal kortikosteroid veya takrolimus uygulanabilir (65, 66).

2.8.2.Eklem Tutulumu Yönetimi

Gastrointestinal ülserasyon tedavisinde, öncelikle glukokortikoid (prednizon) ve azatioprin kombinasyonu kullanılır. Prednizon, günde 0.5-1 mg/kg dozunda başlanır ve belirtiler geçene kadar en az bir ay boyunca devam edilir; sonrasında doz 2-3 ay içinde yavaşça azaltılır. Azatioprin ise başlangıçta 50 mg/gün dozunda verilir ve eğer hasta iyi tolere ederse, doz artışları 50 mg şeklinde yapılarak hedef doz olan 2,5 mg/kg/güne ulaşılır. Bu tedavi süresince, tam kan sayımı ilk başlarda iki haftada bir, daha sonra ise 6-12 haftada bir kontrol edilmelidir. Eğer glukokortikoid ve azatioprin kombinasyonuna yanıt alınamazsa, TNF-alfa inhibitörleri (infliksımab, adalimumab gibi) tedavi seçeneği olarak değerlendirilir (67, 68).

Artrit tedavisinde ilk adım, Kolşisin'in günlük 1-2 mg bölünmüş dozlar halinde kullanımını ve eşlik eden semptomlar için non-steroid antiinflatuar ilaçların kullanılmasıdır. Eğer bu tedavi ile kontrol sağlanamazsa, Prednizon 10 mg/gün dozunda başlanır ve gerektiğinde uzun süreli düşük doz tedavisine devam edilebilir. Dirençli veya kalıcı olgularda ise Azatioprin ve/veya TNF-alfa inhibitörleri tercih edilebilir. Tüm bu tedavilere yanıt vermeyen dirençli vakalarda ise İnterferon alfa, metotreksat veya apremilast önerilen tedavi seçenekleridir (69, 70).

2.8.3.Göz Tutulumu Yönetimi

Behçet hastalığına bağlı anterior üveit tedavisinde ilk tercih, topikal kortikosteroidler ve skopolamin %0.25 veya siklopentolat %1 gibi damlalardır. Bu tedavilere yanıt alınamazsa, prednizon 40 mg/gün dozunda başlanır ve bir ay içinde kesilir. Posterior üveit tedavisinde ise genellikle oral prednizon (1 mg/kg/gün, 1 ay) ve azatioprin kombinasyonu kullanılır. Eğer gerekli görülürse, 3 gün boyunca günde 1 g dozunda metilprednizolon pulse tedavisi de uygulanabilir. Azatioprin dozu, önceki metinlerde belirtildiği gibi ayarlanır. Siklosporin tedavisi de BH üveitinde etkili bir tedavi seçeneğidir. Şiddetli veya tedaviye dirençli vakalarda ise infliksimab ve adalimumab gibi biyolojik ajanlar etkili bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (71, 72).

2.8.4.Vasküler Tutulumu Yönetimi

Büyük arter hastalığının tedavisinde yüksek doz glukokortikoid ve siklofosfamid kullanılırken, cerrahi müdahaleler hastalığın inaktif olduğu dönemlerde tercih edilir. Venöz tromboz için glukokortikoid ve azatioprin veya siklofosfamid gibi immunsupresif tedavilerin kombine kullanımı önerilmektedir. Venöz tromboz yönetiminde ise antikoagülan, antiplatelet veya fibrinolitik tedavilerin etkinliği henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, dural sinüs trombozu gibi özel durumlarda, hastanın durumuna göre antikoagülasyon tedavisi uygulanması düşünülebilir (73).

2.8.5.Vasküler ve Gastrointestinal Tutulum Yönetimi

Nörolojik tutulum için yüksek doz glukokortikoid ve diğer immunosupresif ajanlar uygulanır (46). Gastrointestinal sistem tutulum tedavisinde hastalık yaygınlığı ve şiddeti önemlidir; glukokortikoid ve azatioprin/siklofosfamid gibi immunosupresif tedavilerin kombine kullanımı önerilmektedir.

2.9.Prognoz

Behçet hastalığının günümüzde kesin bir tedavisi yoktur ve hastalık, anlamlı oranda morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Kötü prognoz ve yüksek mortalite, özellikle erkek cinsiyet ve erken yaşta başlangıç ile bağlantılıdır. Ölüm nedenleri arasında en sık ruptüre pulmoner ve periferik anevrizmalar ile nörolojik ve gastrointestinal tutulum yer alır. Özellikle amiloidoz ve buna bağlı böbrek tutulumu da kötü prognozun önemli göstergelerindedir. Bununla birlikte, hastaların %60'ından fazlası, hastalığın en aktif olduğu ilk yılları geçtikten sonra remisyona girer. Ayrıca, çoğu hastada zamanla atakların sıklığı azalır ve morbidite ile mortalitede belirgin iyileşme görülür (46).

Behçet hastalığında, tutulan organlara bağlı olarak morbidite (hastalık sonucu oluşan yan etkiler ve kalıcı hasarlar) gelişebilir. Bu yan etkiler arasında en çok korkulana ise görme kaybıdır. İmmüno-supresif tedavilerin yaygınlaşmadığı dönemlerde, beş yıldan uzun süredir hastalığı olan bireylerde görme kaybı oranı %50'nin üzerindeydi. Günümüzde ise bu oran, takip süresine bağlı olarak erkeklerde %20'ye, kadınlarda ise %10'a kadar düşmüştür (74).

Vasküler ve nörolojik hasarlar da önemli morbidite nedenleridir. Behçet Hastalarında özellikle hastalığın ilk yedi yılında mortalite (ölüm) oranı artmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, hastalığın ilk yedi yılındaki yaş gruplarına göre standardize edilmiş mortalite oranları şu şekildedir: 14-24 yaş arası için %13,3; 25-34 yaş arası için %3,3; 35-50 yaş arası için ise %1,9 olarak belirlenmiştir. Bu hastalarda önde gelen ölüm nedenleri arasında pulmoner arter anevrizması ve santral sinir sistemi hastalığı yer almaktadır (74).

2.9. COVID-19

2.9.1. Genel Bilgiler

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), ağır akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) tarafından oluşturulan, yüksek bulaşıcılığa sahip viral bir enfeksiyondur. COVID-19, dünya genelinde 6 milyondan fazla ölüme yol açarak küresel çapta yıkıcı bir etki yaratmıştır. Bu öncelikle solunum sistemini tutan viral hastalığın ilk vakaları, Aralık 2019'un sonlarında Çin'in Hubei eyaletine bağlı Wuhan şehrinde bildirilmiş ve SARS-CoV-2 hızla dünya çapında yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu durumu 11 Mart 2020 tarihinde küresel pandemi olarak ilan etmiştir (75).

2.9.2. Epidemiyoloji

2020 yılında COVID-19, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü en önemli ölüm nedeni olmuş ve yaklaşık 375.000 ölüm bildirilmiştir (76).

Yakın zamanda yapılan bir Hastalık Kontrol Merkezi analizine göre, Mart 2020 ile Aralık 2020 tarihleri arasında hastaneye yatırılan yaklaşık 300.000 COVID-19 hastasını içeren geniş bir idari veri tabanında, ırksal ve etnik azınlık gruplarının COVID-19 ilişkili hastaneye yatış oranları, Beyaz hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu yüksek hastaneye yatış oranı, söz konusu grupların SARS-CoV-2'ye maruziyet riskinin daha fazla olması ve ağır COVID-19 hastalığı gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (77).

ABD ve Birleşik Krallık'tan araştırmacıların yaptığı 50 çalışmanın meta-analizinde ise, Siyah, Hispanik ve Asya etnik azınlık gruplarının COVID-19 enfeksiyonunu alma ve bu hastalıktan ölme riskinin arttığı belirtilmiştir (78). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre toplam 17 milyon vaka bildirilmiş olup 102.104 kişi bu pandemiden hayati kaybetmiştir (79). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre ise yaklaşık 780 milyon kişi COVID-19 hastalığına maruz kalmış olup 7 milyondan fazla kişi hayatını kaybetmiştir (80). Ancak bildirim yapmayan ülkeler ve hastaneye başvurmayan olgular da göz önüne alındığında hem toplam vaka sayısının hem de ölümlerin daha fazla olması yüksek ihtimaldir.

2.9.3. Prognoz

COVID-19'un prognozu; hastanın yaşı, hastalık şiddeti, önceden var olan komorbiditeler, tedavinin ne kadar hızlı başlatıldığı ve tedaviye verilen yanıt gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 için güncel küresel vaka mortalite oranını %2,2 olarak tahmin etmektedir. Avrupa'da gerçekleştirilen ve 4000 kritik COVID-19 hastasının dahil edildiği çok merkezli prospektif kohort çalışmasında ise 90 günlük mortalite oranı %31 olarak bildirilmiştir. Özellikle geriatric hastalar, diyabet, obezite ve şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır (81).

2.9.4. Komplikasyonlar

COVID-19, birçok majör sistemi tutması nedeniyle sistemik viral bir hastalık olarak kabul edilmektedir. İleri yaş ve obezite, diyabet mellitus, kronik akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı ve neoplastik hastalıklar gibi komorbid durumlara sahip hastalar, şiddetli COVID-19 ve buna bağlı komplikasyonlar geliştirme riski altındadır. Şiddetli hastalıkta en sık görülen komplikasyonlar, progresif veya ani klinik kötüleşme ile ortaya çıkan akut solunum yetmezliği, ARDS ve multiorgan yetmezlik olup, bu durumlar ölümlerle sonuçlanabilir. COVID-19 hastalarında ayrıca pro-trombotik komplikasyonlar gelişme riski artmıştır; bunlar arasında pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, iskemik inme ve arteriyel tromboz yer almaktadır (82).

