



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI BEHÇET HASTALIĞI
ÜNİTESİ'NDE TAKİP EDİLEN HASTALARDA
BEHÇET HASTALIĞININ KLİNİK SEYRİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilay UĞURLU

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI BEHÇET HASTALIĞI
ÜNİTESİ'NDE TAKİP EDİLEN HASTALARDA
BEHÇET HASTALIĞININ KLİNİK SEYRİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nilay UĞURLU

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Erkan ALPSOY

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimin boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana her zaman destek olan ve tıbbi eğitimin yanı sıra insani değerleri ile bana örnek olan değerli hocalarım, tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Erkan ALPSOY'a, Sayın Prof.Dr. Şahin YAZAR'a, Sayın Prof.Dr. Ertan YILMAZ'a, Sayın Prof.Dr. Soner UZUN'a Sayın Prof.Dr. Özlem DİCLE'ye ve Sayın Doç.Dr. Ayşe AKMAN KARAKAŞ'a,

Tezimin istatistiksel analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Araş.Gör. Selen BOZKURT'a,

Uzmanlık öğrenciliğim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkür ederim

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. BEHÇET HASTALIĞI İÇİN GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etyopatogenezi	4
2.4. Klinik	6
2.5. Hastalığın Doğal Seyri Ve Klinik Şiddetini Etkileyen Faktörler	12
2.6. Histopatoloji	17
2.7. Tanı	18
2.8. Tedavi	18
2.8.1. Deri ve mukoza tutulumu	19
2.8.2. Eklem tutulumu	20
2.8.3. Göz tutulumu	20
2.8.4. Ciddi hastalık	21
2.8.4.a) Büyük çaplı damar tutulumu	21
2.8.4.b) Nörolojik tutulum	21
2.8.4.c) Gastrointestinal tutulum	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR	36
7. ÖZET	38
8. ABSTRACT	40
9. KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BH	Behçet hastalığı
EN	Eritema nodozum
GÜ	Genital ülser
OÜ	Oral ülser
PPL	Papulopüstüler lezyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Behçet hastalarının yaş dağılımı	24
4.2. Hastalık belirtileri, deri paterji testi ve HLA-B51 sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı	26

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Behçet hastalığı belirtileri, deri paterji testi pozitifliği, HLA-B51 sonuçları ve bunların cinsiyete göre dağılımı	25
4.2. Behçet hastalığının başlangıç belirtilerinin sıklığı	27
4.3. Klinik şiddet skorlamasını etkileyen faktörlerin doğrusal regresyon analizi	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren ve çok sayıda organı tutabilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, kan damarları, gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilmektedir. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık, tekrarlayan ataklarla uzun süreli bir seyir izlemektedir (1).

BH tarihi “İpek Yolu” üzerindeki ülkelerde daha sık olmakla birlikte hemen hemen tüm dünyada görülmektedir. Hastalığın prevalansının en yüksek olarak bildirildiği ülke ise Türkiye’dir (2). Her iki cinsiyeti yaklaşık eşit oranda tutan hastalık, en sık 20-30 yaşlarında ortaya çıkar (3,4). Hastalık için kesin tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulgular olmadığından tanı klinik bulgulara dayanmaktadır. Bu amaçla kullanılan değişik tanı kriterlerinin ortak özelliği, hastalığın tanısının deri ve mukoza bulguları; özellikle de oral ve genital ülserler, deri belirtileri ve paterji testi pozitifliğinin üzerine kurgulanmasıdır. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan tanı kriteri Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu’nun kriteridir (5).

Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir, genetik ve immünolojik faktörler, enfeksiyöz ajanlar (herpes simpleks virüs tip-1 ve bazı Streptokok suşları), damar endotel patolojileri ve pıhtılaşma bozuklukları gibi çok sayıda neden suçlanmıştır. Bugün için üzerinde en çok durulan hipotez, hastalığın viral, bakteriyel veya diğer bir antijenle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren kişilerde ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalık olduğu yönündedir (6).

Behçet hastalığı’nın doğal seyri ile ilgili bilgiler henüz sınırlıdır. Hastalığın başlangıç lezyonu ve diğer lezyonların ortaya çıkma sırası ve süresi hastadan hastaya farklılık göstermektedir. BH genel olarak erkeklerde daha şiddetli bir klinik seyir izlemektedir. Yine hastalığı erken yaşta ortaya çıkanlarda, çok sayıda organ tutulumu ile başlangıç gösterenlerde, HLA-B₅₁ antijenini taşıyanlarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği bildirilmesine rağmen klinik şiddeti etkileyen faktörlerle ilgili çalışmalar arasında önemli farklılıklar göze çarpmaktadır (7,8). Göz tutulumu, papülopüstüler lezyonlar (PPL) ve tromboflebit erkek hastalarda daha sık gözlenir. Göz tutulumu dışındaki klinik bulgular zamanla düzelmeye

eğilimi gösterir. Merkezi sinir sistemi tutulumu ve görmeyi tehdit eden göz tutulumu, hastalığı daha geç yaşlarda (40 yaş ve üzerinde) başlayanlarda nadiren ortaya çıkar. Son yıllardaki çalışmalar özellikle pulmoner arter gibi büyük damarların tutulumu, merkezi sinir sistemi tutulumu ve barsak perforasyonu nedeniyle hastalığın artmış bir ölüm hızına sahip olduğunu göstermektedir. Gecikmiş tanı ve tedavi, ölüm oranını arttıran önemli bir risk olarak karşımıza çıkmaktadır (9).

Bu çalışmada amaçlanan bölgemizde Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Gurubu kriterlerini dolduran Behçet hastalarının klinik belirtilerinin ortaya çıkışını kronolojik olarak retrospektif bir yaklaşımla irdelemek ve hastalığın doğal seyrini belirlemeye çalışmaktır. Ayrıca, hastalığın klinik şiddetini etkileyen olası faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. BEHÇET HASTALIĞI İÇİN GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Behçet hastalığı (BH) ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren, çok sayıda organı tutabilen ve temel patolojisi vaskülit olan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İlk olarak 1937 yılında bir Türk dermatoloğu olan, Dr. Hulusi Behçet tarafından tekrarlayıcı oral ve genital ülserlerle birlikte hipopyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır (10). Sonraki çalışmalar hastalığın bu üç bölge ile sınırlı kalmayarak eklemleri, pulmoner arter başta olmak üzere büyük damarları, gastrointestinal, ürogenital, kardiyak ve santral sinir sistemlerini tutabileceğini ortaya çıkarmıştır (11).

2.2. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı'nın en sık ortaya çıktığı yaş grubu 20-30 yaşlarıdır. Hastalığın, ergenlik öncesi veya 50 yaşından sonra başlaması oldukça seyrektir (4,7). Başlangıçta, Türkiye (12) ve Japonya (13) kaynaklı çalışmalarda hastalık erkeklerde daha sık rapor edilmişse de, son 25 yıl içindeki araştırmalar hastalığın neredeyse her iki cinsiyette eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir (3,14-17).

BH hemen hemen tüm dünyada görülmekle birlikte, Türkiye, Yunanistan, İsrail ve Kıbrıs gibi Akdeniz ülkeleri, Irak ve İran gibi Ortadoğu ülkeleri ve Japonya, Kore, Çin gibi Uzakdoğu ülkelerinde diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Hastalığın yukarıda belirtilen ve tarihi İpek Yolu'nun geçtiği bu ülkelerde daha sık görülmesi, gelişiminde genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkili olabileceğine işaret etmektedir (4). Kozmopolit özellik gösteren ülkelerde hastalık belirgin bir etnik dağılım özelliği göstermektedir. BH Almanya'da Türkler, Taywan'da ise Çinliler arasında daha sık görülür. Diğer yandan çevresel faktörler hastalığın sıklığını etkiliyor gibi görünmektedir. Japonya'da hastalığın insidansı son yıllarda düşüş göstermektedir. Yine Amerika, Brezilya gibi ülkelerde yaşayan Japonlarda ve Almanya'da yaşayan Türklerde hastalığın sıklığı kendi ülkelerinden daha düşüktür (4,14).

Yapılan araştırmalarda tarihi ipek yolu üzerinde bulunan ülkeler için 14-20/100.000 arasında değişen prevelans oranları bildirilmiştir. Sağlık kayıtlarının

düzenli tutulduğu ülkelerden Japonya'nın kuzeyinde (Hokkaido bölgesi) hastalık sıklığının 30/100.000, güneyinde (Kyushu bölgesi) ise 1/100.000 oranında olduğu bildirilmiştir. Buna karşın hastalık prevalansı Avrupa ülkeleri ve Amerika'da son derece düşük (1/100.000'den daha düşük) bulunmuştur (4,14). Tarihi "İpek Yolu" üzerindeki ülkelerden BH'nin en sık görüldüğü yer Türkiye'dir. Türkiye'de ise hastalığın prevalansı ile ilgili çalışmalarda; 4-37/10.000 arasında değişen oranlar bildirilmiştir (18-21). Azizlerli ve ark. nın (2) yakın tarihli çalışmalarında 12 yaş ve üzeri toplulukta hastalığın prevalansı yaklaşık olarak 1/250 olarak bildirilmiştir. Tüm bu verilerin ışığında, Türk boylarının tarihsel göç yolları da göz önüne alındığında BH'nin yayılımında Türklerin önemli bir rol oynadığı düşünülebilir.

2.3. Etyopatogenez

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Üzerinde en çok durulan hipotez; hastalığın, viral, bakteriyel vb. gibi çevresel bir antijenle ve/veya ısı şok proteini (İŞP) gibi otoantijenlerle tetiklenen ve genetik olarak hastalığa yatkınlık gösteren bireylerde ortaya çıkan düzensiz bir immün yanıt olduğu yönündedir (22).

Behçet hastalığı'nda en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 antijenidir. BH ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve ark. tarafından tanımlanmıştır (23). Yakın tarihli çalışmada Maldini ve ark. (24) yaptıkları meta analiz ile toplam 72 çalışmayı değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak HLA B51/5 taşıyıcılarında Behçet hastalığı gelişme olasılığını, bu antijeni taşımayanlara göre 5.78 kat daha yüksek bulmuşlardır (OR=5.78, %95 CI=5.00-6.67). HLA-B51 geninin önemi bilinmekle beraber, Behçet hastalarının yaklaşık %60'ında pozitif olarak saptanmaktadır. Yine toplumlar arasında HLA-B51 sıklığı da değişiklikler göstermektedir. HLA-B51 Türk ve Japon Behçet hastalarında sıklıkla görülürken İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir. Yakın tarihli tüm genom çalışmaları bu güçlü ilişkiyi doğrulamış ve hastalık için yeni yatkınlık genlerinin (IL10, IL23R, IL12RB2, HLA-C*1602, HLA-C*1502 ve HLA-A*201) varlığını ortaya çıkarmıştır (25,26). Yakın tarihli bir diğer çalışmada (27) genişletilmiş HLA bölgesinde toplam 8572 tek nükleotid

polimorfizmi çalışılmıştır. 2 ayrı etnik grupta, Türk ve İtalyan Behçet hastalarında yapılan çalışmanın sonuçları klasik HLA allelleri olan HLA-A, B, C, DQA, DQB ve DRB lokuslarını anlamak için kullanılmıştır. Sonuç olarak birbirinden bağımsız 3 alan saptanmıştır. Bunlardan istatistiksel olarak en anlamlısı HLA-B51 ve MICA genleri arasında yerleşim gösteren bir varyant olup, hastalığın HLA-B51 ile olan birlikteliğini açıklamaktadır. Ayrıca, PSORS1C1, HLA-F-AS1 bölgesinde anlamlı varyantlar bulunmuştur. Daha sonra bulunan bu genetik birliktelikler yapılan hesaplamalarla klasik HLA allelleri ile eşleştirilmiştir. Sonuç olarak HLA-B5101, HLA-C*1602, HLA-C*1502 ve HLA-A*201 ile anlamlı birliktelik saptanmıştır.

Hastalığın gelişiminde çevresel etmenlerden özellikle infeksiyöz ajanların (S. Sangius vb.) önemli olduğu düşünülür. Güncel bilgi birikimi Behçet hastalarının dış etleri ve aftöz ülserlerindeki mikrobiyal yük ve bununla ilişkili mikrobiyal IŞP'ne karşı oluşan bağışıklık yanıtının endojen IŞP ile çapraz reaksiyona girerek otoreaktif T hücre klonlarını oluşturduğuna işaret etmektedir. Böylece T yardımcı hücresi tip 1 (Th 1) ve Th 17 tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesi gelişir. Buna karşın düzenleyici T hücre yanıtı baskılanır (22). Th 17 hücreleri ve IL-17 sitokini hastalığın özellikle akut ataklarında önemli rol oynar (28,29). BH'nin gelişiminde infeksiyöz bir ajanın rol oynayabileceğine ilk dikkat çeken hekimlerden birisi Dr. Hulusi Behçet'dir. Özellikle Herpes simpleks virüs (HSV)-1 ile BH arasındaki olası bir ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. HSV-1 DNA ve mononükleer hücrelerdeki tamamlayıcı RNA arasında hibridizasyon, hastalarda kontrol grubuna göre yüksek oranda saptanmıştır (30). Sonuçlar, Behçet hastalarının mononükleer hücrelerinde HSV-1 genomunun en azından bir kısmının varlığına işaret etmektedir.

Behçet hastalarında inflamasyondan sorumlu sitokinlerin düzeyi özellikle hastalığın aktif döneminde artmıştır. Etkilenen organlarda belirgin bir lenfosit ve nötrofil infiltrasyonu saptanır. Güncel bilgiler aktif lenfositlerin inflamasyonu yönlendirdiğine ve nötrofil ve endotel hücrelerini aktivelediğine işaret etmektedir (29). Yoğunlukla T yardımcı hücresi tip 1 (Th 1) tipindeki inflamasyona yol açan sitokinlerin aşırı ifadesinin genetik yatkınlıkla birlikte, artmış inflamatuvar reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Streptokokkal antijenler ve lipopolisakkaritle uyarılma sonucunda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferon- γ ve TNF- α başta olmak üzere özellikle inflamasyonun gelişiminde önemli olan sitokinler artmaktadır.

