

Behcet's Disease : Mengenal Vaskulitis Sistemik Langka Mulai dari Awitan hingga Tatalaksana

by Ima Arum Lestarini

Submission date: 18-Mar-2023 12:00AM (UTC-0400)

Submission ID: 2039833831

File name: 3_Behcet_s_Disease.pdf (510.14K)

Word count: 2908

Character count: 18826



TINJAUAN PUSTAKA—LITERATURE REVIEW

Behçet's Disease : Mengenali Vaskulitis Sistemik Langka Mulai dari Awitan hingga Tatalaksana

Nofiana Ayu Risqiana Sari^{1*}, Diajeng Aesya Mutiara Firdausy¹, Ima Arum Lestari²

¹Program Studi Pendidikan
Dokter, Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram

²Staf Pengajar Bagian Patologi
Klinik, Fakultas Kedokteran
Universitas Mataram

*Korespondensi:

nofianaayu2000@gmail.com

Abstrak

Behçet's disease adalah kelainan langka dan menyebabkan vaskulitis sistemik dengan manifestasi klinis yang melibatkan multiorgan. Kelainan ini umumnya ditemukan pada negara-negara di sepanjang jalur sutra terutama negara di Timur Tengah. Turki merupakan salah satu negara dengan prevalensi yang tinggi. Penyebab penyakit ini belum diketahui secara pasti, namun kombinasi faktor genetik berupa keterlibatan gen HLA-B51 dan faktor lingkungan berupa infeksi virus herpes simpleks atau bakteri spesies *Streptococcus* turut berperan dalam mencetus penyakit ini. Manifestasi klinis multiorgan yang paling sering ditunjukkan pada penyakit ini meliputi ulserasi oral, ulkus genital, uveitis, tromboflebitis superfisial dan lain sebagainya. Diagnosis kasus dilakukan berdasarkan kriteria klinis dengan instrumen yang digunakan saat ini merujuk pada *International Criteria for Behçet's Disease*. Tatalaksana yang diberikan pada penyakit ini bergantung pada manifestasi klinis yang muncul dengan tujuan terapi untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. Beberapa komplikasi dari penyakit ini seperti kebutaan akibat uveitis yang tidak segera mendapat pengobatan bahkan kematian akibat aneurisma arteri pulmonalis. Prognosis yang buruk ditemukan pada pasien dengan manifestasi klinis tertentu.

Kata Kunci: Vaskulitis, *Behçet's Disease*

PENDAHULUAN

Behçet's disease atau disebut juga sindrom behçet's adalah kelainan langka yang menyebabkan vaskulitis sistemik dengan perjalanan penyakit yang kronik serta serangan yang berulang.^{1,2} Beberapa manifestasi klinis *behçet's disease* yang umumnya ditemui seperti ulkus mukosa, lesi genital dan lesi okuler.¹ Penyakit ini mempengaruhi multiorgan dengan gejala yang bervariasi. Tidak adanya tes atau penanda khusus dari penyakit ini seringkali menyebabkan sulit dan lambatnya untuk didiagnosis. *Behçet's disease* mempengaruhi semua jenis dan ukuran pembuluh darah baik pembuluh besar maupun kecil. Pada penyakit ini, terjadi perubahan pada arteri yang mensuplai darah ke jaringan tubuh, vena yang membawa darah kembali ke paru-paru, bagian belakang retina mata, otak, persendian, kulit dan usus.³ *Behçet's disease* umumnya menjangkit daerah di sepanjang jalur

sutra yaitu daerah yang membentang dari Jepang ke negara-negara Mediterania.²

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi *behçet's disease* secara global berkisar 1 kasus per 10.000 dengan kasus signifikan pada negara-negara Asia Timur hingga negara-negara Mediterania, sehingga disebut juga sebagai penyakit jalur sutra.⁴ Turki merupakan negara dengan prevalensi *behçet's disease* tertinggi yaitu sekitar 420 dari 100.000 penduduk Turki terkena *behçet's disease*.^{1,4} Menurut kelompok usia, *behçet's disease* paling umum dijumpai pada individu yang berusia 20-40 tahun. Menurut jenis kelamin, insidensi *behçet's disease* didominasi laki-laki untuk populasi Turki dan Timur Tengah, sedangkan distribusi jenis kelamin di negara lain umumnya bervariasi.⁵ *Behçet's disease* memiliki perjalanan penyakit yang lebih parah pada laki-laki dengan kelompok usia muda.⁶