Kardiyovasküler sistem tutulumu, malign aritmiler, kardiyomiyopati ve kardiyojenik şoka neden olabilir (5). Gastrointestinal komplikasyonlar arasında kritik hasta COVID-19 olgularında bağırsak iskemisi, transaminitis, gastrointestinal kanama, pankreatit, Ogilvie sendromu, mezenterik iskemi ve şiddetli ileus sıkça görülür (83). Akut böbrek yetmezliği, COVID-19'un en sık görülen ekstrapulmoner tutulumudur ve mortalite riskini artırır (84).

COVID-19 hastalarında yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) prevalansını değerlendiren 14 çalışmanın meta-analizinde, DIC'in hastaların %3'ünde (%95 güven aralığı: 1%-5%, P <0.001) görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca DIC, şiddetli hastalıkla ilişkili olup kötü prognostik bir belirteç olarak kabul edilmektedir (85). 236.379 hastanın dahil edildiği retrospektif bir kohort çalışması, COVID-19

tanısından 6 ay sonra beyin içi kanama, iskemik inme gibi nörolojik ve anksiyete bozukluğu, psikotik bozukluk gibi psikiyatrik morbiditelerde belirgin artış olduğunu göstermiştir. COVID-19'dan iyileşen hastalarda sekonder invaziv fungal enfeksiyonlar da artan şekilde bildirilmiştir. Bunlar arasında COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz ve rino-serebro-orbital mukormikoz yer alır. Sekonder fungal enfeksiyon gelişim riskini artıran faktörler arasında kontrolsüz diyabet, lenfopeni ve aşırı kortikosteroid kullanımı bulunmaktadır (86).

2.9.5. COVID-19 Aşıları

Aşılar, salgın enfeksiyon hastalıkları kontrol altına almak için en etkili silahlardan birisidir. COVID-19 pandemisinin etkisi 2023 yılının ilk aylarından itibaren bariz olarak kırılmıştır. Bu kontrolün sağlanmasında dünya genelinde yaygın olarak üretilmiş ve uygulanmış aşıların etkisi büyüktür. Dünya genelinde farklı ülkelerde farklı ilaç endüstri firmaları tarafından 20'ye yakın ve farklı etki mekanizmalarıyla aşılar geliştirilmiştir (87). Ülkemizde ise mRNA temelli 'BNT162b2 (Pfizer-Biontech)' aşısı ve inaktive virüs aşısı olan 'Sinovac' kullanılmıştır. Ülkemizde nüfusun %93'ü tek doz, %85'i iki doz aşı yapılmış olup yaklaşık olarak toplam 153 milyon doz COVID-19 aşısı uygulanmıştır (79).

3.5.COVID-19 Aşıları ve İmmunolojik Yan Etkileri

Özellikle BNT162b2 ve Moderna aşısı, bu yan etkilerin en sık görülebildiği aşılardır. mRNA temelli bu aşıların içerdiği genomik fragman ve adjuvan moleküller immun sistemi üzerinde ciddi bir aktivasyon yaratır. Özellikle Tip 1 interferon sentezini arttırarak hem humoral hem de hücreli immun sistemi aktive eder (literatür: COVID-19 vaccine side effects). Bu durum hem sağlıklı bireylerde immun aracılı inflamatuvar hastalığın ortaya çıkışında rol oynayabilir hem immun aracılı inflamatuvar hastalığa sahip bireylerde hastalığın alevlenmesine yol açabilir (41, 42).

'Adjuvanlarla İndüklenen Otoimmün/İnflamatuvar Sendrom' (ASIA sendromu), ilk olarak 2011 yılında Shoenfeld tarafından tanımlanmış olup aşıların da arasında bulunduğu bir çok adjuvan maddenin genetik olarak yatkın bireylerde otoimmün/inflamatuvar bir hastalığa yol açabileceğini tanımlamıştır (88).

3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13 Mayıs 2025 tarihinde E-73148467-200-507271 sayısı ile alınan izin ile, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları/Romatoloji kliniğinde takip edilen hastalar üzerinde gerçekleştirildi.

Behçet Hastalığı tanısında ve takibinde kullanılan temel tetkikler değerlendirilecek olup hastalardan çalışma amacıyla herhangi ek herhangi bir tetkik istenmeden, klinisyenler tarafından takiplerinde saptanan veriler kayıt altına alındı. 01.01.2024-01.01.2025 tarihleri arasında Romatoloji Polikliniğimize başvuran BH tanılı hastaların demografik verileri (yaş ve cinsiyet), ek hastalıkları, sigara kullanımı, hastalık süresi, hastalığa ait tutulumları, tedavi rejimleri analiz edildi. Behçet Hastalığına ait tutulumlar son 4 hafta içerisindeki değişiklikleri tanımlayan Behçet Hastalığı Güncel Aktivite Formu (BDCAF)'ndaki parametreler kullanılarak tanımlandı ve bu formdaki tutulumlara ait herhangi yeni bir klinik bulgu hastalık alevlenmesi olarak tanımlandı (89). COVID-19 aşısı sayısı, tipi ve aşısı sonrasında gelişen BH ait semptomlar not edildi. Verileri elektronik hasta dosyalarından ve poliklinik vizitlerinde yüz yüze görüşmeden elde edildi.

3.1.Dahil Edilme Kriterleri

- Yaş \geq 18 olması
- Uluslararası çalışma grubuna göre BH tanısı almak (90)
- COVID-19 seyrinde BH tedavisinde kullandığı tedavi dozlarının stabil olması

3.2.Dışlama Kriterleri

- Eşlik eden başka bir romatolojik hastalık olması
- Eşlik eden bir immün aracılı inflamatuvar hastalık olması (ülseratif kolit, multipl skleroz veya psöriyazis gibi..)
- Aktif malignite veya malignite öyküsü olması
- Behçet Hastalığı dışında herhangi bir nedenden dolayı immünmodülatör veya immünespresif tedavi kullanıyor olması

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji, Göz Hastalıkları ve Dermatoloji kliniklerinde görev yapan hekimler tarafından alınan veriler değerlendirilerek kapsayıcı bir çalışma planlandı.

3.3.İstatistiksel Analiz

Veriler istatistiksel analiz programı (IBM SPSS 27 ve GraphPad Prism 9) kullanılarak analiz edilerek, bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde incelendi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak kategorik verilerde sayı ve yüzde; numerik verilerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum kullanıldı. İstatistiksel analizde öncelikle grupların normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorow Smirnow veya Shapiro Wilks testi ile incelendi. Numerik verilerin değerlendirilmesinde Student's T testi kullanıldı, kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi seçildi. Kategorik değişkenler arasında rölatif risk hesaplandı. Yapılan analizlerde p değeri 0,200 altında çıkan değişkenler için çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı ve COVID-19 geçirme durumuna etkileyen bağımlı değişkenler karşılaştırıldı. Elde edilen verilerden p değeri 0,05 altında saptanan bulgular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Sekiz hasta eşlik eden sekonder romatizmal hastalık, 10 hasta eşlik eden immün aracılı inflamatuvar hastalık, bir hasta kanser öyküsü, 11 hasta COVID-19 enfeksiyonu seyrinde BH tedavisini bırakması sebebiyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya toplam 134 hasta dahil edildi; 47'si kadın (%35,07), 87'si (%64,93) erkek idi. Ortalama yaş $40,68 \pm 9,95$ ' idi. Hastaların 64 (%47,7) sigara kullanım öyküsü mevcuttu ve 74 (%55,2) hastada HLA-B51 pozitif idi. 29 (%21,6) hastada deri tutulumu mevcuttu. Tablo 2'de tanımlayıcı özellikler yer almaktadır.

Tablo 2. Hastaların tanımlayıcı özellikleri

Toplam hasta sayısı	
Yaş, ortalama±SD, yıl	40,69±9,91
Erkek cinsiyet, n(%)	87 (%64,9)
Kadın cinsiyet, n(%)	47 (%64,9)
Eğitim, n(%)	
-Yok	2 (%1,5)
-İlkokul	41 (%30,6)
-Ortaokul	26 (%19,4)
-Lise	59 (%44)
-Üniversite	6 (%4,5)
İlk semptom yaşı, ortalama±SD, yıl	29,17±9,19
Tanı yaşı, ortalama±SD, yıl	31,06±9,27
Tanı koyan hekim branşı, n(%)	
-Romatolog	109 (%91,3)
-Dermatolog	10 (%7,5)
-Göz Hekimi	15 (%11,2)
Sigara kullanımı n(%) (aktif veya pasif)	64 (%47,7)
HLA-B51(+), n (%)	74 (%55,2)
Hipertansiyon, n (%)	7 (%5,2)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (%3,7)
Koroner arter hastalığı, n (%)	3 (%2,2)
Kronik böbrek yetmezliği, n (%)	12 (%9,0)
Tutulan sistemler, n (%)	
-EN benzeri deri bulgusu	29 (%21,6)
-Eklem	34 (%25,4)
-Göz	39 (%29,1)
-Damar	26 (%19,4)
-Nörolojik	5 (%3,7)
-Gastrointestinal	4 (%3)

En az bir doz aşı öyküsü, n (%)	127 (%94,8)
COVID-19 öyküsü, n (%)	50 (%37,3)
COVID-19 sonrası alevlenme öyküsü, n (%)	11 (%8,2)

Hastaların 84'ünde COVID-19 öyküsü yoktu ve bu hastaların 32'si (%38,1) kadındı. COVID-19 öyküsü olan 50 hastanın 15'i (%30) kadındı. Cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0,342$). Tablo 3'te demografik bilgilerin karşılaştırması yer almaktadır.