Son yıllarda bilinen Th 1 ve Th 2 hücrelerine ek olarak çoğunlukla IL-17 üreten Th 17 hücre alt grubu tanımlanmıştır. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-17, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve CXCL ligand 1'in üretilmesini yönetir. Böylece üretilen bu proinflamatuvar sitokinler yangının olduğu alana nötrofillerin hızla gelmesini sağlar (31). Chi ve ark. Th 17 hücrelerinin ve ürettikleri IL-17'nin Behçet hastalarında ve özellikle de aktif üveitlilerde artmış inflamasyondan sorumlu olduğunu göstermişlerdir (28). Yapılan bir diğer çalışmada (29), Th 17 hücrelerinin ürettiği IL-17 sitokininin BH'nin aktivitesinde ve farklı organ tutulumlarındaki rolü araştırılmıştır. Aktif dönemdeki hastaların IL-17 serum düzeyi, inaktif dönemdeki Behçet hastalarına ve kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca aktif göz tutulumu, oral ülseri, genital ülseri ve eklem tutulumu olan hastalarda bu belirtileri inaktif dönemde olan hastalara göre IL-17 serum düzeyi belirgin derecede yüksek saptanmıştır. Yakın tarihli bir diğer çalışmada Geri ve ark. (32) Behçet hastalarında IL-17 yanıtının arttığını, buna karşın düzenleyici T hücre yanıtının baskılandığını göstermişlerdir. IL-21 ile CD4(+) T hücreleri uyarıldığında Th 17 ve Th 1 yönünde farklılaştıkları gözlenmiş, düzenleyici T hücre sayısının ise azaldığı saptanmıştır. IL-21 düzeyinin hastalık aktivitesi ile paralellik gösterdiği, bu hücrelerin baskılandığında ise IL-17 ve düzenleyici T hücre dengesinin normale döndüğü bildirilmiştir.

2.4. Klinik

Deri ve mukozada gelişen belirti ve bulgular BH'nin en önemli ayırt edici özelliklerindendir. Hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık gözlenen bu belirti ve bulgular hastalığın tanısında da son derece önemlidirler. Oral (%92-100) ve genital ülserler (%57-93), deri (%38-99), göz (%29-100) ve eklem tutulumu (%16-84) hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde hastalığın en sık bildirilen belirti ve bulgularıdır. Eritema nodozum benzeri lezyonlar (%15-78) ve

papülopüstüler lezyonlar (%28-96) ise hastalığın en sık gözlenen deri bulgularıdır (4).

Ağrılı ve yineleyici özellikteki oral mukoza ülserleri BH'nin ayırt edici özelliklerindendir. Oral ülser (OÜ) hastalığın herhangi bir döneminde veya başlangıcında en sık saptanan bulgusudur (33). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun birçok ülkeden elde ettiği verilere göre hastaların %97-99'unda gözlenir (5). Hastalığın en sık bildirilen (%47-86) başlangıç belirtisidir (17,34). Genellikle dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi ağız mukozasının keratinize olmayan bölgelerine yerleşim gösterirler. Sert damak, diş etleri ve dilin dorzal yüzü gibi keratinize bölgeler daha az sıklıkla tutulur. Tonsil ve farenks yerleşimi nadir de olsa görülebilir. Hastalar tek ya da çok sayıda OÜ'ye sahiptir ve bu lezyonlar genellikle bir kaç hafta içinde iyileşip, günler ya da aylar içinde tekrarlama özelliği gösterir. Klinik olarak rekürren aftöz stomatit (RAS) ile benzer olmakla birlikte, daha sık tekrarlama ve yaygın seyretme eğilimi gösterir (33). Yüksek sayıda OÜ (aynı anda 6 ve daha fazla), lezyon çaplarının birbirinden farklı olması (herpetiform ülserlerden mayor ülserlere kadar değişen yelpaze), lezyon çevresinde belirgin eritemli halka ve yumuşak damak ve orofarenks tutulumunun Behçet hastalarının OÜ'sünün RAS'dan ayırımında önemli özellikler olduğu ileri sürülmüştür (35). Ağrı en önemli belirtidir ve zaman zaman beslenme güçlüğüne yol açabilir. OÜ yuvarlak ya da oval, eritemli ve ödemli lezyonlar halinde başlar ve 48 saat içerisinde hızla ülsere olurlar. Böylece oval, yuvarlak, kenarları ödemli ve eritemli bir hale ile çevrili, tabanı gri, sarı renkte ülserler gelişir.

Oral mukoza ülserleri çaplarına göre üç grupta incelenir. Minör ülserler hastalığın seyrinde en sık görülen oral ülser tipidir. Tek ya da çok sayıda, çapları 1 cm'den küçük (sıklıkla 3-6 mm) olan ve genellikle 1-2 hafta içerisinde skatris bırakmadan iyileşen yüzeysel ülserlerdir. Sıklıkla dudak ve yanak mukozası, yumuşak damak ve dilin ventral yüzüne daha seyrek olarak da diş eti, sert damak ve dilin dorsal yüzüne yerleşim gösterirler. Sayıları oldukça değişkendir. Mayor ülserler görünüm olarak minör ülserlere benzemekle birlikte çapları 1 cm'den büyük olup, 10-40 gün veya daha uzun bir sürede ve skatris ile iyileşir. Oral mukozada herhangi bir alana yerleşebilirler. Genellikle az sayıda olan mayor

ülserler, minör ülserlere göre daha derin yerleşimlidir. Herpetiform ülserler sayıları 100'e ulaşan, 1-2 mm çaplı, yüzeysel ve birbirleriyle birleşme eğilimi olan ülserlerdir. Daha nadir görülen herpetiform ülserler, genellikle skatris bırakmadan iyileşir (33,36).

Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış özgün üç semptomdan birisi olan genital ülserler (GÜ), BH'yi betimleyen en önemli bulgulardandır ve hastaların %57-93'ünde gözlenir (4). Genellikle papülopüstül şeklinde başlar ve hızla ülsere olurlar. GÜ'nün görünümü ve seyri OÜ'ye benzer. Ancak genellikle daha derindirler ve daha az sıklıkta tekrarlama özelliği gösterirler. Derin yerleşimli ülserler sikatrisle sonlanabildiğinden, şüpheli hastalarda o an GÜ olmasa bile önceki lezyonlara ait skatris izleri araştırılmalıdır. GÜ, ağrı yanında fiziksel aktivitede zorlanmalara neden olur. Nadiren kadınlarda subjektif belirtiye yol açmaksızın bulunabilir (33,36).

Erkeklerde en sık gözlenen yerleşim yeri skrotumdur. Hastaların yaklaşık %90'ında lezyonlar bu alana yerleşim gösterirler. Daha az sıklıkla glans ve korpus penis yerleşimi görülür. Kadınlarda ise en sık yerleşim yeri labiyumlardır ancak vulvaya, vajene ve hatta servikse yerleşebilirler. Vajina yerleşimi nedeniyle kanlı, cerahatlı bir akıntı betimlenebilir. Vulva ülserleri bazen labiyumlarda doku kayıplarına yol açabilir. Derin yerleşimli ülserler nedeniyle nadiren mesane, üretra ve rektuma fistülize olabilirler. Her iki cinsiyette de perianal bölge ve inguinal kıvrım yerleşimi görülebilmektedir (4,33).

BH'nin deri belirtileri hastalığın tanısında son derece önemlidir ve büyük bir çeşitlilik gösterir. Bunlar arasında eritema nodozum (EN) benzeri lezyonlar, papülopüstüler lezyonlar (PPL), yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülser, paterji reaksiyonu ve diğer vaskülitik deri belirtileri sayılabilir.

Papülopüstüler lezyonlar klinikte en sık gözlenen deri belirtisi olup eritemli zeminde yerleşmiş folikülit veya akneye benzer steril püstüllerle ayırt edilirler. Papül halinde başlayan lezyonlar, 24-48 saat içinde püstüle dönüşürler ve sıklıkla gövde, alt ekstremitte ve yüz bölgesi yerleşimi gösterirler (37,38). Bu tip lezyonların olguların %65-96'sında bulunduğu bildirilmiştir (4,37). Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun foliküler lezyonları da bu tanımın içine alması nedeniyle birçok olguda akne vulgarisden ayırımı zorluklar

göstermektedir. Yapılan kontrollü ve kör bir çalışmada foliküler lezyonlar da dahil edildiğinde bu belirtinin hastaların %96'sında bulunduğu, ancak kontrol grubunda da yüksek oranda gözlenmesi (%89) nedeniyle çok özgül bir belirti olmadığı gösterilmiştir (37). PPL 'nin akne vulgarisden ayırımı özellikle PPL'nin varlığında BH tanısı alacak hastalarda önem kazanmaktadır (39). Foliküler yerleşimli PPL hastalık için özgül değildir. Bu nedenle, sadece foliküler yerleşim göstermeyen PPL'nin dikkate alınması ve özellikle bu lezyonların varlığında BH tanısı alacak hastalarda, histolojik olarak lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon varlığının gösterilmesi durumunda bu belirtinin tanı kriteri olarak değerlendirilmesi doğru bir yaklaşım olacaktır.

EN benzeri lezyonlar kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Eritema nodozum benzeri lezyonlar özellikle alt ekstremitelere yerleşim gösterirler. Subkutan yerleşimli olan bu lezyonlar ağrılıdır. Eritemli lezyonlar yerel ısı artışı gösterir ve ortalama 2-3 hafta içerisinde, ülserleşmeksizin gerilerler. Özellikle koyu tenlilerde daha belirgin olmak üzere lezyonların yerlerinde pigmentasyon bırakarak ve bazen de skuamlanarak kaybolduğu gözlenir. Lezyonlar daha az sıklıkla kalça, yüz, boyun, üst ekstremitelere yerleşimi gösterebilir. Klinik olarak klasik EN dan ayırt edilemezler. Ancak histolojik olarak klasik eritema nodozumdaki farklı olarak tıpkı hastalığın diğer deri belirtilerinde olduğu gibi vaskülit ya da vasküler reaksiyon temel histopatolojik görünümü oluşturur (33,40).

Deri tutulumunun bir diğer klinik görünümü olan ekstragenital ülserlerin hastaların %3'ünde gözlemlendiği bildirilmiştir (41). Lezyon, klinik olarak hastalığın aftöz lezyonlarına benzer. Kenarları zımbayla delinmiş gibi keskin sınırlı ve ödemli, çevresi eritemli, tabanı sarı renkte, derin ülserlerdir. Tekrarlayıcı özellik gösteren ekstragenital ülserler genellikle skatrisle sonlanır. Bacaklar, koltuk altları, meme, ayak parmak araları, inguinal bölge ve boyun gibi alanlara yerleşebilirler (33,41).

Behçet hastalarının çoğunda özgül olmayan bir uyarana karşı deri yanıtı alınmakta ve bu fenomen paterji testi ile gösterilebilmektedir. Paterji reaksiyonu, iğne batırılan alanda gelişen ve özgül olmayan artmış deri yanıtını gösterir (42,43). Paterji reaksiyonu sonucu gelişen lezyonların Behçet hastalarında sık görülen PPL ile benzer olduğu gösterilmiştir. Paterji testi steril koşullar altında, ön

kol fleksör yüzüne uygulanır. Testin 20G enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir (44). Reaksiyonun gelişebilmesi için pikürün dermise kadar inecek derinlikte ve 45 derecelik açı ile uygulanması gerekmektedir. Pikür alanında 24. saatte başlayan ve 48. saatte en belirgin görüntüsünü alan eritemli papül veya püstül oluşumu pozitif reaksiyonu gösterir. Paterji reaksiyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yazarların birçoğu hücrel immüitenin patogeneizde rol aldığına işaret etmektedir. Testin uygulanmasından önce yapılan deri temizliği testin pozitiflik oranını düşürmektedir. Temizlik sırasında bazı maddelerin, bakteri ya da deri ürünlerinin uzaklaştırılmasının paterji reaksiyonu pozitifliğini etkilediği ileri sürülmüştür (45). Yapılan çalışmalarda paterji testinde pozitiflik oranının kullanılan iğnenin çapı ile de orantılı olarak arttığı saptanmış ve bu artışın daha küçük çaplı iğnelerle yapılan testlerdeki pozitiflik oranı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (46). Paterji testinin pozitiflik oranı %6-71 arasında değişmektedir. Japonya ve Akdeniz ülkelerinde test pozitifliği ortalama %60-70 iken batılı ülkelerde bu oran düşmekte ve testin tanı koydurucu özelliği azalmaktadır (14). Ancak yine de son derece özgül bir bulgu olan paterji testi hemen hemen tüm tanı kriterlerinin vazgeçilmez elemanlarından. Son yıllarda histolojik ve immünfloresan incelemenin bu testin güvenilirliğini arttırdığı gösterilmiştir (47).

Sweet sendromu benzeri, pyoderma gangrenozum benzeri, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpurik lezyonlar, subungual infarktlar, hemorajik büller, fronköl ve abseler diğer deri belirtileri arasında yer almaktadır (4,33).

BH'nin ciddi belirtilerinden birisi olan göz tutulumu, erkeklerde ve hastalığın ilk yıllarında daha siktir. Tekrarlayıcı özellikte inflamatuvar ataklarla giden göz tutulumu, hastaların yaklaşık yarısında görülür ve hastaların %15 kadarında değişik oranlarda görme kaybı ile sonlanır. Panüveit en sık görülen göz tutulumu şeklidir. Ön üveit, posterior üveit ve retinal vaskülit diğer önemli tutulumlardır. Çoğu olguda hastalığa her iki göz birlikte katılır (48).

BH'de eklem tutulumu sıklıkla eroziv olmayan ve deformasyona yol açmayan bir artrit şeklindedir. Tekrarlayıcı ve seronegatif bir artrit özelliğindeki

eklem tutulumu hastaların yaklaşık %60'ında bulunur. Atakların süresi birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişir. Tutulum genellikle monoartrit şeklindedir; ancak asimetrik poliartrit şeklinde tutulum da görülebilmektedir. En sık diz, daha düşük oranda ise ayak bileği, el bileği ve dirsek eklemi tutulumu gözlenir (50).

BH sistemik bir vaskülit olup, her boydan arter ve veni etkileyebilmektedir. BH'deki vasküler tutulum oranı %7.7-60 arasında değişir. Venöz sistem tutulumunun (%88) ana tutulum alanı olduğu saptanmıştır. En sık gözlenen venöz damar tutulum şekli ise yüzeysel tromboflebitir (%47.3) (51). Hastalar eritemli, hassas ve çizgisel bir dizilim gösteren subkutan nodüler lezyonlara sahiptir. Özellikle erkek hastalarda sık gözlenen bu tutulum şeklinde tromboz ve takiben de skleroz gelişimine genel bir eğilim vardır. Ven sisteminin çok sayıda segmenti aynı anda tutulabilir ve bu nedenle nodüllerin yerleşim yeri günler içerisinde değişiklikler gösterebilir (52,53). Vena kava superior ve inferior trombozu, dural sinüs trombozu ve Budd-Chiari sendromu diğer önemli vasküler tutulumlar olup genellikle artmış bir mortalite ile birliktedirler. Pulmoner arter anevrizması nadirdir; ancak en önemli ölüm nedenidir (9).