ETIOLOGI

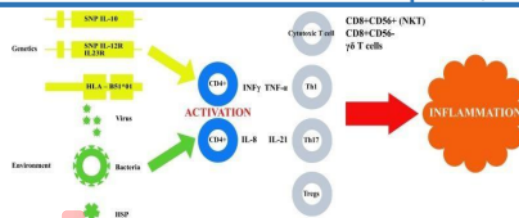
Dasar etiologi *Behçet's disease* masih belum diketahui, namun diduga kombinasi faktor genetik dan lingkungan berperan. HLA-B51 adalah gen yang ditemukan pada 60% pasien *Behçet's disease*. HLA-B51 dan HLA ERAP1 merupakan gen yang rentan terkena *Behçet's disease* menurut studi yang dilakukan oleh *Genome Wide Association*.⁵ Selain itu, agen infeksius juga diduga sebagai faktor pemicu dari berkembangnya *Behçet's disease*.

Antigen virus seperti virus herpes simpleks ataupun bakteri species *Streptococcus* memiliki homologi dengan protein manusia (*heat-shock protein*) dan menyebabkan adanya reaksi silang yang melibatkan respon imun pada individu yang memiliki kecenderungan genetik. Menurut penelitian, untuk spesies bakteri lain seperti *Borrelia burgdorferi* dan atau *Helicobacter pylori* serta virus seperti Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Parvovirus B19, Varicella zoster virus, dan Hepatitis virus tidak menunjukkan hubungan dengan *Behçet's disease*.²

PATOGENESIS

Etiologinya yang belum diketahui secara pasti menimbulkan berbagai hipotesis terkait *Behçet's disease*. *Behçet's disease* diperkirakan berasal dari respon autoimun yang didukung oleh agen lingkungan, baik yang menular atau pada individu yang rentan secara genetik.^{2,5} Beberapa faktor lingkungan yang telah disebutkan sebelumnya, dapat memicu aktivasi sel T CD4+ pada individu yang secara genetik rentan sehingga terjadi sekresi sitokin yang dapat memicu inflamasi. Hal ini menyebabkan kaskade autoimun yang tidak terkontrol pada jaringan vaskular.¹

Upregulasi Th1/ Th17 dan downregulasi oleh Treg diduga memiliki peran penting dalam patogenesis *Behçet's disease*. Peningkatan frekuensi sel Th17 dilaporkan pada pasien *Behçet's disease* dengan lesi kulit. Pada *Behçet's disease* dengan uveitis dilaporkan peningkatan IL-17, IL-23, dan IFN- γ 5.



Gambar 1 : Patogenesis Behçet's Disease¹

Terdapat beberapa bukti yang mendukung adanya peran genetik terhadap *Behçet's disease* yaitu distribusi geografis yang khas, kejadian agregasi familial, korelasi dengan antigen HLA kelas I (HLA-B51) dan polimorfisme dalam gen kontrol respon imun.¹

MANIFESTASI KLINIS

Behçet's disease bermanifestasi klinis pada multiorgan karena kecenderungannya mempengaruhi semua arteri dan vena. Ulserasi oral dan lesi kelamin merupakan ciri khas dan paling banyak ditemui pada penyakit ini.⁵