Tablo 3: Demografik ve genetik verilerin COVID-19 ile ilişkisi

Değişken	COVID-19 Öyküsü		p-Değeri
	Yok (n=84)	Var (n=50)	
Cinsiyet, n (%)			
-Kadın	32 (%38,1)	15 (%30)	0,342
-Erkek	52 (%61,9)	35 (%70)	
Yaş (ortalama±SD)	41,00±9,95	40,15±9,90	0,355
Eğitim, n (%)			
-Yok	0	2 (%4)	0,92
-İlkokul	23 (%27,4)	18 (%36)	
-Ortaokul	16 (%19)	10 (%10)	
-Lise	39 (%46,4)	20 (%40)	
-Üniversite	6 (%7,1)	0	
Ailede COVID-19 öyküsü, n (%)			
-Yok	72 (%85,7)	46 (%92,0)	0,555
-Birinci derece akrabada var	9 (%10,7)	3 (%6)	
-İkinci derece akrabada var	3 (%3,6)	1 (%2,0)	
HLA-B51(+), n (%)	42 (%50,0)	32 (%64)	0,115
Sigara, n (%)	41 (%48,8)	20 (%40)	0,588

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

COVID-19 öyküsü olan hastaların ilk tanı yaşı ortalama $31,40 \pm 9,60$ olarak saptanırken, olmayan hastaların ortalama ilk tanı yaşı $30,48 \pm 8,72$ olarak saptandı ve aralarında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,341$). Tablo 4'te ilk tanı ve ilk semptom yaşı gösterildi.

Tablo 4: İlk tanı ve ilk semptom yaşının COVID-19 ile ilişkisi

Değişken	COVID-19 Öyküsü		p-Değeri
	Yok (n=84)	Var (n=50)	
İlk semptom yaşı, ortalama \pm SD, yıl	29,10 \pm 9,31	29,28 \pm 9,08	0,443
Tanı yaşı, ortalama \pm SD, yıl	31,40 \pm 9,60	30,48 \pm 8,72	0,341

Ort: ortalama, SD: Standart Sapma

COVID-19 olan hastaların 2'sinde (%4) ve olmayan hastaların 5'inde (%6) hipertansiyon saptanırken aralarında anlamlı fark görülmedi. Hastaların ek hastalıkları Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5: Komorbiditelerin COVID-19 ile olan ilişkisi

Komorbidite, n (%)	COVID-19 Öyküsü		p-Değeri
	Yok (n=84)	Var (n=50)	
Hipertansiyon	5 (%6,0)	2 (%4,0)	0,623
Diyabet	5 (%6,0)	0	0,079
Koroner arter hastalığı	3 (%3,6)	0	0,177
Kronik böbrek yetmezliği	8 (%9,5)	4 (%8)	0,765

COVID-19 geçiren hastaların 6'sında (%12) ve geçirmeyen hastaların 5'inde (%6) kronik artrit mevcuttu. COVID-19 öyküsüne göre artrit bulgularında anlamlı farklılık görüldü (p=0,021). Tablo 6'da semptomların karşılaştırılması gösterilmektedir.

Tablo 6: Behçet Hastalığı'na ait tutulumlar ile COVID-19 ilişkisi

Semptomlar, n (%)	COVID-19 Öyküsü		p-Değeri
	Yok (n=84)	Var (n=50)	
Oral ülser	81 (%96,4)	47 (%94)	0,511
Genital ülser	62 (%73,8)	36 (%72)	0,819
Eritame nodozum benzeri lezyon	24 (%28,6)	10 (%10)	0,270
Akne	12 (%14,3)	6 (%12)	0,707
Tromboflebit	10 (%11,9)	1 (%2)	0,043
Artrit			
-Yok	59 (%70,2)	41 (%82)	0,021
-Akut	20 (%23,8)	3 (%6)	
-Kronik	5 (%6)	6 (%12)	
Nörolojik tutulum	3 (%3,6)	1 (%2)	0,618
Gastrointestinal tutulum	2 (%2,4)	2 (%4)	0,594
Oküler tutulum			
-Yok	65 (%77,4)	30 (%60)	0,059
-Panüveit	18 (%21,4)	17 (%34)	
-Posterior üveit	1 (%1,2)	3 (%6)	
Vasküler tutulum			
-Yok	71 (%84,5)	37 (%74)	0,237
-Arteriyel	5 (%6)	7 (%14)	
-Venöz	8 (%9,5)	6 (%12)	

COVID-19 geçiren hastaların 47'si (%94) ayaktan takip edilirken, 2'si (%4) servis yatışı ve 1'i (%2) yoğun bakım yatışı ile takip edildi. COVID-19 geçirmeyen hastaların 2'si (%2,4) alevlenme yaşarken, COVID-19 olan hastaların 9'unda (%18) alevlenme gözlemlendi. COVID-19'un alevlenme sıklığını anlamlı ölçüde yükselttiği gözlenirken ($p=0,001$), rölatif risk 3,67 olarak saptandı. Alevlenme görülen sistemler arasında yapılan karşılaştırmada, COVID-19 öyküsü olmayanların da 68'inde (%81) deri, 11'inde (%13,1) eklem tutulumu mevcuttu. COVID-19 öyküsü olanların 37'sinde (%74) deri, 8'inde (%16) eklem tutulumu mevcuttu. Alevlenme görülen sistemlerin dağılımında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,785$). Tablo 7'de COVID-19 öyküsüne göre alevlenme durumu gösterilmektedir.

Tablo 7. COVID-19 öyküsüne göre Behçet Hastalık alevlenmesi

Değişken	COVID-19 Öyküsü		p-Değeri
	Yok (n=84)	Var (n=50)	
Alevlenme	2 (%2,4)	9 (%18)	0,001
Alevlenmedeki sistem, n (%)			
-Deri	68 (%81)	37 (%74)	0,785
-Eklem	11 (%13,1)	8 (%16)	
-Göz	3 (%3,6)	3 (%6)	
-Vasküler	2 (%2,4)	2 (%4)	

COVID-19 durumuna göre yapılan karşılaştırmada, hastalığı geçirmeyen hastaların 83'ünde (%98,8) kortikosteroid kullanımı mevcut iken, hastalığı geçiren hastaların tamamında kortikosteroid kullanımı mevcuttu. Tablo 8'de ilaç karşılaştırması mevcuttur.

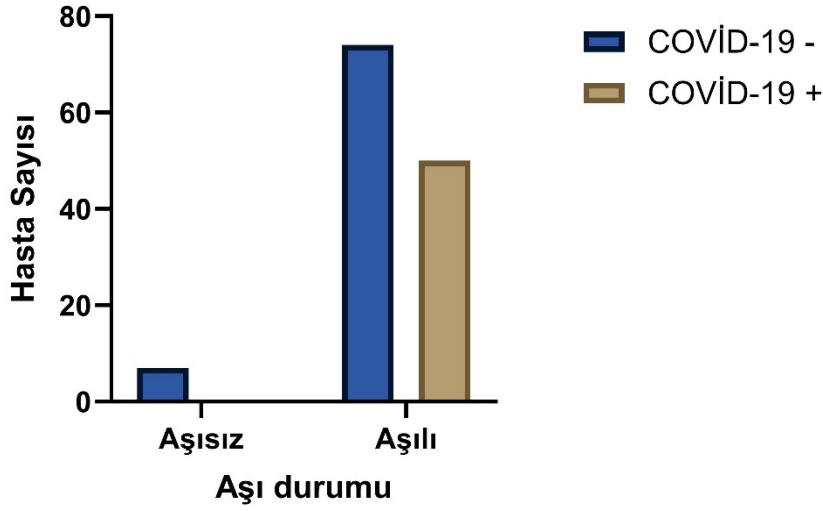
Tablo 8. COVID-19 durumuna göre ilaç kullanımı

İlaçlar (n, %)	COVID-19 Öyküsü		p-Değeri
	Yok (n=84)	Var (n=50)	
Kortikosteroid	83 (%98,8)	50 (%100)	0,439
Azatioprin	48 (%57,1)	30 (%60)	0,746
Siklosporin	2 (%2,4)	0	0,272
Adalimumab	4 (%4,8)	3 (%6,0)	0,755
İnfliksımab	12 (%14,3)	5 (%10)	0,471

COVID-19 geçiren hastaların tamamı aşılı iken, geçirmeyen hastaların 7'sinde (%8,3) aşı mevcut değildi. COVID-19 geçirmeyen ve aşılı olan hastalar, geçiren ve aşılı olan hastalara oranla anlamlı ölçüde yüksek iken, rölatif riski 1,67 olarak saptandı (Şekil 1). Sinovac uygulanan hastaların 14'ü (%16,7) hastalık geçirmemiş iken 11'inde (%22) hastalık öyküsü mevcuttu ve Sinovac ile Biontech aşuları arasında COVID-19 öyküsüne göre anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,640$). COVID-19 göre aşılama dağılımı arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,193$, Tablo 9).

Tablo 9. COVID-19 durumuna göre aşı dağılımı

Aşılar, n (%)	COVID-19 Öyküsü		p-Değeri
	Yok (n=84)	Var (n=50)	
Yok	7 (%8,3)	0	0,193
Sinovac	14 (%16,7)	11 (%22)	
Biontech	49 (%58,3)	31 (%62)	
Belirtilmemiş	14 (%16,7)	8 (%16)	



Şekil 1. Aşı durumuna göre COVID-19 öyküsü

Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi, Behçet Hastalarında COVID-19 geçirme durumunun belirlenmesinde B51 pozitifliği, artrit ve oküler tutulumun anlamlı yordayıcılar olduğunu göstermiştir. Likelihood ratio testlerine göre, B51 ($\chi^2(1)=4,444$, $p=0,035$), artrit ($\chi^2(2)=10,715$, $p=0,005$) ve oküler tutulum ($\chi^2(2)=11,148$, $p=0,004$) değişkenleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Parametre tahminleri incelendiğinde, B51 pozitif olan hastaların COVID-19 geçirme olasılığı B51 negatif olanlara göre 2,34 kat daha yüksek bulunmuştur ($B=0,851$, $SE=0,410$, $Wald=4,299$, $p=0,038$, %95 GA [1,048, 5,234]). Artrit değişkeninde, ikinci kategori COVID-19 geçirme riskini referans kategoriye göre 12,69 kat artırmıştır ($B=2,540$, $SE=0,936$, $Wald=7,368$, $p=0,007$, %95 GA [2,026, 79,418]). Oküler tutulum açısından, birinci kategori COVID-19 geçirme riskini referans kategoriye göre 17,41 kat artırmıştır ($B=2,857$, $SE=1,315$, $Wald=4,723$, $p=0,030$, %95 GA [1,324, 228,925]).