Nörolojik tutulum görece nadir, fakat en şiddetli tutulumlardan birisidir. Beyin sapını da içeren parankimal tutulum, hemisferik belirtiler ve medulla spinalis lezyonları hastalarda en sık (%80) görülen nörolojik tutulumlardır. Baş ağrısı ve papil ödemi ile kendisini gösteren dural sinüs trombozu nörobeçet hastalarının %20'sinde görülür ve daha iyi bir seyir gösterir (54).

Gastrointestinal tutulum aftöz özellikte mukozal ülserler ile ayırt edilir. Tüm gastrointestinal kanal tutulabilirse de sıklıkla ileoçekal bölge yerleşimi görülür (11). Ülserler yüzeysel veya derin olabilir. Temelde iki tip ülser meydana gelir; sınırlı veya yaygın tipte ülserler. Sınırlı ülserler ileoçekal bölgede sık görülür ve derindir. Sıklıkla serozal yüzeye penetre olup perforasyonla komplike olabilirler. Buna karşılık yaygın ülserler sıklıkla kolonda görülürler. Zimba ile delinmiş gibi ayrı ayrı çok sayıda ülserlerdir. Daha küçük çaplı olan bu ülserler yüzeysel ülserlerdir ve Crohn ülserine benzerler (55).

Kalp tutulumu perikardit, myokardit, endokardiyal fibrozis sonucu kapak fonksiyon bozuklukları gibi belirtilerle ayırt edilir ve hastaların %5 kadarında görülebileceği bildirilmiştir (11).

BH'de akciğer tutulumu nadir olup, bazı serilerde %5 oranında bulunduğu belirtilmektedir. BH'de, akciğere ait patolojik değişikliklerin temelinde, her boydan pulmoner arter ve ven ile septal kapiller damarlarda yerleşen lenfositik ve nekrotizan vaskülit yatmaktadır. Buna bağlı olarak da pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz trombozlar, pulmoner enfarktlar görülebilmektedir. Bu lezyonlar nadir olmakla birlikte, ölümcül seyir olasılığı konunun önemini arttırmaktadır (33).

Orşit, epididimit, pankreatit, amiloidoz, hepatit, pulmoner ve bölgesel lenfadenopati hastalığın daha nadir görülen diğer bulgularıdır (11, 56).

2.5. Hastalığın Doğal Seyri Ve Klinik Şiddetini Etkileyen Faktörler

BH'nin doğal seyri ile ilgili bilgiler henüz sınırlıdır. Hastalığın başlangıç lezyonu ve diğer lezyonların ortaya çıkma sırası ve süresi hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Hastalığın klinik seyrini ve şiddetini belirleyen faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır.

BH önceden kestirilemeyen ataklar ve iyilik dönemleri ile uzun süreli bir seyir izlemektedir. Hastalık gerek deri ve mukoza, gerekse diğer organ tutulumları ile önemli bir morbidite nedenidir. Hastalığın deri ve mukoza lezyonları, eklem tutulumu, göz tutulumu ve nörolojik tutulumlarından her biri veya bu belirtilerin herhangi bir birlikteliği fiziksel, duyuşal ve mental fonksiyonlarında engelliliğe yol açabilir. Doğal olarak hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyerek önemli bir morbiditeye neden olabilir. Diğer yandan hastalık özellikle genç erkek hastalarda ölüm hızını arttırmaktadır. Ölüm genellikle pulmoner arter anevrizması gibi büyük damarların tutulumuna, perforasyona neden olabilen gastrointestinal sistem tutulumuna ve hayati merkezleri etkileyen nörolojik tutulumuna bağlı olarak gelişmektedir (9). Genel olarak hastalığın mortalitesi ve deri mukoza belirtileri ile eklem yakınmalarının şiddeti hastalığın süresi uzadıkça azalma gösterir. Göz hastalığı ise erken yaşlarda ortaya çıkar ve en önemli hasarlarını hastalığın ilk birkaç yılında gösterir. Son yıllarda büyük damar tutulumu ve nörolojik tutulumun bir ayrıcalık olarak hastalığın geç dönemlerinde de (tanıdan sonraki 5-10 yıl içinde) gelişebileceği gösterilmiştir (9). Kliniğimizin de içinde bulunduğu çok merkezli çalışmada (17) bu tutulumlara ek olarak gastrointestinal tutulumun da

hastalığın geç yıllarında gelişebildiğı gözlenmiştir. Tüm bu sonuçlar hastalığın uzun süreli ve düzenli takibinin önemini vurgulamaktadır. Böylece aktivitesi sürekli olan BH'nin morbidite ve mortalite hızları azaltılabilir.

Deri ve mukoza belirtileri hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan belirtilerdir. Hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde deri ve mukoza belirtileri (OÜ, GÜ, EN, PPL vb), göz ve eklem tutulumu ile birlikte hastalığın en sık bildirilen belirtileri olarak göze çarpmaktadır (4,33). Hastalık belirtilerinin sıklığı cinsiyetler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Güncel bilgiler ciddi hastalık belirtilerinin erkeklerde daha sık görüldüğüne işaret etmektedir. Yapılan çalışmalar irdelendiğinde genel olarak GÜ ve EN'nin kadın cinsiyetinde, PPL, göz tutulumu, nörolojik tutulum ve büyük damar tutulumunun erkek cinsiyetinde daha sık gözleendiğı dikkat çekmektedir (7,57-61).

Önceki çalışmalar hastalığın sıklıkla deri ve mukoza belirtileri ile özellikle de OÜ'lerle başlangıç gösterdiğine işaret etmektedir. Zouboulis ve ark. nın çalışmasında (8) OÜ (%60.9) en sık gözlenen başlangıç belirtisi olarak bildirilmiştir. Bunu sıklık sırasıyla göz tutulumu (%11.0), artrit (%9.7), GÜ (%8.5), deri belirtileri (%8.5) ve vasküler tutulum (%1.2) izlemiştir. Shafaie ve ark. nın çalışmasında (62) sıklık sırasına göre hastalığın başlangıç belirtileri OÜ (%76.9), göz tutulumu (11.0%), GÜ (10.3%) ve eklem tutulumu (%6.9) olarak bildirilmiştir. Krause ve ark.'nın çalışmasında (63) ise sırasıyla OÜ (%32.0), GÜ (%28.0), eklem tutulumu (%20.0), deri belirtileri (%16.0) ve vasküler tutulum (%4.0) en sık saptanan başlangıç belirtileri olmuştur. BH'nin belirtilerinin gelişimini kronolojik olarak saptayabilmek ve hastalığın doğal seyrini belirlemek için ünitemizde daha önce yapılan çalışmada (34), ardışık olarak başvuran ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre tanı konmuş 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada %85'lik oran ile OÜ en sık gözlenen başlangıç belirtisi olarak dikkat çekmiştir. Bunu sıklık sırasına göre; GÜ (%21,7) ve eklem tutulumu (%16,7) takip etmekteydi. Hastaların %25' inde ise belirtilerin eşzamanlı olarak ortaya çıktığı saptandı. Kliniğimizinde yer aldığı ve çok merkezli olarak planlanan daha yakın tarihli bir diğer çalışmada (17), Akdeniz, Çukurova, Fırat, Gazi, İnönü ve Mersin Üniversiteleri Dermatoloji ve

Veneroloji Anabilim Dallarına başvuran ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun sınıflandırma kriterlerini dolduran, sistemik tutulumlar açısından tam olarak araştırılmış toplam 661 hasta BH'nin doğal seyri yönünden ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu çalışmada da OÜ en sık ortaya çıkan başlangıç belirtisi olarak saptanmıştır (%88.7). Bunu %14.2 ile GÜ, %5.7 ile EN ve %4.2 ile göz tutulumu izlemiştir. Hastaların %11.95'inde hastalığın birden çok sayıda belirti ile başlangıç gösterdiği saptanmıştır. Oral ve genital ülser birlikteliği (%9.8) en sık gözlenen başlangıç belirtileri olarak dikkat çekmiştir. Zhang ve ark. nın çalışmasında da (61) en sık başlangıç belirtisi OÜ (%82.9) olarak bildirilmiştir. Bunu sıklık sırasıyla GÜ (%14.2), göz tutulumu (%4.8), EN (%4.2), gastrointestinal tutulum (%3.3), eklem tutulumu (%2.1) ve derin ven trombozu (%1.8) izlemiştir.

Hastalarda genellikle hastalığın tüm belirtileri aynı anda gelişmez. Yukarıda da sözü edildiği üzere OÜ en sık başlangıç belirtisidir. OÜ veya herhangi bir hastalık belirtisinin ortaya çıkışından aylar veya yıllar sonra diğer belirtiler gelişir. Klinik belirtilerin gelişim sırası ve süresi hastadan hastaya değişir. Ünitimizde gerçekleştirilen 60 hastalık çalışmada (34) başlangıç belirtisinin görülme tarihi ile tanı kriterlerinin tamamlanma tarihi arasında geçen ortalama süre irdelenmiş ve $3,84 \pm 4,33$ yıl bulunmuştur. Daha sonra gerçekleştirilen çok merkezli çalışmada (17) bu süre $4,3 \pm 5,7$ yıl olarak saptanmıştır. Zouboulis ve ark.'nın çalışmasında aynı süre 4.54 ± 4.07 yıl olarak bildirilmiştir (8). Çalışmalarda genel olarak erkeklerde bu süre kadınlara göre daha kısa bulunmuş ve bu sonuç erkeklerde hastalığın daha hızlı bir seyir gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır.

Hastalar genellikle BH tanı kriterlerini tamamlar tamamlamaz tanı almaz. Tanı gecikmesi aylar ve hatta yılları bulabilir. Ünitimizde gerçekleştirilen çalışmada (34) hastaların tanı kriterlerini tamamlama tarihi ile herhangi bir sağlık kuruluşunda BH tanısı alma tarihi arasındaki süre (tanı için gecikme süresi) $2,5 \pm 2,11$ yıl bulunmuştu. Gecikme süresi çok merkezli çalışmada (17) 1.13 ± 2.4 yıl olarak hesaplandı. Her iki çalışmada da anlamlılığa ulaşmasa da, tanı için gecikme süresi kadın hastalarda daha uzun bulunmuştur. Hastalığın erkek cinsiyetinde daha ciddi seyretmesi bu sonuçları etkilemiş olabilir. Ciddi organ tutulumu olan hastaların herhangi bir sağlık kuruluşuna daha erken başvurması ve

doğal olarak da tanı için gecikme süresinin daha kısa olması beklenen bir sonuçtur. Daha önce gerçekleştirilen her iki çalışmada da (17,34) ciddi organ tutulumu, örneğin göz tutulumu olan hastalarda sadece deri ve mukoza tutulumu olan hastalara göre gecikme süresi belirgin derecede kısaydı.

Yazıcı ve ark. 25 yaş altında başlangıç gösteren BH'nin 25 yaş ve üzerinde başlangıç gösteren BH'ye göre daha ciddi bir seyir izlediğini bildirmiştir (7). Bu çalışmada erken başlangıçlı Behçet hastalarında göz tutulumu oranı ve klinik aktivite skorları daha yüksek saptanmıştır. Kliniğimizde içinde yer aldığı çok merkezli çalışmada ise göz tutulumu ve GÜ sıklığı hastalığın 40 yaşından daha önce geliştiği grupta, 40 yaş ve üzerinde BH gelişen gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (17). Diğer bir çalışmada (64) 40 yaş üzerinde tanı alan Behçet hastalarında genital ülser, perianal ülser, gastrointestinal sistem tutulumu daha sık gözlenirken, göz tutulumu riski özellikle kadınlarda çok daha düşük oranda bulunmuştur. Bu çalışmada vena kava süperior sendromu ve pulmoner tutulum görece daha sık olarak gözlenmiştir. Altmış yaş üzerinde hastalığı başlayanlarda ise paterji testi pozitifliği, GÜ ve deri belirtilerinin sıklığı düşük bulunurken, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve vasküler tutulum gibi sistemik tutulumların hemen hiç gözlenmediği bildirilmiştir (65).

Başlangıç belirtisi 16 yaş veya daha öncesinde ortaya çıkan hastalar juvenil Behçet hastası olarak kabul edilmektedir. Bu olgularda ailesel birikim göze çarpmaktadır. BH'nin juvenil hastalardaki seyri ile ilgili literatürde farklı bilgiler bulunmaktadır (66-69). Gerek Krause ve ark. (66) gerekse Treudler ve ark. (67) juvenil Behçet hastalarında hastalığın şiddetinin erişkin Behçet hastalarına göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Eldem ve ark. (68) ise göz tutulumu ve nörolojik tutulum gibi ciddi organ tutulumlarını juvenil hastalarda yüksek oranlarda gördüklerini belirtmişlerdir. Kliniğimizin de içinde bulunduğu çok merkezli çalışmada Karıncaoğlu ve ark. (69) toplam 83 juvenil Behçet hastasını değerlendirmiş ve 536 yetişkin hasta ile karşılaştırmışlardır. Klinik belirtilerden nörolojik tutulum ve gastrointestinal tutulum juvenil hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da en sık başlangıç belirtisi OÜ olarak saptanmıştır. Diğer klinik tutulumlardan GÜ yetişkinlerde daha sık bir başlangıç bulgusu olarak dikkat çekmiştir.

Paterji testi pozitifliği ile hastalığın aktivitesi veya ciddi organ tutulumu arasında ilişki kuran çalışmalar bulunmaktadır. Koç ve ark. (51) paterji testi pozitifliğinin göz tutulumu ile paralel bir seyir gösterdiğini bildirmişlerdir. Yazıcı ve ark. (70) ise erkeklerde paterji testi pozitifliğinin kadın hastalara göre daha belirgin olduğunu saptamışlar, ancak paterji testi ile hastalığın şiddeti arasında bir paralellik gözlememişlerdir. Diğer bir çalışmada Yurdakul ve ark. (21) hafif seyirli Behçet olgularında paterji pozitifliğini daha düşük sıklıkta saptamışlardır. Chang ve ark. (71) paterji testi pozitifliğinin hastalığın aktif dönemlerinde daha belirgin olduğunu saptamışlar ve paterji testi pozitifliği ile organ tutulumu arasında bir ilişki gözlemediklerini bildirmişlerdir. Davies ve ark. ile Krause ve ark. nın çalışmalarında da paterji testi pozitifliği ile organ tutulumu arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (72,73).

