

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALARINDA
HEDEF DOKU VE ORGAN TUTULUMUNA GÖRE
NÖTROFİL/ LENFOSİT ORANI,
SEDİMENTASYON VE C-REAKTİF PROTEİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Dilek MENTEŞOĞLU

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2018

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALARINDA
HEDEF DOKU VE ORGAN TUTULUMUNA GÖRE
NÖTROFİL/ LENFOSİT ORANI,
SEDİMENTASYON VE C-REAKTİF PROTEİN
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Dilek MENTEŞOĞLU

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilgün ATAKAN**

**ANKARA
2018**

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Uzmanlık tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

X Tezimin/Raporumun 09/07/2023 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

o Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

09 /07/2018

Dr. Dilek MENTEŞOĞLU

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanının Prof. Dr. Nilgün ATAKAN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Dilek MENTEŞOĞLU

(İmza)

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan ve tez çalışmam süresince her aşamada katkılarını ve desteklerini esirgemeyen bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Nilgün ATAKAN'a; asistanlığım süresince eğitimimde büyük emeği olan Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN'a, Prof. Dr. Gonca ELÇİN'e, Prof. Dr. Sibel ERSOY EVANS'a ve Yr. Doç. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN'a teşekkür ederim.

Tezim için bana zaman ayıran, katkı ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Başak YALÇIN ve Yr. Doç. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN'a teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde desteğini hiç esirgemeyen aileme sonsuz teşekkür eder şükranlarımı sunarım.

Dilek MENTEŞOĞLU

Nisan 2018

ÖZET

Menteşoğlu D. Behçet hastalarında hedef doku ve organ tutulumuna göre nötrofil/lenfosit oranı, sedimentasyon, C-reaktif protein düzeylerinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Ankara, 2018. Behçet hastalığı oral aft ve genital ülserlerle karakterize kutanöz, oküler, eklem, vasküler, santral sinir sistemi ve gastrointestinal tutulumun da görülebildiği multisistemik her çeşit ve boyuttaki damarı etkileyebilen vasküler inflamatuvar bir hastalıktır. Behçet hastalığında aktivasyonu gösteren spesifik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Hastalığın aktivitesini değerlendirmek için laboratuvar testlerinden serum eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif proteini (CRP) ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, aktif ve inaktif hasta gruplarında hedef doku ve organ tutulumlarına göre NLR, ESR ve CRP düzeyleri ile ilişkisini incelemektir. Çalışmaya Behçet hastalığı tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzerindeki toplam 513 hasta dahil edilmiştir. 355 (% 69.2) hastanın aktif, 158 (% 30.8) hasta ise inaktif dönemde olduğu saptanmıştır. Aktif Behçet hastalarında ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri inaktif Behçet hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Aktif Behçet hastalarında genital ülseri olanlarda ortalama ESR düzeyi ($p<0.047$); eritema nodozum benzeri lezyonu olanlarda ortalama ESR düzeyi ($p:0.028$); nörolojik tutulum olanlarda ortalama NLR ($p:0.008$); kardiyovasküler tutulum olanlarda ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri (sırasıyla $p:0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak oral aft, süperfisyal tromboflebit ve papülopüstüler lezyonu olanlarda, göz, artrit, artralji ve gastrointestinal sistem tutulumlarında NLR, ESR ve CRP düzeyleri arasında tutulum olmayanlara göre istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sonuç olarak Behçet hastalığında NLR, ESR ve CRP düzeylerinin aktivasyon belirlemede kullanılabileceği, özellikle NLR'nin ucuz ve noninvaziv bir aktivasyon belirteci olarak hastalık patogenezinde inflamasyonun rolü hakkında yeni ipuçları sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Behçet Hastalığı, NLR, ESR, CRP

ABSTRACT

Menteşoğlu D. The investigation of neutrophil /lymphocyte ratio, sedimentation, C-reactive protein levels according to target organ and tissue involvement in patients with Behçet's disease. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology. Ankara, 2018.

Behçet's disease is a multisystemic and inflammatory disease which is characterized by oral, genital ulcers, vasculitis involving vessels of all sizes and cutaneous, ocular, vascular, articular, neurological and gastrointestinal involvement. There is currently no specific laboratory test which reflects activation status of Behçet's disease. Inflammation markers such as serum erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and neutrophil/leukocyte ratio (NLR) are being used to evaluate disease activity. The aim of our study is to retrospectively investigate NLR, ESR and CRP levels in patients with active/inactive clinical disease status in relation with target tissue and organ involvement. Totally 513 patients diagnosed with Behçet's disease who are 18 years or older, are included in the study. 355 patients (% 69.2) have active disease, 158 patients (% 30.8) have inactive disease. In patients with active Behçet's disease; mean ESR, CRP and NLR levels are found to be statistically significantly higher compared to the ones with inactive Behçet's disease (respectively $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). In patients with genital ulcers ESR ($p=0.047$), in patients with erythema nodosum-like lesion ESR ($p=0.028$), in patients with neurological involvement NLR ($p=0.008$) and in patients with cardiovascular involvement NLR ($p=0.001$), ESR ($p=0.001$) and CRP ($p=0.001$) levels are detected to be higher. However, in patients with oral ulcers, superficial thrombophlebitis, papulopustular lesions, ocular, arthritis, arthralgia and gastrointestinal involvement, there have been no statistically significant difference between NLR, ESR or CRP levels. With the data obtained from our study, it has been concluded that NLR, ESR, CRP levels can be used to predict clinical activation for Behçet disease and NLR could provide some clue for Behçet's disease's etiopathogenesis as a basic, cheap, non-invasive activation marker.

Key Words: Behçet's disease, NLR, ESR, CRP

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. BEHÇET HASTALIĞI İÇİN GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Demografik bilgiler	4
2.5. Etyoloji	5
2.7 Klinik	9
2.7.1 Mukokutanöz bulgular	9
2.7.2 Paterji testi	12
2.7.3 Oküler bulgular	13
2.7.4 Kas-iskelet sistemi bulguları	14
2.7.5 Nörolojik bulgular	14
2.7.6 Kardiyovasküler sistem bulguları	15
2.7.7 Gastrointestinal sistem bulguları	17
2.7.8 Genitoüriner sistem bulguları	18
2.8 Klinik seyir	18
2.9 Tanı	19
2.10 Hastalık aktivite skorları	21
2.11 Laboratuvar	22

2.11.1 Sedimentasyon ve C-reaktif protein	22
2.11.2 Nötrofil/lenfosit oranı	23
2.12 Histopatoloji	25
2.13 Tedavi	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Bireyler	31
3.2 İstatistiksel analizler	32
3.3. Etik Kurul Onayı	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR	74
8. EKLER	
EK 1. Etik Kurul Onayı	
EK 2. Behçet Hastalığı Değerlendirme Formu	
EK 3. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

BH	: Behçet hastalığı
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
HLA	: İnsan lökosit antijeni
ISG	: Uluslararası Çalışma Grubu
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	: C-reaktif protein
BDCAF	: Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
M.Ö	: Milattan önce
yy	: Yüzyıl
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
Cl	: Güvenlik aralığı
P	: Anlamlılık
E/K	: Erkek/Kadın
HSV	: Herpes simpleks virüs
HSP-65	: Isı şok proteini-65
Ig G	: İmmünglobülin G
Ig M	: İmmünglobülin M
CD	: Yüzey farklılaşma antijeni
Thc	: T hücresi
IL	: İnterlökin
IFN- γ	: İnterferon -gama
IFN- β	: İnterferon-beta
TNF- β	: Tümör nekroz faktör-beta
MHC	: Major doku uygunluk kompleksi
Th	: T helper hücresi
PMNL	: Polimorfonükleer nötrofiller
MICA	: Majör doku antijeni-I zincir ilişkili antijen

STAT	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
CCR	: Kemokin reseptörü
KLRC	: Katil hücre lektin benzeri reseptör alt ailesi
ERAP	: Endoplazmik retikulum ilişkili aminopeptidaz
TNFAIP	: Tümör nekroz faktörü alfa kaynaklı protein
FUT	: Fukosiltransferaz
SNPs	: Tek nükleotid polimorfizmi
ERAP	: Endoplazmik retikulum ilişkili aminopeptidaz
SOCS	: Sitokin sinyal proteinlerinin baskılayıcısı
JAK-STAT	: Janus kinaz-sinyal çeviricileri ve transkripsiyon aktivatörleri
mRNA	: Mesajcı Ribo Nükleik Asit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
CIITA	: Sınıf II transaktivatör
NOD	: Nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi
IRF	: İnterferon düzenleyici faktör
TNF	: Tümör nekroz faktör
miRNA	: Mikro Ribo Nükleik Asit
MICA-TM	: Transmembran Majör doku antijeni-I zincir ilişkili antijen
TLRs	: Toll benzeri reseptörler
APC	: Antijen sunan hücreler
SJS	: Steve-Johnson sendromu
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
AIDS	: Akkiz immün yetmezlik sendromu
NBS	: Nörobeçet sendromu
MS	: Multiple skleroz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
GİS	: Gastrointestinal sistem
DVT	: Derin ven trombozunu
GDF	: Büyüme farklılaşma faktörü

NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
C3	: Kompleman-3
C4	: Kompleman-4
BDCAF	: Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
F18 FDG-PET	: Flor-18 Florodeoksiglikoz Pozitron Emisyon Tomografisi
ICBD	: Behçet hastalığı Uluslararası kriterleri
EN	: Eritema nodozum
PPL	: Papülopüstüler lezyon
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği
DMARD	: Hastalık modifiye edici romatizmal ilaçlar
RDW	: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
Ort	: Ortalama
SD	: Standart sapma
SPSS	: Sosyal bilimler için istatistik programı
NSAID	: Nonsteroidal anti- inflamatuvar ilaç
OÜ	: Oral ülser
GÜ	: Genital ülser
SVT	: Yüzeyel ven tromboflebiti
WBC	: Beyaz küre
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
MPR	: Ortalama trombosit hacminin trombosit oranı
PLR	: Trombosit lenfosit oranı
cIMT	: Karotis-intima media kalınlığı
hs-CRP	: Yüksek hassasiyetli C- reaktif protein
SAA	: Serum amiloid A protein
r	: Korelasyon katsayısı
Beta 2-m	: Beta-2 mikroglobülin

STREM	: Miyeloid hücreler üzerinde eksprese olan tetikleyici çözünür reseptör
DAIBD	: İntestinal Behçet Hastalığı Hastalık Aktivite İndeksi
KAH	: Koroner arter hastalığı
N	: Sayı



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
4.1. Behçet hastalarının aktif ve inaktif gruplara göre dağılımı	34
4.2. Behçet hastalarının yaşa göre dağılımı	35
4.3. İlk şikayet görülme yaşına göre Behçet hastalarının dağılımı	36
4.4. Genital ülser ve ESR arasındaki ilişki	46
4.5. Eritema nodozum benzeri lezyon ile ESR arasındaki ilişki	47
4.6. Nörolojik tutulum ve NLR arasındaki ilişki	50
4.7. Kardiyovasküler tutulum ve RDW arasındaki ilişki	55
4.8. Kardiyovasküler tutulum ve NLR arasındaki ilişki	56
4.9. Kardiyovasküler tutulum ve ESR arasındaki ilişki	56
4.10. Kardiyovasküler tutulum ve CRP arasındaki ilişki	57

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Behçet hastalığı tanı kriterleri	20
2.2. Revize edilmiş Uluslararası Behçet hastalığı (ICBD) tanı kriterleri	20
4.1. Aktif ve inaktif Behçet hastalarının yaş ortalamasına göre dağılımı	35
4.2. Aktif ve inaktif Behçet hastalarının cinsiyete göre dağılımı	35
4.3. Cinsiyete göre ilk şikayet görülme yaşına ilişkin veriler	36
4.4. Cinsiyete göre BDCAF skorlarının dağılımı	37
4.5. Aktif ve inaktif Behçet hastalarında BDCAF skorları ile ilgili veriler	37
4.6. Behçet hastalarında ilk başlangıç semptomları ve organ tutulumları sıklığı	38
4.7. Aktif Behçet hastalarının hedef doku ve organ tutulumlarının cinsiyete göre dağılımları	39
4.8. Behçet hastalarının kullandıkları sistemik tedaviler ile ilgili veriler	39
4.9. Behçet hastalarına ilişkin çeşitli verilerin cinsiyete göre dağılımı	40
4.10. Behçet hastalarının laboratuvar sonuçlarına ilişkin veriler	42
4.11. Aktif ve inaktif Behçet hastalarının laboratuvar sonuçlarına ilişkin veriler	43
4.12. Oral aftı olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	44
4.13. Genital ülseri olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	45
4.14. Eritema nodozum benzeri lezyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	47
4.15. Üveiti olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	48
4.16. Nörolojik tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	49
4.17. Papülopüstüler lezyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	51
4.18. GİS tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	52
4.19. Artriti olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	53
4.20. Artraljisi olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	54
4.21. Kardiyovasküler tutulum olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	55
4.22. Süperfisyal tromboflebiti olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	58

4.23. Göz tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	59
4.24. Deri tutulumu (EN ve PPL) olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	60
4.25. Budd-Chiari sendromu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler	61



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH) oral aft ve genital ülserlerle karakterize kutanöz, oküler, eklem, vasküler, santral sinir sistemi ve gastrointestinal tutulumun da görülebildiği multisistemik bir hastalıktır (1). Ayrıca her çeşit ve boyuttaki damarı etkileyebilen vasküler inflamatuvar hastalıklar arasında sınıflandırılmaktadır (2). Vücuttaki her doku ve organ hastalıktan etkilebilir (3). Hastalık etyopatogenezi henüz net olarak bilinmemektedir (4). Tekrarlayan mukokutanöz lezyonlar, deri lezyonları, oküler bulgular ve paterji testi BH'nin yaygın görülen klinik özelliklerini oluşturmaktadır (5–7).

BH tanısı için patognomik bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. Bu yüzden tanı öncelikli olarak klinik kriterlere göre konulmaktadır. BH tanısında uluslararası tanıda anlaşma sağlanması için 1990 yılında yedi ülkeden bilim adamlarının katılımıyla BH için Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterleri oluşturulmuştur ve günümüzde en sık kullanılan tanı kriteridir (8,9).

BH klinik bulguları ve hastalık şiddeti çok değişkendir. Ayrıca semptomların şiddeti herhangi bir hastada hastalık seyrinde farklılık gösterebilmektedir (10). BH'nin multisistemik ve ataklarla seyreden heterojen bir hastalık olması hastalık aktivitesinin değerlendirmesini zorlaştırmaktadır (11). BH'de eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı ve çeşitli sitokin seviyeleri gibi inflamasyon belirteçleri hastalık teşhisi için yardımcı olamazlar ancak aktif hastalığın laboratuvar belirteçleri olarak kullanılmaktadırlar (12). Günümüzde klinik hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için geliştirilen ölçeklerden Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) hikaye ve klinik özelliklerin kolayca tanımlanabildiği, geçerli ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (13). Ancak BH'de terapötik kararlara yardımcı olan ve morbiditeyi azaltabilecek skorlama sistemleri henüz geliştirilememiştir (11).

BH'de aktivasyonu gösteren spesifik bir laboratuvar testi olmadığı için hastalığın aktivitesi ve hastaların tedaviye yanıtlarını değerlendirmek için laboratuvar testlerinden serum ESR ve CRP düzeyleri kullanılmaktadır (14). Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ise sistemik inflamatuvar hastalıklar ve stress ilişkili bir indeks olarak ortaya çıkmış olup ilk olarak solid tümörlerde, kritik hastalıklarda (koroner arter

hastalığı, akut pankreatit gibi) sağkalım ve prognozu tahmin etmede kullanılmaya başlanmıştır (15–17). Son zamanlarda dermatolojide NLR düzeyinin otoimmün hastalıklar, psoriasis, ülseratif kolit, romatoid artrit, sjögren hastalığı, SLE ve BH’de arttığı gösterilmiştir (18–22). Behçet hastalarında NLR noninvaziv bir belirteç olarak hastalık aktivesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (22). Yüksek NLR, BH’nin patogenezinde endotel disfonksiyonu ve inflamasyonun rolü hakkında yeni ipuçları sağlamakta olup ve nötrofillerin hastalık patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir (22,23). BH bütün organları etkileyebilen bir hastalık olması nedeniyle tanı ve tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Bu şekilde ekip çalışması sonucunda daha hızlı ve doğru teşhis ile daha iyi entegre edilmiş tedaviler uygulanabilir (10). BH için çeşitli tedavi yöntemleri olup hala tek etkili bir ilaç yoktur (24). Ancak BH immünopatogeneziyle ilgili yeni bilgiler, genetik ve epidemiyolojinin gelişimi doğrultusunda yeni laboratuvar testleri, tanı kriterleri ve aktivite indekslerinin oluşması en uygun tedavinin seçilmesine yardımcı olacaktır (11). Bu çalışma ile amaçlanan ISG kriterlerini karşılayan aktif ve inaktif Behçet hastalarında NLR, ESR ve CRP düzeylerinin hedef doku ve organ tutulumlarına göre ilişkisini araştırmaktır.

2. BEHÇET HASTALIĞI İÇİN GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

BH öngörülemeyen alevlenme ve remisyonlarla giden sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (25). İlk olarak tekrarlayan oral aft, genital ülserler ve üveitin oluşturduğu üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (26). Üçlü semptom kompleksine ek olarak zaman içinde kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, ürogenital sistem, kardiyak, kutanöz ve nörolojik semptomlar da olabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden BH farklı klinik durumların görülebildiği vaskülitik ve otoimmün özelliklere sahip bir hastalık olarak da tanımlanmaktadır. BH’de farklı zamanlarda tekrarlayan ataklar ve remisyon dönemleri bazen normal doku ve organ iyileşmesi ile de sonuçlanabilir. Bu özel karakteristiği ile diğer vaskülitlerden ayrılmaktadır. Bununla birlikte hala bazı yazarlar tarafından otoinflamatuvar hastalıklar içinde sınıflandırılmaya devam edilmektedir (27).

2.2. Tarihçe

Eski ipek yolu rotasının hastalığı olarak bilinen Behçet hastalığından ilk kez M.Ö 5.yy’da Hipokrat’a atfedilmiş olan "Üçüncü Endemik Hastalıklar" kitabında bahsedilmiştir (28). BH tanımlanmadan önce tekrarlayan iritis ile mukokutanöz ülserler arasındaki ilişki ise 1906’da Blüthe (29), 1924’de Shigeta (30), 1929’da Planner ve Remenovsky (31) ve 1931’de Adamanthiades (32) tarafından bildirilmiştir. Ancak bu yayınlarda semptomlardan ayrı klinik olarak bahsedilmiş olup, nedeni enfeksiyöz olarak tanımlanmıştır. BH tarihinde ilk kez 1937’de Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından "Üçlü semptom kompleksi" olarak tekrarlayan oral, genital ülserler ve hipopiyonlu üveit ile birlikte BH tanımlanmıştır (26).

2.3. Epidemiyoloji

BH’nin görülme sıklığı coğrafi dağılıma göre belirgin farklılık göstermektedir. İpek yolu boyunca yer alan ülkelerde daha sık oranda görülmektedir (33). En yüksek prevalanstan düşüğe doğru sırasıyla 100.000 kişide olmak üzere: Türkiye’de 20-420 (11,12), İran’da 80 (35), Suudi Arabistan’da 20 (36) , Irak’ta 17 (37), İtalya’da 15.9 (38), İsrail’de 15.2 (5), Çin’de 14 (39), Japonya’da 13.4 (40),

Mısır'da 7.6 (41), İspanya'da 7.5 (42), Fransa'da 7.1 (43), ABD'de 5.2 (44), Almanya'da 1.1 (45), İsveç'de 4,9 (46), Portekiz'de 1.5 (47) ve İngiltere 'de 0.64 (48) oranlarında görülmektedir. Ancak gelecekte hastalığın yüksek prevalansta görüldüğü ülkelerden az görülen ülkelere doğru göçler nedeniyle bu verilerde değişiklikler olabileceği belirtilmektedir. Bu ülkelere en iyi örnek ise Fransa ve Almanya olarak verilebilir. Behçet hastalığı Fransa'da çok nadir görülmekte iken şu andaki raporlara göre 7.1/100.000 oranında görülmektedir (10). Almanya'da görülme sıklığı ise 0.72/100.000 oranında iken Türklerin göç etmesiyle bu oran 4.9'a yükselmiştir (27). Behçet hastalığının farklı bulgularının görülme sıklıkları, progresyonu ve HLA-B51 ile ilişkisi coğrafi farklılıklar göstermektedir. HLA-B51 ipek yolu bölgesindeki genel nüfusta %20-25 arasında pozitif iken, Behçet hastalarında ise %50-80 oranında pozitiflik saptanmıştır. Kuzey Doğu Avrupa ve ABD'de ise sırasıyla %2-8 ve %15 olarak bulunmuştur (11). Japonya ve Akdeniz ülkelerinde HLA-B51 ile hastalık ilişkisi daha güçlü bulunmuştur (49). BH ABD'de özellikle Hawaii'de Japon göçmenler arasında ve Almanya'da Türkler arasında daha az sıklıkta görülmektedir (11). Ancak Almanya'da Türk göçmenlerin olduğu bölgede hastalık prevalansının daha yüksek olduğu belirtilmiş olup bu konu hala tartışmalı olmakla birlikte genetik ile BH arasındaki ilişkinin çok kuvvetli olduğu belirtilmektedir (11,50). Daha ileri ikinci ve üçüncü nesilleri kapsayan hastalık patogenezindeki genetik ve çevresel faktörlerin önemini araştıran daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Japonya ve Akdeniz ülkelerinde hastaların akut komplikasyon ile başvuru oranı daha fazladır (51). Kuzey Avrupa ve ABD'de nörolojik tutulum daha sık iken, Japonya'da ise gastrointestinal tutulumu olan hastalar daha fazladır (52).