Ulserasi Oral

Gejala khas yang paling sering ditemui adalah *recurrent aphtous stomatitis* yang dialami sekitar 97% - 100% pasien *Behçet's disease*. Manifestasi klinis ini biasanya merupakan gejala awal. Ulserasi oral dengan lesi yang khas berbentuk bulat, berbatas tegas dan terdapat pseudomembran kekuningan yang menutupinya. Ulserasi oral biasanya terdapat pada beberapa lokasi seperti lidah, bibir, serta mukosa gingiva dan bukal.⁴ Ukuran ulserasi dapat diklasifikasikan sebagai minor, mayor, atau herpetiform. Pada ulserasi minor, ulserasi terisolasi atau multipel, dangkal dan ukuran <10 mm yang biasanya sembuh tanpa jaringan parut. Pada ulserasi mayor, akan tampak ukuran >10 mm, lebih dalam serta lebih nyeri. Untuk ulserasi herpetiform dilihat dari banyaknya lesi yang dangkal, kecil, tajam dan biasanya diameter 1-2 mm dan muncul mengelompok. Kondisi demikian dapat mempengaruhi kenyamanan ketika makan terutama saat menelan.^{4,5} Untuk memenuhi kriteria diagnostik *Behçet's disease*, harus ditandai dengan adanya ulserasi oral berulang lebih dari tiga kali dalam setahun.⁴ Namun, ulserasi oral sering dijumpai tidak spesifik dengan diagnosis banding



infeksi virus herpes simpleks, penyakit celiac, penyakit radang usus, defisiensi nutrisi, dan SLE, sehingga jika tidak ada manifestasi klinis lain akan sangat sulit untuk mendiagnosis *behçet's disease*.⁷

Ulkus Genital

Ulkus genital merupakan manifestasi klinis yang mirip dengan ulkus oral dengan kekambuhan sedikit dengan kecenderungan pembentukan bekas luka berupa jaringan parut.⁸ Ulkus genital terjadi lebih dari 70% kasus *behçet's disease*.⁴ Pada laki-laki, ulkus umumnya terdapat di skrotum, sedangkan pada perempuan umumnya ditemui pada vulva. Ulkus selangkangan, perianal, dan perineum dapat terjadi pada pasien laki-laki maupun perempuan.^{4,5,8} Kekambuhan ulkus genital dapat menimbulkan rasa sakit pada laki-laki dan perempuan yang dapat membatasi kemampuan untuk melakukan hubungan seks.⁵

Manifestasi Okuler

Sekitar 30-70% kasus *behçet's disease* dilaporkan melibatkan gangguan mata dan umumnya keadaan ini lebih parah pada laki-laki dibandingkan perempuan. Gejala khas yang dijumpai pada mata adalah uveitis berulang. Uveitis anterior kronis dan berulang dapat menyebabkan hipopion dan biasanya sepertiga pasien datang dengan hipopion atau penumpukan nanah di bilik anterior mata.^{4,8} Uveitis biasanya muncul 2-3 tahun setelah adanya ulkus oral dan atau ulkus genital, namun pada 10-20% kasus, dapat muncul sebagai manifestasi awal.⁸ Manifestasi okuler pada *behçet's disease* dapat menyebabkan kebutaan sekitar 25% pada pasien, sehingga perlu ditangani dengan baik.^{5,8}

Manifestasi Neurologis

Manifestasi neurologis pada *behçet's disease* merupakan komplikasi serius yang mempengaruhi 5-10% pasien yang menyebabkan penyakit parenkim dan non-parenkim serta biasanya lebih sering terjadi pada laki-laki. Penyakit parenkim yang menyerang serebrum, batang otak, serebelum dan *bone marrow* menyebabkan neuropati kranial intra-aksial, oftalmoparesis, penyakit piramidal, lesi serebral fokal dan multifokal dan memiliki prognosis yang buruk. Penyakit otak non parenkim termasuk trombosis sinus vena serebral, hipertensi intrakranial dan

meningitis. Namun, gejala neurologis yang umumnya ditemui adalah sindrom sakit kepala yang dilaporkan terjadi sekitar 70% pada pasien *behçet's disease*.^{1,5}