HLA-B51'in hastalığın daha şiddetli klinik formları ile ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği de bildirilmiştir. Ancak literatürde farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Koumantaki ve ark. (74) HLA-B51 taşıyanlarda hastalığın daha erken yaşta geliştiğini ve EN'nin sık görüldüğünü bildirmiştir. Azizlerli ve ark. (75) HLA-B51 taşıyanlarda GÜ'yü, HLA-B51 taşımayanlarda ise tromboflebiti daha yüksek sıklıkta saptamışlardır. Arida ve ark. (76) HLA-B51 taşıyan erkek hastalarda üveitin daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Muftuoglu ve ark. ise (12) HLA-B51 ile herhangi bir organ tutulumu arasında ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir. Gül ve ark. (77) HLA-B51 ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi irdeledikleri çalışmalarında HLA-B51 taşıyıcılığı ile hastalık şiddeti arasında herhangi bir bağlantının bulunmadığını bildirmişlerdir. Davatchi ve ark. (78) ise HLA-B51 taşıyan hastalarda göz tutulumu ve pozitif paterji testini anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Yakın tarihli diğer bir çalışmada Hamzaoui ve ark. (79) HLA-B51 varlığının göz tutulumu (retinal vaskülit) ve pozitif paterji testi ile paralellik gösterdiğini bildirmiştir. Bu çalışmada hastalığın ciddi tutulumlarından arteriyel anevrizma ve nörolojik tutulum HLA-B51 taşımayan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine HLA-B51 taşımayan hastalarda, hastalığın şiddet skoru daha yüksek olarak saptanmıştır.

Son yıllarda oral sağlık ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi sorgulayan çalışmalar da gerçekleştirilmiştir. Mumcu ve ark. (80) oral sağlığın Behçet

hastalarında belirgin derecede bozuk olduğunu saptamışlardır. Hastalarda plak indeksi kontrol gruplarına göre yüksek bulunmuş ve hastalığın şiddeti ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Akman ve ark.'nın çalışmasında da (81) kontrol grubu ve rekürren aftöz stomatitli hastalar ile karşılaştırıldığında Behçet hastalarında periodontal skorların yüksek olduğu ve bu yüksekliğin hastalığın şiddeti ile de doğru ilişkili olduğu belirlenmiştir. Yakın tarihli çalışmada Karaçaylı ve ark. (82) dental ve periodontal tedavi alan hastalarda girişimi izleyen ilk günlerde OÜ sıklığında bir artış olduğunu, ancak uzun süreli izlemde girişim yapılmayan hastalara göre ülser sayısında azalma olduğunu ve daha iyi oral sağlık parametrelerine sahip olduklarını saptamışlardır.

Kliniğimizizin de yer aldığı çok merkezli çalışmada, düzenli takip ve tedavinin hastalığın klinik şiddeti üzerine olan etkisi de araştırılmıştır (17). Hastalığın klinik şiddet skoru, düzenli olarak takip ve tedavi edilemeyen Behçet hastalarında, düzenli olarak izlenebilenlere göre zamanla belirgin derecede bir artış göstermiştir. Bu sonuç, düzenli takip ve tedavinin hastalığın prognozunda önemli bir etken olduğuna işaret etmektedir.

2.6. Histopatoloji

Kan damarlarının inflamasyonu, BH'deki lezyonların histopatolojisinin temelini oluşturur. Genellikle her boydan arter ve veni tutan bir vaskülit tablosu gözlenir. Histolojik bulgular damar duvarında belirgin fibrinoid nekroz ile birlikte nekrotizan bir vaskülitten, belirgin bir interstisyel infiltratla birlikte olabilen perivasküler inflamasyona kadar değişebilen özellikler gösterir. Lezyonların erken döneminden yapılan biyopsilerde çoğu kez lökositoklastik vaskülit ya da nötrofilik vasküler reaksiyon, geç döneminden yapılan biopsilerde ise lenfositik vaskülit veya lenfositik perivasküler infiltrasyon gözlenir (33,82).

2.7. Tanı

Kesin tanı koydurucu laboratuvar ve histopatolojik bulgular olmadığından, tanı klinik bulgulara dayanmaktadır. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun tanımladığı sınıflandırma kriteri son yıllarda en çok kabul gören tanı kriteridir (5). Bu kriteri oluşturan bulgular hemen aşağıda verilmiştir;

- 1- **Oral ülser** (1 yıl içinde en az 3 kez tekrarlayan, hastanın veya doktorun tanımladığı ülserler)
- 2- **Genital ülser** (hastanın veya doktorun tanımladığı tekrarlayıcı özellikte genital ülser veya skatrisi)
- 3- **Göz lezyonları** (ön veya arka üveit, retinal vaskülit veya biyomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması)
- 4- **Deri lezyonları** (hastanın tanımladığı ya da hekimin saptadığı EN, hekimin saptadığı psödofolikülit veya PPL ve steroid tedavisi almayan erişkin hastalarda akneiform nodüller), ve
- 5- **Deri Paterji Testi'nin pozitifliği**dir.

Tekrarlayan oral ülserlere ek olarak en az iki bulgunun daha olması BH tanısını koydurmaktadır.

2.8. Tedavi

Behçet hastalığı'nın tedavisinde son yıllarda önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Etyopatogenezele ilgili bilgilerimiz giderek artması ve hedefe yönelik, yeni ilaçların kullanılması bunun en önemli nedenleridir. Bugün, hastalığın çoğu semptomu tedavi edilebilmekte, hastalık belli oranlarda kontrol edilebilmektedir. Morbidite ve mortalite oranlarında önemli iyileşmeler sağlanmıştır.

Tedavide temel amaç, hastaya özgü akılcı tedavi planlaması ile hastalık belirtilerinin hızla iyileştirilmesi ve hastalığın geri dönüşümsüz organ hasarının engellenmesi olmalıdır. Kliniğimizin de içinde bulunduğu çok merkezli çalışma hastalığın erken yaşta başlangıç gösteren olgularda ve erkeklerde daha şiddetli seyrettiğini göstermiştir. Düzenli takip ve tedavi edilemeyen hastalarda, klinik şiddetin belirgin bir artış gösterdiği saptanmıştır (17). Bu nedenle, erken tanı,

yakın takip ve uygun tedavi hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirebilecek ana unsurlar olarak dikkat çekmektedir.

BH'de genel anlamda standart bir tedavi şeması yoktur. Tedavide genel yaklaşım hastalıktaki inflamatuvar süreci baskılamaya yöneliktir; bu amaçla bağışıklık yanıtını düzenleyen veya baskılayan ilaçlar ana tercihleri oluşturur. Hastalığın tedavisinde çok sayıda yerel (kortikosteroidler, antimikrobiyal preperatlar, sukralfat, pimekrolimus, antiinflamatuvarlar, anestezipler vb.) ve sistemik ilaç (kortikosteroidler, kolşisin, benzatin penisilin, dapson, talidomid, azatioprin, siklosporin, interferon ve diğer biyolojik ajanlar vb.) değişik başarı oranları ile kullanılmaktadır. Çok sayıda etkin tedavi seçeneğine rağmen, genel anlamda hiçbir ilaç hastalığın tüm belirtilerini ortadan kaldırmamaktadır. Üstelik bazıları ciddi olabilen yan etkiler gösterir. Genel olarak tedavi var olan lezyonların özelliğine ve yerleşim yerine göre belirlenmektedir. Burada, temelde kontrollü çalışmalardan yararlanılarak ve hastanın şikayetlerinden yola çıkarak hazırlanmış basamaklandırılmış tedavi yaklaşımları özetlenmeye çalışılmıştır (83).

2.8.1. Deri ve mukoza tutulumu

Hastanın temel başvuru şikayeti OÜ, GÜ, EN gibi deri ve mukoza belirtileri ise kolşisin tedavide ilk seçenek olmalıdır (84,85). Bu seçenek etkisizse kolşisin benzatin penisilin ile birlikte kullanılabilir (86,87). Deri ve mukoza belirtilerinin akut ataklarında kısa süreli kortikosteroidler kullanılabilir. Bu durumda ilacı kolşisin gibi bir ilaçla birlikte kullanmak akılcı bir yaklaşım olabilir (83). Dapson da 2. basamakta kullanılabilecek, deri ve mukoza belirtilerinde etkili diğer bir alternatiftir (88). Şiddetli ya da yukarıdaki tedavilere yanıtız olgularda azatioprin (89) iyi bir seçenek olabilir. Talidomid (90) diğer bir alternatif olsa da yan etkileri nedeniyle seçilmiş olgularda ve dikkatle kullanılmalıdır. Talidomidin eritema nodozum atak sıklığını arttırabileceği unutulmamalıdır. Rebamipid, (91) ve çinko sülfat (92) 3. basamakta kullanılabilecek seçeneklerdir. Şiddetli veya yukarıdaki seçeneklere yanıtız olgularda siklosporin (93) veya IFN (94), TNF- α antagonistleri (95) gibi biyolojik ilaçlarla hastalık kontrol edilebilir.

Antimikrobiyal ajanlar, sukralfat ve kortikosteroidler özellikle OÜ için, pimekrolimus ise GÜ için ilk tedavi seçenekleri olarak kullanılabilir.

Antiinflamatuvar ajanlar, amleksanoks, anestetikler ve gümüş nitrat deri ve mukoza belirtilerinin yerel tedavisinde kullanılabilecek diğer seçeneklerdir (83).

2.8.2. Eklem tutulumu

Kolşisin eklem tutulumunda kullanılabilecek seçeneklerin başında yer alır (84). Kolşisine ek olarak benzatin penisilin veya antiinflamatuvar analjezik kullanımı bir sonraki basamakta tercih edilebilir (86,87). Yanıt alınamayan olgularda 2. basamak tedavisi olarak azatioprin kullanılabilir (89). Monoartiküler tutulumda düşük doz kortikosteroid, hatta eklem içine kortikosteroid enjeksiyonu uygulanabilir (83). Biyolojik ajanlardan IFN (96) ve TNF- α antagonistleri (97) tüm bu tedavilere dirençli, şiddetli olgularda kullanılması gereken alternatiflerdir.

2.8.3. Göz tutulumu

Önemli bir morbidite nedeni olan göz tutulumunun tedavisi son derece önemli olup özenli bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Hafif seyirli üveiti (ör; anterior üveit) kontrol etmek için yerel olarak kortikosteroidli göz damlaları, midriyatik ve/veya sikloplejik ajanlarla birlikte kullanılabilir. Kortikosteroidlerin sistemik formu 1. basamakta kullanılabilecek diğer bir seçenektir. Sistemik kortikosteroidlerin posterior üveit, panüveit ve/veya retinal vaskülitin akut inflamatuvar ataklarında da tercih edilen bir seçenek olduğu unutulmamalıdır (98). Tedaviye yanıtız olgularda (ör; posterior üveitli olgular veya uzun süreli ve steroidlere bağımlı göz içi inflamasyonu olanlar) daha saldırgan tedavilere geçilmelidir. İmmüsupresifler bu durumda kullanılır. Temelde iki ilaç, siklosporin (99) veya azatioprin (89) tercih edilir. Siklosporin, kortikosteroidlerle birlikte etkin bir tedavi olanağı sağlar. Bazı dirençli olgularda siklosporin ve azatioprinin birlikte kullanılması gerekebilir. İmmüsupresiflerle kontrol edilemeyen olgularda TNF- α antagonistleri, özellikle infliksimab ve IFN- α 2. basamak tedavisi olarak tercih edilebilecek önemli alternatiflerdir (98).

2.8.4. Ciddi hastalık

2.8.4.a) Büyük çaplı damar tutulumu

Derin ven trombozu varlığında azatioprin kullanılabilir. Daha ciddi olgularda (inferior vena kava veya süperior vena kava sendromu ve Budd-Chiari sendromu) aylık pulse tedavi şeklinde siklofosfamid tedaviye eklenebilir. Bu tedavilerin yanı sıra kullanılabilecek antiplatelet veya antikoagülan tedavilerinin etkinliği tam olarak bilinmez (98,100). Arteriyel tutulumda, genellikle kortikosteroidlerle birlikte siklofosfamid kullanımı tercih edilir. Pulmoner arter anevrizması varlığında kanama riski nedeniyle antikoagülanlar kullanılmamalıdır (100). TNF- α antagonistleri, özellikle infliksimab alternatif bir tedavi seçeneği olarak 2. basamakta kullanılabilir (97). Yaşamı tehdit eden durumlarda (büyüyen anevrizma, akut rüptür) cerrahi girişim gerekebilir (83).

2.8.4.b) Nörolojik tutulum

Parankimal tutulumda kortikosteroidler (100 mg/g veya 1 g x 5 gün, pulse tedavi) ilk seçenek olmalıdır. Azatioprin kortikosteroidler ile kombine edilebilir. Daha ciddi veya yanıtız olgularda, siklofosfamid tedaviye eklenebilir. TNF- α antagonistleri ve IFN- α diğer alternatif tedavi yaklaşımlarıdır (83,98,100)

Venöz sinüs trombozunda immünsupresif ilaçlarla birlikte veya tek başına kortikosteroidler temel tedavi seçeneğidir. Bu durumda ek olarak antikoagülan kullanımı önerilmektedir (83,100).

2.8.4.c) Gastrointestinal tutulum

Sulfasalazin ve kortikosteroidler ilk basamakta tercih edilecek ilaçlardır. Yanıtız olgularda azatioprin etkili bir seçenek olarak kullanılabilir. TNF- α antagonistleri, özellikle infliksimab yeni ve etkili bir alternatif gibi görünmektedir. Cerrahi girişim barsak perforasyonu ya da inatçı kanamalarda tercih edilmelidir (83).

Sonuç olarak, BH'nin sistemik bir hastalık olduğu unutulmaksızın ve ilgili bilim dalları ile işbirliği içerisinde takip ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Behçet Hastalığı Ünitesi'nde takip edilen hastalar ardışık olarak alınmıştır. Çalışmaya Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre (5) BH tanısı almış, gerekli bilgilendirmeden sonra çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 368 Behçet hastası dahil edilmiştir.