2.4. Demografik bilgiler

Yaş

BH en sık hayatın üçüncü dekadında görülmektedir. Hastalığın başlangıç (tanı kriterlerinin karşılandığı) yaş ortalaması 20-35 yaş arasında değişmektedir. Ancak ilk şikayet görülme yaşı bebeklikten yetmiş sekiz yaşına kadar bildirilmiştir (53).

Cinsiyet

BH her iki cinsiyette birbirine yakın oranda görülmektedir (54). Cinsiyetler arasında E:K oranı 1.5-5:1 arasında değişmekte olup BH erkeklerde daha sık görülmektedir. Son yıllarda BH'nin kadınlarda daha sık görüldüğü ve kadınlarda erkeklere göre BH'nin daha hafif seyrettiği gösterilmiştir (11). Ancak bu farklı klinik tabloyu modüle eden faktörler henüz bilinmemektedir (55). Otuz üç ülkede Behçet hastalığı prevalansı E:K oranı 1.1 'den büyük olup erkeklerde daha sık iken, altı ülkede E:K oranı 0.9-1.1 arasında yaklaşık olarak eşit oranda, yedi ülkede ise E:K oranı 0.9'dan küçük olup kadınlarda daha yüksek oranda görülmektedir (27). E/K oranı Lübnan'da 11:1, Mısır'da 5.3:1, İsrail'de 3.8:1, ABD'de 1:0.2, İran'da 1.2:1, Almanya'da 1:0.9, Japonya'da 1:0.8, Brezilya'da 1:0.7 ve Türkiye'de 3.4:1 oranında görülmektedir (53). Türkiye'de ise son zamanlarda BH prevalansı kadınlarda erkeklerden daha yüksek olarak görülmektedir (56).

2.5. Etyoloji

BH'nin nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. İnfeksiyöz ajanlar, çevresel faktörler ve genetik muhtemel altta yatan nedenler arasında sayılabilir.

İnfeksiyöz nedenler

BH lezyonlarından herhangi bir mikroorganizma izole edilemese de daha önce HSV (tip1) ile vaskülit arasında ilişki bildirilmiştir (57). Streptococcus sanguis'in belirli serotiplerine karşı olan anti-streptokokal antikorlar Behçet hastalarının serumlarında saptanmıştır (58). Mikobakterium tuberkülozise karşı olan HSP-65 ve Behçet hastalarının serumlarından üretilen homolog peptidlerin hastalık patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (59,60).

Çevresel faktörler

Behçet hastalığının başlamasında veya alevlenmesinde organofosfatlar, organokloridler, ağır metal zehirlenmesi ve allerjenler tetikleyebilecek çevresel faktörlerdir (61).

Genetik faktörler

BH'nin HLA-B5 ile ilişkisi ilk kez Ohno ve ark. tarafından 1973'te gösterilmiştir. HLA-B5 bileşiminin HLA-B51 ve HLA-B52'den oluştuğunu ve MHC lokusunda HLA-B51 ve HLA-B5701'in eski ipek yolu ülkelerinde hastalığın patogenezi ile ilgili olabileceğini öne sürülmüştür (62). HLA-A ve HLA-C genleri de daha önce tanımlansa da bu genler BH için spesifik değildir. HLA TNF ve MHC sınıf I genleri (MICA) genleri de dahil olmak üzere diğer MHC genleri araştırılmaktadır ancak kesin mekanizma henüz belirlenmemiştir (50). Çeşitli çalışmalarla HLA-B5 ve HLA-B51 genlerinin BH ile ilişkisi incelenmiştir. BH geni HLA-B51 yakınında yer almaktadır (63). HLA-B51'in aynı zamanda nötrofil aktivasyonunda da önemli olduğu gösterilmiştir ancak çok merkezli farklı coğrafik bölgelerden gelen veriler incelendiğinde tek başına HLA-B51 pozitifliği BH'de görülen tüm semptomları açıklayamadığı için hastalık için farklı gen bölgelerinin de etkili olabileceği düşünülmektedir (50). BH tanısı olanlarda daha yüksek frekansta HLA-B5 olduğu bildirilmiştir ve dikkat çekici olarak, HLA-B35 frekansı Behçet hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca HLA-B51, HLA-B52 ve HLA-BW4 frekansı da Behçet hastalarında daha yüksek görülmektedir. BH'nin genetik olarak HLA-B35, HLA-B51, HLA-B52 ve HLA-B4.1 ile ilişki olduğu gösterilmiştir (64). HLA-B15, B27, B57 ve A26 genleri ile hastalık ilişkili olup HLA-B49 ve A03 genlerinin de hastalık için koruyucudur. Ayrıca IL-23R/IL12RB2, IL-10, STAT-4, CCR1-CCR3, KLRC4, ERAP1, TNFAIP3, and FUT2 lokusu gibi çeşitli genler Behçet hastalarında gösterilmiş olup bu genlerin doğuştan ve adaptif immün yanıtı azaltarak Th1, Th2 ve TH17 gibi lenfosit subsetlerinin dağılımını etkilediği gösterilmiştir (65,66).

BH'de tek nükleotid polimorfizmi (SNPs) ve endoplazmik retikulum ilişkili aminopeptidaz-1 (ERAP-1) ile diğer epistatik etkileşimleri araştırmaktadır. Bu çalışmalar ile SNP rs116799036 ile Behçet hastalığı arasında önemli bir genetik ilişki bulunmuştur. Bu SNP'nin HLA-B bölgesinde HLA-B ile MICA genleri arasında bulunduğu HLA-B51 ve BH arasındaki ilişkiden sorumlu olduğu öne sürülmektedir (65–67). BH spondiloartrit ve sedef hastalıkları için MHC-I sınıf genleri (HLA B51, C0602, B27 ve ERAP-1 gibi) ile ilişkili olduklarından genel ifade olarak "MHC-I-pati" hastalıklar olarak adlandırılması da önerilmektedir (68). BH'de sitokin sinyal yolağının supresör ekspresyonu (SOCS, JAK-STAT sinyal yolağının negatif

regülatörü) IFN- γ , IL-12, IL-23, IL-6, SOCS1 ve 3 mRNA üretimini etkilemektedir ve bu sitokinler Behçet hastalarında periferik kanda mononükleer hücrelerde fazlaziyla artmaktadır (65). BH'de tek nükleotid polimorfizmi (SNPs) ile IL-10 ve IL-23R/IL-12RB2 genleri arasındaki ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastalık ile ilgili varyantlar incelendiğinde IL-12RB2'ye göre IL-23R daha fazla saptanmıştır. Ayrıca IL-23 ve IL-12, bir alfa-reseptör altbirimi olarak p40'yı paylaşırlar ve IL-17 üretmek için T hücresi aktivasyonunu indüklemek üzere hareket eden Th-17 hücrelerinin aktivasyonunun ana yolağında yer alırlar (67). Nitrik oksit sentetaz geni polimorfizmi (örneğin: NOS3/rs1799983) ile BH'nin ilişkisi olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca CD16 ve CD11c tutulumlarının da duyarlılıkla ilgili olduğunu bildirmiştir. Aynı zamanda bu ilişki CIITA/rs12932187 ve NOD/rs2075818'a kadar TLR sinyal yolağının modüle edici faktörleri ile doğrulanmıştır ve iki SNPs yakınındaki IRF8 'nin de BH ile ilişkisi gösterilmiştir. BH'de MEFV geni mutasyonu da gösterilmiştir (65). MHC lokusundaki genler ile ilgili hala çalışmalar devam etmektedir. HLA-B51 ve MICA genlerinin genetik köken dağılımının dengesizliğinin gösterilmiştir. Bu genlerin BH duyarlılığı ile olan ilişkisinin MICA-TM A6 alelinde özellikle Avrupalılar ve Asyalılarda olduğu gösterilmiştir. Ancak bu genetik yapılanma karmaşık olduğundan bu ilişkiyi daha iyi aydınlatmak için daha çok araştırma yapılması gerekmektedir (65).

2.6 Patogenez

BH'nin doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi, çeşitli çevresel etkenler ve uygun genetik altyapı ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Herpes virüs, Streptococcus sanguinis gibi çeşitli bakteriyel ve viral ajanların hastalık etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmüş ancak kesin ilişkisi gösterilememiştir. Oral mukozada Streptococcus sangius'a verilen immün sistem cevabının hastalık başlangıcında önemli olabileceği düşünülmektedir (65). Behçet hastalarında özellikle Th1 ve Th17 tarafından üretilen proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı muhtemelen altta yatan genetik yatkınlıkla ilişkili olarak artmış inflamasyondan sorumlu tutulmaktadır. Doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin cevabı sonrası uyarılmış lenfositler, aktive nötrofiller, endotel hücreleri ve ısı şok proteinler (HSP) birlikte hastalık patogenezinden sorumlu tutulmaktadır. Streptococcus sanguinis'a karşı aşırı duyarlılık doğal bağışıklık sisteminin cevabı vasıtasıyla olmaktadır.

Mikrobiyal flora ile oral ve peridontal mukozal dokudaki stres proteinleri konak dokudaki proteinlerle çapraz reaksiyona girerek otoreaktif T hücrelerin aktivasyonunu sağlar. HSP'ler TLR ile antijen sunan hücreler tarafından tanınarak endojen tehlike içeren sinyal yolağını tetikleyerek doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemini aktive ederek hastalık patogenezinde rol oynarlar (11).

Çevresel faktörler (bakteri veya virüs) makrofajlar tarafından alınır ve sonrasında MHC-2 ile CD4⁺ Thc tarafından tanınırlar. Aktive Th1 hcleri IL-2, IFN- γ , IFN- β sitokinlerini üreterek B hücre aktivasyonuna yol açar. IFN- γ makrofaj aktivasyonu ile TNF-alfa, IL-1 ve IL-8 salınımlarını sağlayarak endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır. Oral mukozanın sağlıklı olmasının hastalık prognozunu iyi yönde etkilemektedir. Behçet hastalarının tükürük mikrobiyomu daha az çeşitlilikte olup *Haemophilus parainfluenzae*'nin *Alloprevotella rava* ve *Leptotrichia*'ya göre daha fazladır (65–67). Behçet hastalarında barsak mikrobiyomunda bütirat üretimi önemli oranda azalmaktadır. Bütirat T regülatuvar hücre diferansiyasyonunda rol oynamaktadır. Bu yüzden bütirat miktarındaki düşmenin Behçet hastalarında immünopatolojik yolakta T hücre aktivasyonu ve T regülatuvar hücre yanıtında azalmaya sebep olmaktadır (11).

Behçet hastalarının periferik kanında artmış IFN- γ ve IL-12 olması hastalık patogenezinde Th1'in rol oynadığını destekler niteliktedir. Artan IL-1, IL-6, IL-18, TNF-alfa ve kemokinler doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin aktivasyonunu yansıtmaktadır. Artmış fagositoz ile nötrofillerin aktivasyonu ile süperoksit üretimi, kemotaksis ve lizozomal enzim üretimi artar. Ek olarak Behçet hastalarında periferik kanda ve mukozal lezyonlarda beklenenden daha çok sayıda gama–delta ($\gamma\delta$) T hücreleri bulunmaktadır. Sonuç olarak bakıldığında BH patogenezinde T hücreleri, nötrofiller ve antijen sunan hücreler (APC) arasındaki etkileşim rol oynamaktadır (50).

Behçet hastalığının etyopatogenezi günümüzde tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik yatkınlık, insan peptidleriyle çapraz reaksiyon vererek otoinflamasyonu tetikleyen bakteriyel antijenler, hematopoietik hücreler ve ilişkili sitokinlerin farklılaşmış popülasyonları, immün komplekslerin ve otoantikörlerin varlığı ile vasküler endotelial aktivasyon ve trombozun hastalık patogenezinde sorumlu olduğu düşünülmektedir (69).

2.7 Klinik

Behçet hastalığında mukokutanöz lezyonlar hastalığın başlıca klinik bulgularını oluşturur. Oral aft, genital ülser ve deri lezyonlarının hastalık başlangıcında veya seyri sırasında yüksek sıklıkla görülmesi BH tanısı için önemlidir. BH kliniğinde oral aft (%92-100), genital ülser (%57-93), kutanöz lezyonlar (%38-99), oküler (%29-100) bulgular ve eklem bulguları (%16-84) görülmektedir. Eklem tutulumu genelde hafif artralji olarak görülmektedir ancak artrit görülürse çoğunlukla monoartikülerdir. Bu doku ve organ tutulumları tüm dünyada BH'nin en sık klinik bulgularını oluşturmaktadır (70,71). Kutanöz lezyonlardan ise en sık gözlenen papülopüstüler lezyonlar (%28-96) ve eritema nodozumdur (%15-78) (70-72). Genellikle ilk şikayet olarak oral aft %82.1 oranında görülürken, genital aft %10, üveit %8.6, eklem bulgusu %4.3, retinal vaskülit %0.3 ve diğer semptomlar ise %7.5 oranında görülmektedir (6). Behçet hastalarında başlangıç belirtisi olarak hastaların yaklaşık %15'inde aynı anda birden fazla belirti görülmektedir. Bunlar içinde en sık görülen kombinasyon ise oral aft ve genital aft birlikteliğidir (25,73). Mukokutanöz bulgular ve eklem tutulumu görülme oranı da zaman içinde giderek azalır (67). Nörolojik, gastrointestinal ve büyük damar tutulumları ise hastalık başlangıcından 5-10 yıl sonra bile görülebilmektedir (25,73-75).

2.7.1 Mukokutanöz bulgular

Oral aft

Oral aft BH'nin en sık görülen bulgusudur. Oral aft prevalansının %95'ten fazla oranda olduğu gösterilmiştir (6). Oral aft Behçet hastalarının %47-86'sında ilk ortaya çıkan bulgudur (71). Diğer semptomların ortaya çıkması yıllarca sürebilir ancak klinik seyir boyunca oral aft tüm hastalarda görülür (50). Behçet hastalarında oral aft etyopatogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (76). Oral aft ağrılı, keskin sınırlı, yuvarlak veya oval şekilde olabilen, çevresinde eritem izlenen birkaç mm ile birkaç cm arasında değişen mukozanın erode lezyonlarıdır. Aftın ortasında sarımsı fibrin tabaka bulunabilir veya ülser üzeri beyaz grimsi psödomembran ile örtülü izlenebilir. Oral aftların çoğu tercihen non-keratinize epitel olan yerlerden diş eti, bukkal mukoza, dil ve dudakta yerleşir. Daha az olarak yumuşak ve sert damakta,

farenks ve tonsillerde de izlenebilir. Lezyonlar tek veya çok sayıda genellikle 2-10 mm arasında veya daha geniş çapta, keskin sınırlı, kirli gri tabanlı ve etrafında parlak kırmızı bir halo olabilir (77). Lokal travma yeni mukozal lezyonlara neden olabilir (mukozal paterji eşdeğeri) (78). Oral aftlar minör (<1cm), majör (>1cm) ve herpetiform şekillerde görülebilir (11). En sık olarak minör aft şeklinde görülür (79–81). BH'ye bağlı gelişen aftlar klinik olarak rekürren oral aftlardan ayırt edilemezler (82). Ancak oral aft sayısı (>6), senkron oluşum, birden fazla klinik varyant, diffüz enanem, yumuşak damak ve orofaringeal tutulum olması gibi özellikler BH'ye bağlı gelişen oral aftı tanısallık açısından desteklemektedir (78). Lezyon genellikle birkaç gün ile birkaç hafta (ortalama süre 1-2 hafta) devam eder. Küçük ülserler genellikle skar bırakmadan 4-14 gün arasında iyileşirken, büyük ülserler (>1cm) ise daha ağırlı olup 2-6 hafta arasında iyileşir (77). Hastaların çoğunda lezyon geçtikten sonra sekel bırakmadan doku normale döner. Büyük çaplı dev ülserler nadiren skar bırakabilir. Lezyon çok ağırlı olup bazen yemek yemek bile zor olabilmektedir (83). Ayrıca odinofaji ve dispne de görülebilmektedir (11). İyileşme gerçekleştikten sonra atak dönemini bir sonraki atak zamanına kadar remisyon dönemi izler. Nüks genellikle birkaç hafta ile birkaç ay arasında olup bazen daha kısa veya uzun periodlarda da görülebilmektedir (83). Aftöz ülserler BH'nin karakteristik özelliği olmakla birlikte herpetik enfeksiyonlar, aftöz stomatit, pemfigus, oral kanserler, eritema multiforme, SJS, SLE, chron hastalığı, ülseratif kolit, AIDS gibi hastalıklarda da görülebilmektedir (77).

Genital ülser

Genital ülser hastaların %57-93'ünde bulunur (84). Hastalığın ilk belirtisi olarak genital ülser nadir görülmektedir (27). Genital ülserin klinik görünümü oral afta benzer. Ancak çapı genellikle daha büyük, ülserin derinliği daha fazla, ülser daha ağırlı, daha uzun süreli ve daha düzensiz sınırlı olup genellikle iyileşirken beyaz veya pigmente skar ile iyileşir (71). Oral afta göre sekel daha sık ve iyileşme süresi daha uzundur. Kadınlarda yerleşim yeri en sık vulvada labiumlar olup daha az sıklıkta vajen nadiren servikste görülebilir. Erkeklerde ise en sık skrotumda yerleşir daha sonra ise sırayla penis shaftında, glans peniste ve nadiren meatusta izlenebilir (83). Her iki cinsiyette lezyonlar perineal, perianal ve kasıklarda izlenebilir (71). Nadiren kadınlarda derin vajinal lezyonlar mesaneyi perfore ederek fistül

oluşturabilir (71,84). Sifiliz başta olmak üzere cinsel yolla bulaşan hastalıklar, eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu, genital herpes enfeksiyonu BH'nin genital ülserleri ile ayırt edilmelidir. Bulaşıcı hastalıklarda serolojik testler, eritema multiformede hedef benzeri lezyonların varlığı, ilaç erüpsiyonlarında ilaç hikayesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Genital herpes lezyonları ise zemini eritemli, çok sayıda, küçük olup rekkürrensler hep aynı yerde lokalize olur. Serolojik olarak da ayrımı kolaydır (85).

Diğer deri bulguları

Deri lezyonları BH'nin sık görülen bulgularındandır. Deri tutulumu Behçet hastalarının %38-99'unu etkiler (77,86). Kutanoz bulgular en sık papülopüstüller (%28-96) ve akne benzeri lezyon olarak görülür (84,87). Behçet hastalarında en sık görülen deri bulgusu papülopüstüller lezyonlardır ve paterji testi pozitif veya eklem tutulumu olan bireylerde daha sık görülmektedir (67). Bu lezyonlar 24-48 saat içinde püstül haline gelen papüller olarak görülürler (88). Püstüller akne veya folikülit benzeri klinik görünümüne sebep olabilir ve sterilidir. Klinik ve histopatolojik olarak akne vulgaristen ayırt edilemeyebilir (65). Ancak komedonların bulunmaması ve klasik akne tedavilerine kötü yanıt BH papülopüstüller döküntüsü lehine olan özelliklerdir (89). Arada kalınan durumlarda histopatolojik inceleme kullanılabilir. Histopatolojide lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon varlığı papülopüstüller lezyon lehine değerlendirilebilir (72)

BH'de görülen eritema nodozum benzeri lezyonlar ise klinik olarak diğer eritema nodozumlarla benzemektedir. Ancak daha fazla eritem ve ödem izlenir. En sık alt ekstremitelerde görülür. Çok ağrılı mor renkli nodüller olup rezidüel pigmentasyon ile iyileşir. Eritema nodosum benzeri lezyonlar hastaların %15-78'inde ve kadınlarda daha fazla görülmektedir (60,77). Ayrıca yerleşim yeri olarak glutea, yüz ve boyunda görülebilmektedir (78). Behçet hastalarında eritema nodozum lezyonları ülser olmayıp genellikle çoğu kendiliğinden minimal pigmentasyon bırakarak iyileşir (77). Ancak rekürrens sık görülmektedir (78). Histopatolojik incelemede vaskülit varlığında klasik eritema nodozumdan ayırt edilebilir (90).

Subkutan tromboflebit ise çoğu zaman eritema nodozum ile karıştırılmaktadır (78,91). Subkutan tromboflebit hassas eritemli nodüllerle karakterize olup doğrusal düzlemde görülmektedir. Lezyonlar vasküler segment

tutuluma bağlı olarak gün içinde migratuvar bir seyir izleyebilir ve vasküler tutulumun işareti olarak önemli bir belirtidir (67,92).

Kutanöz ülserler ise Behçet hastalarında %3 oranında görülmektedir. En sık yerleşim yeri olarak bacaklar, koltuk altı, meme, interdigital ve inguinal bölgelerde görülürler. Çocuklarda daha sık görülür (93). Kutanöz ülserler BH'nin en spesifik lezyonu olarak kabul edilmektedir (94). Vasküler deri bulguları ise palpe edilebilir purpura, subungual enfarktlar, sweet sendromu, piyoderma gangrenozum ve eritema multiformeyi taklit eden deri lezyonları şeklinde görülebilmektedir (78). Bu olgularda BH'nin diğer belirtileri veya HLA-B51 varlığı ayırıcı tanıya yardımcı olabilir (95).