Bu bulgular, Behçet hastalarında belirli klinik özelliklerin COVID-19 geçirme olasılığı üzerinde anlamlı etkiler oluşturduğunu ve özellikle HLA-B51 pozitifliği, artrit ve oküler tutulumun riski artırıcı yönde etkili olabileceğini göstermektedir (Tablo 10).

Tablo 10.Çoklu regresyon analizi

Değişken	B	SE	Wald	p-Değeri	Odds Oranı	%95 GA Alt	%95 GA Üst
B51 (pozitif)	0,851	0,41	4,299	0,038	2,342	1,048	5,234
Artrit (Yok)	0,741	0,669	1,224	0,269	2,097	0,565	7,786
Artrit (Akut)	2,54	0,936	7,368	0,007	12,685	2,026	79,418
Oküler (Yok)	2,857	1,315	4,723	0,03	17,408	1,324	228,925
Oküler (Panüveit)	1,67	1,329	1,579	0,209	5,313	0,393	71,869

B: Değişken, SE: Standart Hata, GA: Güven aralığı

COVID-19 olan ve alevlenme görülen hastaların özellikleri değerlendirildi. Alevlenme görülen hastaların 3(%60)'ünde ve görülmeyen hastaların 17 (%37,8) oküler tutulum mevcuttu ve alevlenme görülen hastalarda anlamlı ölçüde yüksek olarak saptandı. Tablo 11'de COVID-19 geçiren hastalarda alevlenme durumundaki özelliklerinin karşılaştırması yer almaktadır.

Tablo 11. COVID-19 olan hastalarda alevlenme durumuna göre karşılaştırma

Değişken	Alevlenme		p-Değeri
	Yok	Var	
B51	30 (%66,7)	2 (%40)	0,239
Sigara	18 (%40)	2 (%40)	0,117
Hipertansiyon	2 (%4,4)	0	0,630
Diyabet	0	0	-
Artrit	8 (17,7)	1 (%20)	0,289
Oküler tutulum	17 (%37,8)	3 (%60)	0,002
Kortikosteroid	45 (%100)	5 (%100)	-
Infliximab	3 (%6,7)	2 (%40)	0,018
Aşı	45 (%100)	8 (%100)	-
Aşı Türü			
Sinovac	11 (%24,4)	0	0,199
Biontech	28 (%62,2)	2 (%40)	
Her ikisi	6 (%13,3)	2 (%40)	

5. TARTIŞMA

SaRS-CoV-2 virus kaynaklı COVID-19 hastalığı 2019 yılı sonunda başladı ve kısa sürede dünyayı etkisi altına aldı ve DSÖ tarafından Mart 2020 de küresel salgın olarak tanımlandı (91). Bu süreçte ile immün aracı inflamatuvar hastalıklar üzerinde çeşitli etkiler gözlemlendi. Bu çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonun kliniğimizde takipli BH üzerine etkilerini araştırdık. Behçet hastalarında gözlenen alevlenme sıklığının COVID-19 enfeksiyonu ile 3,67 kat artış gösterdiği saptarken, alevlenen sistemlerinde anlamlı farklılık saptamadık. Klinik olarak heterojen bir hastalık olan BH'de HLA-B51 pozitifliği, eklem ve oküler tutulumun COVID-19 için risk artırıcı etkilerini bulduk.

COVID-19 hastasının ortaya çıkardığı önemli durumlardan birisi, immün disregülasyondur. Romatolojik hastalıklar açısından artmış bir risk ve vasküler komorbiditeler ile karşımıza çıkmaktadır. Özellikle artrit ve vaskülit gibi durumlarda viral enfeksiyon sıklığında artış görülmektedir (92, 93). Bununla birlikte akciğer komplikasyonları bağ dokusu hastalarında sık görülmektedir. COVID-19 hastalarında alt solunum yolu enfeksiyonları sık görülürken, pulmoner tromboembolik olayların sıklığında da artış mevcuttur (94, 95).

Romatolojik hastalıkların tedavisi süresinde kullanılan kortikosteroidler, artmış fırsatçı enfeksiyon riski olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte artmış bir mortalite nedeni olabilir. Özellikle günde 20 mg üzerine çıkan prednizolon kullanımının artmış bir mortalite ile ilişkili olduğu görülmektedir (96, 97).

COVID-19 ile BH arasındaki ilişki çok yönlüdür ve COVID-19 potansiyel olarak BH semptomlarını şiddetlendirir ve hastalık yönetimini etkiler. COVID-19 enfeksiyonu, BH hastalarında, özellikle cilt ve mukozal lezyonları, gastrointestinal ülserleri ve üveiti etkileyen artan hastalık alevlenmeleri ile ilişkilendirilmiştir ve enfeksiyon öncesi seviyelere kıyasla enfeksiyon sonrası parlama insidansında önemli bir artışla ilişkilendirilmiştir (98). Bununla birlikte, BH hastalarında COVID-19'un genel prevalansı genel popülasyondan daha yüksek görünmemektedir ve hastalık seyri genellikle daha hafiftir ve morbidite ve mortalite oranları daha düşüktür (99). BH yönetiminde yaygın olan immüno-supresif tedavilerin kullanımı, hastaları şiddetli COVID-19'a yatkın görünmüyor gibi, ancak tümör nekroz faktörü inhibitörlerinin (TNFi) sürekli kullanımı dispne gibi olumsuz

romatizmal hastalıkları olan hastalar için aşılama önerilmektedir ve olası alevler veya yan etkiler için dikkatli bir şekilde izlenmektedir (112, 114).

Çalışmamızda takip ettiğimiz hastalardan 50'sinde COVID-19 öyküsü saptanmaktadır. Bu hastalar %64'ünde HLA B51 pozitif iken, %18'inde alevlenme olduğu görülmüştür. Literatürdeki bulguların genel popülasyonla yapılan kıyaslamaları temel aldığı görülürken, bu hastalardaki immün süpresyon ve hastalık sıklığı ön plandadır. Bizim çalışmamızda ise hastaların alevlenme öyküsünün anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülürken bunun temelinde inflamatuvar süreçlerin birbirini tetiklediği düşünülmektedir.

COVID-19 aşılı ile BH arasındaki ilişki karmaşıktır ve BH hastalarında hem potansiyel alevlenmeleri hem de genel güvenliği gösteren çalışmalar karmaşıktır. Bir vaka raporu, mRNA COVID-19 aşısını takiben bir BH hastasında ciddi bir göz rahatsızlığı olan panüveitin başlangıcını vurgulayarak, durum kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermesine rağmen aşı ile BH semptomları arasında olası bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (115). 450 BH hastasını içeren daha büyük bir çalışma, Pfizer-BioNTech ve Sinovac dahil olmak üzere COVID-19 aşılarının genellikle iyi tolere edildiğini, aşı sonrası alevlenmelerin çoğunun hafif olduğunu ve mukokutanöz ve eklem semptomlarını içerdiğini buldu. Şiddetli organ tutulumu nadirdi ve hastaların sadece küçük bir kısmında meydana gelmektedir (116, 117). Başka bir çalışma, aşılamaı takiben COVID-19 enfeksiyonu tarafından şiddetlenen yaşlı başlangıçlı bağırsak BH vakası bildirdi ve bu, aşılamaın BH semptomlarını tetikleyebilirken, enfeksiyonun kendisinin de durumu daha da kötüleştirebileceğini göstermektedir (116). Ayrıca, Pfizer-BioNTech ve Sinovac aşılamaın etkilerini karşılaştıran bir çalışma, advers olayların mRNA aşısında daha yaygın olmasına rağmen, BH alevlenmelerinin sıklığının iki aşı türü arasında benzer olduğunu bulmuştur (118). Ek olarak, araştırmalar immünosupresif ilaç kullanan BH hastalarının COVID-19 aşılamaına, özellikle 40 yaşın üzerindeki veya nörolojik BH fenotiplerine sahip olanlara karşı azaltılmış bir bağışıklık tepkisine sahip olabileceğini göstermiştir (119). Bu bulgulara rağmen, genel fikir birliği, COVID-19 aşılamaının pandemiye yönetmede çok önemli olduğu ve BH hastaları için genellikle güvenli olduğu yönündedir, ancak potansiyel alevlenmeler için izlenmesi tavsiye edilmektedir (116, 120). Özetle, COVID-19 aşılamaı zaman zaman BH

semptomlarını tetikleyebilirken, aşılamanın faydaları BH hastalarında potansiyel alevlenme risklerinden daha ağır basmasıyla büyük ölçüde güvenli ve etkilidirler (116, 121).