Hastaların ana demografik özelliklerinin yanı sıra, hastalık süresi ve ailede BH öyküsü kaydedildi. Başlangıç belirtisi 16 yaş veya daha öncesinde ortaya çıkan hastalar juvenil Behçet hastası olarak kabul edildi. Her hasta için hastalık belirtileri ortaya çıkış sırasına göre retrospektif olarak kaydedildi. Aynı anda ortaya çıkan belirtiler aynı numaralar ile kaydedildi. Hastanın öyküsünde özellikle belirtilerin başlangıç sırası ve tarihleri ile ilgili belirgin bir sıkıntı olduğunda (ör: hatırlamama), bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalar deri ve mukoza belirtileri (oral ve genital ülser, eritema nodozum, papülopüstüler lezyon, yüzeysel tromboflebit), göz tutulumu, santral sinir sistemi tutulumu, kas iskelet sistemi tutulumu, kardiyovasküler sistem tutulumu, genitoüriner sistem tutulumu, pulmoner sistem tutulumu ve diğer organ ve sistem belirtileri yönünden incelendi. Yine hastaların deri paterji testi ve HLA B₅₁ sıklığı da kaydedildi. Elde edilen veriler cinsiyete ve yaş gruplarına göre sınıflandırıldı.

Hastalığın başlangıç yaşının organ tutulumu ile ilişkisini irdelemek için hastalar 40 yaş öncesinde tanı kriterlerini tamamlayanlar ve 40 yaş ve üzerinde tanı kriterlerini tamamlayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalarda başvuru günü total klinik şiddet skoru hekim tarafından hesaplandı. Klinik şiddet skoru Krause ve ark.'nın önerdiği kriterlere göre hesaplandı (101). Oral ülser, genital ülser, artralji, tipik deri lezyonları (eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar ve follikülit), tekrarlayıcı baş ağrısı, epididimit, hafif gastrointestinal sistem şikayetleri (kronik diyare, kronik karın ağrısı), plöritik ağrı ve yüzeysel ven trombozu 1 puan, artrit, bacaklarda derin ven trombozu, anterior üveit ve gastrointestinal sistemden kanama 2 puan, posterior veya panüveit, retinal vaskülit, arteriyel tromboz veya anevrizma, büyük çaplı venlerde (vena kava, hepatik ven) tromboz, nörobeçet ve barsak perforasyonu ile

giden gastrointestinal tutulum 3 puan ile değerlendirildi. Hastalar klinik şiddet skoruna göre, 7 ve üzerinde bir skora sahipse ciddi, 4-6 arası skorlara sahipse orta, 4'ün altında bir skora sahipse hafif olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

Tedaviye uyumun şiddete etkisini belirlemek için hastalar gruplandırıldı.

Grup 1: Hekim kontrolünde aralıksız olarak ve düzenli tedavi alan hastalar

Grup 2: Hekim kontrolünde ve zaman zaman tedavi alan hastalar

Grup 3: Hekim kontrolü altında olmayan ve düzensiz tedavi alan ya da hiç tedavi almayan hastalar.

Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, bağımlı iki grup ortalamalarının farkı “iki eş arası fark testi”, ikiden fazla grup arası fark ise “varyans analizi” ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri, “Mann-Whitney U”, “Wilcoxon işaretli sıra” ve “Kruskal Wallis” testleri kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu da Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ile incelendi.

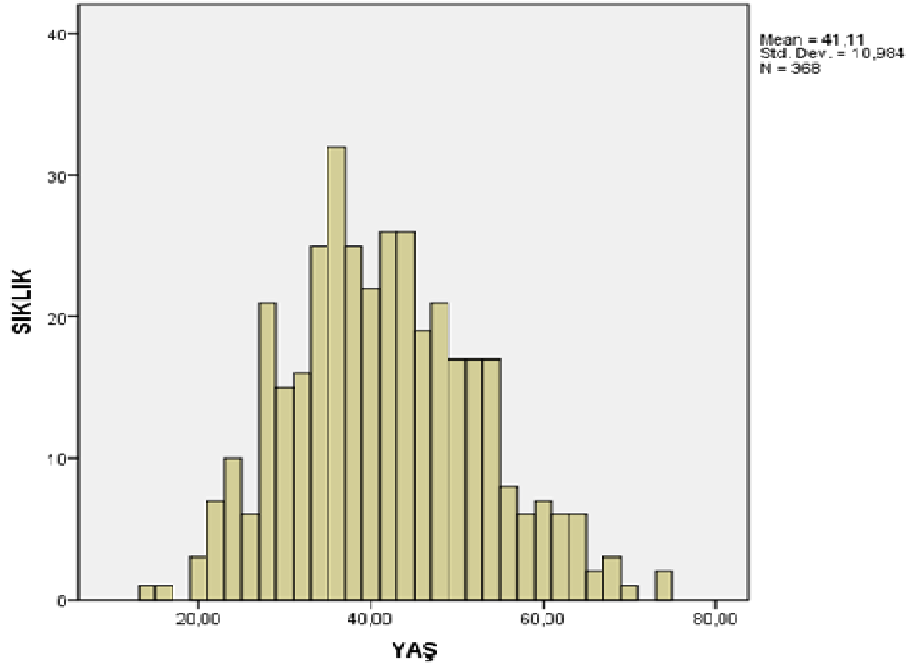
Klinik şiddet skorlamasındaki değişimde, tek değişkenli analizler sonucunda anlamlılığı saptanan değişkenler, basit doğrusal regresyon analizi kullanılarak çok değişkenli olarak incelenmiştir.

Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Toplam 368 hastanın 197'si (%53,5) erkek, 171'i (%46,5) kadındı. Hastaların yaşı 22 ile 70 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş $41,11 \pm 10,98$ olarak bulundu. Hastaların yaş dağılımı Şekil 4.1'de özetlenmiştir.

Hastaların Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu sınıflandırma kriterlerine göre tanıyı doldurdularındaki yaş ortalamaları $29,73 \pm 9,81$ bulundu. Hastaların %13,3'ünde aile öyküsü bulunmaktaydı. Hastalık süresi $11,36 \pm 6,35$ yıl olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan hastaların 70'i (%19) juvenil Behçet hastasıydı



Şekil 4.1. Behçet hastalarının yaş dağılımı.

Çalışmaya alınan hastalarda en sık saptanan belirti OÜ'ydü (%100). Bunu sıklık sırasıyla GÜ (%89,4), PPL (%75,0), eklem tutulumu (%60,1), EN (%44,3), göz tutulumu (%32,9), tromboflebit (%10,1), venöz tromboz (%4,6), nörolojik tutulum (%3,5), gastrointestinal tutulum (%1,4) ve büyük damar tutulumu (%0,8) izliyordu. Deri paterji testi pozitifliği ve HLA-B₅₁ taşıma oranı sırasıyla %40,8 ve %42,3 olarak saptandı. HLA-B₅₁ toplam 130 hastada değerlendirilebildi.

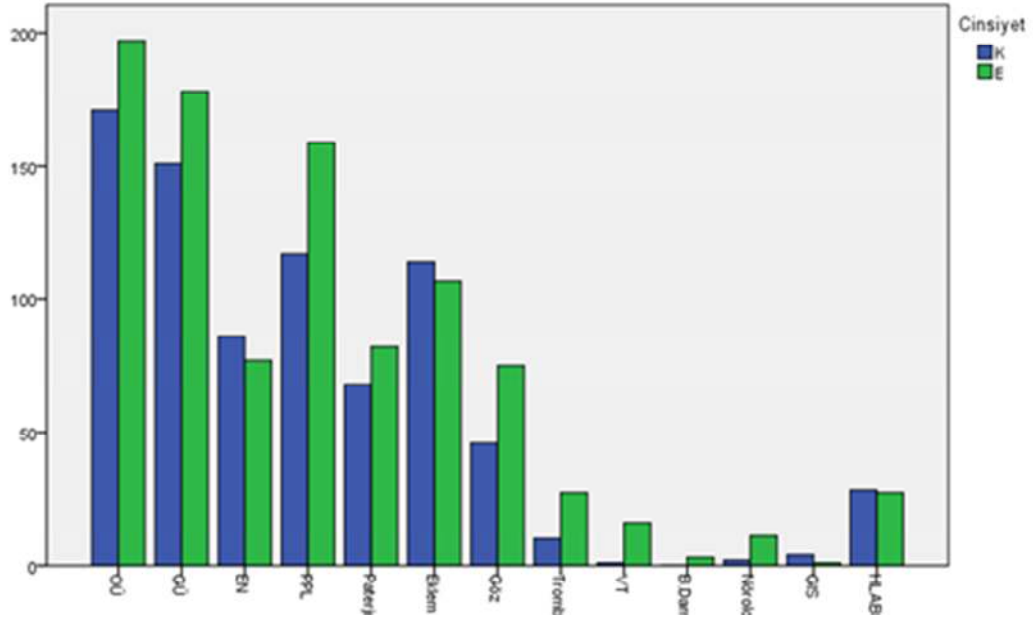
Hastalık belirtileri ve paterji testi pozitifliği ile HLA-B₅₁ taşıma oranı cinsiyete göre değerlendirildiğinde bazı farklılıkların olduğu göze çarptı. EN (p=0,031) ve eklem tutulumu (p=0,016) istatistiksel olarak anlamlı derecede kadınlarda daha yüksek oranda gözlemlendi. Göz tutulumu (p=0,023), tromboflebit (p=0,012), venöz tromboz (p=0,001) ve nörolojik tutulum (p=0,023) ise istatistiksel olarak erkeklerde belirgin derecede yüksek bulundu. Göz hastalığının şiddeti cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede şiddetli tutulum saptandı (p=0,022).

BH belirtileri, deri paterji testi pozitifliği, HLA-B₅₁ taşıma oranları ve bunların cinsiyete göre dağılımı Çizelge 4.2’de özetlenmiştir. Ayrıca Şekil 4.2’de hastalık belirtileri, deri paterji testi ve HLA-B₅₁ sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Behçet hastalığı belirtileri, deri paterji testi pozitifliği, HLA-B₅₁ taşıma oranları ve bunların cinsiyete göre dağılımı

Hastalık semptomları, deri paterji testi ve HLA B ₅₁	Behçet Hastaları (n: 368)	Cinsiyet		p
		Erkek (n:197)	Kadın (n: 171)	
Oral ülser	368 (%100)	197 (%100)	171 (%100)	
Genital ülser	329 (%89,4)	178 (%90,3)	151 (%88,3)	0,524
Papülopüstüler lezyon	276 (%75,0)	159 (%80,7)	117 (%68,4)	0,07
Eklem tutulumu	221 (%60,1)	107 (%54,3)	114 (%66,6)	0,016
Eritema Nodosum	163 (%44,3)	77 (%39,0)	86 (%50,2)	0,031
Göz tutulumu	121 (%32,9)	75 (%38)	46 (%26,9)	0,023
Tromboflebit	37 (%10,1)	27 (%13,7)	10 (%5,8)	0,012
Venöz tromboz	17 (%4,6)	16 (%8,1)	1 (%0,5)	0,001
Nörolojik tut.	13 (%3,5)	11 (%5,5)	2 (%1,16)	0,023
Gastrointestinal tutulum	5 (%1,4)	1 (%1,52)	4 (%2,3)	0,130
Büyük damar tutulumu	3 (%0,8)	3 (%1,76)	-	0,105
Paterji testi pozitifliği	150 (%40,8)	82 (%43,6)	68 (%39,7)	0,717
*HLA-B ₅₁	55 (%42,3)	27 (%44,2)	28 (%44,4)	0,633

(*)130 hastada değerlendirilmiştir



Şekil 4.2. Hastalık belirtileri, deri paterji testi ve HLA-B₅₁ sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı.

Hastalık başlangıç yaşı 40 ve üzerinde olan hasta sayısı 54 (%14,7), 40 yaş altı hasta sayısı 314 (%85,3) olarak bulundu.

BH belirtilerinin ortalama sayısı $4,33 \pm 1,17$ olarak hesaplandı.

Hastalığın doğal seyrinde ilk (başlangıç) belirtileri değerlendirildiğinde 246 hastada (%66,8) OÜ'nün başlangıç belirtisi olduğu saptandı. İkinci en sık başlangıç belirtisi ise 18 hastada (%4,9) görülen GÜ'ydü. Diğer başlangıç belirtileri sıklık sırasına göre EN (%3,3), nörolojik tutulum (%3), gastrointestinal tutulum (%1,6) ve göz tutulumu (%1,4) olarak bulundu. Hastaların bir bölümünde hastalık birden fazla belirtiliyle başlangıç göstermişti. Başlangıç belirtileri içinde en sık birliktelik 29 hastada görülen (%7,9) oral ve genital ülser birlikteliği idi. Hastaların başlangıç belirtilerinin sıklığı çizelge 4.2'de özetlenmiştir.

Eşzamanlı olarak birden çok belirtiliyle hastalığı başlayanlarla klinik şiddet skoru ($5,59 \pm 2,44$) tek bir belirtiliyle başlayan hastalara göre ($4,94 \pm 1,79$) istatistiksel anlamlılığa yakın derecede yüksekti ($p=0,065$).

Çizelge 4.2. Behçet hastalığının başlangıç semptomlarının sıklığı.

	Hastalar (n: 368)	(%)
Başlangıç belirtileri		
Oral ülser	246	66,8
Genital ülser	18	4,9
Eritema nodozum	12	3,3
Göz tutulumu	5	1,4
Nörolojik tutulum	11	3
Belirtilerin birlikteliği (n:69)		
Oral ve genital ülser	29	7,9
Oral ülser and eritema nodozum	8	2,2
Oral ülser ve göz tutulumu	4	1,1
Oral ülser, genital ülser ve eritema nodozum	3	0,8
Oral ülser, genital ülser ve göz tutulumu	2	0,5

İlk belirtinin görülme tarihi ile tanı kriterlerinin tamamlanma tarihi arasında geçen ortalama süre $4,67 \pm 5,95$ yıl olarak hesaplandı. Kadınlarda bu süre ortalama $5,01 \pm 6,01$ yıl iken, erkeklerde ortalama süre $4,38 \pm 5,91$ yıl olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasında bu süre açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,112$).

Hastaların tanı kriterlerini tamamlama tarihi ile herhangi bir sağlık kuruluşunda BH tanısı alma tarihi arasındaki süre tanı için gecikme süresi olarak kabul edildi. Buna göre tanı gecikme süresi $2,5 \pm 2,11$ yıl bulundu. Tanı için gecikme süresi kadın hastalarda ortalama $2,73 \pm 2,25$ yıl iken erkek hastalarda ortalama $2,25 \pm 1,92$ yıl olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasında tanı gecikme süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,114$).