2.7.2 Paterji testi

Paterji testi intradermal iğne ucu girişinin yaptığı travmaya karşı gelişen bir reaksiyondur. Ön kol derisine 20 veya 22 gauge boyutlarında steril iğnenin intradermal olarak deriye girişi ile yapılır. 24-48 saat sonra eğer iğne giriş yerlerinde 1-2 mm'den büyük eritemli papül gelişirse test pozitif kabul edilir. Farklı popülasyonlarda testin pozitiflik oranı %8-70 arasında değişmektedir. Paterji testi pozitifliği çeşitli ülkelerde farklı oranlarda görülmektedir. Türkiye'den %56.1 olarak bildirilmiştir (27). Paterji testi özellikle Türkiye, bazı Akdeniz, Ortadoğu ülkelerinde ve Japonya'da yüksek sensitivite ve spesivite oranına sahip olmakla birlikte son çalışmalarla bu oranlarda düşmeler olduğu gösterilmiştir (67). Paterji testinin zaman geçtikçe duyarlılığında da azalma olmaktadır (96). Paterji testi patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Deriye yapılan mikro delme işleminin reaksiyona neden olduğu bilinmektedir. Ancak paterji testi sağlıklı bireylerde de kutanöz vasküler akson refleksi ile pozitif çıkabilmektedir. Bu yanıt travmatize edilmiş hücrelerden salınan inflamatuvar mediatörlerin salınımını teşvik ederek süreç yara onarımını sağlamaya çalışır. Behçet hastalarında bu olaylar anormal ve artmışsa steril ve non-mikrobiyal bir süreçte inflamasyon gerçekleşir. İğnenin neden olduğu hasar tetikleyici olarak keratinositler, epidermis ve dermiste birçok hücreden sitokin salınımını indükler ve bu şekilde deri biyopsilerinde izlenen vasküler infiltrat oluşur (50,65–67,91).

2.7.3 Oküler bulgular

Behçet hastalarında üvea ve retinayı ilgilendiren oküler tutulum hastaların %30-70'inde görülür ve yüksek morbiditeye neden olmaktadır (78). Göz tutulumu en sık majör morbidite nedenidir. Hastaların %25'inde agresif kortikosteroid tedavisine rağmen körlüğün başlıca nedenlerinden biridir (78). En sık üveit (hipopiyon oluşumu ile anterior üveit veya posterior üveit) daha sonra ise retinal vaskülit görülmektedir. Genellikle oküler bulgular oral aft veya genital ülser başlangıcından 2-3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır ancak hastaların %10-20'sinde ilk bulgu da olabilir (77). Oküler bulgular en sık kronik tekrarlayan bilateral non-granulomatöz üveit (anterior, posterior veya panüveit) şeklinde görülmektedir (97,98). Üveite erken dönemde konjuktivit, geç dönemde ise hipopiyon eşlik edebilir (99). Oküler semptomlar ise bulanık görme, fotofobi, göz yaşarması, gözde uçuşan noktalar, hiperemi, periorbital ve göz küresinde ağrı şeklinde görülebilir (60,77). Hastaların 1/3'ünde oküler tutulum hipopiyon (ön kamerada puslu görünüm) formasyonu ile karakterizedir (60). Diğer oküler bulgular ise iridosiklit, keratit, episklerit, sklerit, vitrit, vitreus kanaması, retinal vaskülit, retinal ven oklüzyonu, retinal neovaskülarizasyon ve optik nörit şeklinde görülebilir (78). Tekrarlayan inflamatuvar ataklar ve tedavi sonrası posterior ve periferik anterior sineşi, iris atrofisi, katarakt, sekonder glokom (bazen neovasküler), retina atrofisi, maküla ödemi, optik atrofi, maküler dejenerasyon, retinal ven oklüzyonu, kılıflı damarlar, korioretinal skarlar, proliferatif vitreoretinopati ve fitizis bulbi gibi sekonder komplikasyonlar gelişebilir (78). Tedavi edilmeyen göz tutulumu optik atrofi, glokom veya katarakt nedeniyle şiddetli görme kaybı hatta körlüğe yol açabilir (99). Göz tutulumu atak ve remisyonlarla gider. Atak dönemi uzun, remisyon süresi ise kısadır. İyileşme olmadan yeni bir atak izlenebilir. Göz tutulumunun prognozu postinflamatuvar rezidünün ciddiyetine ve retinal skar oluşumuna göre değişmektedir (52,100–104). Oküler bulgular agresif şekilde tedavi edilmezse, körlük oranı 6-10 yıl arasında yaklaşık %74 oranında seyretmektedir (105). Ancak günümüzde, tedavide sitotoksik ilaçların kombinasyon şeklinde kullanımı ile bu oran % 13.1'e kadar düşmüştür (106).

2.7.4 Kas-iskelet sistemi bulguları

Behçet hastalarında eklem ağrısı (artralji) ve artrit %40-70 oranında görülmektedir (107). Eklem tutulumu genellikle tekrarlayan, inflamatuvar mono veya oligoartrit şeklindedir. Artrit ataklar halinde görülme eğilimindedir ve kendini sınırlar (108). Genellikle asimetric, non-eroziv, deformite yapmayan orta ve büyük eklemleri (diz, dirsek ve kalçalar) etkiler. Yaklaşık olarak 7 -20 gün arasında değişen sürelerde devam edebilir ve ağrıya sebep olarak hastaları fonksiyonel olarak kısıtlayabilir (109). Eklemlerdeki inflamasyon histolojik olarak sinovyal biyopsilerle gösterilebilir (110). Fibromiyalji Behçet hastalarında sık görülmektedir ancak BH şiddeti ile ilişkili değildir (111). Behçet hastalarında sakroileit görülme oranı ise artmamıştır (112–115). Miyozit, BH’de lokal ya da yaygın formu olan nadir bir bulgudur. Miyozit özellikle bilateral alt ekstremiteleri tutmaktadır. Lokalize formu daha sık görülmektedir (116). Etkilenen kas bölgesini göstermede MRG kullanılabilir (117). Osteonekroz da BH’de nadirdir. Daha çok ağırlık taşıyan kalça ve dizlerde görülmektedir. Özellikle yüksek doz steroid kullanan hastalarda daha sık görülmektedir (118–120).

2.7.5 Nörolojik bulgular

Nörolojik bulgular BH’nin en agresif bulgularından olup ciddi prognozla seyretmektedir. Neyse ki seyrek olarak görülmektedir (121). Nörobeçet hastalarının %5-10’unda görülür ve erkeklerde daha sıktır (122,123). Genellikle hastalık başlangıcından beş yıl sonra ortaya çıkar ve uzun vadede morbidite ve mortalite ilişkilidir (77,124,125). İlk kez meningoensefalit olarak Nörobeçet hastalığı tanımlanmıştır. Daha sonra ise merkezi sinir sisteminden periferik sinir sistemine kadar değişik şekillerde tutulumunun olabileceği görülmüştür. Nörolojik hastalık periferik sinir sisteminden daha çok merkezi sinir sistemini etkilemektedir (126,127). Nörobeçet hastalığının tüm tutulum şekillerinde prognoz kötüdür (84,123). Nörobeçet sendromu (NBS) olan hastaların %75-80’inde "parankimal" olarak adlandırılan santral sinir sistemi tutulumu mevcuttur ve bu hastalarda telensefalik-diensefalik bileşke, beyin sapı ve omurilik etkilenir. Hastalar subakut (nadiren akut) şiddetli baş ağrısı ile birlikte disartri, ataksi ve hemiparezi şikayeti ile başvurabilirler. İkinci sıklıkta görülen nörolojik tutulum şekli ise serebral venöz sinüs trombozudur.

Bu durum vasküler NBS veya ekstra aksiyal NBS olarak adlandırılmaktadır (10). Erişkin NBS hastalarının %20'sinde görülür ve pediatrik NBS hastalarında en sık görülen nörolojik tutulumdur (128,129). Nörobeçet hastalarında beyinde parankimal (%80), non-parankimal veya mikst tutulum olabilir (77,123). Parankimal tutulumda beyin sapı, bazal gangliyonlar etkilenebilir ve bu durum kötü prognozla ilişkilidir (123,130). Genellikle parankimal hastalık subakuttur ve bu dönemin başlangıcı meningoensefalit ve sistemik belirtilerin alevlenmesi ile ilişkilidir (126,127). Ataklar birkaç gün içinde pik yaparken haftalarca sürebilir (50). Non-parankimal hastalıkta ise serebral venöz trombozlar özellikle dural sinüs trombozu, arteriyel vaskülit ve aseptik menenjit görülebilir. Bu tutulum şekli komaya sebep olabilecek nörojenik defisite hatta ölüme sebep olabilir (122,123). Ayrıca non-parankimal tutulumda vasküler bozukluklar, intrakraniyal hipertansiyon ve intrakraniyal anevrizmalar da izlenebilmektedir (131). Daha nadir olmak üzere hem parankimal hem de non-parankimal hastalık da bildirilmiştir (123). Baş ağrısı en yaygın görülen nörolojik semptomdur ve hastaların %70'inde görülür (123). Nörobeçet hastalarında menenjit, meningoensefalit, nörolojik defisitler, motor sistem bozuklukları, beyin sapını ilgilendiren semptomlar ve kişilik değişimi de dahil psikiyatrik değişiklikler görülebilmektedir (60,123). Tüm bu semptomlar hastalığın alevlenmesi ile ilgilidir ve giderek geri döndürülemez sekele yol açabilirler (60). Geç evrelerde hastaların 1/3'ünde demans gelişir. Nörobeçet hastalarında hafızada gerileme, dikkat azlığı, motivasyon kaybı gibi kognitif bozukluklara ek olarak kişilikte değişiklikler de bildirilmiştir (132). Nörobeçet ayırıcı tanısında sistemik semptomu olmayan genç yaşta inme geçiren hastalarda multiple skleroz (MS) yer almaktadır. Optik nörit, duyuşal belirtiler ve omurilik MS'de yaygın olan tutulurken NBS'de ise nadir görülmektedir. NBS'de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularında daha ayırık, daha küçük beyin sapı lezyonları görülürken, MS'de periventriküler ve hemisfer yerleşimli ovoid lezyonlar izlenmektedir (133).

2.7.6 Kardiyovasküler sistem bulguları

Behçet hastalığının en önemli bulgularından birisidir. Kapiller damarlardan büyük damarlara kadar her boyutta damarda tutulum izlenebilir. Bu yüzden BH değişken damar vaskülit grubunda 2012 yılında Uluslararası Chapel Hill Konsensus

Konferansı'nda sınıflandırılmıştır (134). Vasküler tutulum erkeklerde ve genç yaşta başlayanlarda daha şiddetli seyretmektedir (10). BH'nin diğer vaskülitlerden farklı olarak arteriyel damarlardan daha çok venöz sistemi etkileme eğilimi vardır. Aynı zamanda vasküler inflamasyonun önemli derecede tromboza yatkınlık yaratması BH'nin benzersiz özelliklerinden birisidir fakat bu durum trombotik faktörlerle açıklanamamaktadır (135–137). Çoğunlukla hastalık seyri sırasında süperior ve inferior vena kava, Budd-Chiari sendromu, dural venöz sinüslerin trombozu, bacaklarda yüzeysel ve derin venlerin trombozu görülebilmektedir (138). Behçet hastalarında bir ve daha fazla sayıda venöz tromboz görülebilir (139). Behçet hastalarında inferior vena kava'nın infrahepatik, hepatik ve suprahepatik parçaları dahil olmak üzere tüm kısımları tutulabilmektedir. Vena cava inferior trombozu karın ağrısı ve alt ekstremitelerde şişlik şikayeti ile ortaya çıkabilir. Ayrıca fizik muayenede abdominal kollateral venler görünür hale gelmektedir (140). Vena kava süperior trombozunda ise akut ve subakut fazda nefes darlığı, yüz, boyun ve kolda şişlik gibi semptomlar görülebilmektedir. Benign bir seyri olup düşük oranda nüks izlenir. Ancak kronik evrede plevral efüzyon, şilotoraks ve uyku apne bozukluğu görülebilmektedir (140). Alt ekstremiteler derin ven trombozunun (DVT) en sık görüldüğü lokalizasyondur. Bacaklarda görülen DVT genellikle BH'nin ilk vasküler bulgusudur (141). DVT görülen hastalarda erkek cinsiyet, genç yaşta başlangıç, bilateral derin proksimal ve yüzeysel venlerin tutulumunun olması BH'yi düşündürmektedir. Ayrıca Behçet hastalarında daha fazla nüks, kollateral formasyonu ve daha az rekanalizasyon görülmektedir (142). Süperfisyonel tromboflebit ise erkek hastalarda yaygın görülmektedir ve doppler usg yapılmadan eritema nodozumdan ayırt edilmesi ise zor olabilmektedir (135). BH'de küçük damarlar seviyesinde arter tutulumu orta ve büyük damarlara göre daha yaygın görülmektedir (109). Anevrizma oluşumu ise daha yaygındır ancak trombozdan daha tehlikelidir. En sık anevrizma oluşumu ise pulmoner arter (tekrarlayan hemoptizi), renal arter (renovasküler hipertansiyon), subklavian, femoral, popliteal arter (ekstremitelerde iskemi) ve karotis arterlerde (serebral infarkt) görülmektedir (143). Hastaların üçte birinde karotid arter, pulmoner arter, iliyak arter, aort, femoral ve popliteal arter tutulumu izlenirken, daha az sıklıkta serebral ve renal arterler de tutulabilmektedir (74,144,145). Arteriyel anevrizmalarda venöz tromboza göre kanama daha sık

görülen bir semptomdur. Damar duvarına yapışık yoğun tromboz oluşumu nedeniyle BH’de tromboemboli görülmesi beklenen bir bulgu değildir. Tromboz patogeneğinde ise prokoagülan artışından daha ziyade esas olarak damar duvarındaki yoğun inflamasyon rol oynamaktadır (135)

BH’de pulmoner tutulum nadir bulgularındandır. Behçet hastalığında DVT’de trombüs damar duvarına sıkıca bağlı olduğu için pulmoner emboli çok nadir bir bulgudur. Pulmoner arter anevrizmaları ve pulmoner enfarktüs ise Behçet hastalarının %5’inden azında görülmektedir. Tekrarlayan hemoptizi ise ana semptomudur (146). Venöz ve pulmoner arter tutulumu genellikle hastalığın başlangıcından beş yıl sonra ortaya çıkar ve arteriyel tutulum hastalık seyri sırasında daha sonra görülmektedir (141). Ayrıca vasküler tutulum izlenen Behçet hastalarında akut faz reaktanlarının düzeylerinde yükselme ve ateş yaygın olarak görülmektedir (147). Histolojik incelemelerde peri ve intravasküler inflamatuvar infiltratın varlığı stenoz, kanama, pıhtı ve anevrizma oluşumunu provoke ettiğini göstermektedir. Klinik açıdan bakıldığında bu histolojik değişiklikler koroner arter tutulumuna bağlı (nadirdir) akut miyokard enfarktüsü ve karotis arter stenozu riskini de artırmaktadır (148). Pulmoner arter tutulumu ise klinik olarak hemoptiziye ve bu duruma eşlik eden ateş, öksürük, plöretik göğüs ağrısı ve dispneye yol açabilir (149,150). Pulmoner arter anevrizması klinik olarak tanınmaz ve altta yatan inflamatuvar vasküler etiyoloji hiçe sayılarak hastaların sadece antikoagülanlarla tedavi edilmesi halinde ölümcül seyredebilir (150). Pulmoner enfarktüs ise daha az sıklıkta görülmektedir (109).

Kardiyak tutulum BH’nin nadir görülen bulgularından biridir. Kardiyak bulgular perikardit, endokardit, miyokardit, koroner arterit, anevrizma, akut miyokard enfarktüsü ile birlikte görülebilen mitral valv prolapsusu ve kapak yetmezlikleri şeklinde görülebilmektedir (151–154). Kardiyak aritmiler, kalp kapak rahatsızlığı ve endomiyokardiyal fibrozis ise daha nadir olarak bildirilmiştir (52,53).

2.7.7 Gastrointestinal sistem bulguları

Behçet hastalarında gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu mortalite ve morbiditeye sebep olabilen majör organ tutulumlarından biridir (10). Görülme sıklığı coğrafik bölgelere göre değişmektedir. Türkiye’de %2.8 olan sıklık İngiltere’den

%38-52 olarak bildirilmiştir. Uzak doğu ülkelerinde Akdeniz ülkelerine göre GİS tutulumu daha sık görülmektedir (155). GİS bulguları nonspesifik semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Hastalar mide bulantısı, iştahsızlık, kusma ve hafif karın ağrısı gibi belirtiler veya daha spesifik olarak disfaji, odinofaji, özofagus ülseri, gastrik aftoza bağlı epigastrik ağrı, kolik karın ağrısı, bağırsak ülserlerinden kaynaklanan kanlı diyare, perforasyon ve rektal kanama ile başvurabilirler. Bu durum ise tanıyı zorlaştırmaktadır (156). En sık olarak ise anoreksi, mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı, oral aft ve bağırsak ülseri (özellikle terminal ileum seviyesinde ve çıkan kolonda) görülmektedir. Bağırsak ülserlerinde ayırıcı tanıda chron hastalığı akla gelmelidir çünkü bu ülserler genellikle klinik olarak ayırt edilemez (109). BH'nin diğer bulguları tanıya yardımcıdır. Kadın ve erkekler eşit derecede hastalıktan etkilenirler. BH'nin vaskülitik özelliğinden dolayı perforasyon ve masif kanamalar görülebilir (10). En sık tutulum ilioçekal bölgede fokal ülserasyon şeklinde görülür. Ülser genellikle yuvarlak veya oval şekillidir ve histopatolojik incelemede, kronik vaskülitli veya vaskülitiz aktif inflamasyon mevcut olup nadiren granülom izlenir. Bu durumda non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımına bağlı enteropati ve tüberkülozun öncelikli olarak ekarte edilmesi gerekmektedir (157).

2.7.8 Genitoüriner sistem bulguları

Behçet hastalığında renal tutulum diğer organ tutulumlarından daha az görülür ancak vaskülit daha şiddetli seyreder. Klinik olarak proteinüri ve hematüri görülebilir. Ayrıca böbrek yetmezliği olursa genellikle hafif şiddetli izlenmektedir (109). Renal tutulum olan Behçet hastalarında sekonder amiloidoz, glomerülonefrit, renal vasküler hastalık ve interstisyel nefrit görülebilmektedir (158). BH'de erkeklerde epididimit görülme oranı %4-11 arasında değişmektedir. En sık başvuru şikayeti ağrı olmakla birlikte bazen epididimal bölgenin şişliği de görülebilmektedir. BH'de üretrit ve tekrarlayan sistit de bildirilmiştir (52,53,159).

2.8 Klinik seyir

BH genç erkeklerde daha şiddetli seyreder ve kötü prognoz ile ilişkilidir (146). Erkek cinsiyetin oküler hastalık, papülopüstüler lezyonlar, yüzeyel ve derin

ven trombozları ile kadın cinsiyetin ise genital ülserler ve eklem tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca pozitif paterji testi ve kalp hastalıklarının erkeklerde, eritema nodozumun ise kadınlarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir (66). BH'de cinsiyet klinik seyri etkilemektedir ve hayati organ tutumları nedeniyle erkeklerde daha kötü prognozlu seyretmektedir. Tanı anında erkek cinsiyet, daha genç başlangıç yaşı ve çok sayıda organ tutulumu olması daha şiddetli hastalıkla ilişkilidir (67). Pulmoner tutulum, nörolojik bulgular, büyük damar tutumları ve barsak perforasyonu ise BH'de önemli morbidite ve mortalite nedenleridir (67).

2.9 Tanı

Behçet hastalığı tanısı klinik olarak konulmaktadır. Hastalık tanısı için çeşitli kriterler kullanılmıştır. Bunlar arasında 1977'de Japonya kriterleri, 1990'da Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) kriterleri (Fransa, İran, Japonya, Tunus, Türkiye, İngiltere ve ABD'den katılımcılar ile), 1993'te İran tarafından Aile ağacı kriterleri, 2006 yılında yirmi yedi ülke katılımı ile Behçet hastalığı Uluslararası kriterleri (ICBD) belirlenmiş ve 2014'te tekrar gözden geçirilmiştir (27). Uluslararası çalışma grubu (ISG) kriterleri yedi ülkenin iş birliğiyle 1990'da oluşturulmuştur ve ABD'de Mayo Clinic'te Behçet Hastalığı Konulu İkinci Uluslararası Konferans'ta sunulmuştur. Bu kriterlerde hastalarda oral ülser olması zorunludur. Eğer hastada ek olarak genital ülser, deri bulguları (psödofolikülit, eritema nodozum), göz bulguları (üveit, retinal vaskülit) ve pozitif paterji testinden en az iki tanesi daha varsa Behçet hastalığı tanısı konulabilmektedir (Tablo 2.1). Bu kriterlere göre oral ülser zorunlu bir bulgu olup diğer bulgularla seyreden hastalar için tanıda zorluk yaratmaktadır (9,160). ISG kriterlerin duyarlılık oranının düşük (%86.2), özgüllük oranının ise yüksek (%97.5) olduğu gösterilmiştir (161). Oral ülser, genital ülser ve eritema nodozum hasta ya da doktor tarafından rapor edilebilirken, EN dışındaki deri lezyonlarına doktor tarafından tanı konulmasına dikkat edilmelidir (10).