Penyakit Kulit

75% pasien dengan *behçet's disease* dilaporkan mengalami lesi kulit. Manifestasi kulit umumnya yaitu lesi papulopustular dan lesi eritema nodosum. Lesi papulopostular paling umum dan lebih sering pada individu dengan tes patergi positif. Patergi merupakan hiper-reaktivitas kulit terhadap tusukan jarum dan menunjukkan reaksi pustular erimatososa. Tes patergi dikatakan positif apabila terdapat perkembangan papula dan pastula lebih besar dari 2 mm setelah penyisipan jarum pada area lengan yang tidak berbulu.⁴ Lesi ini menyerupai folikulitis sehingga menyerupai jerawat.⁸ Lesi eritema nodosum biasanya terjadi pada ekstremitas bawah yang ditandai dengan nodul merah yang terasa nyeri dengan ukuran diameter 1-5 cm dan biasanya lebih sering dijumpai pada pasien perempuan. Lesi eritema nodosum dapat sembuh dalam 1-6 minggu.^{4,8}

Manifestasi Vaskular

Manifestasi vaskular terjadi sekitar 25% pada pasien dengan *behçet's disease* dengan manifestasi vaskular pada vena sering ditemui.⁴ Komplikasi vena yang umumnya ditemui yaitu tromboflebitis superficial yang terjadi 30-40% dan trombosis vena kava inferior atau superior terjadi pada 0,2-9% pasien. Pada arteri, lesi akibat peradangan dapat menyebabkan aneurisma, ulserasi, trombosis dan stenosis. Angka kematian pada pasien dengan lesi arteri menunjukkan angka kematian yang tinggi. Lesi aorta dan arteri pulmonalis dapat menyebabkan pembentukan aneurisma dan menjadi salah satu penyebab kematian pada pasien *bechet's disease*. Manifestasi vaskular umumnya lebih sering terjadi pada pria dibandingkan wanita.^{4,5}

Manifestasi Muskuloskeletal

Dilaporkan sekitar 45-60% pasien *behçet's disease* memiliki manifestasi klinis melibatkan sendi yaitu termasuk artalgia, monoarthritis dan poliarthritis. Manifestasi ini biasanya mempengaruhi bagian lutut, pergelangan kaki, pinggul, siku, pergelangan tangan. Pasien *behçet's disease* yang memiliki



arthritis cenderung memiliki lebih banyak acne dan *enthesopathy*, sehingga menunjukkan bahwa manifestasi klinis tersebut dianggap sebagai satu kelompok.^{4,5}

Manifestasi Gastrointestinal

Sekitar 3-26% pasien *Behçet's disease* mengalami keterlibatan gastrointestinal dan lebih sering terjadi di negara Jepang dibandingkan di Timur Tengah dan wilayah Mediterania. *Behçet's disease gastrointestinal* dapat menunjukkan ulserasi di seluruh saluran dan paling sering terjadi di daerah ileocecal. Gejala umum yang muncul diare, perdarahan, sakit perut dan dapat komplikasi menjadi fistula dan perforasi usus.^{1,5}

Manifestasi Sistemik Lainnya

Manifestasi klinis kardiovaskular pada *Behçet's disease* telah dilaporkan termasuk pericarditis, miokarditis, endokarditis, vaskulitis arteri koroner dan aneurisma koroner. Untuk keterlibatan ginjal pada *Behçet's disease* jarang terjadi.⁶

DIAGNOSIS BANDING

Inflammatory bowel disease (IBD)

Keterlibatan gastrointestinal pada *Behçet's disease* merupakan gambaran klinis serupa. Ulkus oral, uveitis, arthritis, eritema nodosum, dan pioderma gangrenosum juga beberapa gambaran manifestasi klinis lain yang serupa. Adanya biopsi usus tidak cukup untuk membedakan penyakit ini. Sakroiliitis dan arthritis inflamasi aksial merupakan gejala khas pada IBD dan tidak ada pada *Behçet's disease*. Uveitis posterior jarang terjadi pada IBD.⁶