COVID-19 aşısı olan hastalarda, olmayan hastalara göre 1,67 kat daha sık aşıları olarak gözlenirken, aşı türleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. COVID-19 geçiren hastalarda ise alevlenmenin daha sık olduğu, %74 sıklıkla deri ve %16 sıklıkla eklem bulguları ile alevlenme görüldü. COVID-19 hastalığı geçiren kişilerde 3,67 kat sık alevlenme gözlemlendi. Literatürde de görüldüğü gibi, COVID-19'un ortaya çıkardığı inflamatuvar süreç ile BH yönetimi arasında karmaşık bir ilişki mevcuttur. Enfeksiyonun meydana getirdiği inflamatuvar durumun yanı sıra BH alevlenmeler görülmektedir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi benzeri ilaç grupları ile tedavi olan hastalarda meydana gelen COVID-19 enfeksiyonu alevlenmeyi tetiklemektedir. Bu durum literatür ile uyumlu olarak gözlemlendi.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, Behçet Hastalarında bazı klinik özelliklerin COVID-19 geçirme riskini anlamlı şekilde etkileyebileceğini göstermektedir. Özellikle B51 pozitifliği, artrit ve oküler tutulumun risk artışıyla ilişkili bulunması, bu hasta gruplarının pandemi dönemlerinde daha yakından izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bulgular, klinisyenlere Behçet Hastalarının risk değerlendirmesinde belirli alt gruplara özel koruyucu stratejiler geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

5.1.Kısıtlılıklar

Bu çalışma, çeşitli kısıtlılıklara sahiptir. Bunların en başında retrospektif olmasının meydana getirdiği veri kayıpları olarak değerlendirilirken, pandemi süreci içerisinde kronik hastalık takiplerinde meydana gelen aksaklıklar ise ikinci bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışma grubunun nipten küçük ölçekli olması diğer önemli bir kısıtlılıktır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışma, Behçet hastalığına sahip 134 hastanın COVID-19 öyküsü ve aşı durumu gibi çeşitli demografik ve klinik özelliklerini incelemiştir. Behçet Hastalığı inflamatuvar ataklar ile seyirli bir romatolojik hastalıktır. COVID-19 ile meydana gelen inflamatuvar süreç 3,67 kat daha sık alevlenme ile karşımıza çıkmaktadır. Aşılınmış hastalarda 1,67 kat daha az sıklıkla COVID-19 enfeksiyonu görüldüğü saptandı. COVID-19, BH alevlenmesi için bir risk faktörüdür.

6.1.Öneriler

Romatolojik hastalıkların takibinde inflamatuvar süreçlerin yönetimi önemlidir. Meydana gelebilecek enfeksiyonlara yönelik koruyucu tedbirler alınması önemlidir. İnflamatuvar süreçlerin tekrarlamaması için koruyucu önlemlere önem verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Emmi, G., A. Bettiol, G. Hatemi, and D. Prisco, *Behçet's syndrome*. Lancet, 2024. **403**(10431): p. 1093-1108. 10.1016/s0140-6736(23)02629-6 PMID: 10.1016/s0140-6736(23)02629-6,
 2. Cantarini, L., G. Lopalco, A. Vitale, L. Coladonato, D. Rigante, O.M. Lucherini, et al., *Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behçet's disease treated with tocilizumab*. Clin Rheumatol, 2015. **34**(6): p. 1141-3. 10.1007/s10067-014-2589-z PMID: 10.1007/s10067-014-2589-z,
 3. Sun, F.S.K., N.S.Y. Chiu, and H.Y. Chung, *Potential gastrointestinal Behçet's disease flare after treatment with anti-interleukin 17a therapy*. BMC Rheumatol, 2023. **7**(1): p. 25. 10.1186/s41927-023-00344-9 PMID: PMC10408212
 4. Annigeri, R.A., M. Rajagopalan, R.M. Mani, and S.S. Kaveripattu, *Cytomegalovirus infection inducing flare of Behçet's disease with possible recurrence of glomerulonephritis after renal transplantation*. Indian J Nephrol, 2016. **26**(1): p. 45-8. 10.4103/0971-4065.157418 PMID: PMC4753742
 5. Cascella, M., M. Rajnik, A. Aleem, S.C. Dulebohn, and R. Di Napoli, *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*, in *StatPearls*. 2025, StatPearls Publishing
- Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Michael Rajnik declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Abdul Aleem declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Scott Dulebohn declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Raffaella Di Napoli declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
6. Song, H., Y. Zhang, Y. Chen, M. Zhang, F. Gao, and C. Zhao, *Association between COVID-19 infection and uveitis flare in patients with Behçet's disease, a retrospective multicenter cohort study*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2025. **263**(1): p. 209-215. 10.1007/s00417-024-06536-4 PMID: 10.1007/s00417-024-06536-4,
 7. Feigenbaum, A., *Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases*. Br J Ophthalmol, 1956. **40**(6): p. 355-7. 10.1136/bjo.40.6.355 PMID: PMC509495
 8. Karıncaoğlu, Y., M. Borlu, S.C. Toker, A. Akman, M. Onder, S. Gunasti, et al., *Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study*. J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(4): p. 579-84. 10.1016/j.jaad.2007.10.452 PMID: 10.1016/j.jaad.2007.10.452,
 9. Yazıcı, H., Y. Tüzün, H. Pazarlı, S. Yurdakul, Y. Ozyazgan, H. Özdoğan, et al., *Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome*. Ann Rheum Dis, 1984. **43**(6): p. 783-9. 10.1136/ard.43.6.783 PMID: PMC1001536
 10. Koné-Paut, I., I. Geisler, B. Wechsler, S. Ozen, H. Ozdoğan, M. Rozenbaum, et al., *Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands*. J Pediatr, 1999.

- 135(1): p. 89-93. 10.1016/s0022-3476(99)70333-1 PMID: 10.1016/s0022-3476(99)70333-1,
11. Gülbay, B., T. Acican, Ö. Erçen Diken, and Z. Pinar Önen, *Familial Behçet's disease of adult age: a report of 4 cases from a Behçet family*. Intern Med, 2012. **51**(12): p. 1609-11. 10.2169/internalmedicine.51.6858 PMID: 10.2169/internalmedicine.51.6858,
 12. Azizlerli, G., A.A. Köse, R. Sarica, A. Gül, I.T. Tutkun, M. Kulaç, et al., *Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey*. Int J Dermatol, 2003. **42**(10): p. 803-6. 10.1046/j.1365-4362.2003.01893.x PMID: 10.1046/j.1365-4362.2003.01893.x,
 13. Calamia, K.T., F.C. Wilson, M. Icen, C.S. Crowson, S.E. Gabriel, and H.M. Kremers, *Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(5): p. 600-4. 10.1002/art.24423 PMID: PMC3024036
 14. Yazici, Y., S. Yurdakul, and H. Yazici, *Behçet's syndrome*. Curr Rheumatol Rep, 2010. **12**(6): p. 429-35. 10.1007/s11926-010-0132-z PMID: 10.1007/s11926-010-0132-z,
 15. de Menthon, M., M.P. Lavalley, C. Maldini, L. Guillevin, and A. Mahr, *HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(10): p. 1287-96. 10.1002/art.24642 PMID: PMC3867978
 16. Direskeneli, H. and G. Saruhan-Direskeneli, *The role of heat shock proteins in Behçet's disease*. Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(4 Suppl 30): p. S44-8. PMID,
 17. Isogai, E., S. Ohno, S. Kotake, H. Isogai, T. Tsurumizu, N. Fujii, et al., *Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of Streptococcus sanguis in the oral flora*. Arch Oral Biol, 1990. **35**(1): p. 43-8. 10.1016/0003-9969(90)90113-o PMID: 10.1016/0003-9969(90)90113-o,
 18. Hatemi, G., H. Bahar, S. Uysal, C. Mat, F. Gogus, S. Masatlioglu, et al., *The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(11): p. 1450-2. 10.1136/ard.2003.017467 PMID: PMC1754819
 19. Gulen, H. and H. Yazici, *Behçet's syndrome and micro-organisms*. Best Practice & Research: Clinical Rheumatology, 2011. **25**(3): p. 389-406. 10.1016/J.BERH.2011.05.002 PMID: 10.1016/J.BERH.2011.05.002,
 20. Heymann, R.E., M.B. Ferraz, M.R. Quaresma, C.R. Golcalves, and E. Atra, *The role of ambient agents in Behçet's disease*. 1995. **62**(5): p. 343-348. PMID,
 21. Gonca, M. and D. Haner, *Triggering agents and microbiome as environmental factors on Behçet's syndrome*. Internal and Emergency Medicine, 2019. **14**(5): p. 653-660. 10.1007/S11739-018-2000-1 PMID: 10.1007/S11739-018-2000-1,
 22. Xiaomin, M., W. Xin, Z. Guangbing, T. Guiqin, Z. Fangyu, W. Wenwen, et al., *Critical Role of Gut Microbiota and Epigenetic Factors in the Pathogenesis of Behçet's Disease*. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021. **9**: p. 719235. 10.3389/FCELL.2021.719235 PMID: 10.3389/FCELL.2021.719235,