2014 yılında revize edilen Uluslararası Behçet hastalığı kriterlerine göre ise tanı için dört ve üzerinde puan alınması gerekmektedir. Bu kriterlerde oral aft iki puan, genital aft iki puan, göz bulgusu iki puan, deri bulguları bir puan, vasküler bulgular bir puan, nörolojik bulgular bir puan ve pozitif paterji testi bir puan olarak belirlenmiştir (Tablo 2.2). Bu kriterlerde paterji testi birincil puanlama sistemine

dahil değildir ancak gereklilik halinde paterji testi yapılabileceği belirtilmektedir (162). Bu iki tanı kriteri için duyarlılık ISG’de %82.4, ICBD’de (revize edilmiş haliyle) %96, özgüllük ise ISG’de %96, ICBD’de ise %91.2 olarak bildirilmiştir (27). Bizim çalışmamız ise retrospektif olduğundan ve klinik pratikte sıklıkla ISG kriterleri kullanıldığı için çalışmamıza ISG kriterlerine göre BH tanısı almış olan hastalar dahil edilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Behçet hastalığı tanı kriterleri (9)

ISG kriterleri	Tanım
Rekürren oral aft	Major/minör aftöz veya herpetiform ülser (yılda en az üç kere)
Rekürren genital ülser	Aftöz ülser veya skar
Oküler tutulum	Anterior/posterior üveit veya vitrusta hücre veya retinal vaskülit
Deri lezyonları	EN, psödofolikülit, PPL, adölesan sonrası akneiform nodül
Pozitif paterji testi	24-48 saat içinde klinisyen tarafından okunur
Kısaltmalar: ISG, Uluslararası Çalışma Grubu; EN, eritema nodozum; PPL, papülopüstüler lezyon.	

Tablo 2.2. Revize edilmiş Uluslararası Behçet hastalığı (ICBD) tanı kriterleri (162)

Revize edilmiş ICBD kriterleri	Puan
Oral aft	2
Genital ülser	2
Oküler tutulum	2
Deri lezyonları	1
Vasküler tutulum	1
Santral sinir sinir sistemi tutulumu	1
Pozitif paterji testi*	1
Kısaltmalar: ICBD, Uluslararası Behçet Hastalığı *Paterji testi isteğe bağlı olup primer skorlamaya dahil değildir. Ancak uygulanmış ve pozitif bulunmuşsa ek olarak 1 puan eklenir.	

2.10 Hastalık aktivite skorları

Behçet hastalığının heterojen, remisyon ve relapslarla giden bir klinik seyri vardır. Behçet hastalığına karakteristik herhangi bir laboratuvar testi, görüntüleme yöntemi olmamakla birlikte patolojik bulgularında da spesifik bir özellik bulunmamaktadır. BH'nin aktivitesini belirlemede şu anda klinik bulgularla korele olan karakteristik laboratuvar testleri bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalık aktivite değerlendirmesi öykü ve klinik bulgulara göre yapılmaktadır. Bu yüzden hastalık aktivitesini değerlendirmeye yardımcı ölçekler geliştirilmiştir (163).

İlk aktivasyon kriterleri 1984'te Türkiye'den Yazıcı ve ark. tarafından tanımlanmıştır (164). Daha sonra 1991'de İran behçet Hastalığı Aktivite İndeksi, 1993'de Avrupa Behçet Hastalığı aktivasyon indeksi oluşturulmuştur. 1994 yılında ise Bhakta ve ark. tarafından bu iki çalışma kombine edilerek, Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) olarak yeniden tanımlanmıştır (165,166) Bu aktivite indekslerinden Türk Behçet hastalığı aktivite indeksi hastanın başvuru anındaki klinik bulgularını değerlendirirken, Avrupa formu son 1 aylık, İran formu ise son 12 aylık klinik bulguları değerlendirmektedir (164–166). İran ve Avrupa Behçet hastalığı aktivasyon indeksleri tüm organ ve sistemleri değerlendirmemesi, kolay uygulanabilir olmaması, farklı toplumlar için geçerliliğinin test edilmemesi gibi nedenlerden dolayı 1994 yılında BDCAF geliştirilmiştir (166,167). Bu formda son yirmi sekiz gün içindeki BH'de sık görülen on klinik bulgu değerlendirilmiştir. Bu ölçekte yorgunluk; baş ağrısı; oral aft; genital ülser; eritema nodozum veya süperfisyal tromboflebit; papülopüstüler lezyonlar; artralji; artrit; bulantı, kusma veya karın ağrısı ve kanlı diyare varlığı 0-4 arasında puanlanır ve hastalığın aktivite skoru on iki üzerinden değerlendirilir. Göz, sinir sistemi ve büyük damar tutulumu ise ayrı başlıklar altında incelenir. Ayrıca bu formda hasta hastalık aktivitesiyle kendi durumunu, hekim de hastalık aktivitesini yedi ayrı yüz ifadesiyle değerlendirilmektedir (Ek-2) (166–169). Bu form için genel hastalık aktivitesi ve değerlendirilmesinin güçlük çekildiği büyük damar tutulumu, nörolojik tutulum ve GIS tutulumu gibi nadir görülen belirtilerin skorlanmasında gözlemciler arasındaki güvenilirliğinin iyi olduğu gösterilmiştir (13). Gelecekte BH'nin aktivitesinin değerlendirilmesi organa spesifik aktivite skorları, laboratuvar bulguları ve görüntüleme teknikleri (Nörolojik tutulum için MRG, BT ve/veya MRG anjiyografi,

vaskülit için F18 FDG-PET gibi tetkikler ile kronik veya dejeneratif lezyonlar arasındaki farkı ayırt etmemizi sağlayabilir) kullanılarak yapılabilecektir (163).

2.11 Laboratuvar

Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında ESR, CRP gibi çeşitli inflamasyon belirteçlerinde, periferik kanda lökosit ve trombosit sayılarında ve serumda sitokinlerde (TNF-alfa, GDF-15, IL-8, IL-17 ve IL-18) artış olduğu gösterilmiştir (170–174). Aktif Behçet hastalarında IL-6, IL-8, TNF-alfa ve CRP düzeylerinin inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (175,176). ESR ve CRP seviyelerine ek olarak serum beta 2-mikroglobulin ve SAA proteininin aktif Behçet hastalarında remisyonadaki hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (177). Bir akut faz reaktanı olarak serum amiloid A (SAA) düzeyinin BH aktivitesini yansıttığı ve ESR ve CRP'den farklı olarak oral aft da bile düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (178,179). Ayrıca SAA BH'de nadir görülen yüksek mortalite ve morbiditeye yol açabilen amiloidoz riskini belirlemede kullanılan bir belirteçtir (178). Ayrıca C3 ve C4 düzeyleri aktif Behçet hastalarında remisyonadaki Behçet hastalarına göre daha yüksek olarak bulunmuştur (180). Ancak ESR ve CRP düzeyleri dışındaki belirteçlerin kullanımı henüz standartize edilmemiş olup maliyet analizleri yapılmamıştır ve rutin pratikte kullanımı ile ilgili henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır (167).

2.11.1 Sedimentasyon ve C-reaktif protein

BH aktivasyonunu göstermede laboratuvar testlerinden ESR ve CRP düzeyleri kullanılmaktadır (181). Ancak BH için bu laboratuvar testleri spesifik değildir çünkü çeşitli fizyolojik veya patolojik durumlarda bu belirteçlerde yükselme olabilmektedir (182). CRP inflamatuvar reaksiyonun majör komponenti olan ve karaciğerden sentezlenen bir plazma proteindir. İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarında akut faz belirteci olarak hızla artmaktadır (183). BH'nin aktif döneminde CRP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (14). Ayrıca CRP'nin nötrofilik otoimmün hastalıkların (pyoderma gangrenosum ve ülseratif kolit gibi) aktif olduğu dönemlerde arttığı da gösterilmiştir (184,185).

Behçet hastalarında yüksek CRP düzeyinin yeni gelişen eritema nodozum, süperfisyal tromboflebit, eklem tutulumu ve Behçet aktivite indeksi ile korele olduğu gösterilmiştir (182). Ayrıca eritema nodozum, HLA-B51 pozitifliği ve vasküler tutulum olan hastalarda yüksek ESR düzeylerinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (186). Akut artrit, akut tromboflebit ve eritema nodozumu olan hastalarda yükselmiş CRP düzeyi ile, akut tromboflebit ve eritema nodosumu olan hastalarda yükselmiş ESR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (187). Rutin laboratuvar testi ile kolay hesaplanabilen ve ucuz bir marker olan NLR'nin aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubuna göre daha yüksek ve CRP ile korele olduğu da gösterilmiştir (22). Ayrıca aktif Behçet hastalarında yüksek serum endokan düzeyleri, artmış ESR ve CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (188).

2.11.2 Nötrofil/lenfosit oranı

Nötrofiller sistemik ve lokal inflamatuvar cevapta proinflamatuvar sitokinlerin salınımında aktif olarak yer almaktadır (189). Doğal bağışıklık sistemi disfonksiyonu (nötrofil hiperaktivasyonu gibi) BH patogeneğinde yer alan faktörlerden birisidir (190). BH'de nötrofillerin rolü birçok çalışmada araştırılmıştır (9,191). Nötrofiller doğrudan BH spesifik lezyonlarında yer alırlar ve bu lezyonların histopatolojik incelemesinde nötrofillerin bulunduğu arteriyel ve venöz infiltratlar gösterilmiştir (192). Behçet hastalığında nötrofillerin kemotaksisinde farklılık olduğu bilinmektedir (193) Bu özelliklerinden dolayı BH nötrofilik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (22). Aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NLR düzeyi daha yüksek bulunmuştur ve bu durum Behçet hastalığı patofizyolojisinde inflamatuvar kaskatta nötrofillerin aktive olduğunu göstermektedir (194). Yüksek NLR artmış inflamasyonun göstergesi olarak kullanılmaktadır ve periferik kandan kolayca saptanabilmektedir (195–198). NLR sistemik inflamasyonda ucuz ve geçerli bir belirteç olarak kullanılabilir (199) NLR aynı zamanda kronik sistemik inflamatuvar hastalıklarda hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Aktif ülsetarif kolitli hastalarda inaktif hastalar ve sağlıklı kontrollere göre NLR anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (200). NLR'nin ülsetarif kolitte aktif hastalıkta hastalık aktivitesini öngörmede %81.8 duyarlılık ve

%80.5 özgüllük ile kullanılabileceği belirtilmektedir (201). Ayrıca NLR solunum sistemi hastalıkları, pulmoner tüberküloz ve ciddi enfeksiyonlarda da araştırılmış olup bu hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (202–204). NLR'nin kardiyovasküler hastalıklarda tanımlanmış olan yeni bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (23). Son zamanlarda kardiyovasküler hastalıklar, malignensiler, diabetes mellitus, hipertansiyon ve otoenflamatuvar hastalıklarda inflamasyon şiddetini belirlemek için NLR yaygın olarak kullanılmaktadır (200,205–208). FMF ve ülseratif kolitde kontrol gruplarına göre daha yüksek NLR değerleri olduğu gösterilmiştir (205,206). Başka bir çalışmada ise psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek NLR değerleri olduğu saptanmıştır (209).

Yapılan çalışmalarda NLR'nin proinflamatuvar mediatörlerden önce Behçet hastalarının serumunda yükselebileceği belirtilmektedir (210,211). Bu durum ise BH seyri sırasında devam eden inflamatuvar süreci göstermektedir (23). Behçet hastalarında endotel disfonksiyonu ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak NLR artmaktadır. Aktif Behçet hastalarında kontrol grubuna göre NLR'nin daha yüksek olduğu ve karotid intima-media kalınlığı (cIMT) ve NLR arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bu durum NLR'nin kardiyovasküler tutulum olmadan endotel disfonksiyonunun BH ile ilişkili olduğunu göstermektedir (212). Aktif oküler tutulumu olan hastalarda inaktif Behçet hastaları ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek NLR değerleri saptanmış olup NLR'nin Behçet hastalarında hastalık aktivitesini gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (23). Ayrıca Behçet hastalarında anterior üveiti öngörmede NLR düzeylerinin kullanılmıştır ve NLR'de yükselme saptandığında anterior üveit atağını önceden öngören bir belirteç olarak kullanılabilir (213). NLR'nin Behçet hastalarında bağımsız prediktif faktör olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (22,214). BH varlığı ve şiddeti ile NLR düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gösterilmiş olup ayrıca NLR'nin BH tanısal kriteri olarak da gelecekte kabul edilebileceği öngörülmektedir (181,214).

2.12 Histopatoloji

Behçet hastalığının histopatolojik özellikleri başlıca vaskülit ve trombozla karakterizedir. Genel kural olarak büyük damarlarda vaskülitik tutulum nedeniyle tromboz veya anevrizma görülürken, mukokutanöz lezyonlarda ise lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon izlenir (67). BH’de altta yatan patolojinin ven, venül, kapiller, arteriyol gibi çeşitli damarları etkileyebilen vaskülit olduğu gösterilmiştir (215–220). Papül, püstül, nodül, papül, ülser, eritema nodozum ve paterji fenomeni gibi çeşitli deri lezyonları histopatolojik olarak incelenmiş olup bu lezyonların küçük damar vaskülitine sekonder geliştiği düşünülmektedir (218). BH’nin deri bulguları nonspesifik olup, histopatolojik incelemelerde lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyonun gösterilmesi deri bulgularını daha spesifik hale getirmektedir. Deri lezyonları tromboz ve vaskülit ile karakterizedir (86). Erken evredeki mukokutanöz lezyonlarda genellikle lökositoklastik vaskülit mevcutken, geç evredeki lezyonların histopatolojik incelemesinde öncelikle perivasküler lenfositik infiltrat izlenmektedir (67). Bunun yanı sıra BH’nin etkilediği tüm organ ve sistemlerde lenfomononükleer hücrelerin eşlik ettiği perivasküler infiltrasyon mevcuttur (221–223). BH’de artmış nötrofil aktivitesi nedeniyle etkilenen organlarda nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu bulunabilir. Bu nedenle vaskülit olmadan tek başına nötrofilik vasküler reaksiyon da hastalarda saptanabilmektedir (224–226).

2.13 Tedavi

Behçet hastaları arasında klinik bulgular ve hastalık şiddeti çok çeşitlidir. Bununla birlikte semptomların şiddeti herhangi bir hasta için hastalık seyrinde bile farklılık gösterebilir. Mukokutanöz bulgular ve eklem tutulumu geri döndürülemez bir hasar olmadan hastanın yaşam kalitesini etkilerken, oküler, GİS, nörolojik ve vasküler tutulumlar ise organ fonksiyon kaybına hatta ölüme sebep olabilir. Bu yüzden tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir. BH’nin tedavisinde temel amaç iyileşmeyi sağlamak, remisyonu sürdürmek ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Ayrıca doku ve organların geri dönüşsüz hasar görmesini engelleyip özellikle mukokutanöz lezyon ve eklem bulgularının alevlenmesini azaltmak amaçlanmaktadır (227,228). Tedavinin ana ilkesi inflamasyonu baskılamaktır. Bu yüzden akut ataklar

sırasında oluşabilecek hasarları önlemek için hızlı bir şekilde gerekirse immünsüpresif tedaviler ile hastalık nüksü engellenmeye çalışılmaktadır (229). Hastalığın klinik spektrumu heterojen olduğu için tedavi seçiminde hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastalık şiddeti, hangi organ tutulumunun olduğu ve rekürrens sıklığına göre karar verilir (67). BH için çeşitli tedavi yöntemleri olup, hala etkili tek bir ilaç bulunmamaktadır. Terapötik etkinliğin değerlendirilmesi için farklı çalışmaların sonuçlarını karşılaştırmak güçtür çünkü randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği ve hastalığın doğal klinik seyrinin değişkenliği nedeniyle tedavi yöntemlerinin etki boyutlarının hesaplanması için sonuçları bir araya getirmek imkansızdır (230). Son yıllarda immünsüpresanlar ve agresif tedavi yaklaşımlarının kullanılmasını içeren modern tedavi stratejileri ile Behçet hastalığının şiddetli formlarında iyileşmeler olduğu gösterilmiştir (98,231).

Deri ve mukoza tutulumu

Oral aft tedavisinde altın standart bulunmamaktadır. Klinik pratikte oral hijyene ilişkin tavsiyeler ile birlikte anti-mikrobiyal ajanlar (klorheksidin, tetrasiklin, triklosan gibi), gümüş nitrat, lazerler, topikal kortikosteroidler veya topikal pimekrolimus tercih edilmektedir. Hastalara ayrıca çok asitli, tuzlu ve baharatlı gıda tüketiminden kaçınılması da önerilmektedir (67). Behçet hastalarında oral aftın tedavisinde aftın süresi, inflamasyon, ağrının azaltılması ve rekürrensin engellenmesi amacıyla tedaviler verilmektedir. Oral aft için kullanılabilen topikal tedaviler arasında sükralfat solüsyonu, IFN-alfa ve siklosporin-A yer almaktadır ancak kanıt düzeyi yetersizdir. Kolşisin ile birlikte veya tek başına kullanılabilen tedaviler arasında asiklovir, talidomid, rebamipid, kortikosteroidler, etanersept ve IFN-alfa kullanılabilir. Ancak sistemik tedavide öncelikli olarak herhangi birini desteklemek veya tercih etmemek ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır (76). Ne yazık ki günümüzde randomize kontrollü çalışmaların sayısı hala sınırlıdır (67). Genital ülserler için ise topikal antiseptikler, orta- güçlü kortikosteroidli merhemler ve ıslak pansuman faydalıdır. Şiddetli hastalık durumunda ise oral ülserlerde olduğu gibi sistemik tedavi olarak azatioprin, kolşisin, talidomid, IFN-alfa ve anti-TNF'ler de tedavide kullanılabilir (232). Çok sayıda ve büyük olan oral aft ve genital ülserlerin tabanına triamnisolon enjeksiyonu da yapılabilir (233). Tedavi başlangıcında bu topikal tedaviler tek başına veya kolşisin ile birlikte kullanılmaktadır ancak refraktör

vakalarda oral kortikosteroidler, azatioprin veya talidomid tercih edilebilir (67). Deri lezyonlarının tedavisi esas olarak kozmetik iyileşmeye yöneliktir. Sistemik tedaviyi gerektiren papülopüstüler lezyonlar için ise akut atakta steroidler kısa süreli olarak kullanılır ve azatioprin ilk seçenek steroid koruyucu ilaçtır. Tedavi için günümüzde tek başına deri lezyonlarına yönelik biyolojik tedaviler çok nadiren kullanılmakta olup bu ilaçlar çok etkili ajanlardır (85). Papülopüstüler lezyonların tedavisinde azatioprin, anti-TNF tedavi, IFN-alfa ve talidomid tedavilerinin etkili olduğu gösterilmiştir (52,80,81,234). Ancak ilginç bir şekilde eritema nodozum tedavisinde kolşisin etkili iken papülopüstüler lezyonlara etkisizdir (52). Ayrıca talidomid papülopüstüler lezyonların tedavisinde başarılı olmasına rağmen eritema nodozumun insidansında artışa neden olmaktadır (79,81,235). Mukokutanöz lezyonların tedavisinde Dapson da kullanılmaktadır. Dapson kullanan hastalarda daha az sıklıkta ve sürede kutanöz lezyon (eritema nodozum ve papülopüstüler lezyonlar gibi), daha düşük oranda paterji testi pozitifliği ve oral ülser olduğu bildirilmiştir (236).

Eklem tutulumu

Eklem tutulumunda artrit ataklarını engellemek için kolşisin birinci basamak tedavide kullanılmaktadır (227). Kolşisinin tek başına günlük 1- 2 mg dozunda kullanılması hem kadınlarda hem de erkeklerde iki yıl boyunca yeni artrit ataklarını baskılamaktadır (79,235). Ayrıca kolşisinin tek başına veya benzatin penisilin (günlük 1 mg kolşisin ve ayda 1.2 milyon ünite benzatin penisilin) ile kombine beş ay boyunca kullanılması ile hem eklem hem de mukokutanöz bulgular açısından hastalık aktivitesinde genel bir azalma olduğu gösterilmiştir (237). Tekrarlayan artrit durumlarında azatioprin, IFN-alfa ve anti-TNF'ler ise diğer tedavi seçenekleridir. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonları ise ataklar sırasında kullanılmaktadır (227). Nadiren diğer tedavilere dirençli uzun süren artrit ataklarında IFN-alfa (234,238), azatioprin (52) ve anti-TNF (80) tedavilerin kullanımı denenebilir.

Göz tutulumu

Posterior üveit saptanan Behçet hastaları retinal vaskülit birlikte olsun veya olmasın mutlaka azatioprin, siklosporin, IFN-alfa ve anti-TNF'ler gibi immünsüpresif ajanlarla tedavi edilmelidir. Şiddetli akut atak tedavisinde ayrıca sistemik ve/veya

intravitreal kortikosteroid kullanılabilir (227). Steroidler akut atakta klinik pratikte yaygın kullanılmasına rağmen literatürde etkinliği ile ilgili yeterli destekleyici kanıt bulunmamaktadır (85). Azatioprinin üveiti etkin bir şekilde tedavi edebilmektedir (80,239). Sekiz yıl sonra izlenen hastalarda azatioprinin sonraki tedaviden bağımsız olarak tedavi grubunda görme keskinliğinde uzun vadeli fayda sağladığı gösterilmiştir (240). Mikofenolat mofetilin ise üveit ve maküla ödemi tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (241). Oküler tutulumu olan ve olmayan Behçet hastalarında azatioprin tedavisi ile glukokortikoid ve plasebo kullanımına göre daha az sıklıkta oküler patoloji ve hipopiyon geliştiği bildirilmiştir (52). BH ilişkili posterior üveit ve panüveit tedavisinde azatioprin etkili olarak kullanılmaktadır (239). Diğer immünsüpresif tedavilere yanıtız oküler tutulumu olan hastalarda IFN-alfa tedavide etkin şekilde kullanılmaktadır. Yüksek IFN dozları, düşük doz rejimlere göre daha etkilidir ve IFN uzun süreli remisyonda kalmayı sağlayan bir tedavi ajanı olarak kullanılabilir (242). İnfliksımab, görme keskinliğinde %100'lük azalmanın olduğu vitritis ve retinitisi olan Behçet hastalarında kullanılmış olup tedavi ile % 94 oranında retinal vaskülitte rezolüsyon cevabı alınmıştır (243). Azatioprin ve/veya siklosporin ile infliksımab kombinasyonu oküler remisyona için monoterapidenden daha üstün bulunmuştur ancak farklı organ tutulumlarında anti-TNF tedavinin etkisini tam olarak tahmin edebilmek henüz mümkün değildir (244).