Seronegative arthritis

Seronegative arthritis adalah diagnosis banding lainnya karena penyakit ini juga dapat menimbulkan manifestasi klinis radang sendi, radang mata, dan penyakit kulit. Namun, urethritis, lesi penis pada kelenjar penis, dan konjungtivitis biasanya tidak terlihat pada *Behçet's disease*.⁶

Systemic lupus erythematosus

Manifestasi klinis SLE sangat mirip dengan *Behçet's disease*. Autoantibodi SLE serta tidak adanya thrombus inflamasi pada SLE mampu membedakan kedua penyakit ini.⁶

Infeksi virus herpes

Lesi pada bagian oral dan genital juga dijumpai pada infeksi virus herpes. Sebelum diagnosis *Behçet's disease*, perlu dilakukan kultur untuk menyingkirkan adanya infeksi herpes virus atau tidak.⁶

DIAGNOSIS

Diagnosis *Behçet's disease* didasarkan pada kriteria klinis karena tidak adanya tes laboratorium patognomonik. Peningkatan berbagai kadar inflamasi tetapi tidak spesifik pada *Behçet's disease* adalah C-reactive protein, *erythrocyte sedimentation rate*, *peripheral leukocyte and platelet counts* dan serum sitokin seperti TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, and IL-8. Autoantibodi seperti *antinuclear*, *rheumatoid factor*, *cryoglobulinemia* dan *antineutrophil cytoplasmic antibodies* (ANCA) tidak terdeteksi pada *Behçet's disease* sehingga penyakit ini diklasifikasikan sebagai vaskulitis non-ANCA.¹ Saat ini, instrumen yang digunakan untuk diagnosis *Behçet's disease* adalah *International Criteria for Behçet's Disease*.⁸ Kriteria ini adalah salah satu kumpulan kriteria terbaru yang diusulkan dan dibuat dengan partisipasi 27 negara dari berbagai belahan dunia. Diagnosis dibuat berdasarkan gambaran klinis setelah menyingkirkan diagnosis banding lainnya.

Table 2. The International Criteria for Behçet's disease (2006)⁸

Symptom	Score*
Genital aphthosis	Two points
Ocular lesions	Two points
Oral aphthosis	One point
Skin lesions	One point
Vascular lesions	One point
Pathergy	One point

*3 or more points satisfy criteria for Behçet's disease

Gambar 2. Kriteria Diagnosis Behçet's Disease⁵

Reaksi Patergi

Patergi merupakan respon jaringan terhadap trauma tusukan jarum minimal. Reaksi patergi adalah reaksi hiperaktivitas kulit terhadap trauma. Untuk mencari reaksi patergi, biasanya digunakan tes patergi. Tes patergi adalah alat diagnostik untuk mendiagnosis *Behçet's disease*.



Jarum yang disisipkan biasanya menggunakan jarum 20-26 G dengan 4-6 tusukan intradermal pada sudut 45° pada daerah fleksor lengan bawah. Pembacaan hasil tes ini dilakukan 48 jam setelah prosedur.⁸ Tes ini dianggap positif jika reaksi lebih besar dari 2 mm dan terjadi setelah 48 jam penyisipan jarum. Tes patergi memiliki sensitivitas yang berbeda-beda di tiap negara. Sensitivitas tes ini di Rusia bernilai 83%, 77% di Maroko, 71% di Irak, 62% di Cina dan 61,5% di Mesir.⁹

TATALAKSANA

Behçet's disease merupakan penyakit multiorgan sehingga manajemen terapinya bergantung pada kombinasi manifestasi klinis dan tingkat keparahannya. Tatalaksana *behçet's disease* hanya untuk meredakan gejala, mengatasi inflamasi, membatasi kerusakan jaringan dan mengurangi keparahan kekambuhan serta menghindari komplikasi yang fatal atau kematian. Tujuan utama terapinya adalah untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.^{1,5}