Göz tutulumu, nörolojik tutulum, büyük damar tutulumu ve gastrointestinal sistem tutulumu gibi ciddi organ tutulumu hastaların %37,5'inde saptandı. Gecikme süresi ciddi organ tutulumu olanlarda ortalama $1,86 \pm 1,58$ yıl iken, deri ve mukoza bulguları olan hastalarda ortalama $2,76 \pm 2,24$ yıl olarak saptandı. Ciddi organ tutulumu olan hastalarda gecikme süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısa bulundu ($p=0,001$).

Krause'nin Behçet hastalığı aktivite değerlendirme kriterlerine göre skorlanan hastaların ortalama şiddet skoru $5,07 \pm 1,946$ olarak hesaplandı.

Kadınlarda klinik şiddet skoru ortalama $4,78 \pm 1,72$ erkeklerde ise $5,31 \pm 2,09$ olarak hesaplandı. Erkeklerde klinik şiddet skoru değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,015$).

Hastalık süresiyle klinik şiddet skoru arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulundu. Hastalık süresi arttıkça klinik şiddet skoru da artış göstermekteydi, ancak korelasyonu zayıftı ($p=0,0001$, $r=0,223$).

Hastalığın tanısında 2 yıl ve daha az gecikme süresi olanlarla ($5,00 \pm 2,05$) daha uzun süre gecikme süresi saptananlar ($4,00 \pm 1,35$) karşılaştırıldığında, klinik şiddet skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ama anlamlılığa yakındı ($p=0,089$).

Aile öyküsü olanlarla ($5,12 \pm 1,79$) olmayan hastalar ($5,00 \pm 1,96$) arasında klinik şiddet skorlaması açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,682$).

Paterji pozitifliği bulunan hastalarda klinik şiddet skoru değeri $5,00 \pm 1,95$ iken paterji testi pozitifliği olmayan hastalarda $4,00 \pm 1,87$ saptandı. Paterji pozitifliği olan hastalarla olmayanlar arasında klinik şiddet skoru açısından anlamlı ilişki bulundu ($p=0,002$). Ayrıca paterji pozitifliği saptanan hastalarda paterji pozitifliği saptamayanlara göre göz tutulumu istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu ($p=0,007$).

HLA_{B51} taşıyan hastalarda klinik şiddet skoru ortalama $5,15 \pm 2,09$ olarak saptanırken HLA_{B51} taşımayanlarda $5,2 \pm 1,62$ olarak bulundu. HLA_{B51} taşıyan hastalarla taşımayanlar arasında klinik şiddet skoru açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,465$).

Klinik şiddet skoru juvenil hastalarda ortalama $4,94 \pm 1,78$ iken, yetişkin hastalarda $5,09 \pm 1,98$ olarak saptandı. Juvenil hastalarla erişkin hastalar arasında klinik şiddet skoru açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,655$).

Tanı anındaki semptom sayısı arttıkça klinik şiddet skorunun da istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekte olduğu bulundu ($p=0,0001$, $r=0,856$).

Hastalık başlangıç yaşı 40 yaş altı olanlarda klinik şiddet skoru ortalama $5,09 \pm 1,88$ iken, 40 yaş ve üstü olanlarda ortalama $4,93 \pm 2,28$ olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak bu iki yaş grubu arasında klinik şiddet skorlaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,333$).

Hastaların %11,7'si hekim kontrolünde düzenli tedavi, %27,7'si hekim kontrolünde zaman zaman tedavi almaktaydı. Hastaların %60,6'sı ise düzensiz tedavi veya hiç tedavi almayan hastalardan oluşuyordu. Hastalar tedavi uyumu açısından düzenli tedavi veya zaman zaman tedavi alan hastalar ve tedaviye uyumsuz hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Tedaviye uyumunun klinik şiddetle ilişkisi değerlendirildi. Tedaviye uyumsuz olan hastaların klinik şiddet skoru $5,05 \pm 1,89$ iken tedaviye uyumlu hastaların $5,21 \pm 2,34$ olarak bulundu. Klinik şiddet skorlamasıyla tedavi uyumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,912$).

Klinik şiddet skorlaması için cinsiyet ve semptom sayısı bağımsız değişken olarak alınıp regresyon analizi yapıldığında cinsiyetin ve semptom sayısının anlamlı bir faktör olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,0001$, $R^2=0,852$). Çizelge 4.3'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.3. Klinik şiddet skorlamasını etkileyen faktörlerin doğrusal regresyon analizi.

Model	Standart Katsayılar Beta	t	p	B için 95,0% Güven Aralığı		Collinearity İstatistikleri	
				Alt	Üst	Tolerans	VIF
1 (Sabit)		-4,513	,000	-1,372	-,539		
Cinsiyet	,058	2,108	,036	,015	,439	,987	1,013
Hastalık Süresi	-,024	-,857	,392	-,024	,010	,942	1,062
Semptom Sayısı	,850	29,930	,000	1,326	1,513	,935	1,069

5. TARTIŞMA

BH sıklıkla 20-30 yaşları arasında ortaya çıkar (4). Hastalığın, ergenlik öncesi veya 50 yaşından sonra başlaması oldukça seyrek (7). Bizim çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı 29 olup, güncel literatür bilgileriyle uyumluydu. BH başlangıçta özellikle Türkiye (12) ve Japonya (102) kaynaklı çalışmalarda erkeklerde daha sık rapor edilmiştir. Ancak son 30 yıl içindeki araştırmalar hastalığın neredeyse her iki cinsiyette eşit olarak görüldüğüne işaret etmektedir (3,14-17). Hastalığın erkeklerde şiddetli bir seyir izlemesi ve başlangıçtaki verilerin daha çok hastane kayıtlarından elde edilmesi bu yanılsamaya yol açmış olabilir. Son yıllardaki geniş serili ve özellikle saha çalışmaları hastalığın hemen hemen her iki cinsiyette benzer oranda ortaya çıktığını göstermektedir (2,17). Çalışmamızda da hastalık her iki cinsiyette yaklaşık eşit oranda görülmektedir.

Çalışmamızda deri ve mukoza lezyonları en sık gözlenen bulgular olarak saptanmıştır (OÜ, %100; GÜ, %89.4; PPL, %75.0, EN, %44.3; yüzeysel tromboflebit, %10.1; paterji testi pozitifliği, %40.8). Deri ve mukoza belirtilerinden sonra en sık gözlenen tutulumlar sırasıyla eklem tutulumu (%60.1) ve göz (%32.9) tutulumlarıydı. Deri ve mukoza belirtileri BH'yi diğer hastalıklardan ayırt eden en önemli bulgulardandır. Hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve hastalığın tanısında da son derece önemli olan belirtilerdir. Hastalığın görüldüğü tüm ülkelerde OÜ (%92-100), GÜ (%57-93) ve deri belirtileri (%38-99), göz belirtileri (%29-100) ve eklem bulguları (%16-84) ile birlikte en sık saptanan belirtilerdir. EN (%15-78) ve PPL (%28-96) ise hastalığın en sık gözlenen deri bulgularıdır (4,33). Çalışmamız deri ve mukoza belirtilerinin hastalığın başlangıcında ya da herhangi bir döneminde en sık saptanan ve doğal olarak da hastalığın ayırt edici bulguları olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda hastalık belirtileri ve deri paterji testi pozitifliği ile HLA-B₅₁ taşıma oranı cinsiyete göre değerlendirildiğinde bazı farklılıkların olduğu göze çarptı. EN ve eklem tutulumu kadın hastalarda erkek hastalara göre belirgin derecede daha yüksekti. Buna karşın, göz tutulumu, tromboflebit, venöz tromboz

ve nörolojik tutulum erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Sonuçlarımız özellikle hastalığın şiddetli tutulumlarının erkek cinsiyetinde daha sık görüldüğüne işaret etmekteydi. Yakın tarihli bir çalışmada toplam 6702 hasta değerlendirilmiştir. Davatchi ve ark. nın çalışmasında genital ülser kadınlarda, PPL, EN, göz tutulumu, derin ven trombozu, yüzeysel tromboflebit ve büyük damar tutulumu ise erkeklerde daha sık bulunmuştur (103). Yakın tarihli bir diğer çalışmada, Zhang ve ark. göz ve büyük damar tutulumunun erkeklerde daha sık bulunduğunu bildirmişlerdir (61). Çalışmamız genel olarak literatür ile ve kliniğimizin önceki çalışmalarıyla uyumlu olup erkek cinsiyetinin hastalığın şiddetini belirleyen en önemli faktörlerden birisi olduğunu göstermektedir (2,3,7,17).

Çalışmamızda OÜ en sık ortaya çıkan başlangıç belirtisiydi (%66.8). Bunu %4.9 ile GÜ, %3.3 ile EN ve %1.4 ile göz tutulumu izliyordu. Hastaların %18.75'inde hastalığın birden çok sayıda belirtiyle, eşzamanlı olarak ortaya çıktığı saptandı. Oral ve genital ülser birlikteliği (%7.9) en sık gözlenen başlangıç belirtileriydi. Daha önce yapılan çalışmalarda da genel anlamda deri ve mukoza belirtileri, özellikle de OÜ en sık başlangıç belirtisi olarak saptanmıştır. Zouboulis ve ark. nın çalışmasında (8) OÜ (%60.9) en sık gözlenen başlangıç belirtisi olarak bildirilmiştir. Bunu sıklık sırasıyla göz tutulumu (%11.0), artrit (%9.7), GÜ (%8.5), deri belirtileri (%8.5) ve vasküler tutulum (%1.2) izlemiştir. Shafaie ve ark. nın çalışmasında (62) sıklık sırasına göre hastalığın başlangıç belirtileri OÜ (%76.9), göz tutulumu (11.0%), GÜ (10.3%) ve eklem tutulumu (%6.9) olarak bildirilmiştir. Krause ve ark. nın çalışmasında (63) ise sırasıyla OÜ (%32.0), GÜ (%28.0) eklem tutulumu (%20.0), deri belirtileri (%16.0) ve vasküler tutulum (%4.0) en sık saptanan başlangıç belirtileri olmuştur. BH'nin belirtilerinin gelişimini kronolojik olarak saptayabilmek (bir anlamda hastalığın doğal seyrini belirlemek) için ünitemizde daha önce yapılan çalışmada (34), ardışık olarak başvuran ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre tanı konmuş 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Her bir hasta için, geriye dönük olarak hastalığın belirtileri ve ortaya çıkış zamanları belirlendi. En sık gözlenen başlangıç semptomu OÜ'ydü. 60 hastanın 51'inde (%85) başlangıç semptomu olarak OÜ saptandı. Bunu sıklık sırasına göre; GÜ (13/60, %21,7) ve eklem

tutulumu (10/60, %16,7) takip etti. Hastaların 1/4'ünde semptomların eşzamanlı olarak ortaya çıktığı saptandı. Merkezimizin de içinde bulunduğu toplam 661 hastanın yer aldığı çok merkezli olarak planlanan çalışmada (17), BH'nin doğal seyri saptanmaya çalışılmış ve retrospektif bir yaklaşımla hastalığın belirtilerinin gelişimi kronolojik olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada OÜ en sık ortaya çıkan başlangıç semptomuydu (%88.7). Bunu %14.2 ile GÜ, %5.7 ile EN ve %4.2 ile göz tutulumu takip ediyordu. Bu çalışmada hastaların %11.95'inde hastalığın birden çok sayıda belirti ile başlangıç gösterdiği saptanmıştır. Oral ve genital ülser birlikteliği (%9.8) en sık gözlenen başlangıç belirtileri olarak dikkat çekmiştir. Zhang ve ark.'nın çalışmasında da en sık başlangıç belirtisi OÜ (%82.9) olarak bildirilmiştir. Bunu sıklık sırasıyla GÜ (%14.2), Göz tutulumu (%4.8), EN (%4.2), GİS tutulumu (%3.3), eklem tutulumu (%2.1) ve derin ven trombozu (%1.8) izlemiştir (61). Çalışmamızın sonuçları genel olarak literatür sonuçları ile uyumluydu. Tüm bu çalışmalarda deri ve mukoza belirtileri ve özellikle de OÜ hastalığın öncü belirtisi olarak dikkat çekmektedir.

İlk belirtinin görülme tarihi ile tanı kriterlerinin tamamlanma tarihi arasında geçen ortalama süre $4,67 \pm 5,95$ yıl olarak hesaplandı. Kadınlarda bu süre ortalama $5,01 \pm 6,01$ yıl iken, erkeklerde ortalama süre $4,38 \pm 5,91$ yıl olarak hesaplandı. Erkeklerde ilk belirti ile tanı kriterlerini tamamlama tarihleri arasındaki süre kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha kısaydı. Grubumuzun önceki çalışmasında (34) ilk belirtinin görülme tarihi ile tanı kriterlerinin tamamlanma tarihi arasında geçen ortalama süre $3,84 \pm 4,33$ yıl bulunmuştu. Bu süre çok merkezli çalışmada (9) $4,3 \pm 5,7$ yıl olarak saptanmıştı.

Hastaların tanı kriterlerini tamamlama tarihi ile herhangi bir sağlık kuruluşunda BH tanısı alma tarihi arasındaki süre (tanı için gecikme süresi) $2,5 \pm 2,11$ yıl bulundu. Bu süre önceki çalışmamızda $2,83 \pm 2,3$, çok merkezli çalışmamızda $1,13 \pm 2,4$ yıldır. Çalışmamızda tanı için gecikme süresi kadın hastalarda ortalama $2,73 \pm 2,25$ yıl iken, erkek hastalarda ortalama $2,25 \pm 1,92$ yıl olarak hesaplandı. Cinsiyetler arasında tanı gecikme süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Önceki çalışmamız (34) ve çok merkezli çalışmada (17) da anlamlılığa ulaşmasa da bu süre kadın hastalarda daha uzundu.

Tüm bu sonuçlar erkek hastalarda kadın hastalara göre hastalığın seyrinin daha hızlı olduğuna işaret etmektedir.

Göz tutulumu, nörolojik tutulum, büyük damar tutulumu ve gastrointestinal sistem tutulumu gibi ciddi organ tutulumu olan hastalarda tanı için gecikme süresi ortalama $1,86 \pm 1,58$ yıl iken, sadece deri ve mukoza bulguları olan hastalarda ortalama $2,76 \pm 2,24$ yıl olarak saptandı. Ciddi organ tutulumu olan hastalarda gecikme süresi belirgin derecede kısaydı. Önceki çalışmamızda (34) ve çok merkezli çalışmada (17) ciddi organ tutulumlarından göz tutulumu olan hastalarda sadece deri ve mukoza tutulumu olan hastalara göre bu süre anlamlı derecede kısa bulunmuştu. Bu sonuçlar ciddi organ tutulumu olan hastaların sağlık kuruluşuna daha erken başvurduğunu göstermektedir.