Kardiyovasküler sistem tutulumu

Akut derin ven trombozu tedavisinde BH'de azatioprin, siklofosfamid ve siklosporin gibi immünsüpresif ajanlar kullanılmaktadır. Pulmoner ve periferik arteriyel anevrizmalar için siklofosfamid ve kortikosteroidlerin kullanımı önerilmektedir (245). Budd-Chiari sendromu, pulmoner arter tutulumu ve periferik arteriyel anevrizmalar yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olabileceğinden yüksek doz kortikosteroidler ile siklofosfamid kombine olarak agresif tedavide kullanılmaktadır. İmmünsüpresif tedaviye ek olarak periferik arteriyel anevrizması olan hastalar için cerrahi de gerekmektedir (140). İmmünsüpresif tedavi ile nükslerin daha az olduğu bildirilmiştir (246–251). BH'de venöz tromboza yol açan esas patoloji damar duvarındaki inflamasyondur. Sistemik immünsüpresif ajanlar bu inflamasyonu azaltmak için kullanılır. Ancak doğrudan bu konuyla ilgili yapılan randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır (245). BH'de vasküler tutulum olan

hastalarda immünsüpresif ajanların kullanımının antikoagülan tedaviyle karşılaştırıldığında ven trombozu relapsını azalttığı gösterilmiştir (252). Azatioprin ve IFN-alfa genellikle başlangıçta tercih edilen ajanlardır. Tedaviye dirençli hastalarda anti-TNF ajanlar da kullanılabilir (10). Derin ven trombozu ve arteriyel lezyonların tedavisinde antikoagülan tedavinin faydalı olduğuna dair bilimsel kanıtlar yetersiz olup bu konu hala tartışmalıdır (65,227,228).

Gastrointestinal sistem tutulumu

Gastrointestinal BH tedavilerini gözden geçiren maalesef randomize kontrollü çalışma veya büyük vaka serileri bulunmamaktadır. Hastalarda belirgin olmayan karın ağrıları çok yaygındır ve irritabl bağırsak sendromuna benzeyen semptomatik tedaviler genelde tercih edilmektedir. Bu yüzden steroidler, mesalazin, azatioprin ve anti-TNF ajanlarla ampirik tedavi eğilimi vardır (85). BH'de GİS tutulumunda intestinal perforasyon ve kanama morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırdığı için seçilen tedavi yönetimi önemlidir. Uygun medikal tedavi ile rekürren ülser, komplikasyonlar ve mortalite gibi kötü sonuçların önlenmesi amaçlanmaktadır (253,254). Geleneksel tedavi yöntemleri glukokortikoidler, azatioprin, salazopirin ve diğer 5-aminosalisilik asit türevleri inflamatuvar barsak hastalıklarına benzer şekilde kullanılmaktadır. Bu tedavilere dirençli olgularda ise anti-TNF'ler ve talidomid kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (255). Süperior vena kava trombozu ve Budd-Chiari sendromunda siklofosfomid tedavisi kullanılmaktadır (227,228). BH'de anti-TNF ajanların GİS tutulumunda kullanımında tedavide tam veya kısmi yanıt alınmıştır (244). İntestinal tutulum olan Behçet hastalarında infliksimabın etkili olduğu gösterilmiş olup takipte ortalama otuz ay boyunca da hala etkinliğini koruduğu gösterilmiştir (256). BH'nin patogeneziyle ilgili yapılan çalışmalarla biyolojik ajanlar gibi yeni tedaviler halen araştırılmaktadır (257).

Nörolojik tutulum

Nörobeçette parankimal hastalıkta tedavide ilk seçenek olarak öncelikle yüksek doz kortikosteroid kullanılmaktadır. İdame tedavide ise hastalık modifiye edici romatizmal ilaçlar (DMARD) genellikle azatioprin olmak üzere kullanılmaktadır. Metotreksat, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, takrolimus ve IFN-alfa kullanımının da yeterli kanıt olmamasına rağmen tedavide etkili olduğu

düşünülmektedir. Şiddetli ve agresif hastalıkta alternatif tedavi seçeneği olarak biyolojik ajanlar kullanılabilir. Serebral vasküler tromboz ve anevrizmalarda ise agresif immunsüpresif tedaviler gerekmektedir. Venöz trombozda ise antikoagülan tedaviye hastanın durumuna göre karar verilmelidir (85,258,259). Nörobeçet hastalarında akut atak sırasında intravenöz metilprednizolon 7-10 gün boyunca pulse olarak başlanıp tedaviye oral steroid ile kademeli doz azaltılarak 3-6 ay süresince nüks şiddetine göre devam edilmesi önerilmektedir. Azatioprin ve infliksimab gibi immunsüpresif ajanlar ise relapsa engel olmak için tercih edilmektedir (260). Behçet hastalarında baş ağrısı genellikle yeterince tedavi edilmemektedir. Bu yüzden baş ağrısı tipini sınıflandırmak için çaba gösterilmeli ve migren olan hastalara pizotifen ve β -blokerler gibi ajanlar tercih edilmelidir (261). Siklosporin ise Nörobeçet tedavisinde dikkatle kullanılmalıdır. Siklosporinin diğer immunsüpresif ajanlara kıyasla daha düşük etkinlik sağladığı bildirilmiştir (262). Ayrıca ilaca bağlı hipertansiyon, artmış serum kreatinin ve nörotoksisite gibi yan etkiler bazen Nörobeçet belirtilerinden ayırt edilmeyebilir (263,264). Metotreksat tedavisinin refrakter Nörobeçet sendromlu hastalara haftalık 7.5-15 mg dozunda kullanılması ile tedavide umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların bir yıl sonraki izleminde hastalardaki demans gibi nöropsikiyatrik anormalliklerin stabil kaldığı görülmüştür (265,266). Siklofosfamidin Nörobeçet hastalarında tedavide etkili olduğu gösterilmiştir (267). Siklofosfamid esas olarak parankimal ve büyük damar tutulumunun olduğu Nörobeçet hastaları için endikedir (228,268). Nörobeçet hastalarında parankimal tutulum olan Nörobeçet hastalarında anti-TNF tedavi alan (büyük çoğunluğu infliksimab olmak üzere) hastaların %82'sinde tam remisyon sağlandığı gösterilmiştir (244).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Bu tez çalışması Haziran 2014-Eylül 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya ISG kriterlerine göre (9) Behçet hastalığı tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzerindeki toplam 513 hasta dahil edilmiştir. Hastalar Behçet hastalığı yönünden klinik olarak şikayeti olanlar (aktif) ve olmayanlar (inaktif) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Aktif Behçet hastalığı grubuna son 1 ay içinde oral aft, genital ülser, diğer deri lezyonları, göz, kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, pulmer sistem, gastrointestinal sistem ve nörolojik tutulum bulgularından en az birinin görüldüğü hastalar dahil edilmiştir. Bu kriterleri taşımayan son 1 ay içinde semptomu olmayan hastalar ise inaktif dönemde kabul edilmiştir.

Çalışmada hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra ilk şikayet, ilk şikayet başlangıç yaşı, hastalık süresi, sigara ve alkol kullanımı olup olmadığı, özgeçmişindeki bilgiler, ailede Behçet hastalığı öyküsü, paterji testi sonucu, aktif hastalık dönemindeki klinik özellikler; deri ve mukoza belirtileri, göz, vasküler (yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu, büyük arter ve ven tutulumu), santral sinir sistemi, kas-iskelet sistemi, kardiyovasküler sistem, genitoüriner sistem, pulmoner sistem ve diğer organ ve sistem tutulumlarına ait bulgular kaydedildi. Ayrıca hastalık aktif veya inaktif dönemde serumda bakılmış olan tam kan sayımı, MCV, RDW, NLR, ESR ve CRP düzeyleri, hastaların çalışmamıza katıldıkları sırada kullandıkları sistemik tedaviler ile paterji testi sonucu, HLA-B5 ve HLA-B51 sıklığı da kaydedildi. Hastaların medikal bilgileri ve laboratuvar sonuçlarına ait veriler Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde kullanılmakta olan elektronik veri sisteminden toplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların Behçet hastalarının aktivitesi retrospektif olarak elektronik medikal kayıtlara göre BDCAF aktivasyon formu kullanılarak hastalar değerlendirilmiştir (Ek-3). Bu aktivasyon kriterleri ile hastalarda son 4 hafta içinde var olan BH'nin sık gözlenen klinik belirtileri ve sistemik tutulumlardan göz, santral sinir sistemi ve büyük organ tutulumları sorgulanmıştır (166).

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1-18 yaş ve üzeri olmak
- 2-ISG kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı varlığı
- 3-Serumda tam kan sayımı ve/veya ESR ve/veya CRP bakılmış olması

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1- Gebe olmak
- 2- Eşlik eden malignensi hikayesi
- 3-Aktif enfeksiyon
- 4-Ülseratif kolit, FMF ve/veya SLE tanısı olanlar, diğer sistemik inflamatuvar hastalık varlığı
- 5-Kan tetiklerinin bakıldığı dönemde miyokart enfarktüsü, akut koroner sendrom olması

3.2 İstatistiksel analizler

Verilerin analizi SPSS for Windows 23 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Normal dağılıma Shapiro- Wilk testi ile bakıldı. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız gruplarda t testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken Pearson Korelasyon testi ile değerlendirildi. NLR, ESR ve CRP düzeylerine yaş, cinsiyet ve komorbitelerin etkisi olup olmadığına ANCOVA testi ile bakıldı. Hedef organ tutulumuna göre gruplar arasındaki ortalama yaş açısından farklılık bağımsız gruplarda t testi ile bakıldı. Gruplar arasında cinsiyet ve komorbiteler açısından farklılık ise Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05 altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

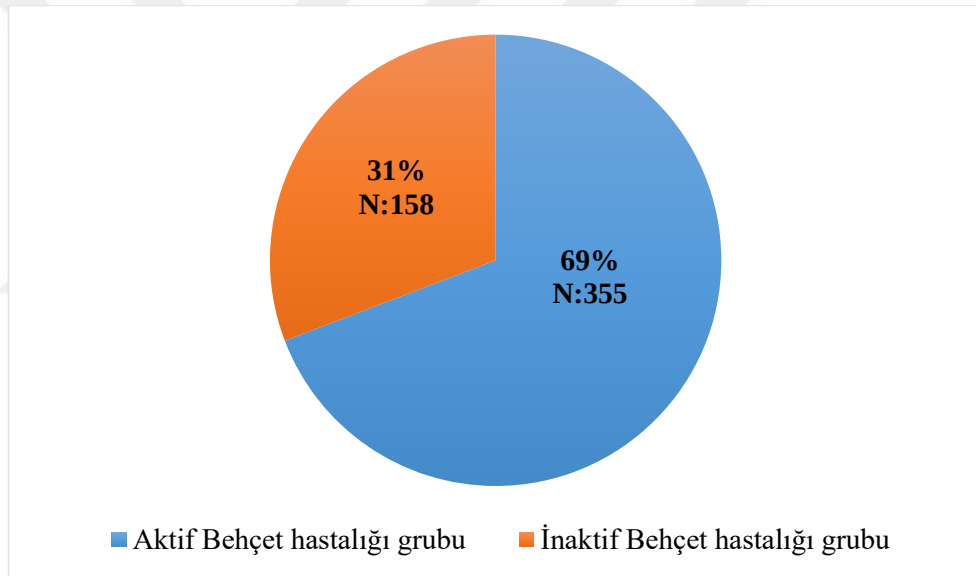
3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma öncesinde 27 Eylül 2017 tarihli GO17/789-36 no'lu karar ile etik kurul onayı alındı (Ek-1).

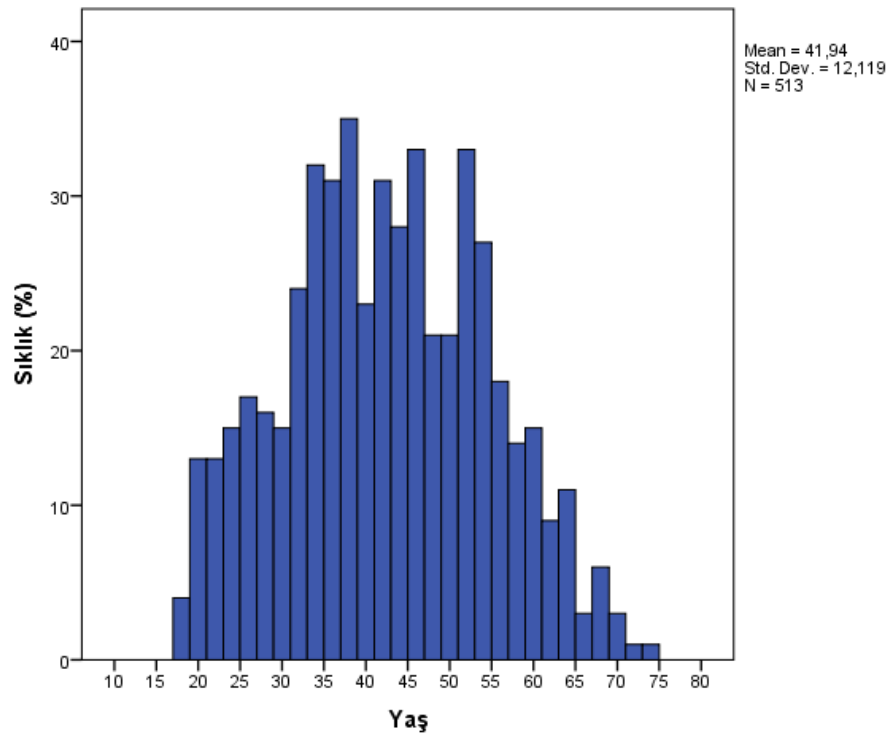


4. BULGULAR

Toplam 513 hastanın 269'u (%52.4) kadın, 244'ü (%47.6) erkek idi. 355 (%69.2) hastanın aktif, 158 (%30.8) hastanın ise inaktif dönemde olduğu saptandı. (Şekil 4.1). 355 aktif Behçet hastasının 184'ü (%51.9) erkek, 171'i (%48.1) ise kadındı. İnaktif gruptaki toplam 158 hastanın ise 98'i (%62) kadın, 60'ı (%38) ise erkek idi (Tablo 4.2). Hastaların ortalama yaşı 42 olup hastaların yaşları 18 ile 73 arasında değişmekteydi (Şekil 4.2). Yaş ortalaması, tüm hastalarda 42.00 ± 12.11 , aktif Behçet hastaları grubunda 40.38 ± 11.72 ; inaktif grupta ise 45.44 ± 12.29 olarak tespit edildi (Tablo 4.1). Yaş ortalaması kadınlarda 43.29 ± 12.32 , erkeklerde 40.45 ± 11.73 olarak bulundu.



Şekil 4.1. Behçet hastalarının aktif ve inaktif gruplara göre dağılımı



Şekil 4.2. Behçet hastalarının yaşa göre dağılımı

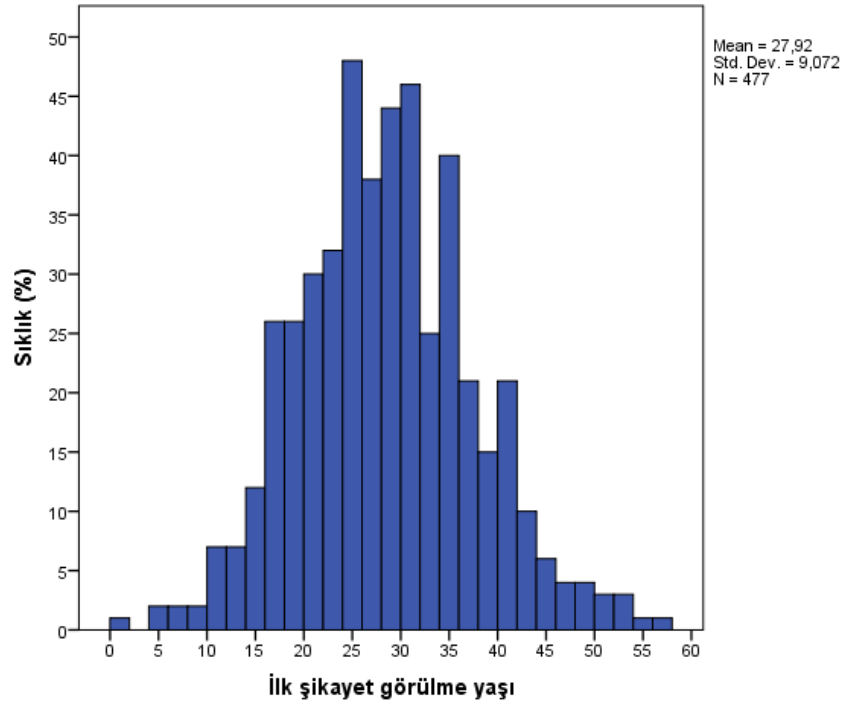
Tablo 4.1. Aktif ve inaktif Behçet hastalarının yaş ortalamasına göre dağılımı

Behçet hastaları	Ortalama yaş $\pm$ SD
Aktif Behçet hastaları	40.38 $\pm$ 11.72
İnaktif Behçet hastaları	45.44 $\pm$ 12.29
Toplam Behçet hastası	42.00 $\pm$ 12.11

Tablo 4.2. Aktif ve inaktif Behçet hastalarının cinsiyete göre dağılımı

Behçet Hastaları	Kadın		Erkek		Toplam
	N	%	N	%	N
Aktif Behçet hastaları	171	48.2	184	51.8	355
İnaktif Behçet hastaları	98	62	60	38	158
Toplam Behçet hastası	269	52.4	244	47.6	513

Behçet hastalarının (n:477) ilk şikayet görülme yaşının ortalama 28.0 ± 9.0 olduğu görüldü (Tablo 4.3). Cinsiyete göre ilk şikayet görülme yaş ortalamalarına bakıldığında; kadın hastaların (n:247) 28.5 ± 9.3 ; erkek hastaların (n:230) ise 27.2 ± 8.7 olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel düzeyde anlamlı bir fark yoktu ($p=0.140$) (Tablo 4.3). Hastaların yaş dağılımı Şekil 4.3'te özetlenmiştir.



Şekil 4.3. İlk şikayet görülme yaşına göre Behçet hastalarının dağılımı

Tablo 4.3. Cinsiyete göre ilk şikayet görülme yaşına ilişkin veriler

Behçet hastaları	İlk şikayet başlangıç yaşı ort $\pm$ SD	P
Kadın (n:247)	28,5 $\pm$ 9,3	0,140
Erkek (n:230)	27,2 $\pm$ 8,7	
Toplam hasta (n:477)	28,0 $\pm$ 9,0	

BDCAF aktivasyon kriterlerine göre tüm hastaların ortalama şiddet skoru 1.0 ± 1.18 olarak hesaplandı. Kadınlarda (n:269) klinik şiddet skoru ortalama 1.29 ± 1.21 , erkeklerde (n:243) ise 1.45 ± 1.16 olarak bulundu. Cinsiyetler arasında klinik şiddet skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p=0.122$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Cinsiyete göre BDCAF skorlarının dağılımı

Behçet hastaları	BDCAF skoru ort±SD	<i>p</i>
Kadın (n:269)	1.29±1.21	0.122
Erkek (n:243)	1.45±1.16	
Toplam hasta (n:513)	1.0±1.18	

Klinik şiddet skorlaması aktif Behçet hastalarında ortalama 1.98±0.91, inaktif Behçet hastalarında ise ortalama 0±0 olarak bulundu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Aktif ve inaktif Behçet hastalarında BDCAF skorları ile ilgili veriler

Behçet hastaları	BDCAF skoru ort±SD
Aktif BH grubu (n:354)	1.98±0.91
İnaktif BH grubu (n:158)	0±0
Toplam hasta (n:513)	1.0±1.18

Dört yüz yetmiş sekiz hastanın ilk başlangıç semptomları değerlendirildiğinde dört yüz on altı hastada (%87) oral aftın en sık başlangıç belirtisi olduğu görüldü. İkinci sıklıkta ise kırk beş hastada (%9.4) göz tutulumu saptandı. Diğer başlangıç belirtileri 10 hastada kardiyovasküler tutulumu (%1.9), 3 hastada genital ülser (%0.6) ve 3 hastada nörolojik tutulum (%0.6) olduğu görüldü (Tablo 4.6). İlk başlangıç şikayeti olarak oral aft kadınlarda erkeklere göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık saptandı (p:0.006). İlk başlangıç şikayeti olarak kardiyovasküler tutulumun erkeklerde kadınlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık olduğu görüldü (p:0.007).

Tablo 4.6. Behçet hastalarında ilk başlangıç semptomları ve organ tutulumları sıklığı

Başlangıç belirtileri	Hastalar (n:478)		Kadın		Erkek		p
	N	%	N	%	N	%	
Oral aft	416	87	226	47.3	190	39.7	0.006
Genital ülser	3	0.6	2	66.7	1	33.3	0.60
Göz tutulumu	45	9.4	18	40	27	60	0.094
Kardiyovasküler tutulumu	10	1.9	1	10	9	90	0.007
Nörolojik tutulum	3	0.6	1	33.3	2	66.7	0.51

Aktif dönemdeki Behçet hastalarının çalışmaya dahil edildiği andaki klinik bulguların dağılımına bakıldığında en sık bulgu olarak oral aft (n:115) %22.4 olarak saptandı. Diğer deri bulgularına baktığımızda; deri tutulumu (eritema nodozum benzeri lezyon ve papülopüstüler lezyon) (n:59) %11.5, genital ülser (n:40) %7.8, eritema nodozum benzeri lezyon (n:31) %6, papülopüstüler lezyon (n:28) %5.5 olarak saptandı. Sistemik tutulumu ait bulgulardan; göz tutulumu (n:51) %9.8, üveit (n:39) %7.6, artrit (n:40) %7.8, artralji (n:105) %20.5, GİS tutulumu (n:12) %2.3, kardiyovasküler tutulum (n:60) %11.7, nörolojik tutulum (n:26) %5.1, süperfisyal tromboflebit (n:10) %1.9 ve Budd-Chiari sendromu (n:5) %1 hastada saptandı (Tablo 4.7).