Keterlibatan Mukokutan

Manifestasi klinis yang melibatkan mukokutan dapat diberikan kortikosteroid topikal. Untuk lesi orogenital yang minor dapat diberikan krim yang mengandung lidokain atau suspensi sukralfat. Untuk lesi yang parah atau refrakter dapat diberikan colchicine, dapson, thalidomide, methotrexate, prednisone atau interferon alpha. Untuk tatalaksana yang melibatkan kulit dan mukosa didasari pada tingkat keparahan dan sesuai dengan lesi dominan. Tatalaksana lesi seperti jerawat dapat diberikan tindakan topikal seperti yang digunakan pada *acne vulgaris*. Jika lesi yang dominan adalah eritema nodosum dapat diberikan kolkisin. Pada tahun 2019, apremilast disetujui untuk pengobatan ulkus mulut *behçet's disease*.^{6,10}

Keterlibatan Okuler

Pada *behçet's disease* dengan keterlibatan manifestasi okuler diberikan kortikosteroid sistemik dan azathioprine sebagai obat lini pertama. Pemberian infliximab atau cyclosporine digunakan dalam kombinasi dengan azathioprine dan kortikosteroid direkomendasikan untuk manifestasi klinis mata yang parah. Manifestasi

klinis okuler dikatakan parah jika terdapat >2 baris penurunan ketajaman visual pada skala 10/10 atau vaskulitis retinal.^{6,10}

Keterlibatan Muskuloskeletal

Keterlibatan manifestasi musculoskeletal atau biasanya artritis paling sering ditemui dan dapat diberikan kolkisin. Obat golongan NSAID dapat juga digunakan untuk meredakan gejala. penggunaan sulfasalazine, azathioprine, antagonis TNF- α , atau interferon alfa dapat dipertimbangkan pada pasien dengan arthritis dengan frekuensi serangan yang lebih lama dan lebih parah.^{3,6,10}

Keterlibatan Neurologis

Tidak ada data terkontrol untuk tatalaksana keterlibatan SSP pada *behçet's disease*. Untuk keterlibatan parenkim, pemberian kortikosteroid, IFN- α , azathioprine, siklofosfamid, metotreksat dan antagonis TNF α dapat dipertimbangkan. Untuk thrombosis sinus dural, pemberian kortikosteroid direkomendasikan. Siklosporin A tidak boleh digunakan pada pasien *behçet's disease* dengan keterlibatan system saraf pusat kecuali diperlukan untuk inflamasi intraokular.^{6,10}

Keterlibatan Gastrointestinal

Tidak ada pengobatan berbasis bukti yang dapat direkomendasikan tetapi agen seperti sulfasalazine, kortikosteroid, azathioprine, antagonis TNF- α dan thalidomide dapat dipertimbangkan untuk diberikan.^{6,10}

Disease Modifying Drugs (DMDs) pada Behçet's disease



Table 3. Disease modifying drugs (DMDs) used in Behçet's disease

Oral DMDs	Dose of drug
Azathioprine	2–3 mg/kg/day
Mycophenolate mofetil	2–3 gram/day
Methotrexate	20–25 mg/week
Tacrolimus	4–8 mg/day (depending on plasma trough levels)
Ciclosporin	2–5 mg/kg/day
Sulfasalazine	2–3 g/day
Dapsone	2–3 mg/kg/day
Thalidomide (exceptional use)	50–300 mg/day
Colchicine	0.5–2 mg/day
Prednisolone	Variable dose (depending on indication and stage of treatment)
Parenteral treatment	
Cyclophosphamide	15 mg/kg (vasculitis regimens)
Anti-TNF α inhibitors	
Infliximab	5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks then once every 8 weeks
Adalimumab	40 mg every 2 weeks
Etanercept	50 mg/week
Certolizumab	400 mg at 0, 2 and 4 weeks then once every 4 weeks
Rituximab	1 g at 0 and 2 weeks
Interferon α	Various regimens for Roferon A and pegylated interferon α 2b
Alemtuzumab	3 mg (day 1), 10 mg (day 3), 30 mg (day 5), 30 mg (day 8), 30 mg (day 10)