Krause'nin Behçet hastalığı aktivite değerlendirme kriterlerine göre skorlanan hastaların ortalama şiddet skoru 5.07 ± 1.946 olarak hesaplandı. Kadınlarda klinik şiddet skoru 4.78 ± 1.724 , erkeklerde ise 5.31 ± 2.093 olarak hesaplandı. Erkeklerde klinik şiddet skoru değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Daha önceki çalışmalar hastalığın erkek cinsiyetinde daha şiddetli seyrettiğini göstermektedir (3,7,17,34). Krause ve ark.'nın geliştirdiği klinik şiddet skorlamasında ciddi organ tutulumları daha yüksek değerler almaktadır. İyi bilindiği üzere BH'de ciddi organ tutulumları (göz tutulumu, büyük damar tutulumu, nörolojik tutulum, vb.) erkek hastalarda daha sık ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak çalışmamız literatürde iyi bilinen, hastalığın erkek hastalarda daha şiddetli seyretme özelliğini bir kez daha doğrulamaktadır.

Hastalık süresiyle klinik şiddet skoru arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulundu. Hastalık süresi arttıkça klinik şiddet skoru da artış göstermekteydi. Yeni tanıli hastalarda özellikle de düzensiz takip edilen hastalarda zaman içinde yeni organ tutulumları gelişebilmektedir. Bu nedenle hastalık süresi uzadıkça klinik şiddet skoru da yükselmektedir (17).

Hastalığın tanısında 2 yıl ve daha az gecikme süresi olanlarda (5.00 ± 2.05) daha uzun süre gecikme süresi olanlara göre (4.00 ± 1.35) klinik şiddet skoru istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da artmıştı. Bu sonuç, ciddi organ tutulumu olan hastaların sağlık kuruluşuna daha çabuk başvurduklarını göstermektedir.

Aile öyküsü olanlarla (5.12 ± 1.79) olmayan hastalar (5.00 ± 1.96) arasında klinik şiddet skorlaması açısından belirgin bir fark gözlenmedi. Allı ve ark. (58) toplam 213 hastayı değerlendirdikleri çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde aile öyküsünün hastalığın şiddetini belirgin bir şekilde etkilemediğini bildirmiştir. Literatürde aile öyküsü ile klinik şiddet arasında ilişki kuran çalışmalarda bulunmaktadır. Shahram ve ark.'nın (60) çalışmasında aile öyküsü olan hasta grubunda ciddi organ tutulumlarından nörolojik tutulum anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Deri paterji reaksiyonu hastalığa özgü bir bulgudur. Ancak coğrafik olarak belirgin farklılıklar göstermekte ve pozitifliği (%6-71) toplumdan topluma değişmektedir (4). Çalışmamızda %40,8 hastada paterji testi pozitifliği görülmüştür. Paterji testi pozitifliği ile hastalığın aktivitesi ve göz tutulumu arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamıza benzer biçimde paterji testi pozitifliği ile hastalığın aktivitesi veya ciddi organ tutulumu arasında ilişki kuran çalışmalar bulunmaktadır. Koç ve ark. (51) paterji testi pozitifliğinin göz tutulumu ile paralel bir seyir gösterdiğine dikkat çekerken, Yazıcı ve ark. (70) ise erkeklerde paterji testi pozitifliğinin kadın hastalara göre daha belirgin olduğunu saptamıştır. Chang ve ark. (71) paterji testi pozitifliğinin hastalığın aktif dönemlerinde daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Literatürde çok sayıda çalışmada (70,72,73) ise paterji testi pozitifliği ile organ tutulumu veya hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanmadığına dikkat çekilmiştir.

Çalışmamızda HLAB51 pozitifliği ile klinik şiddet skoru arasındaki ilişki de irdelenmiştir. Sonuçlarımız HLAB51 pozitifliğinin hastalığın klinik şiddetini etkilemediğini göstermektedir. Literatürde HLAB51 pozitifliği ile göz tutulumu ve şiddeti arasında paralel ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (76). Yine bizim çalışmamızda olduğu gibi, göz veya herhangi bir organ tutulumu ile HLAB51 arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (12,77). Sonuçlarımız en azından bulunduğumuz coğrafyada diğer genetik faktörler ve/veya çevresel faktörlerin hastalığın prognozunda HLAB51 varlığından daha önemli olduğunu göstermektedir.

Klinik şiddet skoru juvenil hastalarda ortalama $4,94 \pm 1,78$ iken, yetişkin hastalarda $5,09 \pm 1,98$ olarak saptandı. Juvenil hastalarla erişkin hastalar arasında

linik şiddet skoru açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,655$). Son yıllarda pediatrik yaş grubunda görülen hastalık formunun (juvenil BH) yetişkinlerde görülenlerden farklı olup olmadığını irdeleyen çok sayıda çalışma ya da vaka serileri yayınlanmıştır. Bu çalışmaların bir bölümünde şiddetli organ tutulumlarının juvenil Behçet hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir (68,69). Diğer yandan Krause ve ark. (66) ile Treudler ve ark. (67) juvenil Behçet hastalarında hastalığın şiddetinin erişkin Behçet hastalarına göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızın sonuçları daha çok son iki çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Daha önceki çalışmalarda hastalığın bulguları başlangıç yaşına göre değerlendirildiğinde, hastalığın önemli morbidite nedenlerinden göz tutulumu ve GÜ sıklığı hastalığın 40 yaşından daha önce geliştiği grupta, 40 yaşından sonra BH gelişen gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (17). Çalışmamızda yaş grupları arasında klinik şiddet skorlaması ve klinik bulgular açısından fark saptanmadı. Bu durum bizim çalışmamızdaki hasta sayısının daha düşük olmasına bağlı olabilir.

Önceki çalışmalarda düzenli takip ve tedavi edilmeyen hastalarda, düzenli takip ve tedavi alan hastalara göre klinik şiddet skoru anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (16,17). Bizim çalışmamızda klinik şiddet skorlamasıyla tedavi uyumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamız deri ve mukoza belirtilerinin hastalığın ayırt edici, en önemli bulguları olduğunu ve özellikle OÜ'nün hastalığın en sık görülen başlangıç belirtisi olduğunu göstermiştir. BH erkek cinsiyette ve hastalığı çok sayıda organ tutulumu ile başlayan hastalarda daha şiddetli bir seyir göstermektedir. Sonuçlarımız, bu özelliğe sahip olan hastaların takibinin daha dikkatli yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır.

6. SONUÇLAR

Toplam 368 hastanın (197 erkek, 171 kadın) yaşları 22 ile 70 arasında değişmekteydi (ortalama $41,11 \pm 10,98$ yıl).

Hastaların Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu sınıflandırma kriterlerine göre tanıyı doldurduklarındaki yaş ortalamaları $29,73 \pm 9,81$ bulundu.

Hastaların %13,3'ünde aile öyküsü bulunmaktaydı, 70'i (%19) juvenil Behçet hastasıydı.

Hastalık süresi $11,36 \pm 6,35$ yıl olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastalarda en sık saptanan belirti oral ülserdi (%100). Bunu sıklık sırasıyla GÜ (%89,4), PPL (%75,0), eklem tutulumu (%60,1), EN (%44,3), göz tutulumu (%32,9), tromboflebit (%10,1), venöz tromboz (%4,6), nörolojik tutulum (%3,5), gastrointestinal sistem tutulumu (%1,4) ve büyük damar tutulumu (%0,8) izliyordu. Deri paterji testi pozitifliği ve HLA-B₅₁ taşıma oranı sırasıyla %40,8 ve %42,3 olarak saptandı.

Kadınlarda EN ($p=0,031$) ve eklem tutulumu ($p=0,016$), erkeklerde göz tutulumu ($p=0,023$), tromboflebit ($p=0,012$), venöz tromboz ($p=0,001$) ve nörolojik tutulum ($p=0,023$) belirgin derecede yüksek bulundu. Göz hastalığının şiddeti erkeklerde kadınlara göre daha yüksekti ($p=0,022$).

OÜ en sık ortaya çıkan başlangıç belirtisiydi (%66,8). Bunu %4,9 ile GÜ, %3,3 ile EN ve %1,4 ile göz tutulumu izliyordu. Hastaların %18,75'inde hastalığın birden çok sayıda belirtille, eşzamanlı olarak ortaya çıktığı saptandı. Oral ve genital ülser birlikteliği (%7,9) en sık gözlenen başlangıç belirtileriydi.

İlk belirtinin görülme tarihi ile tanı kriterlerinin tamamlanma tarihi arasında geçen ortalama süre $4,67 \pm 5,95$ yıl olarak hesaplandı.

Hastaların tanı kriterlerini tamamlama tarihi ile herhangi bir sağlık kuruluşunda BH tanısı alma tarihi arasındaki süre (tanı için gecikme süresi) $2,5 \pm 2,11$ yıl bulundu. Gecikme süresi ciddi organ tutulumu olanlarda ($1,86 \pm 1,58$ yıl) sadece deri ve mukoza bulguları olan hastalara göre ($2,76 \pm 2,24$ yıl) anlamlı şekilde kısa bulundu ($p=0,001$).

Hastaların ortalama şiddet skoru $5,07 \pm 1,946$ olarak hesaplandı. Erkeklerde klinik şiddet skoru değeri ($5,31 \pm 2,09$) kadınlara göre ($4,78 \pm 1,72$) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,015$).

Hastalık süresiyle klinik şiddet skoru arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki bulundu. Hastalık süresi artıkça klinik şiddet skoru da artış göstermekteydi ($p=0,0001$, $r=0,223$).

Hastaların %40,8'inde paterji pozitifliği saptandı. Paterji pozitifliği bulunan hastalarda klinik şiddet skoru değeri ($5,00 \pm 1,95$) paterji testi pozitifliği olmayan hastalara göre ($4,00 \pm 1,87$) anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,002$). Göz tutulumu ile paterji testi pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,007$).

Aile öyküsü ve HLAB₅₁ pozitifliği ile klinik şiddet skoru arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Benzer şekilde juvenil hastalarla erişkin hastalar arasında ve hastalık başlangıç yaşı 40 yaş altı olanlarla 40 yaş ve üstü olanlar arasında da klinik şiddet skoru açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tanı anındaki belirti sayısı arttıkça klinik şiddet skorunun da istatistiksel olarak anlamlı artış göstermekte olduğu bulundu ($p=0,0001$, $r=0,856$).

Klinik şiddet skorlamasıyla tedaviye uyum arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,912$).

Klinik şiddet skorlaması için cinsiyet ve semptom sayısı bağımsız değişken olarak alınıp regresyon analizi yapıldığında cinsiyetin ve semptom sayısının anlamlı bir faktör olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,0001$, $R^2=0,852$).

7. ÖZET

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI BEHÇET HASTALIĞI ÜNİTESİ'NDE TAKİP EDİLEN HASTALARDA BEHÇET HASTALIĞI'NIN KLİNİK SEYRİ

Behçet hastalığı (BH), etyolojisi bilinmeyen ataklarla birlikte uzun süreli seyir gösteren sistemik bir vaskülitir. BH'nin doğal seyri ile ilgili bilgiler henüz sınırlıdır. Hastalığın başlangıç lezyonu ve diğer lezyonların ortaya çıkma sırası ve süresi hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Hastalığın klinik seyrini ve şiddetini belirleyen faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, BH'nin doğal seyri ve hastalığın klinik şiddetini etkileyen olası faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun kriterlerine göre tanı almış 368 Behçet hastası (171 kadın, 197 erkek; ortalama yaş $\pm$ ss, 41,11 $\pm$ 10,98 yıl) çalışmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik ve laboratuvar bulguları, aile hikayesi ve hastalık süresi kaydedildi. Tüm hastaların klinik şiddet skoru Krause ve ark. nın belirlediği kriterlere göre hesaplandı.

Çalışmaya alınan hastalarda en sık saptanan belirti oral ülser (OÜ)'ydi (%100). Bunu sıklık sırasıyla genital ülser (GÜ) (%89,4), papulopüstüler lezyonlar (PPL) (%75,0), eklem tutulumu (%60,1), eritema nodozum (EN) (%44,3) ve göz tutulumu (%32,9) izliyordu. Paterji testi pozitifliği ve HLA-B₅₁ taşıma oranı sırasıyla %40,8 ve %42,3 olarak saptandı. Kadınlarda EN (p=0,031) ve eklem tutulumu (p=0,016), erkeklerde göz tutulumu (p=0,023), tromboflebit (p=0,012), venöz tromboz (p=0,001) ve nörolojik tutulum (p=0,023) belirgin derecede yüksek bulundu. OÜ en sık ortaya çıkan başlangıç belirtisiydi (%66,8). Bunu %4,9 ile GÜ, %3,3 ile EN ve %1,4 ile göz tutulumu izliyordu. İlk belirtinin görülme tarihi ile tanı kriterlerinin tamamlanma tarihi arasında geçen ortalama süre 4,67 $\pm$ 5,95 yıl olarak hesaplandı. Hastaların tanı kriterlerini tamamlama tarihi ile herhangi bir sağlık kuruluşunda BH tanısı alma tarihi arasındaki süre (tanı için gecikme süresi) 2,5 $\pm$ 2,11 yıl bulundu. Gecikme süresi ciddi organ tutulumu olanlarda (1,86 $\pm$ 1,58 yıl) sadece deri ve mukoza bulguları

olan hastalara göre ($2,76 \pm 2,24$ yıl) anlamlı şekilde kısa bulundu ($p=0,001$). Hastaların ortalama şiddet skoru ($5,07 \pm 1,94$) erkeklerde ($5,31 \pm 2,09$) kadınlara göre ($4,78 \pm 1,72$) anlamlı derecede yüksekti ($p=0,015$). Hastalık süresi uzadıkça klinik şiddet skoru da artış göstermekteydi ($p=0,0001$, $r=0,223$). Tanı anındaki hastalık belirtisi sayısı arttıkça klinik şiddet skorunda da anlamlı derecede artış saptandı ($p=0,0001$, $r=0,856$). Regresyon analizi yapıldığında cinsiyetin ve tanı anındaki semptom sayısının anlamlı bir faktör olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,0001$, $R^2=0,852$).

Çalışmamız deri ve mukoza belirtilerinin hastalığın ayırt edici, en önemli bulguları olduğunu ve özellikle OÜ'nün hastalığın en sık görülen başlangıç belirtisi olduğunu göstermektedir. BH erkek cinsiyette ve hastalığı çok sayıda organ tutulumu ile başlayan hastalarda daha şiddetli bir seyir göstermektedir. Sonuçlarımız, bu özelliğe sahip olan hastaların takibinin daha dikkatli yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Behçet, klinik, şiddet, skor, seyir.