Aktif Behçet hastalarının klinik bulguları ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde, artralji kadın hastalarda (%62.9, 66/105) erkeklere göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık bulundu (**p:0.017**). Papülopüstüler lezyon (%67.9, 19/28), göz tutulumu (%78.4, 40/51) ve kardiyovasküler tutulum (%11.7, 46/60) ise erkek hastalarda kadınlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık saptandı (sırasıyla **p:0.027**, **p<0.001**, **p<0.001**). Vasküler tutulumlardan biri olan süperfisyal tromboflebitin erkek hastalarda (%80, 8/10) kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık olduğu görüldü (**p:0.038**). Aktif Behçet hastalarının hedef doku ve organ tutulumlarının cinsiyete göre dağılımları Tablo 4.7’de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Aktif Behçet hastalarının hedef doku ve organ tutulumlarının cinsiyete göre dağılımları

Klinik bulgu	Toplam hasta		Kadın		Erkek		P
	N	%	N	%	N	%	
Oral aft	115	22.4	65	56.5	50	43.5	0.319
Genital ülser	40	7,8	25	62.5	15	37.5	0.184
EN benzeri lezyon	31	6	18	58.1	13	41.9	0.517
PPL	28	5.5	9	32.1	19	67.9	0.027
Deri tutulumu (EN benzeri lezyon ve PPL)	59	1.5	29	49.2	30	50.8	0.5912
Üveit	39	7.6	9	23.1	30	76,9	<0.001
Göz tutulumu	51	9.9	11	21.6	40	78.4	<0.001
Artrit	40	7.8	23	57.5	17	42.5	0,504
Artralji	105	20.5	66	62.9	39	37.1	0.017
GİS tutulumu	12	2.3	6	50	6	50	0.864
Süperfisyal tromboflebit	10	1.9	2	20	8	80	0.038
Kardiyovasküler tutulum	60	11.7	14	%23.3	46	76.7	<0.001
Nörolojik tutulum	26	5.1	10	38.5	16	61.5	0.143
Budd-Chiari sendromu	5	1	4	20	1	80	0.215

Behçet hastalarının (n:513) kullandıkları tedaviler incelendiğinde en sık kullanılan tedavilerin sırayla kolşisin (%64.7), asetil salisilik asit (%26.1), penisilin (%17.5), azatioprin (%16), sistemik kortikosteroid (%14.2), IFN-alfa (%7.8), varfarin sodyum (%6.2) ve çeşitli sistemik ajanlar ile tedavi edildikleri belirlendi (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Behçet hastalarının kullandıkları sistemik tedaviler ile ilgili veriler

Sistemik tedaviler	Toplam hasta (n:513)	
	N	%
Kolşisin	332	64.7
Sistemik kortikosteroid	73	14.2
Azatioprin	82	16
Siklosporin	7	1.4
Asetil salisilik asit	134	26.1
Varfarin sodyum	32	6.2
Heparin	11	2.2
Penisilin	90	17.5
NSAID	22	4.3
IFN-alfa	40	7.8
Metotreksat	4	0.8
Anti-TNF	18	3.5

Behçet hastalarında HLA-B51 taşıma oranı ve paterji testinin pozitifliğine bakıldığında sırasıyla %61.7 (92/149)) ve %46 (63/137) olduğu görüldü. 489 Behçet hastanın %17'sinde ise ailede Behçet hastalığı öyküsünün olduğu saptandı. Behçet hastalarının özgeçmişlerindeki sistemik hastalıklar, sigara içme ve alkol kullanımı cinsiyete göre değerlendirildiğinde bazı farklılıkların olduğu göze çarptı. Kadınlarda hipertansiyon (%68.8, 53/77) ve diabetes mellitus (%76.2, 16/21) erkek hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha sık saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.02$). Erkeklerde ise sigara içme (%66.7, 108/162) ve alkol (%87, 20/23) kullanımının kadınlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Behçet hastalarına ilişkin çeşitli verilerin cinsiyete göre dağılımı

Behçet hastalarına ilişkin veriler	Toplam hasta		Kadın		Erkek		P
	N	%	N	%	N	%	
HLA B-5 (n:127)	13	2.5	4	30.8	9	69.2	0.106
HLA B-51 (n:149)	92	61.7	46	50	46	50	0.174
Paterji testi (n:137)	63	46	33	52.4	30	47.6	0.663
Sigara içme (n:489)	162	33.1	54	33,3	108	66.7	<0.001
Alkol kullanımı (n:489)	23	4.7	3	13	20	87	<0.001
KAH (n:479)	17	3.5	7	41.2	10	58.8	0.383
Ailede Behçet hastalığı (n:489)	83	17	40	48.2	43	51.8	0.429
Diabetes mellitus (n:486)	21	4.3	16	76.2	5	23.8	0.02
Hipertansiyon (n:491)	77	15.7	53	68.8	24	31,2	0.002
Hiperlipidemi (n:31)	23	74.2	17	73.9	6	26.1	0.064

Hastaların çalışmaya dahil edildiği sıradaki laboratuvar sonuçlarına ilişkin veriler incelendiğinde Behçet hastalarında (n:513) ortalama Hb sayısı: 13.40 ± 1.58 , ortalama lökosit sayısı: 7.60 ± 3.08 , ortalama nötrofil sayısı: 4.80 ± 2.73 , ortalama NLR: 2.29 ± 2.94 , ortalama ESR düzeyi: 11.00 ± 18.05 ve ortalama CRP düzeyi: 0.54 ± 4.11 olarak bulundu. Kadın hastaların (n:269) ortalama Hb sayısı: 12.73 ± 1.35 , ortalama lökosit sayısı: 7.62 ± 2.76 , ortalama nötrofil sayısı: 4.74 ± 2.31 , ortalama NLR: 2.59 ± 2.48 , ortalama ESR düzeyi: 16.16 ± 16.01 , ortalama CRP düzeyi: 0.99 ± 2.30 olarak bulundu. Erkek hastaların (n:244) ise ortalama Hb sayısı: 14.07 ± 1.53 , ortalama lökosit sayısı: 8.88 ± 3.29 , ortalama nötrofil sayısı: 5.91 ± 3.03 , ortalama NLR: 3.45 ± 3.33 , ortalama ESR düzeyi: 17.67 ± 20.11 , ortalama CRP düzeyi: 2.67 ± 5.29 olarak bulundu. Erkek hastalarda ortalama Hb, lökosit, nötrofil sayısı, NLR ve CRP düzeylerinin kadınlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla **$p < 0.001$** , **$p < 0.001$** , **$p < 0.001$** , **$p < 0.001$** , **$p < 0.001$**) (Tablo 4.10). Erkek hastalarda sigara içme ve alkol kullanımının kadınlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla **$p < 0.001$** , **$p < 0.001$**). Kadın hastalarda ise diabetes mellitus, hipertansiyon görülme oranı ve yaş ortalaması erkeklere göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla **$p < 0.01$** , **$p < 0.001$** , **$p < 0.008$**). Kadın ve erkek hastalar arasında koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0.26$). Cinsiyete göre CRP düzeyine yaş, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla $p < 0.15$, $p < 0.93$, $p < 0.30$, $p < 0.58$, $p < 0.39$, $p < 0.24$). NLR'ye ise yaş ve sigara kullanımının etkisi olduğu görüldü (sırasıyla **$p < 0.02$** , **$p < 0.005$**). Sigara içme ise erkeklerde kadınlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**$p < 0.001$**) (Tablo 4.9). Ayrıca cinsiyete göre NLR'ye alkol kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının etkisi olmadığı görüldü (sırasıyla $p < 0.07$, $p < 0.46$, $p < 0.53$, $p < 0.057$).

Tablo 4.10. Behçet hastalarının laboratuvar sonuçlarına ilişkin veriler

Laboratuvar sonuçları	Toplam hasta (n:513) Ort ±SD	Kadın (n:269) Ort ±SD	Erkek (n:244) Ort ±SD	P
Hemoglobin (g/dL)	13.40±1.58	12.73±1.35	14.07±1.53	<0.001
Lökosit (10 ³ /mm ³)	7.60±3.08	7.62±2.76	8.88±3.29	<0.001
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	4.80±2.73	4.74±2.31	5.91±3.03	<0.001
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	2.00±1.19	2.20±1.48	2.12±0.76	0.43
Trombosit (10 ³ /mm ³)	260.0±94.9	277.2±98.9	267.3±90.3	0.24
MCV	84.80±6.31	84.04±6.60	83.85±5.98	0.74
RDW (%)	14.30±1.88	14.75±2.00	14.75±1.74	0.98
NLR	2.29±2.94	2.59±2.48	3.45±3.33	0.001
ESR (mm/saat)	11.00±18.05	16.16±16.01	17.67±20.11	0.36
CRP(mg/L)	0.54±4.11	0.99±2.30	2.67±5.29	<0.001

Aktif Behçet hastalarının (n:355) ortalama Hb sayısı: 13.28±1.57, ortalama lökosit sayısı: 8.73± 3.36, ortalama nötrofil sayısı: 5.84±2.99 ortalama trombosit sayısı: 282.2±102.2, ortalama NLR: 3.50±3.39, ortalama ESR düzeyi: 19.54±20.25, ortalama CRP düzeyi: 2.35±4.82 olarak bulundu. İnaktif Behçet hastalarının (n:158) ise ortalama Hb sayısı: 13.57±1.59, ortalama lökosit sayısı: 7.08± 1.92, ortalama nötrofil sayısı: 4.09±1.44, ortalama trombosit sayısı: 250.6±71.7, ortalama NLR: 1.88±0.75, ortalama ESR düzeyi: 11.15±9.93, ortalama CRP düzeyi: 0.57±0.82 olarak bulundu. Aktif Behçet hastalarında ortalama lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, NLR, ESR ve CRP düzeylerinin inaktif Behçet hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla **p<0.001**, **p<0.001**, **p<0.001**, **p<0.001**, **p<0.001**, **p<0.001**) (Tablo 4.11). Aktif Behçet hastalarında sigara içme ve alkol kullanımı inaktif hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla **p:0.003**, **p:0.04**). İnaktif Behçet hastalarında yaş ortalaması aktif hastalara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (**p<0.001**). Cinsiyet açısından aktif (184 erkek, 171 kadın) ve inaktif (60 erkek, 98 kadın) Behçet hastaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu görüldü (**p:0.002**). Aktif ve inaktif hastalar arasında diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık saptanmadı (sırasıyla p:0.07, p:0.21,

p:0.58). Aktif ve inaktif gruplardaki NLR'ye yaş, alkol kullanımı, diabetes mellitus ve hipertansiyonun etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla p:0.12, p:0.06, p:0.54, p:0.41). Ancak NLR'ye cinsiyet, sigara kullanımı ve koroner arter hastalığının etkisi olduğu görüldü (sırasıyla **p:0.008, p:0.005, p:0.04**). ESR düzeyine cinsiyet, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus ve hipertansiyonun etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla p:0.73, p:0.92, p:0.16, p:0.23, p:0.73). Ancak ESR düzeyine yaş ve koroner arter hastalığının etkisi olduğu görüldü (sırasıyla **p:0.02, p:0.003**). CRP düzeyine ise yaş, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının etkisinin olmadığı görüldü (sırasıyla p:0.29, p:0.56, p:0.53, p:0.67, p:0.18, p:0.19). Ancak CRP düzeyine cinsiyetin etkisi olduğu görüldü (**p<0,001**).

Tablo 4.11. Aktif ve inaktif Behçet hastalarının laboratuvar sonuçlarına ilişkin veriler

Laboratuvar Sonuçları	Aktif hastalar		İnaktif hastalar		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	355	13.28±1.57	158	13.57±1.59	0.51
Lökosit (10 ³ /mm ³)	355	8.73± 3.36	158	7.08± 1.92	<0.001
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	355	5.84±2.99	158	4.09±1.44	<0.001
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	355	2.11±1.35	158	2.28±0.70	0.145
Trombosit (10 ³ /mm ³)	355	282.2±102.2	158	250.6±71.7	<0.001
MCV	355	83.47±6.10	158	85.02±6.64	0.010
RDW (%)	355	14.79±1.89	158	14.65±1.85	0.439
NLR	355	3.50±3.39	158	1.88±0.75	<0.001
ESR (mm/saat)	338	19.54±20.25	158	11.15±9.93	<0.001
CRP(mg/L)	345	2.35±4.82	156	0.57±0.82	<0.001

Oral aftı olan Behçet hastalarının (n:115) ortalama NLR: 2.87±1.82, ortalama ESR düzeyi: 16.58±16.54, ortalama CRP düzeyi: 1.69±2.70 olarak bulundu. Oral aftı olmayan Behçet hastalarının (n:398) ise ortalama NLR: 3.04±3.20, ortalama ESR düzeyi: 16.95±18.47, ortalama CRP düzeyi: 1.83±4.44 olarak bulundu. Oral aftı olan hastalar ile oral aftı olmayanlar arasında ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.12). Gruplar arasında

cinsiyet, sigara içme oranı, alkol kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p:0.31$, $p:0.18$, $p:0.10$, $p:0.35$, $p:0.052$, $p:0.09$). Ancak yaş ortalaması oral aftı olmayan grupta (43.08 ± 12.08) oral aftı olan gruba (37.98 ± 11.42) göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 4.12. Oral aftı olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

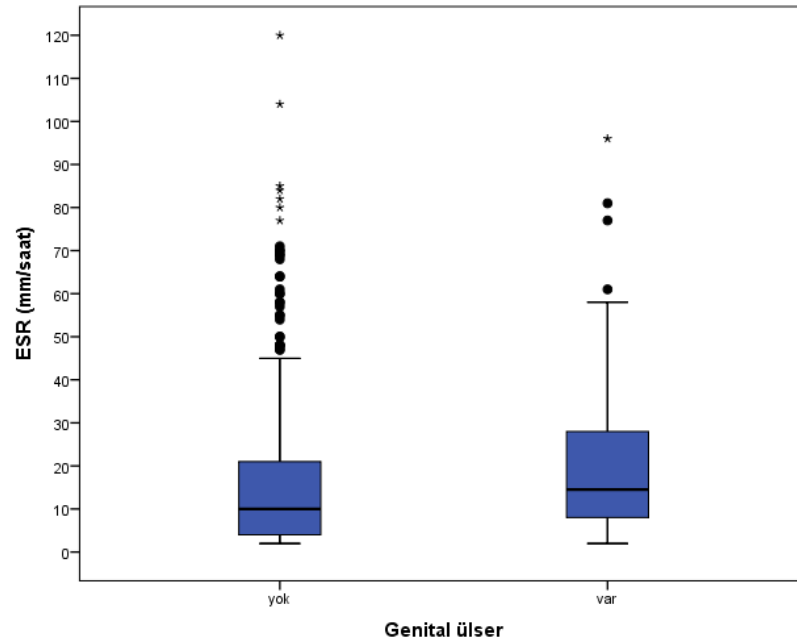
Laboratuvar Sonuçları	Oral aftı olanlar (n:115)		Oral aftı olmayanlar (n:398)		P
	N	ort $\pm$ SD	N	ort $\pm$ SD	
Hemoglobin (g/dL)	115	13.38 $\pm$ 1.38	398	13.36 $\pm$ 1.64	0.90
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	115	8.42 $\pm$ 2.68	398	8.16 $\pm$ 3.19	0.42
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	115	5.50 $\pm$ 2.35	398	5.24 $\pm$ 2.84	0.38
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	115	2.10 $\pm$ 0.62	398	2.18 $\pm$ 1.31	0.56
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	115	279.2 $\pm$ 68.34	398	270.5 $\pm$ 101.3	0.28
MCV	115	83.28 $\pm$ 5.41	398	84.14 $\pm$ 6.54	0.19
RDW (%)	115	14.47 $\pm$ 1.60	398	14.83 $\pm$ 1.95	0.06
NLR	115	2.87 $\pm$ 1.82	398	3.04 $\pm$ 3.20	0.49
ESR (mm/saat)	109	16.58 $\pm$ 16.54	387	16.95 $\pm$ 18.47	0.84
CRP(mg/L)	113	1.69 $\pm$ 2.70	388	1.83 $\pm$ 4.44	0.74

Genital ülseri olan Behçet hastalarının (n:40) ortalama Hb sayısı: 12.99 ± 1.66 , ortalama lökosit sayısı: 9.78 ± 5.03 , ortalama nötrofil sayısı: 6.81 ± 4.39 ortalama trombosit sayısı: 313.4 ± 140.6 , ortalama NLR: 3.46 ± 2.38 ortalama ESR düzeyi: 24.34 ± 23.83 , ortalama CRP düzeyi: 3.14 ± 5.10 olarak bulundu. Genital ülseri olmayan Behçet hastalarının (n:473) ise ortalama Hb sayısı: 13.40 ± 1.57 , ortalama lökosit sayısı: 8.09 ± 2.83 , ortalama nötrofil sayısı: 5.17 ± 2.51 , ortalama trombosit sayısı: 269.0 ± 89.4 , ortalama NLR: 2.96 ± 2.98 , ortalama ESR düzeyi: 16.25 ± 17.37 , ortalama CRP düzeyi: 1.69 ± 4.00 olarak bulundu. Genital ülseri olan Behçet hastalarında ortalama lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, ve ESR düzeyinin genital ülseri olmayan Behçet hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p:0.04$, $p:0.02$, $p:0.004$, $p < 0.047$) (Tablo 4.13) (Şekil 4.4).

Gruplar arasında cinsiyet, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.18 p:0.70, p:0.14, p:0.16, p:0.21). Ancak yaş ortalaması genital ülseri olmayan grupta genital ülseri olan gruba göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (**p<0.001**). Ayrıca hipertansiyon genital ülseri olmayan grupta genital ülseri olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**p:0.005**).

Tablo 4.13. Genital ülseri olan ve olmayan hastalarda laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	Genital ülseri olanlar (n:40)		Genital ülseri olmayanlar (n:473)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	40	12.99±1.66	473	13.40±1.57	0.11
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	40	9.78±5.03	473	8.09±2.83	0.04
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	40	6.81±4.39	473	5.17±2.51	0.02
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	40	2.07±0.57	473	2.17±1.23	0.60
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	40	313.4±140.6	473	269.0±89.4	0.004
MCV	40	82.54±5.40	473	84.07±6.37	0.14
RDW (%)	40	14.64±1.66	473	14.76±1.90	0.69
NLR	40	3.46±2.38	473	2.96±2.98	0.30
ESR (mm/saat)	38	24.34±23.83	458	16.25±17.37	0.047
CRP(mg/L)	39	3.14±5.10	462	1.69±4.00	0.091

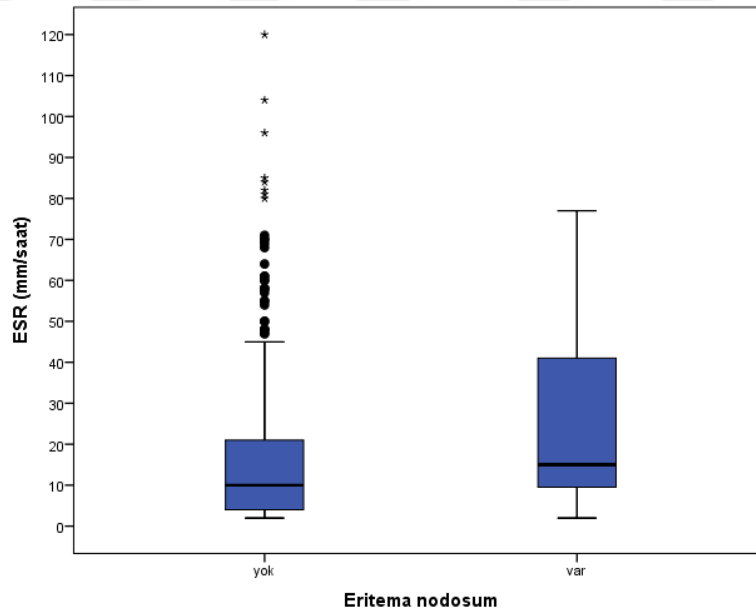


Şekil 4.4. Genital ülser ve ESR arasındaki ilişki

Eritema nodozum benzeri lezyonu olan Behçet hastalarının (n:31) ortalama NLR: 2.84 ± 1.12 , ortalama ESR düzeyi: 26.71 ± 23.39 , ortalama CRP düzeyi: 2.44 ± 2.62 olarak bulundu. Eritema nodozum benzeri lezyonu olmayan Behçet hastalarının (n:482) ise ortalama NLR: 3.01 ± 3.02 , ortalama ESR düzeyi: 16.28 ± 17.53 , ortalama CRP düzeyi: 1.76 ± 4.19 olarak bulundu. EN benzeri lezyonu olan Behçet hastalarında ortalama ESR düzeyinin EN benzeri lezyonu olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (**p:0.028**) (Tablo 4.14) (Şekil 4.5). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.47, p:0.51, p:0.51, p:0.74, p:0.23, p:0.28). Ancak hipertansiyon EN benzeri lezyonu olmayan grupta EN benzeri lezyonu olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**p:0.01**).