23. Emin, O. and K. Ayse Serap, *Behçet Disease: New Developments in the Etiopathogenesis of an Old Silk Road Disease*. *Skinmed*, 2018. **16**(3): p. 176-181. PMID,
24. Irene, M., B. Alessandra, S.-D. Güher, D. Haner, and E. Giacomo, *Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors*. *Frontiers of Medicine in China*, 2021. **8**: p. 713052-713059. 10.3389/FMED.2021.713052 PMID: 10.3389/FMED.2021.713052,
25. Christos, C.Z., *Adamantiades–Behçet Disease*. 2024. p. 1-14.
26. Hamza, M., [*Pathology and physiopathology of Behçet's disease*]. *Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires*, 1988. **55**(10): p. 771-778. PMID,
27. Raquelle Machado de, V., C. Maria Luiza Nunes da, G. Maria Paula Hashimoto, S. Beatriz Mota, S. Geovana Idelfoncio da, F.Z. Karina, et al., *Vascular involvement in Behçet's disease: the immunopathological process*. *Jornal Vascular Brasileiro*, 2021. **20**. 10.1590/1677-5449.200170 PMID: 10.1590/1677-5449.200170,
28. Marsh, S.G., E.D. Albert, W.F. Bodmer, R.E. Bontrop, B. Dupont, H.A. Erlich, et al., *Nomenclature for factors of the HLA system, 2010*. *Tissue Antigens*, 2010. **75**(4): p. 291-455. 10.1111/j.1399-0039.2010.01466.x PMID: PMC2848993
29. *Behçet Hastalığı*. 2023 [Date 2025; Access URL: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kas-iskelet-sistemi-hastaliklari/behcet-hastaligi.html>].
30. Khalid, A.Q., R.A. Majed, A. Mushabbab, I.A. Ahmad, and A. Abdullah, *Human Leukocyte Antigen-B51 Association and Behçet's Disease in Saudi Arabia*. *Annals of rheumatology and autoimmunity*, 2024. **4**(1): p. 10-13. 10.4103/ara.ara_9_22 PMID: 10.4103/ara.ara_9_22,
31. Tuba Erdem, S., E. Recep, and A. Safinaz, *Evaluation of HLA-B51 frequency and its relationship with clinical findings in patients with Behçet's disease: 4-year analysis in a single center*. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 2023. **50**(1). 10.1186/s43166-023-00181-1 PMID: 10.1186/s43166-023-00181-1,
32. Mert, G., G. Mert, G. Ahmet, and E. Burak, *Molecular dynamics simulations provide molecular insights into the role of HLA-B51 in Behçet's disease pathogenesis*. *Chemical Biology & Drug Design*, 2020. **96**(1): p. 644-658. 10.1111/CBDD.13658 PMID: 10.1111/CBDD.13658,
33. Mitsuhiro, T., *The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021*. *Current Opinion in Rheumatology*, 2022. **34**(1): p. 4-9. 10.1097/BOR.0000000000000846 PMID: 10.1097/BOR.0000000000000846,
34. Annelise, G.-C., C.K. Matthias, O. Yesim, A.-O. Arshed Fahad Ahmed, H. Gulen, U. Beatrix, et al., *Behçet's disease risk-variant HLA-B51/ERAPI-Hap10 alters human CD8 T cell immunity*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2022. **81**(11): p. 1603-1611. 10.1136/ard-2022-222277 PMID: 10.1136/ard-2022-222277,

35. *HLA-B51 Impact on Clinical Symptoms in Behcets Disease*. 2022. **32**(07): p. 904-908. 10.29271/jcpsp.2022.07.904 PMID: 10.29271/jcpsp.2022.07.904,
36. Fatma Tunçez, A. and K. Nadir, *Frequency of HLA-B51 in Behçet's Patients and Relationship with Clinical Findings*. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology*, 2019. **29**(3): p. 108-112. 10.5336/DERMATO.2019-70625 PMID: 10.5336/DERMATO.2019-70625,
37. Saba, K., D. Baskurt, V. Atay, and V. Seçil, *Behçet's Disease: A Comprehensive Review on the Role of HLA-B*51, Antigen Presentation, and Inflammatory Cascade*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023. **24**. 10.3390/ijms242216382 PMID: 10.3390/ijms242216382,
38. Farhadi, J., M. Nouri, E. Sakhinia, N. Samadi, Z. Babaloo, S. Alipour, et al., *Epigenetics and Behçet's Disease: DNA Methylation Specially Highlighted*. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019. **18**(5): p. 462-472. 10.18502/ijaai.v18i5.1890 PMID: 10.18502/ijaai.v18i5.1890,
39. Ma, X., X. Wang, G. Zheng, G. Tan, F. Zhou, W. Wei, et al., *Critical Role of Gut Microbiota and Epigenetic Factors in the Pathogenesis of Behçet's Disease*. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021. **Volume 9 - 2021**. <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2021.719235> PMID: 10.3389/fcell.2021.719235
40. Özkılınç Önen, M., E. Everest, T. Demirci, P. Köprülü Şen, E. Kızıltepe Kısakesen, Y. Özgüler, et al., *HLA-B gene methylation and expression in Behçet's syndrome: a potential role of epigenetics in the pathogenesis*. *Clin Exp Rheumatol*, 2024. **42**(10): p. 2014-2020. 10.55563/clinexprheumatol/1sf43v PMID: 10.55563/clinexprheumatol/1sf43v,
41. Melikoglu, M., E. Kural-Seyahi, K. Tascilar, and H. Yazici, *The unique features of vasculitis in Behçet's syndrome*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2008. **35**(1-2): p. 40-6. 10.1007/s12016-007-8064-8 PMID: 10.1007/s12016-007-8064-8,
42. Zouboulis, C.C. and T. May, *Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease*. *Adv Exp Med Biol*, 2003. **528**: p. 161-71. 10.1007/0-306-48382-3_33 PMID: 10.1007/0-306-48382-3_33,
43. Cho, S.B., K.J. Ahn, D.H. Kim, Z. Zheng, S. Cho, S.W. Kang, et al., *Identification of HnRNP-A2/B1 as a target antigen of anti-endothelial cell IgA antibody in Behçet's disease*. *J Invest Dermatol*, 2012. **132**(3 Pt 1): p. 601-8. 10.1038/jid.2011.397 PMID: 10.1038/jid.2011.397,
44. Yurdakul, S., H. Yazici, Y. Tüzün, H. Pazarlı, B. Yalçın, M. Altaç, et al., *The arthritis of Behçet's disease: a prospective study*. *Ann Rheum Dis*, 1983. **42**(5): p. 505-15. 10.1136/ard.42.5.505 PMID: PMC1001284
45. Jorizzo, J.L., J.L. Abernethy, W.L. White, H.C. Mangelsdorf, C.C. Zouboulis, R. Sarica, et al., *Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers*. *J Am Acad Dermatol*, 1995. **32**(6): p. 968-76. 10.1016/0190-9622(95)91333-5 PMID: 10.1016/0190-9622(95)91333-5,
46. Adil, A., A. Goyal, and J.M. Quint, *Behcet Disease*, in *StatPearls*. 2025, StatPearls Publishing: Treasure Island (FL)

47. Demirkesen, C., N. Tüzüner, C. Mat, M. Senocak, N. Büyükbabani, Y. Tüzün, et al., *Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome*. *Am J Clin Pathol*, 2001. **116**(3): p. 341-6. 10.1309/gcth-0060-55k8-xctt PMID: 10.1309/gcth-0060-55k8-xctt,
48. Yazici, H., M.A. Chamberlain, Y. Tüzün, S. Yurdakul, and A. Müftüoğlu, *A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease*. *Ann Rheum Dis*, 1984. **43**(1): p. 74-5. 10.1136/ard.43.1.74 PMID: PMC1001226
49. Dinç, A., M. Karaayvaz, A.Z. Caliskaner, S. Pay, H. Erdem, and M. Turan, *Dermographism and atopy in patients with Behçet's disease*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2000. **10**(6): p. 368-71. PMID,
50. Benezra, D. and E. Cohen, *Treatment and visual prognosis in Behçet's disease*. *Br J Ophthalmol*, 1986. **70**(8): p. 589-92. 10.1136/bjo.70.8.589 PMID: PMC1040777
51. Karaca, M., G. Hatemi, N. Sut, and H. Yazici, *The papulopustular lesion/arthritis cluster of Behçet's syndrome also clusters in families*. *Rheumatology (Oxford)*, 2012. **51**(6): p. 1053-60. 10.1093/rheumatology/ker423 PMID: 10.1093/rheumatology/ker423,
52. Hamuryudan, V., T. Er, E. Seyahi, C. Akman, H. Tüzün, I. Fresko, et al., *Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome*. *Am J Med*, 2004. **117**(11): p. 867-70. 10.1016/j.amjmed.2004.05.027 PMID: 10.1016/j.amjmed.2004.05.027,
53. Al-Araji, A. and D.P. Kidd, *Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management*. *Lancet Neurol*, 2009. **8**(2): p. 192-204. 10.1016/s1474-4422(09)70015-8 PMID: 10.1016/s1474-4422(09)70015-8,
54. Kirino, Y., G. Bertsias, Y. Ishigatsubo, N. Mizuki, I. Tugal-Tutkun, E. Seyahi, et al., *Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1*. *Nat Genet*, 2013. **45**(2): p. 202-7. 10.1038/ng.2520 PMID: PMC3810947
55. Şenel, E., E. Demir, and R.M. Alkan, *Bibliometric analysis on global Behçet disease publications during 1980–2014: is there a Silk Road in the literature?* 2017. **31**(3): p. 518-522. <https://doi.org/10.1111/jdv.13897> PMID: <https://doi.org/10.1111/jdv.13897>,
56. Uslu Yurteri, E., S. Sezer, A. İlbay, N. Göveç Giynaş, A. Gaydan, Y. Mahmutoğlu, et al., *AB0046 EVALUATION OF CLINICAL CHARACTERISTICS OF BEHÇET SYNDROME PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL INVOLVEMENT: A SINGLE CENTER EXPERIENCE FROM TURKEY*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2024. **83**: p. 1250. 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1665 PMID: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1665,
57. Pırıldar, T., G. Keser, E. Tunç, M. Alkanat, M. Tunçyürek, and E. Doğanavşargil, *An Unusual Presentation of Behçet's Disease: Intestinal Perforation*. *Clinical Rheumatology*, 2001. **20**(1): p. 61-62. 10.1007/PL00011185 PMID: 10.1007/PL00011185,
58. Fani, M.M., H. Ebrahimi, S. Pourshahidi, E. Aflaki, and S. Shafie Sarvestani, *Comparing the Effect of Phenytoin Syrup and Triamcinolone Acetonide Ointment on Aphthous Ulcers in Patients with Behçet's*