8. ABSTRACT

CLINICAL COURSE OF BEHÇET'S DISEASE PATIENTS FOLLOWED-UP IN BEHÇET DISEASE UNIT OF DEPARTMENT OF DERMATOVENEROLOGY OF AKDENİZ UNIVERSITY HOSPITAL

Behçet's disease (BD) is a chronic, relapsing, systemic vasculitis of unknown aetiology. The natural course of BD is not fully known. Onset manifestation and time order or time intervals of the other symptoms varies from patient to patient. Factors affecting the clinical course and severity has not been clarified yet. In the present study, we aimed to determine the occurrence of the symptoms retrospectively in chronologic order. We also evaluated the influence of possible risk factors on the clinical severity of BD.

A total of 368 patients with B.D. (171 female, 197 male; mean±SD age, 41,11±10,98 years), diagnosed according to the criteria of the International Study Group for Behçet's Disease were included in the study. The demographic findings and clinical features, retrospectively in chronologic order were recorded. Patients were also assessed for clinical severity score as previously described by Krause et al.

Oral ulcers (OU) was the most common manifestation (100%) followed by genital ulcers (GU) (89.4%), papulopustular lesions (PPL) (75.0%), articular involvement (60.1%), erythema nodosum (EN) (44.3%) and ocular involvements (32.9%). Skin pathergy reaction was positive in 40,8% of cases, and HLA-B₅₁ in 42,3% of cases examined. EN ($p=0,031$), and articular involvement ($p=0,016$) were more common in female patients, and eye involvement ($p=0,023$), thrombophlebitis ($p=0,012$), venous thrombosis ($p=0,001$) and neurologic involvement ($p=0,023$) in male patients. OU was the most common onset manifestation (66.8%) followed by GU (4.9%), EN (3.3%) and eye involvement (1.4%). The duration between the onset symptom and the fulfilment of diagnostic criteria was calculated to be 4,67±5,95 years. The duration between the time point of fulfilment of diagnostic criteria and the diagnosis (2,5±2,11) was found to be longer in patients having only mucocutaneous lesions (1,86±1,58 years) than in

patients having serious organ involvement ($1,86 \pm 1,58$ years) ($p=0,001$). Mean clinical severity score ($5,07 \pm 1,94$) was higher in male patients ($5,31 \pm 2,09$) compared with female patients ($4,78 \pm 1,72$) ($p=0,015$). The clinical severity score increased significantly with the passage of time ($p=0,0001$, $r=0,223$). In logistic regression analysis, male gender ($p=0,03$) and increased numbers of symptoms at the diagnosis ($p<0,0001$, $R^2=0,852$) were found to be a significant risk factors for the severity of B.D.

Our results indicate that mucocutaneous lesions are hallmarks of the disease, and especially OU precede other manifestations. Male sex and patients with increased numbers of organ involvement at the diagnosis are associated with more severe disease. Therefore, close monitoring and appropriate treatments are mandatory to decrease the morbidity and mortality of the disease in these patients.

Key words: Behçet's, clinic, severity, score, course.

9. KAYNAKLAR

1. Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions: Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 532-9.
2. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol 2003; 42: 803-6.
3. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997; 38: 423-7.
4. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. Yonsei Medical Journal 2007; 48(4): 573-85.
5. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. Lancet 1990; 335(8697): 1078-80.
6. Akman A, Alpsoy E. Behcet's disease: current aspects in the etiopathogenesis. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology 2009; 43 (Suppl 2): 32-8.
7. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalans and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 1984; 43: 783-9.
8. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, Palimeris G, Markidou I, Thouas B, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(4 Suppl 30): S19-26.
9. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 2003; 82: 60-76.
10. Behçet H. Über rezidivierende aphthöse, durch ein Virus Verursachte Geschwüre am Mund, am auge, und an den Genitalien. Dermatol Wochenschr 1937; 105:1152-1157
11. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. N Engl J Med 1999; 341:1284-91
12. Müftüoğlu AU, Yazici H, Yurdakul S, Pazarli H, Ozyazgan Y, Tüzün Y, et al. Behçet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. Tissue Antigens 1981; 17: 226-30.

13. Murakami S, Inaba Y, Mochizuki M, Nakajima A, Urayama A. A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. 1. Epidemiological survey. *Jpn J Ophthalmol* 1974; 18: 282-90.
14. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 150(6): 488-98.
15. Saylan T, Ozarmagan G, Azizlerli G, Ovul C, Oke N. Morbus Behçet in der Türkei. *Zbl Hautkr* 1986; 61: 1120-2.
16. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38: 411-22.
17. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 901-6.
18. Demirhindi O, Yazıcı H, Binyıldız P, Dayıoğlu N, Tüzün Y, Altaç M. ve ark. Silivri Fener Köyü ve yöresinde Behçet Hastalığı sıklığı ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpaşa Tıp Fak Derg* 1981; 12:509-14
19. Acar MA, Akbaba M, Yalaz M. Çukurova bölgesinde Behçet hastalığı prevalansı. *Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu* 1989; 272-5.
20. Idil A, Gürler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9:325-331
21. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behçet's syndrome in rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820-2.
22. Alpsoy E. Behçet hastalığı: Etiyopatogeneizde güncel bilgiler. *Turk J Dermatol* 2013; 7: 41-5.
23. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1455-8.
24. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical

characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 887-900.

25. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet* 2010; 42: 698-702.
26. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42: 703-6.
27. Hughes T, Coit P, Adler A, Yilmaz V, Aksu K, Düzgün N, et al. Identification of multiple independent susceptibility loci in the HLA region in Behçet's disease. *Nat Genet* 2013; 45(3): 319-24.
28. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3058-64.
29. Ekinci NS, Alpsoy E, Karakas AA, Yilmaz SB, Yegin O. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behçet's disease. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2136-8.
30. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982; 2: 1356-61.
31. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 169-75.
32. Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, Wechsler B, Touzot M, Seilhean D, et al. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 655-64.
33. Alpsoy E. Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 2003; 37(2)
34. Alpsoy E, Donmez L, Bacanlı A, Apaydin C, Butun B. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behcet's disease. *Dermatology* 2003; 207: 354-6.
35. Main DM, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1992; 31(11)
36. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 1-18.

37. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. Distribution and frequency of papulopustular lesions in Behçet's disease: A randomized, controlled study. *Int J Dermatol* 1998; 37
38. Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 1998; 37(3): 194-6.
39. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 968-76.
40. Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS 3rd. Erythema nodosum-like lesions in Behcet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 1989; 16: 259-65.
41. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behcet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 286.
42. Altac M, Tuzun Y, Yurdakul S, Binyildiz P, Yazici H. The validity of the pathergy test (non-specific skin hyperreactivity) in Behçet's disease: a double-blind study by independent observers. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 158-9.
43. Gyldenlove M, Tvede N, Larsen JL, Jacobsen S, Thyssen JP. Low prevalence of positive skin pathergy testing in Danish patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 10.1111, 12189.
44. Ergun T, Gurbuz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behcet's disease. *Int J Dermatol* 1998; 37(12): 929-33.
45. Serdaroğlu S, İşçimen A, Tüzün Y, Yazıcı H. Behçet hastalığında paterji testinin multipl pikür tarzında uygulanmasının önemi. *Ulusal Dermatoloji Kongresi* 1990; 339.
46. Fresko I, Yazici H, Bayramicli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1993; 52(8): 619-20
47. Dilşen N, Koniçe M, Aral O, Ocal L, Inanç M, Gül A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed spesifity but decreased sensitivity with sharp needles. *Annals of the Rheumatic Disease* 1993; 52: 823-25.

48. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behçet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 747-51.
49. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(3): 373-80.
50. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behcet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:38-42.
51. Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19(3): 402-10.
52. Kansu E, Ozer FL, Akalin E, Güler Y, Zileli T, Tanman E, et al. Behçet syndrome with obstruction of the vena cava. *Q J Med* 1972; 41: 151-68.
53. Demircioglu FF, Boke E, Demircin M, Dagsali S, Kucukali T. Abdominal aortic aneurysm with inferior vena cava obstruction: case report. *Angiology* 1989; 40: 227-32.
54. Siva A, Altintas A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 347-57.
55. Dowling CM, Hill AD, Malone C, Sheehan JJ, Tormey S, Sheahan K, et al. Colonic perforation in Behçet's syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6578-80.
56. Bang D, Yoon KH, Chong HO. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997; 38: 428-36.
57. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346-51.
58. Alli N, Gur G, Yalcin B, Hayran M. Patient Characteristics in Behçet Disease. *American Journal of Clinical Dermatology* 2009; 10(6): 411-8.
59. Oliveira AC, Buosi AL, Dutra LA, de Souza AW. Behçet disease: clinical features and management in a Brazilian tertiary hospital. *J Clin Rheumatol* 2011; 17(8): 416-20.
60. Shahram F, Chams C, Davatchi F, Nadji A, Akbarian M, Jamshidi, et al. A Familial study in Behçet's disease, analysis of 1242 patients. In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea 2000; 605-8.

61. Zhang Z, He F, Shi Y. Behcet's disease seen in China: analysis of 334 cases. *Rheumatol Int* 2013; 33(3): 645-8.
62. Shafie N, Shahram F, Nadji A. Iran's aspects of Behçet's disease in children. The 1996 survey. In: HAMSA M (Ed.): Behçet's Disease. Tunis, Pub Adhoua 1997; 125-9.
63. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, et al. Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: The influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol* 1998; 25: 1566-9.
64. Benamour S, Moudatir A, Ghafirine W, Kabli HE, Bettal S, Amraoui A. Behçet's disease with late onset. In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea 2000; 507-10.
65. Lee S, Lee ES, Bang D, Jun JB. Clinical manifestations of late-onset Behcet's disease. In: Behcet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behcet's disease. 9th: Seoul, Korea 2000; 946-8.
66. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, et al. Childhood Behcet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 457-62.
67. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC. Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades Behçet disease in Germany. *Dermatology* 1999; 199: 15-9.
68. Eldem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of pediatric Behcet's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35: 159-61.
69. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 579-84.
70. Yazici H, Tüzün Y, Tanman AB, Yurdakul S, Serdaroglu S, Pazarli H, et al. Male patients with Behçet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3: 137-41.
71. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 371-4.
72. Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR, Barnes CG, Dinning WJ. The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 70-3.
73. Krause I, Molad Y, Mitrani M, Weinberger A. Pathergy reaction in Behçet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic

- disease expression. Clin Exp Rheumatol 2000; 18: 71-4. 9th: Seoul, Korea 2000; 946-8.
74. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spiropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E, et al. HLA B*5101 in Greek patients with Behcet's disease. Hum Immunol 1998; 59: 250-5.
 75. Azizlerli G, Aksungur VL, Sarica R, Akyol E, Ovul C. The association of HLA B51 antigen with specific manifestations of Behcet's disease. Dermatology 1994; 188: 293-5.
 76. Arida A, Vaiopoulos G, Markomichelakis N, Kaklamanis P, Sfrikakis PP. Are clusters of patients with distinct clinical expression present in Behçet's disease? Clin Exp Rheumatol 2009; 27: S48-51.
 77. Gul A, Uyar FA, Inanc M, Öcal L, Tugal-Tutkan I, Oral O, et al. Lack of association of HLA B51 with a severe disease course in Behcet's disease. Rheumatology 2001; 40: 668-72.
 78. Davatchi F, Shahram F, Nadji A, Jamshidi A, Bahar K, Akbarian M, et al. HLA-B51 in Behcet's Disease. Acta Med Iran 2008; 46: 507-10.
 79. Hamzaoui A, Houman MH, Massouadia M, Ben Salem T, Khanfir MS, Ben Ghorbel I, et al. Contribution of Hla-B51 in the susceptibility and specific clinical features of Behcet's disease in Tunisian patients. Eur J Intern Med 2012; 23(4): 347-9.
 80. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, et al. Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 1028-33.
 81. Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, Pay S, Kose O, Erdem H, et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in behcet's disease: a prospective clinical study. J Oral Pathol Med 2009; 38: 410-5.
 82. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memişoğlu HR, Başaran E. Histologic and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(5): 521-4.
 83. Alpsoy E. Behçet Hastalığında Algoritmik Tedavi Yaklaşımları. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2011; 4(4): 86-98.

84. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686-92.
85. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial *Mod Rheumatol* 2009; 19(5): 542-9.
86. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Dermatology* 1996; 192: 125-8.
87. Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behcet disease: a case comparative study. *Dermatol Online J* 2005; 1; 11(3): 3.
88. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002; 29: 267-79.
89. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-5.
90. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443-50.
91. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, et al. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behçet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study *Drugs RD* 2003; 4: 19-28.
92. Sharquie KE, Najim RA, Al-Dori WS, Al-Hayani RK. Oral zinc sulfate in the treatment of Behcet's disease: a double blind cross-over study. *J Dermatol* 2006; 33: 541-6.
93. Assaad-Khalil SH. Low-dose cyclosporin in Behçet's disease: follow-up controlled study with emphasis on extraocular manifestations and neuro-Behçet's disease. In: *Behçet's Disease: Basic and Clinical Aspects*, O'Duffy JD, Kokmen E, eds. New York, Marcel Dekker 1991; 603-12.

94. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alpha-2a in the treatment of Behçet disease: A randomized, placebo-controlled and double blind study Arch Dermatol 2002; 138: 467-71.
95. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 2005; 32: 98-105.
96. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, et al. Systemic interferon alpha 2b treatment in Behçet's syndrome. J Rheumatol 1994; 21(6): 1098-100.
97. Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease-review and basis for recommendations. Rheumatology (Oxford) 2007; 46(5): 736-41.
98. Alpsoy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. Arch Dermatol Res 2009; 301(10): 693-702.
99. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. Lancet 1989; 20;1(8647): 1093-6.
100. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gül A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet's disease: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Sstudies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2008; 67: 1656-62.
101. Krause I, Mader R, Sulkes J. Behçet's disease in Israel: the influence of ethnic origin on disease expression and severity. J Rheumatol 2001; 28(5): 1033-6.
102. Yamamoto S, Toyokawa H, Matsubara J. A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. 1. Epidemiological survey. Jpn J Ophthalmol 1974; 18: 282-90.
103. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Sadeghi Abdollahi B, Shams H, Nadji A, et al. Behcet's disease: Is there a gender influence on clinical manifestations? International Journal of Rheumatic Diseases 2012; 15: 306-14.