Tablo 4.14. Eritema nodozum benzeri lezyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	EN benzeri lezyonu olanlar (n:31)		EN benzeri lezyonu olmayanlar (n:482)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	31	13.04±1.33	482	13.39±1.60	0.24
Lökosit (10 ³ /mm ³)	31	9.15±2.67	482	8.16±3.10	0.08
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	31	6.09±2.26	482	5.25±2.76	0.10
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	31	2.25±0.69	482	2.16±1.22	0.67
Trombosit (10 ³ /mm ³)	31	292.5±122.9	482	271.2±92.9	0.22
MCV	31	82.89±5.71	482	84.02±6.34	0.33
RDW (%)	31	14.82±2.10	482	14.85±1.87	0.84
NLR	31	2.84±1.12	482	3.01±3.02	0.75
ESR (mm/saat)	28	26.71±23.39	468	16.28±17.53	0.028
CRP(mg/L)	30	2.44±2.62	471	1.76±4.19	0.37



Şekil 4.5. Eritema nodozum benzeri lezyon ile ESR arasındaki ilişki

Üveiti olan Behçet hastalarının (n:39) ortalama Hb sayısı: 14.06 ± 1.43 , ortalama lökosit sayısı: 9.81 ± 4.37 , ortalama nötrofil sayısı: 6.50 ± 3.89 ortalama trombosit sayısı: 276.6 ± 81.3 , ortalama NLR: 3.72 ± 4.72 , ortalama ESR düzeyi: 18.37 ± 19.28 , ortalama CRP düzeyi: 1.07 ± 1.82 olarak bulundu. Üveiti olmayan Behçet hastalarının (n:474) ise ortalama Hb sayısı: 13.31 ± 1.58 , ortalama lökosit sayısı: 8.09 ± 2.92 , ortalama nötrofil sayısı: 5.20 ± 2.60 , ortalama trombosit sayısı: 272.1 ± 96.0 , ortalama NLR: 2.94 ± 2.75 , ortalama ESR düzeyi: 16.74 ± 17.96 , ortalama CRP düzeyi: 1.86 ± 4.24 olarak bulundu. Üveiti olan Behçet hastalarında ortalama Hb ve nötrofil sayısı üveiti olmayan Behçet hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla **p:0.004**, **p:0.048**) (Tablo 4.15). Gruplar arasında yaş, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.18, p:0.08, p:0.06, p:0.17, p:0.36, p:0.77). Ancak cinsiyet açısından üveiti olan (30 erkek, 9 kadın) ve üveiti olmayanlar (214 erkek, 260 kadın) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**p<0.001**).

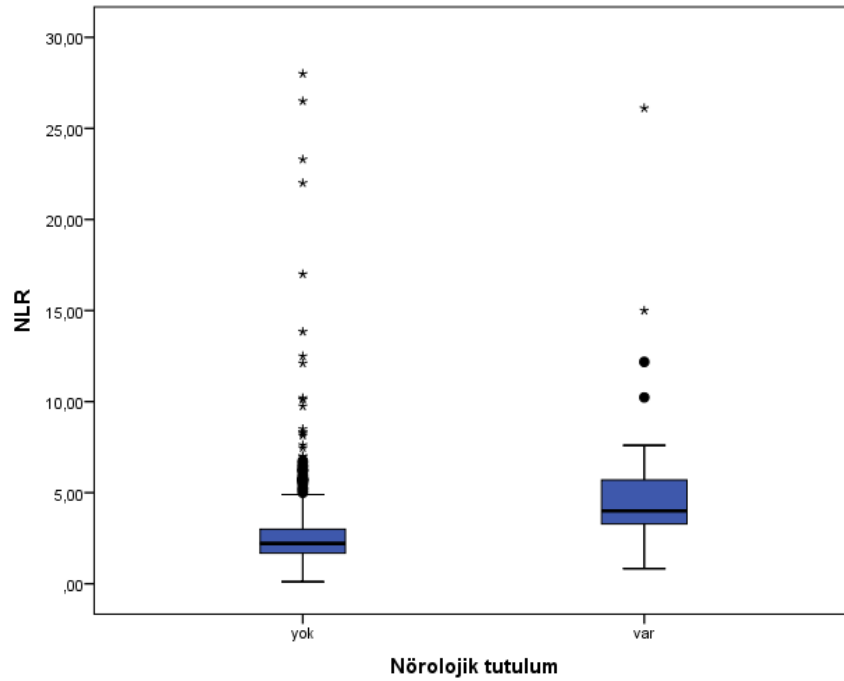
Tablo 4.15. Üveiti olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	Üveiti olanlar (n:39)		Üveiti olmayanlar (n:474)		P
	N	ort $\pm$ SD	N	ort $\pm$ SD	
Hemoglobin (g/dL)	39	14.06 ± 1.43	474	13.31 ± 1.58	0.004
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	39	9.81 ± 4.37	474	8.09 ± 2.92	0.21
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	39	6.50 ± 3.89	474	5.20 ± 2.60	0.048
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	39	2.35 ± 0.77	474	2.15 ± 1.22	0.31
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	39	276.6 ± 81.3	474	272.1 ± 96.0	0.77
MCV	39	83.86 ± 6.31	474	83.95 ± 6.31	0.93
RDW (%)	39	14.64 ± 1.22	474	14.76 ± 1.92	0.70
NLR	39	3.72 ± 4.72	474	2.94 ± 2.75	0.31
ESR (mm/saat)	38	18.37 ± 19.28	458	16.74 ± 17.96	0.59
CRP(mg/L)	38	1.07 ± 1.82	463	1.86 ± 4.24	0.030

Nörolojik tutulum olan Behçet hastalarının (n:26) ortalama Hb sayısı: 13.31 ± 1.85 , ortalama lökosit sayısı: 10.59 ± 4.85 , ortalama nötrofil sayısı: 8.09 ± 4.74 , ortalama trombosit sayısı: 299.7 ± 144.2 , ortalama NLR: 5.82 ± 5.19 , ortalama ESR düzeyi: 24.83 ± 22.30 , ortalama CRP düzeyi: 2.85 ± 5.06 olarak bulundu. Nörolojik tutulum olmayan Behçet hastalarının (n:487) ise ortalama Hb sayısı: 13.37 ± 1.57 , ortalama lökosit sayısı: 8.10 ± 2.91 , ortalama nötrofil sayısı: 5.15 ± 2.51 , ortalama trombosit sayısı: 271.0 ± 91.6 , ortalama NLR: 2.85 ± 2.70 , ortalama ESR düzeyi: 16.46 ± 17.74 , ortalama CRP düzeyi: 1.75 ± 4.06 olarak bulundu. Nörolojik tutulum olan Behçet hastalarında ortalama lökosit, nötrofil sayısı ve NLR nörolojik tutulum olmayan Behçet hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla **p:0.015**, **p:0.004**, **p:0.008**) (Tablo 4.16) (Şekil 4.6). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.69, p:0.14, p:0.29, p:0.72, p:0.15). Ancak sigara içme ve alkol kullanımı nörolojik tutulum olmayan grupta nörolojik tutulum olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla **p:0.04**, **p:0.03**).

Tablo 4.16. Nörolojik tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	Nörolojik tutulum olanlar (n:26)		Nörolojik tutulum olmayanlar (n:487)		P
	N	ort $\pm$ SD	N	ort $\pm$ SD	
Hemoglobin (g/dL)	26	13.31 ± 1.85	487	13.37 ± 1.57	0.86
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	26	10.59 ± 4.85	487	8.10 ± 2.91	0.015
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	26	8.09 ± 4.74	487	5.15 ± 2.51	0.004
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	26	1.74 ± 0.99	487	2.18 ± 1.20	0.066
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	26	299.7 ± 144.2	487	271.0 ± 91.6	0.32
MCV	26	85.19 ± 4.98	487	83.88 ± 6.37	0.30
RDW (%)	26	14.95 ± 1.97	487	14.74 ± 1.87	0.57
NLR	26	5.82 ± 5.19	487	2.85 ± 2.70	0.008
ESR (mm/saat)	24	24.83 ± 22.30	472	16.46 ± 17.74	0.083
CRP(mg/L)	23	2.85 ± 5.06	478	1.75 ± 4.06	0.21



Şekil 4.6. Nörolojik tutulum ve NLR arasındaki ilişki

Papülopüstüler lezyonu olan Behçet hastalarının (n:28) ortalama NLR: 2.92 ± 1.14 , ortalama ESR düzeyi: 14.65 ± 14.28 , ortalama CRP düzeyi: 1.91 ± 2.54 olarak bulundu. Papülopüstüler lezyonu olmayan Behçet hastalarının (n:485) ise ortalama NLR: 3.00 ± 3.02 , ortalama ESR düzeyi: 16.99 ± 18.24 , ortalama CRP düzeyi: 1.79 ± 4.19 olarak bulundu. Papülopüstüler lezyonu olan hastalar ile papülopüstüler lezyonu olmayanlar arasında ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.17). Gruplar arasında sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p:0.98$, $p:0.23$, $p:0.25$, $p:0.30$). Ancak yaş ortalaması PPL olmayan grupta PPL olan gruba göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (**$p:0.01$**). Hipertansiyon PPL olmayan grupta PPL olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**$p:0.02$**). Ayrıca cinsiyet açısından PPL olan (19 erkek, 9 kadın) ve PPL olmayanlar (225 erkek, 260 kadın) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**$p:0.02$**).

Tablo 4.17. Papülopüstüler lezyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	Papülopüstüler lezyonu olanlar (n:28)		Papülopüstüler lezyonu olmayanlar (n:485)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	28	13.60±1.30	485	13.35±1.60	0.42
Lökosit (10 ³ /mm ³)	28	9.05±2.65	485	8.17±3.10	0.14
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	28	6.06±2.25	485	5.26±2.76	0.13
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	28	2.14±0.60	485	2.16±1.22	0.92
Trombosit (10 ³ /mm ³)	28	273.7±62.1	485	272.4±96.5	0.94
MCV	28	82.88±6.03	485	84.01±6.32	0.35
RDW (%)	28	14.22±1.30	485	14.78±1.90	0.12
NLR	28	2.92±1.14	485	3.00±3.02	0.87
ESR (mm/saat)	26	14.65±14.28	470	16.99±18.24	0.52
CRP(mg/L)	28	1.91±2.54	473	1.79±4.19	0.88

Gastrointestinal sistem tutulumu olan Behçet hastalarının (n:12) ortalama NLR: 3.85±2.56, ortalama ESR düzeyi: 27.33±30.92, ortalama CRP düzeyi: 8.40±13.25 olarak bulundu. GİS tutulumu olmayan Behçet hastalarının (n:501) ise ortalama NLR: 2.98±2.95, ortalama ESR düzeyi: 16.61±17.59, ortalama CRP düzeyi: 1.64±3.50 olarak bulundu. GİS tutulumu olan hastalar ile GİS tutulumu olmayanlar arasında ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.18). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.56, p:0.86, p:0.52, p:0.43, p:0.48, p:0.47, p:0.36).

Tablo 4.18. GİS tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	GİS tutulumu olanlar (n:12)		GİS tutulumu olmayanlar (n:501)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	12	12.56±1.67	501	13.39±1.58	0.075
Lökosit (10 ³ /mm ³)	12	10.99±7.77	501	8.16±2.87	0.23
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	12	8.11±6.89	501	5.23±2.53	0.17
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	12	2.00±0.49	501	2.17±1.20	0.64
Trombosit (10 ³ /mm ³)	12	340.5±231.6	501	270.8±89.1	0.32
MCV	12	81.16±4.46	501	84.01±6.33	0.12
RDW (%)	12	15.20±1.40	501	14.74±1.89	0.40
NLR	12	3.85±2.56	501	2.98±2.95	0.31
ESR (mm/saat)	12	27.33±30.92	484	16.61±17.59	0.25
CRP(mg/L)	12	8.40±13.25	489	1.64±3.50	0.10

Artriti olan Behçet hastalarının (n:40) ortalama NLR: 3.33±3.57, ortalama ESR düzeyi: 19.73±16.40, ortalama CRP düzeyi: 1.93±1.98 olarak bulundu. Artriti olmayan Behçet hastalarının (n:473) ise ortalama NLR: 2.97±2.89, ortalama ESR düzeyi: 16.62±18.18, ortalama CRP düzeyi: 1.79±4.24 olarak bulundu. Artriti olan hastalar ile artriti olmayanlar arasında ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.19). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.31, p:0.50, p:0.41, p:0.55, p:0.19, p:0.13, p:0.79).

Tablo 4.19. Artriti olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	Artriti olanlar (n:40)		Artriti olmayanlar (n:473)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	40	13.28±1.51	473	13.37±1.59	0.72
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	40	8.50±2.35	473	8.20±3.14	0.56
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	40	5.48±2.06	473	5.29±2.79	0.66
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	40	2.16±0.72	473	2.16±1.23	0.97
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	40	287.9±66.7	473	271.2±96.9	0.28
MCV	40	82.9±6.15	473	84.03±6.32	0.30
RDW (%)	40	14.91±1.57	473	14.74±1.90	0.58
NLR	40	3.33±3.57	473	2.97±2.89	0.45
ESR (mm/saat)	40	19.73±16.40	456	16.62±18.18	0.49
CRP(mg/L)	39	1.93±1.98	462	1.79±4.24	0.83

Artraljisi olan Behçet hastalarının (n:105) ortalama Hb sayısı: 13.09±1.47, ortalama NLR: 2.88±2.84, ortalama ESR düzeyi: 16.17±15.88, ortalama CRP düzeyi: 1.31±2.25 olarak bulundu. Artraljisi olmayan Behçet hastalarının (n:408) ise ortalama Hb sayısı: 13.44±1.61, ortalama NLR: 3.03±2.97, ortalama ESR düzeyi: 17.05±18.59, ortalama CRP düzeyi: 1.93±4.47 olarak bulundu. Artraljisi olan Behçet hastalarında ortalama Hb sayısı artraljisi olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**p:0.046**). İki grup arasında ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri açısından ise istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.20). Gruplar arasında yaş, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.25, p:0.45, p:0.36, p:0.20, p:0.37). Ancak hipertansiyon artraljisi olmayan grupta artraljisi olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**p:0.02**). Ayrıca cinsiyet açısından artraljisi olan (39 erkek, 66 kadın) ve artraljisi olmayanlar (203 erkek, 205 kadın) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**p:0.01**).

Tablo 4.20. Artraljisi olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

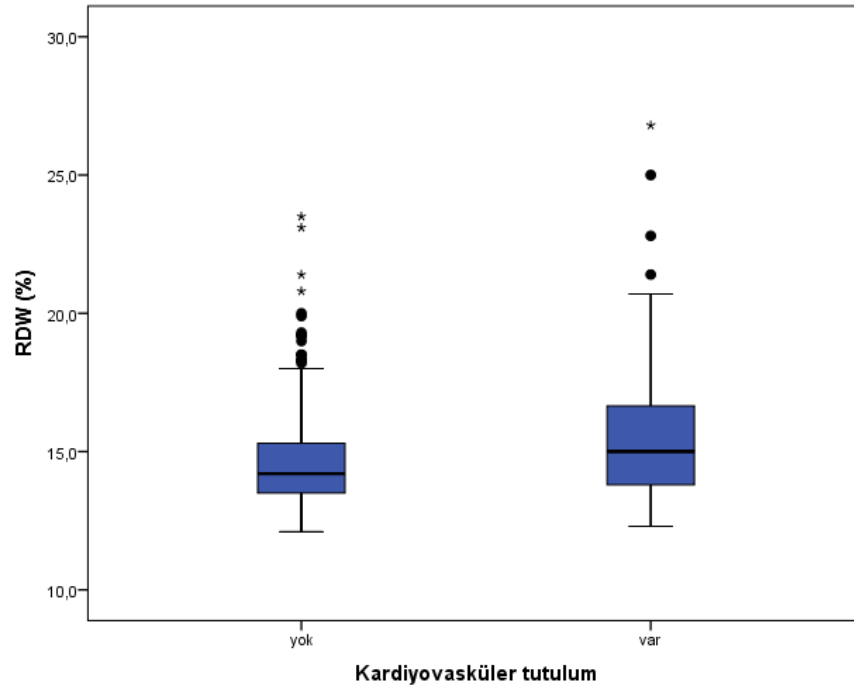
Laboratuvar Sonuçları	Artraljisi olanlar (n:105)		Artraljisi olmayanlar (n:408)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	105	13.09±1.47	408	13.44±1.61	0.046
Lökosit ($10^3/\text{mm}^3$)	105	7.89±2.73	408	8.31±3.17	0.42
Nötrofil ($10^3/\text{mm}^3$)	105	4.94±2.21	408	5.39±2.85	0.45
Lenfosit ($10^3/\text{mm}^3$)	105	2.28±2.19	408	2.13±0.75	0.26
Trombosit ($10^3/\text{mm}^3$)	105	271.4±73.6	408	272.7±99,8	0.88
MCV	105	83.48±6.46	408	84.07±6.27	0.39
RDW (%)	105	14.88±1.73	408	14.72±1.91	0.42
NLR	105	2.88±2.84	408	3.03±2.97	0.63
ESR (mm/saat)	104	16.17±15.88	392	17.05±18.59	0.65
CRP(mg/L)	104	1.31±2.25	397	1.93±4.47	0.050

Kardiyovasküler tutulum olan Behçet hastalarının (n:60) ortalama Hb sayısı: 12.68±1.94, ortalama lökosit sayısı: 8.61±0.39, ortalama nötrofil sayısı: 6.17±2.73, ortalama trombosit sayısı: 315.03±148.16, ortalama RDW: 15.77±3.01, ortalama NLR: 4.78±4.27, ortalama ESR düzeyi: 34.49±28.28, ortalama CRP düzeyi: 6.17±8.78 olarak bulundu. Kardiyovasküler tutulum olmayan Behçet hastalarının (n:453) ise ortalama Hb sayısı: 13.46±1.51, ortalama lökosit sayısı: 8.17±3.08, ortalama nötrofil sayısı: 5.18±2.72, ortalama trombosit sayısı: 266.88±84.16, ortalama RDW: 14.62±1.63, ortalama NLR: 2.76±2.64, ortalama ESR düzeyi: 14.67±14.99, ortalama CRP düzeyi: 1.22±2.47 olarak bulundu. Kardiyovasküler tutulum olan Behçet hastalarında ortalama nötrofil ve trombosit sayısı, RDW, NLR, ESR ve CRP düzeyleri kardiyovasküler tutulum olmayan Behçet hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla **p:0.009**, **p:0.01**, **p:0.005**, **p:0.001**, **p<0.001**, **p<0.001**) (Tablo 4.21). Gruplar arasında yaş, alkol kullanımı, diabetes mellitus ve hipertansiyon açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.21, p:0.13, p:0.73, p:0.42). Ancak cinsiyet açısından kardiyovasküler tutulum olan (46 erkek, 14 kadın) ve kardiyovasküler tutulum olmayanlar (198 erkek, 255 kadın) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**p<0.001**). Ayrıca sigara içme ve koroner arter hastalığı kardiyovasküler tutulum olmayan grupta

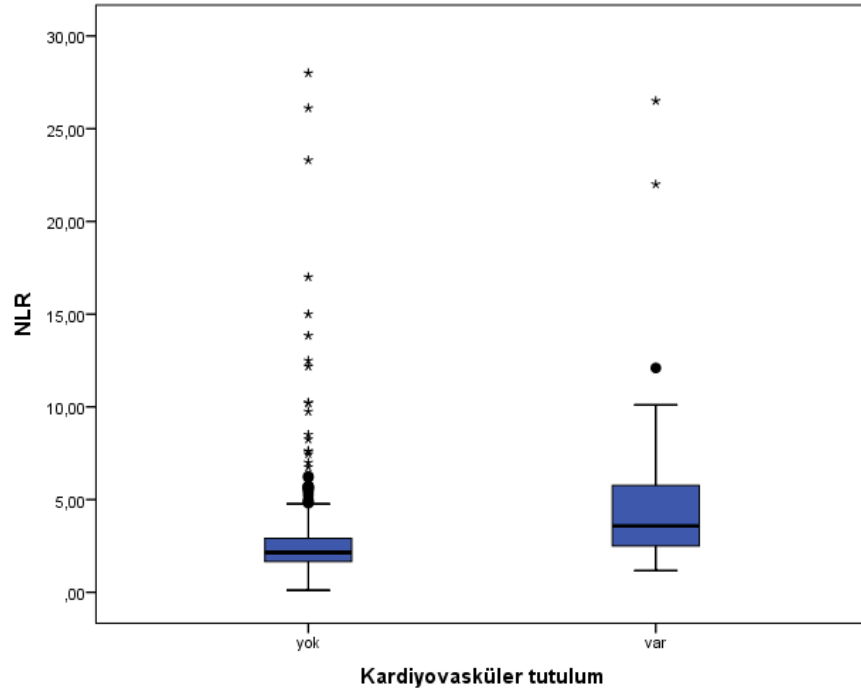
kardiyovasküler tutulum olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla **p:0.001**, **p:0.003**).