Gambar 3. Oral DMDs dan Dosis Pemberiannya⁵

KOMPLIKASI

Komplikasi *behçet's disease* didasarkan pada manifestasi klinis yang ditemui. Uveitis yang tidak mendapat pengobatan dapat menyebabkan penurunan penglihatan atau bahkan kebutaan. Aneurisma arteri pulmonalis akibat lesi arteri merupakan penyebab utama kematian pada *behçet's disease*. Peradangan selaput otak dan sumsum tulang dapat menyebabkan kecacatan signifikan bila tidak diobati.¹¹

PROGNOSIS

Prognosis *behçet's disease* bergantung terhadap manifestasi klinisnya. Prognosis yang buruk berhubungan dengan vaskulitis retinal yang menyebabkan kebutaan. Pembentukan aneurisma vaskular yang berpotensi pecah juga merupakan prognosis yang buruk.¹¹

EDUKASI

Pada pasien *behçet's disease* tidak ada rekomendasi diet. Aktivitas fisik disarankan aktivitas yang dapat ditoleransi dan mungkin dibatasi jika ada manifestasi klinis artritis. Selain itu disarankan untuk konsultasi dengan spesialis tertentu berdasarkan manifestasi klinis yang ditemui misalnya konsultasi kepada dokter kulit jika ada kemungkinan lesi kulit berulang, dokter mata jika ada manifestasi klinis mata dan beberapa spesialis lainnya seperti reumatologi, saraf, urologi, paru, dan gastroenterologi.¹²

KESIMPULAN

Behçet's disease merupakan kelainan langka dengan etiologi tidak jelas yang menyebabkan vaskulitis sistemik dan melibatkan manifestasi klinis bervariasi. Diagnosis didasarkan pada kriteria klinis setelah menyingkirkan diagnosis banding lainnya karena tidak adanya tes laboratorium spesifik terkait. Tatalaksana yang dilakukan didasarkan pada manifestasi klinis yang muncul.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Autoimmun Highlights*. 2016;7(1):1–12.
2. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's disease: An overview of etiopathogenesis. *Front Immunol*. 2019;10(MAY).
3. Ferizi M, Gerqari A, Ferizi M. Behçet's disease – case presentation and review literature. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(10):1871
4. Rokutanda R, Kishimoto M, Okada M. Update on the Diagnosis and Management of Behçet's disease. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2014;7(12):1–8.
5. Nair JR, Moots RJ. Behçet's disease. 2017;17(1):71–7.
6. Adil A, Goyal A, Bansal P dkk. Behçet disease [Internet]. Vol. 83. StatPearls; 2020. p. 915–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470257/>
7. Yildiz M, Koker O, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Pediatric Behçet's disease - clinical aspects and current concepts. *Eur J Rheumatol*. 2020;7(1):38–47.
8. Antonieta M, Scherrer R, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects*. *Contin Med Educ*. 2014;92(4):452–64.
9. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z,



- Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behcet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1151-5.
10. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014;5(3):112-34.
 11. NCH Healthcare. Disease and Conditions Behcet's Disease. 2019; Available from: <https://www.nchmd.org/education/mayo-health-library/details/CON-20156912>
 12. Nicole Davey Ranasinghe M. Behcet Disease Treatment and Management, 2020. komplikasi behcet disease

Behcet's Disease : Mengenal Vaskulitis Sistemik Langka Mulai dari Awitan hingga Tatalaksana

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

9%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

jku.unram.ac.id

Internet Source

9%

2

www.openarchives.org

Internet Source

1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On