- Syndrome*. Iran Red Crescent Med J, 2012. **14**(2): p. 75-8. PMID: PMC3372045
59. Alpsoy, E., H. Er, C. Durusoy, and E. Yilmaz, *The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. Arch Dermatol, 1999. **135**(5): p. 529-32. 10.1001/archderm.135.5.529 PMID: 10.1001/archderm.135.5.529,
 60. Davatchi, F., B. Sadeghi Abdollahi, A. Tehrani Banihashemi, F. Shahram, A. Nadji, H. Shams, et al., *Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial*. Mod Rheumatol, 2009. **19**(5): p. 542-9. 10.1007/s10165-009-0200-2 PMID: 10.1007/s10165-009-0200-2,
 61. Hatemi, G., E. Seyahi, I. Fresko, R. Talarico, and V. Hamuryudan, *Behçet's syndrome: a critical digest of the 2014-2015 literature*. Clin Exp Rheumatol, 2015. **33**(6 Suppl 94): p. S3-14. PMID,
 62. Arida, A., K. Fragiadaki, E. Giavri, and P.P. Sfikakis, *Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients*. Semin Arthritis Rheum, 2011. **41**(1): p. 61-70. 10.1016/j.semarthrit.2010.09.002 PMID: 10.1016/j.semarthrit.2010.09.002,
 63. Kötter, I., I. Günaydin, M. Zierhut, and N. Stübiger, *The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature*. Semin Arthritis Rheum, 2004. **33**(5): p. 320-35. 10.1016/j.semarthrit.2003.09.010 PMID: 10.1016/j.semarthrit.2003.09.010,
 64. Alpsoy, E., C. Durusoy, E. Yilmaz, Y. Ozgurel, O. Ermis, S. Yazar, et al., *Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study*. Arch Dermatol, 2002. **138**(4): p. 467-71. 10.1001/archderm.138.4.467 PMID: 10.1001/archderm.138.4.467,
 65. Thomas, K.S., A.D. Ormerod, F.E. Craig, N. Greenlaw, J. Norrie, E. Mitchell, et al., *Clinical outcomes and response of patients applying topical therapy for pyoderma gangrenosum: A prospective cohort study*. J Am Acad Dermatol, 2016. **75**(5): p. 940-949. 10.1016/j.jaad.2016.06.016 PMID: 10.1016/j.jaad.2016.06.016,
 66. Reichrath, J., G. Bens, A. Bonowitz, and W. Tilgen, *Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(2): p. 273-83. 10.1016/j.jaad.2004.10.006 PMID: 10.1016/j.jaad.2004.10.006,
 67. Ward, E.M., T.A. Woodward, M. Mazlumzadeh, and K.T. Calamia, *Gastrointestinal disease in Behçet's disease*. Adv Exp Med Biol, 2003. **528**: p. 459-64. 10.1007/0-306-48382-3_93 PMID: 10.1007/0-306-48382-3_93,
 68. Watanabe, K., S. Tanida, N. Inoue, R. Kunisaki, K. Kobayashi, M. Nagahori, et al., *Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants*. J Gastroenterol, 2020. **55**(7): p. 679-700. 10.1007/s00535-020-01690-y PMID: PMC7297851

69. Yalçındağ, F.N. and A. Uzun, *Results of interferon alpha-2a therapy in patients with Behcet's disease*. J Ocul Pharmacol Ther, 2012. **28**(4): p. 439-43. 10.1089/jop.2011.0238 PMID: 10.1089/jop.2011.0238,
70. Vieira, M., S. Buffier, M. Vautier, A. Le Joncour, Y. Jamilloux, M. Gerfaud-Valentin, et al., *Apremilast in Refractory Behçet's Syndrome: A Multicenter Observational Study*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 626792. 10.3389/fimmu.2020.626792 PMID: PMC7889954
71. Mohammadi, M., F. Shahram, H. Shams, M. Akhlaghi, F. Ashofteh, and F. Davatchi, *High-dose intravenous steroid pulse therapy in ocular involvement of Behcet's disease: a pilot double-blind controlled study*. Int J Rheum Dis, 2017. **20**(9): p. 1269-1276. 10.1111/1756-185x.13095 PMID: 10.1111/1756-185x.13095,
72. Fabiani, C., A. Vitale, G. Emmi, L. Vannozzi, G. Lopalco, S. Guerriero, et al., *Efficacy and safety of adalimumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study*. Clin Rheumatol, 2017. **36**(1): p. 183-189. 10.1007/s10067-016-3480-x PMID: 10.1007/s10067-016-3480-x,
73. Kalra, S., A. Silman, G. Akman-Demir, S. Bohlega, A. Borhani-Haghighi, C.S. Constantinescu, et al., *Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations*. J Neurol, 2014. **261**(9): p. 1662-76. 10.1007/s00415-013-7209-3 PMID: PMC4155170
74. Yazici, H., E. Seyahi, G. Hatemi, and Y. Yazici, *Behçet syndrome: a contemporary view*. Nat Rev Rheumatol, 2018. **14**(2): p. 107-119. 10.1038/nrrheum.2017.208 PMID: 10.1038/nrrheum.2017.208,
75. Sharma, A., I. Ahmad Farouk, and S.K. Lal, *COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention*. Viruses, 2021. **13**(2). 10.3390/v13020202 PMID: PMC7911532
76. Ahmad, F.B., J.A. Cisewski, A. Miniño, and R.N. Anderson, *Provisional Mortality Data - United States, 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2021. **70**(14): p. 519-522. 10.15585/mmwr.mm7014e1 PMID: PMC8030985 Journal Editors form for disclosure of potential conflicts of interest. No potential conflicts of interest were disclosed.
77. Romano, S.D., A.J. Blackstock, E.V. Taylor, S. El Burai Felix, S. Adjei, C.M. Singleton, et al., *Trends in Racial and Ethnic Disparities in COVID-19 Hospitalizations, by Region - United States, March-December 2020*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2021. **70**(15): p. 560-565. 10.15585/mmwr.mm7015e2 PMID: PMC8344991 Journal Editors form for disclosure of potential conflicts of interest. No potential conflicts of interest were disclosed.
78. Sze, S., D. Pan, C.R. Nevill, L.J. Gray, C.A. Martin, J. Nazareth, et al., *Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. EClinicalMedicine, 2020. **29**: p. 100630. 10.1016/j.eclinm.2020.100630 PMID: PMC7658622
79. *COVID-19*. 2020 [Date 2025; Access URL: covid19.saglik.gov.tr.
80. WHO. *COVID-19*. 2020 [Date 2025; Access URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19>.

81. *Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study.* Intensive Care Med, 2021. **47**(1): p. 60-73. 10.1007/s00134-020-06294-x PMID: PMC7674575
82. Coopersmith, C.M., M. Antonelli, S.R. Bauer, C.S. Deutschman, L.E. Evans, R. Ferrer, et al., *The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness.* Crit Care Med, 2021. **49**(4): p. 598-622. 10.1097/ccm.0000000000004895 PMID: 10.1097/ccm.0000000000004895,
83. Kaafarani, H.M.A., M. El Moheb, J.O. Hwabejire, L. Naar, M.A. Christensen, K. Breen, et al., *Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19.* Ann Surg, 2020. **272**(2): p. e61-e62. 10.1097/sla.0000000000004004 PMID: PMC7268843 otherwise, to declare. No funding was received for this study.
84. Martinez-Rojas, M.A., O. Vega-Vega, and N.A. Bobadilla, *Is the kidney a target of SARS-CoV-2?* Am J Physiol Renal Physiol, 2020. **318**(6): p. F1454-f1462. 10.1152/ajprenal.00160.2020 PMID: PMC7303722
85. Zhou, X., Z. Cheng, L. Luo, Y. Zhu, W. Lin, Z. Ming, et al., *Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis.* Thromb Res, 2021. **201**: p. 23-29. 10.1016/j.thromres.2021.02.010 PMID: PMC7886625
86. Taquet, M., J.R. Geddes, M. Husain, S. Luciano, and P.J. Harrison, *6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records.* Lancet Psychiatry, 2021. **8**(5): p. 416-427. 10.1016/s2215-0366(21)00084-5 PMID: PMC8023694 no competing interests.
87. Fiolet, T., Y. Kherabi, C.J. MacDonald, J. Ghosn, and N. Peiffer-Smadja, *Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review.* Clin Microbiol Infect, 2022. **28**(2): p. 202-221. 10.1016/j.cmi.2021.10.005 PMID: PMC8548286
88. Shoenfeld, Y. and N. Agmon-Levin, *'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants.* J Autoimmun, 2011. **36**(1): p. 4-8. 10.1016/j.jaut.2010.07.003 PMID: 10.1016/j.jaut.2010.07.003,
89. Hamuryudan, V., I. Fresko, H. Direskeneli, M.J. Tenant, S. Yurdakul, T. Akoglu, et al., *Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome.* Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(8): p. 734-6. 10.1093/rheumatology/38.8.734 PMID: 10.1093/rheumatology/38.8.734,
90. *Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease.* Lancet, 1990. **335**(8697): p. 1078-80. PMID,
91. Selvi, F., C. Bedel, M. Korkut, and Ö. Zortuk, *Can immature granulocytes predict mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in patients with chronic kidney disease? ,* PMID,
92. Franklin, J., M. Lunt, D. Bunn, D. Symmons, and A. Silman, *Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis.* Ann Rheum Dis, 2007. **66**(3): p. 308-12. 10.1136/ard.2006.057265 PMID: PMC1856002
93. Kemna, M.J., J.W. Cohen Tervaert, K. Broen, S. Timmermans, P. van Paassen, and J. Damoiseaux, *Seasonal Influence on the Risk of Relapse at a*

- Rise of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Vasculitis Patients with Renal Involvement.* J Rheumatol, 2017. **44**(4): p. 473-481. 10.3899/jrheum.160066 PMID: 10.3899/jrheum.160066,
94. Doyle, T.J. and P.F. Dellaripa, *Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases.* Chest, 2017. **152**(6): p. 1283-1295. 10.1016/j.chest.2017.05.015 PMID: PMC5812749
 95. Favalli, E.G., E. Agape, and R. Caporali, *Incidence and Clinical Course of COVID-19 in Patients with Connective Tissue Diseases: A Descriptive Observational Analysis.* J Rheumatol, 2020. **47**(8): p. 1296. 10.3899/jrheum.200507 PMID: 10.3899/jrheum.200507,
 96. Lee, N., K.C. Allen Chan, D.S. Hui, E.K. Ng, A. Wu, R.W. Chiu, et al., *Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients.* J Clin Virol, 2004. **31**(4): p. 304-9. 10.1016/j.jcv.2004.07.006 PMID: PMC7108318
 97. Cohn, L.A., *The influence of corticosteroids on host defense mechanisms.* J Vet Intern Med, 1991. **5**(2): p. 95-104. 10.1111/j.1939-1676.1991.tb00939.x PMID: 10.1111/j.1939-1676.1991.tb00939.x,
 98. Zheng, W., Y. Liu, Z. Wang, X. Yu, and J. Liu, *AB0051 THE ASSOCIATION BETWEEN COVID-19 INFECTION AND DISEASE FLARES IN PATIENTS WITH BEHÇET'S SYNDROME.* 2024. **83**(Suppl 1): p. 1252-1253. 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1909 %J Annals of the Rheumatic Diseases PMID: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.1909 %J Annals of the Rheumatic Diseases,
 99. Shahram, F., K. Esalatmanesh, A. Khabbazi, Z. Rezaieyazdi, Z. Mirfeizi, A. Sadeghi, et al., *Coronavirus disease 2019 in patients with Behcet's disease: a report of 59 cases in Iran.* Clin Rheumatol, 2022. **41**(4): p. 1177-1183. 10.1007/s10067-021-06004-y PMID: PMC8628030
 100. Correa-Rodríguez, M., J.L. Callejas-Rubio, B. Rueda-Medina, R. Ríos-Fernández, J. Hera-Fernández, and N. Ortego-Centeno, *Clinical course of Covid-19 in a cohort of patients with Behçet disease.* Med Clin (Engl Ed), 2022. **159**(6): p. 262-267. 10.1016/j.medcle.2022.08.009 PMID: PMC9483749
 101. Elmohsen, M.N.A., A.K.M. Abouaggour, M.M. Youssef, and M.R. Aboufotouh, *Behçet's disease and COVID-19, retrospective analysis.* 2023. **116**(3): p. 159-166. 10.4103/ejos.ejos_15_23 PMID: 10.4103/ejos.ejos_15_23,
 102. Trevisan, G., S. Trevisini, S. Bergamo, N.D. Meo, S. Bonin, M. Ruscio, et al., *Adamantiades-Behçet disease: from clinical heterogeneity to diagnosis during the COVID-19 pandemic.* Minerva Cardiol Angiol, 2022. **70**(4): p. 502-521. 10.23736/s2724-5683.21.05847-6 PMID: 10.23736/s2724-5683.21.05847-6,
 103. Lim, A., A. Altenburg, and C.C. Zouboulis, *Interplay between Adamantiades-Behçet's disease and COVID-19 - a case series from the German registry of Adamantiades-Behçet's disease.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023. **37**(5): p. e581-e585. 10.1111/jdv.18939 PMID: 10.1111/jdv.18939,
 104. Álvarez Pérez, L.F. and S. Vila, *Exacerbation of Behcet's Disease and Pyoderma Gangrenosum Following COVID-19 Infection: A Case Report.*

- Cureus, 2023. **15**(11): p. e49386. 10.7759/cureus.49386 PMID: PMC10749583
105. Inna, G., V. Mazurov, O. Inamova, and G. Ekaterina, *Pos1262 covid-19 vaccination in patients with rheumatic diseases –results of 2,134 cases analysis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2022. **81**(Suppl 1): p. 968.1-968. 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4250 PMID: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4250,
 106. Özlem, P. and G. Halise Hande, *Single-center experience of COVID-19 vaccine in patients with inflammatory rheumatic disease: Real-life data*. Journal of surgery and medicine, 2022. **6**(9): p. 792-797. 10.28982/josam.7339 PMID: 10.28982/josam.7339,
 107. David, S.H., *COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases: Vaccination rates, patient perspectives, and side effects*. Immunity, inflammation and disease, 2022. **10**(3). 10.1002/iid3.589 PMID: 10.1002/iid3.589,
 108. Ali Abdulrahman, Y., R. Asal Adnan, H. Yasameen Abbas, A.J. Nizar, A. Nabaa Ihsan, M.A.M. Avin, et al., *Safety of COVID-19 Vaccine in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*. Mediterranean Journal of Rheumatology, 2024. **35**: p. 123-133. 10.31138/mjr.140223.sof PMID: 10.31138/mjr.140223.sof,
 109. Adel, I.A.E.S., *Ab1355 effect of covid-19 vaccines on activity of autoimmune rheumatic diseases*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2023. **82**(Suppl 1): p. 1908.1-1908. 10.1136/annrheumdis-2023-eular.4571 PMID: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.4571,
 110. Shivani, G., K. Sung-Hee, Y. Khin, J.D. Michael, and P. Elizabeth, *C-Reactive protein rise in rheumatology patients following COVID-19 vaccination*. Rheumatology Advances in Practice, 2023. **7**(Supplement_1): p. i2-i5. 10.1093/rap/rkad005 PMID: 10.1093/rap/rkad005,
 111. *How do COVID-19 vaccines affect rheumatic diseases?* Archives of Rheumatology, 2022. **38**(1): p. 75-81. 10.46497/archrheumatol.2023.9530 PMID: 10.46497/archrheumatol.2023.9530,
 112. Cristina, S., P. Adrian, G. Fernando Esteban Jara, F. Pedro Macedo, M.-G. Ana-Cristina, A.L.S. Bernal, et al., *Ab1363 first presentation of autoimmune rheumatic diseases after covid-19 vaccination: a systematic review*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2023. **82**(Suppl 1): p. 1911.3-1912. 10.1136/annrheumdis-2023-eular.6016 PMID: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.6016,
 113. Mayumi, M., A. Yu Funakubo, E. Kyohei, S. Sakon, O. Nobuhito, Y. Hiroaki, et al., *New-onset of rheumatic diseases following COVID-19 vaccination: the report of three cases and a literature review*. Immunological medicine, 2024: p. 1-12. 10.1080/25785826.2024.2339542 PMID: 10.1080/25785826.2024.2339542,
 114. Genna, B., B. Medha, N. Minerva, P.B. Vivian, H. Nathaniel, L. Colby, et al., *Association of COVID-19 Vaccinations with Flares of Systemic Rheumatic Disease: A Case-Crossover Study*. Arthritis Care and Research, 2024. 10.1002/acr.25288 PMID: 10.1002/acr.25288,
 115. Rou-Ting, L., L. Pei-Kang, C. Chia-Wei, C. Kai-Chun, C. Kuo-Jen, and C. Yo-Chen, *Behcet's disease-related panuveitis following COVID-19*

- vaccination: A case report.* World Journal of Radiology, 2024. **16**(9): p. 460-465. 10.4329/wjr.v16.i9.460 PMID: 10.4329/wjr.v16.i9.460,
116. Hakan, A., E. Abdulsamet, G. Serdar Can, A. Berkan, K. Hatice Ecem, P. Bunyamin, et al., *Effects of anti-SARS-CoV-2 vaccination on safety and disease exacerbation in patients with Behçet syndrome in a monocentric cohort.* International Journal of Rheumatic Diseases, 2022. **25**: p. 1068-1077. 10.1111/1756-185X.14387 PMID: 10.1111/1756-185X.14387,
117. Hakan, A., A. Erden, A. Berkan, G. Serdar Can, K. Hatice Ecem, Y. Afsin, et al., *POS1280 EFFECTS OF ANTI-SARS-CoV-2 VACCINATION ON SAFETY AND DISEASE EXACERBATION IN BEHCET'S DISEASE PATIENTS: A SINGLE CENTRE STUDY.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2022. **81**(Suppl 1): p. 977-977. 10.1136/annrhumdis-2022-eular.5125 PMID: 10.1136/annrhumdis-2022-eular.5125,
118. Ayse, O., G. Sami, G. Ozcifci, Y. Berna, Z.T. Dincer, A. Zeynep, et al., *Pos1255 safety of the pfizer/biontech and sinovac/coronavac vaccines among patients with behcet's syndrome and familial mediterranean fever.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2022. **81**(Suppl 1): p. 962.2-963. 10.1136/annrhumdis-2022-eular.3711 PMID: 10.1136/annrhumdis-2022-eular.3711,
119. Gokani, B., S. Sarah, R.L. Georgia, W. Ogunkolade, B. Azimoon, G. Sofia, et al., *Behçet's patients' response to COVID-19 vaccination.* Clinical Immunology, 2023: p. 109700-109700. 10.1016/j.clim.2023.109700 PMID: 10.1016/j.clim.2023.109700,
120. Wei, Z., L. Yi, W. Zhao, Y. Xin, and J. Liu, *Ab0051 the association between covid-19 infection and disease flares in patients with behçet's syndrome.* 2024. 10.1136/annrhumdis-2024-eular.1909 PMID: 10.1136/annrhumdis-2024-eular.1909,
121. Fevzi, C., Ç. Havva Talay, and E. Cem, *Relapsing Superficial Thrombophlebitis Attacks Following Inactive COVID-19 Vaccination (Sinovac/CoronaVac) in a Previously Inactive Patient with Behçet Disease.* Türkiye Klinikleri Journal of Case Reports, 2023. **31**(2): p. 86-88. 10.5336/caserep.2023-95262 PMID: 10.5336/caserep.2023-95262,

ÖZGEÇMİŞ

doğan Hilal KANARYA DÜZGÜN evli ve iki çocuk annesi olup ilk ve orta öğrenimini Payas/HATAY da tamamlamıştır. Lisans eğitimini Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2012 yılında tamamlamıştır. Tıpta Uzmanlık eğitimini 2021-2025 yıllarında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi İç Hastalıklar Ana Bilim Dalında tamamlamıştır.