Tablo 4.21. Kardiyovasküler tutulum olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

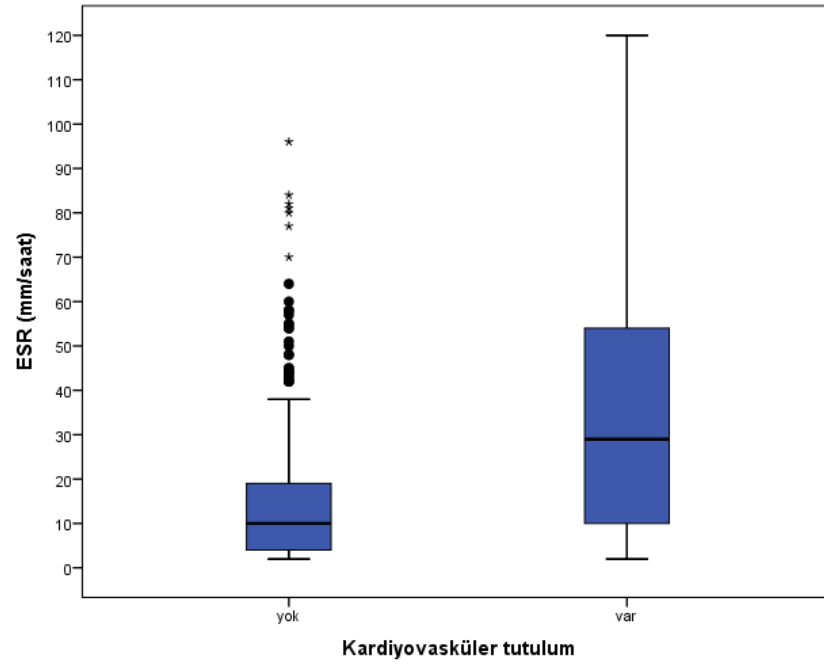
Laboratuvar Sonuçları	Kardiyovasküler tutulum olanlar (n:60)		Kardiyovasküler tutulum olmayanlar (n:453)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	60	12.68±1.94	453	13.46±1.51	0.004
Lökosit (10 ³ /mm ³)	60	8.61±0.39	453	8.17±3.08	0.30
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	60	6.17±2.73	453	5.18±2.72	0.009
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	60	1.65±0.69	453	2.23±1.23	<0.001
Trombosit (10 ³ /mm ³)	60	315.03±148.16	453	266.88±84.16	0.01
MCV	60	82.44±6.87	453	84.15±6.21	0.049
RDW (%)	60	15.77±3.01	453	14.62±1.63	0.005
NLR	60	4.78±4.27	453	2.76±2.64	0.001
ESR (mm/saat)	55	34.49±28.28	441	14.67±14.99	< 0.001
CRP(mg/L)	59	6.17±8.78	442	1.22±2.47	< 0.001



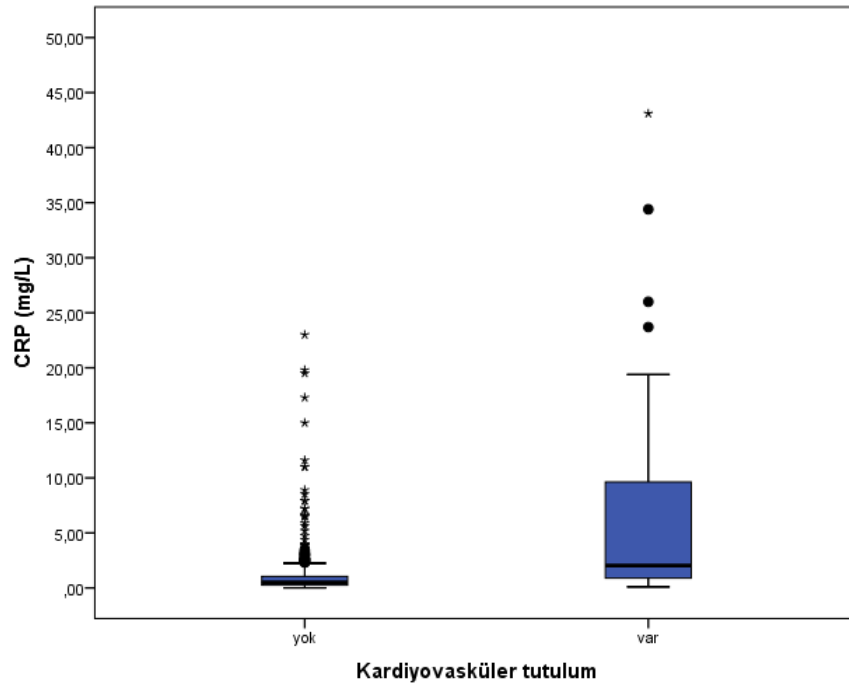
Şekil 4.7. Kardiyovasküler tutulum ve RDW arasındaki ilişki



Şekil 4.8. Kardiyovasküler tutulum ve NLR arasındaki ilişki



Şekil 4.9. Kardiyovasküler tutulum ve ESR arasındaki ilişki



Şekil 4.10. Kardiyovasküler tutulum ve CRP arasındaki ilişki

Süperfisyal tromboflebiti olan Behçet hastalarının (n:10) ortalama NLR: 3.52 ± 2.31 , ortalama ESR düzeyi: 22.60 ± 22.80 , ortalama CRP düzeyi: 8.96 ± 13.58 olarak bulundu. Süperfisyal tromboflebiti olmayan Behçet hastalarının (n:503) ise ortalama NLR: 2.99 ± 2.96 , ortalama ESR düzeyi: 16.75 ± 17.95 , ortalama CRP düzeyi: 1.65 ± 3.58 olarak bulundu. Süperfisyal tromboflebiti olan hastalar ile süperfisyal tromboflebiti olmayanlar arasında ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.22). Gruplar arasında yaş, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p:0.28$, $p:0.25$, $p:0.47$, $p:0.49$, $p:0.16$, $p:0.54$). Ancak cinsiyet açısından süperfisyal tromboflebiti olan (8 erkek, 2 kadın) ve süperfisyal tromboflebiti olmayanlar (236 erkek, 267 kadın) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**$p:0.03$**).

Tablo 4.22. Süperfisyal tromboflebiti olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	Süperfisyal tromboflebiti olanlar (n:10)		Süperfisyal tromboflebiti olmayanlar (n:503)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	10	14.25±1.35	503	13.35±1.58	0.077
Lökosit (10 ³ /mm ³)	10	9.50±3.73	503	8.20±3.07	0.18
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	10	6.76±4.27	503	5.27±2.69	0.30
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	10	2.04±0.40	503	2.16±1.20	0.73
Trombosit (10 ³ /mm ³)	10	295.9±121.1	503	272.0±94.4	0.43
MCV	10	84.24±8.02	503	83.94±6.28	0.88
RDW (%)	10	14.82±2.18	503	14.75±1.87	0.91
NLR	10	3.52±2.31	503	2.99±2.96	0.57
ESR (mm/saat)	10	22.60±22.80	486	16.75±17.95	0.31
CRP(mg/L)	10	8.96±13.58	491	1.65±3.58	0.12

Göz tutulumu olan Behçet hastalarının (n:51) ortalama Hb sayısı: 14.01±1.44, ortalama lökosit sayısı: 10.23±4.08, ortalama nötrofil sayısı: 7.01±3.66, ortalama trombosit sayısı: 274.3±79.5, ortalama NLR: 3.98±4.31, ortalama ESR düzeyi: 17.74±19.21, ortalama CRP düzeyi: 1.37±2.35 olarak bulundu. Göz tutulumu olmayan Behçet hastalarının (n:462) ise ortalama Hb sayısı: 13.30±1.58, ortalama lökosit sayısı: 8.00±2.87, ortalama nötrofil sayısı: 5.11±2.55, ortalama trombosit sayısı: 272.3±96.6, ortalama NLR: 2.89±2.74, ortalama ESR düzeyi: 16.78±17.94, ortalama CRP düzeyi: 1.84±4.26 olarak bulundu. Göz tutulumu olan Behçet hastalarında ortalama Hb, lökosit ve nötrofil sayısı göz tutulumu olmayan Behçet hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla **p:0.002**, **p<0.001**, **p:0.001**) (Tablo 4.23). Gruplar arasında yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.14, p:0.11, p:0.24, p:0.54). Ancak cinsiyet açısından göz tutulumu olan (40 erkek, 11 kadın) ve göz tutulumu olmayanlar (204 erkek, 258 kadın) arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**p<0.001**). Ayrıca sigara içme ve alkol kullanımı göz tutulumu olmayan grupta göz tutulumu olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla **p:0.005**, **p:0.009**).

Tablo 4.23. Göz tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	Göz tutulumu olanlar (n:51)		Göz tutulumu olmayanlar (n:462)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	50	14.01±1.44	462	13.30±1.58	0.002
Lökosit (10 ³ /mm ³)	50	10.23±4.08	462	8.00±2.87	<0.001
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	50	7.01±3.66	462	5.11±2.55	0.001
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	50	2.31±0.81	462	2.14±1.23	0.34
Trombosit (10 ³ /mm ³)	50	274.3±79.5	462	272.3±96.6	0.88
MCV	50	84.06±6.17	462	83.93±6.33	0.88
RDW (%)	50	14.64±1.43	462	14.76±1.92	0.60
NLR	50	3.98±4.31	462	2.89±2.74	0.08
ESR (mm/saat)	47	17.74±19.21	449	16.78±17.94	0.72
CRP(mg/L)	49	1.37±2.35	452	1.84±4.26	0.44

Deri tutulumu (EN ve PPL) olan Behçet hastalarının (n:59) ortalama NLR: 3.07±2.89, ortalama ESR düzeyi: 18.45±18.19, ortalama CRP düzeyi: 1.85±2.35 olarak bulundu. Deri tutulumu olmayan Behçet hastalarının (n:454) ise ortalama NLR: 2.99±2.95, ortalama ESR düzeyi: 16.67±18.04, ortalama CRP düzeyi: 1.79±4.29 olarak bulundu. Deri tutulumu olan hastalar ile deri tutulumu olmayanlar arasında ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.24). Gruplar arasında cinsiyet, sigara içme, alkol kullanımı, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.59, p:0.28, p:0.80, p:0.09, p:0.13). Ancak yaş ortalaması deri tutulumu olmayan grupta deri tutulumu olan gruba göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (**p:0.002**). Ayrıca hipertansiyon deri tutulumu olmayan grupta deri tutulumu olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**p:0.002**).

Tablo 4.24. Deri tutulumu (EN ve PPL) olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	Deri tutulumu olanlar (n:59)		Deri tutulumu olmayanlar (n:454)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	59	13.32±1.29	454	13.37±1.62	0.75
Lökosit (10 ³ /mm ³)	59	8.85±2.57	454	8.14±3.14	0.09
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	59	5.77±2.10	454	5.24±2.80	0.16
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	59	2.24±0.66	454	2.15±1.25	0.60
Trombosit (10 ³ /mm ³)	59	282.8±103.0	454	271.1±93.9	0.37
MCV	59	82.46±5.43	454	84.14±6.39	0.054
RDW (%)	59	14.71±1.91	454	14.76±1.88	0.86
NLR	59	3.07±2.89	454	2.99±2.95	0.85
ESR (mm/saat)	55	18.45±18.19	441	16.67±18.04	0.49
CRP(mg/L)	57	1.85±2.35	444	1.79±4.29	0.91

Budd-Chiari sendromu olan Behçet hastalarının (n:5) ortalama NLR: 5.43±4.08, ortalama ESR düzeyi: 17.50±29.03, ortalama CRP düzeyi: 1.48±1.79 olarak bulundu. Budd-Chiari sendromu olmayan Behçet hastalarının (n:508) ise ortalama NLR: 2.98±293, ortalama ESR düzeyi: 16.86±17.98, ortalama CRP düzeyi: 1.80±4.13 olarak bulundu. Budd-Chiari sendromu olan hastalar ile Budd-Chiari sendromu olmayanlar arasında ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.25). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, sigara içme ve alkol kullanımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p:0.66, p:0.21, p:0.79, p:0.74, p:0.61). Ancak diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı Budd-Chiari sendromu olmayan grupta Budd-Chiari sendromu olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p<0.001, p:0.04).

Tablo 4.25. Budd-Chiari sendromu olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulguları ile ilgili veriler

Laboratuvar Sonuçları	Budd-Chiari sendromu olanlar (n:5)		Budd-Chiari sendromu olmayanlar (n:508)		P
	N	ort±SD	N	ort±SD	
Hemoglobin (g/dL)	5	11.92±1.89	508	13.38±1.58	0.04
Lökosit (10 ³ /mm ³)	5	9.04±4.14	508	8.21±3.08	0.55
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	5	6.65±3.95	508	5.29±2.72	0.27
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	5	1.49±0.70	508	2.17±1.20	0.20
Trombosit (10 ³ /mm ³)	5	209.6±96.0	508	273.1±94.8	0.13
MCV	5	79.88±10.42	508	83.99±6.26	0.94
RDW (%)	5	18.36±3.86	508	14.72±1.82	0.10
NLR	5	5.43±4.08	507	2.98±293	0.06
ESR (mm/saat)	4	17.50±29.03	492	16.86±17.98	0.94
CRP(mg/L)	5	1.48±1.79	496	1.80±4.13	0.86

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı genellikle hayatın üçüncü dekadında görülür. Daha genç ve yaşlı (>50 yaş) bireylerde nadirdir (10). Hastalığın başlangıç yaşı ciddi hastalık ile ilişkilidir ve seyri zaman içinde stabil hale gelir (164). Bizim çalışmamızda ise literatür verileriyle uyumlu olarak ilk şikayet görülme yaşı ortalama yirmi sekiz bulundu. Kadınlarda bu ortalama $28,5 \pm 9,3$ iken erkeklerde $27,2 \pm 8,7$ idi. Kadın ve erkeklerde ilk şikayet görülme yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,140$).

Behçet hastalığı her iki cinsiyette birbirine yakın oranda görülmekte ve erkeklerde daha şiddetli bir seyir izlemektedir (54). Çalışmamıza katılan hastaların %52,4'ü kadın, %47,6'sı ise erkek olup K/E oranı 1.1/1 olarak saptandı. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada bu oranların kadın lehine döndüğü ve klinik tablonun erkeklere göre daha hafif seyrettiği bildirilmiştir (11). Türkiye'den yapılan iki bin üç yüz yirmi beş kişinin dahil edildiği yakın tarihli bir çalışmada BH prevalansı yirmi yaş üzerinde 600/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu oran şimdiye kadar literatürde bildirilen en yüksek BH prevalansıdır. Aynı çalışmada prevalans kadınlarda (860/100.000) erkeklerden (140/100.000) daha yüksek olarak bulunmuştur ($p: 0.022$) (56). Bizim çalışmamızda da kadınlarda Behçet hastalığı prevalansının biraz daha sık olduğu görüldü.

Behçet hastalığında cinsiyetler arasında hastalık ifadesinde farklılıklar bulunmaktadır (10). Yapılan bir meta-analizde erkeklerde oküler tutulum, folikülit, papülopüstüler lezyonlar, paterji testi pozitifliği ve vasküler tutulum daha sık görülürken, kadınlarda ise eklem tutulumu, eritema nodozum ve genital ülserin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (269). Bizim çalışmamızda da cinsiyete göre hedef doku ve organ tutulumlarında farklılık saptandı. Çalışmamızdaki kadın hastalarda artraljinin (%62.9, 66/105) erkeklere göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık olduğu görüldü ($p:0.017$). Papülopüstüler lezyon (%67.9, 19/28), göz tutulumu (%78.4, 40/51), kardiyovasküler tutulum (%76.7, 46/60) ve süperfisyal tromboflebit (%80, 8/10) ise erkek hastalarda kadınlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık saptandı (sırasıyla $p:0.027$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p:0.038$). Biz de çalışmamızda erkek cinsiyette göz ve kardiyovasküler tutulum gibi önemli morbiditelere ve

mortaliteye yol açabilecek organ tutulumlarının daha sık olduğunu saptadık ve bu bilgiler literatür ile uyumlu gözükmektedir.

Hastalık aktivite değerlendirilmesi öykü ve klinik bulgulara göre yapılmaktadır ve bu yüzden hastalık aktivitesini değerlendirmeye yardımcı ölçekler geliştirilmiştir (163). Bizim hastalarımızda hastalık aktivasyonunu değerlendirmede öykü, bazı laboratuvar testleri (NLR, ESR ve CRP gibi) ve BDCAF aktivasyon indeksi kullanılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen toplam beş yüz on üç Behçet hastasının ortalama BDCAF skoru $1,0 \pm 1,18$ olup, aktif Behçet Hastalığı grubunda ortalama $1,98 \pm 0,91$ ve inaktif grupta ise 0 ± 0 olarak bulundu. İstatistiksel olarak aktif ve inaktif Behçet Hastalığı grupları arasında klinik şiddet skorlaması açısından belirgin anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). Çalışmamızdaki klinik aktivasyon skorlarına bakıldığında kadınlarda ortalama BDCAF skoru $1,29 \pm 1,21$, erkeklerde ise $1,45 \pm 1,16$ olarak bulundu ve cinsiyetler açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ($p = 0,122$).

Türkiye'den Yılmaz ve ark. tarafından yapılan yüz dört Behçet hastasının dahil edildiği bir çalışmada toplam altmış bir hastanın (%58,7) çalışma sırasında aktif dönemde olduğu ve yirmi hastada majör organ tutulumu, kırk bir hastada ise sadece mukokutanöz tutulum olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların ortalama BDCAF skoru ise $3,4 \pm 1,2$ olarak bulunmuştur (270). Sibley ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada Türkiye'den yüz yedi Behçet hastasında ortalama BDCAF skoru $3,3 \pm 2,1$ olarak bildirilmiştir (138). Bizim çalışmamızda ise üç yüz elli dört aktif Behçet hastasının ortalama BDCAF skorunun $1,98 \pm 0,91$ olarak daha düşük oranda olduğu görüldü. Bu durumun muhtemelen aktif Behçet hastalarının almakta olduğu tedavilerden fayda gördüğü ve skorların daha düşük saptanmış olabileceği düşünüldü.

Behçet hastalığı için çeşitli tedavi yöntemleri olup, hala etkili tek bir ilaç bulunmamaktadır (230). Son yıllarda immünsüpresanlar ve agresif tedavi yaklaşımları ile Behçet hastalığının şiddetli formlarında iyileşmeler olduğu görülmüştür (98,231). Çalışmamızdaki hastaların en fazla kullandığı tedavinin % 64,7 kolşisin olduğu diğer kullanılan tedavilerin ise sırasıyla %26,1 asetil salisilik asit, %17,5 penisilin, %16 azatioprin, %14,2 sistemik kortikosteroid, %7,8 IFN-alfa, %6,2 varfarin sodyum ve %3,5 anti-TNF tedaviler olduğu saptandı.

Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında ESR, CRP gibi çeşitli inflamasyon belirteçlerinde artış olduğu gösterilmiştir (170–174). Ancak bu laboratuvar belirteçleri Behçet hastalığı için spesifik değildir ve çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda yükselebilmektedir (182).

Literatüre bakıldığında Behçet hastalığında nötrofillerin rolü birçok çalışmada araştırılmıştır (9,191). Behçet hastalığında nötrofillerin kemotaksisinde sorun olduğu uzun yıllardır bilinmektedir (193). Bu özelliklerinden dolayı Behçet hastalığı nötrofilik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (22). Yüksek NLR artmış inflamasyonun göstergesi olarak kullanılmakta ve periferik kanda kolayca saptanabilmektedir (195–198). Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarının serumunda NLR'nin proinflamatuvar mediatörlerden önce yükselebileceği belirtilmektedir (210,211). Bu durum Behçet hastalığı seyri sırasında devam eden inflamatuvar süreci gösterir (23). Biz çalışmamızda hastalarımızın serumlarında ortalama NLR'yi $2,29 \pm 2,94$ olarak bulduk. NLR ortalaması erkek hastalarda $3,45 \pm 3,33$ iken kadın hastalarda $2,59 \pm 2,48$ idi. Erkeklerde kadınlara kıyasla NLR'nin daha yüksek olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu saptadık ($p:0,001$).

Hematolojik indekslerin romatoid artrit (n:91), sistemik lupus eritematozus (n:51), sistemik skleroz (n:39), Behçet hastalığı (n:53) gibi çeşitli hastalıklarda hastalık aktivitesinde kullanılabilirliğini araştıran bir çalışmada aktif Behçet hastalarında (n:19) NLR, inaktif (n:34) olan gruba göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,008$). Ayrıca NLR düzeyleri Nörobeçet hastalarında (n:6) ve aktif genital ülserli (n:6) hastalarda, nörolojik tutulum olmayan (n:47) ve aktif genital ülser bulunmayan (n:47) hastalarla ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,05$). Buna karşın tutulum olmayan Behçet hastalığı ve sağlıklı kontrol gruplarında NLR düzeyleri benzer bulunmuştur. Ayrıca klinik özelliklerin Behçet hastalarında bakılan diğer laboratuvar parametrelerden MPV, MPR veya PLR düzeylerini değiştirmediği görülmüştür (tümü için $p>0,05$). Sonuç olarak bu çalışmada NLR'nin Behçet hastalığında hastalık aktivitesini yansıttığı gösterilmiştir (271).

Türkiye'den Öztürk ve ark. tarafından kardiyovasküler tutulum olmayan Behçet hastalarında NLR ve cIMT'in (karotis-intima media kalınlığı) araştırıldığı bir çalışmada kırk hasta aktif olmak üzere toplam altmış beş Behçet hastasının ortalama

NLR'si $2,61 \pm 1,10$ iken kontrol grubunda (n:62) ortalama NLR $1,93 \pm 0,89$ (0,48-1,21) olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Behçet hastalarında CRP düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalık aktivitesi kıyaslandığında, NLR düzeyinin aktif Behçet hastalarında inaktif gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). Behçet hastalarda cIMT değeri, CRP ve NLR arasında orta derecede pozitif korelasyon varolduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak araştırmacılar NLR'nin Behçet hastalığı aktivitesini değerlendirmede faydalı bir indeks olabileceğini öne sürmektedirler (212).

Behçet hastalığının varlığı ve şiddeti ile NLR, PLR ve MPV arasındaki ilişkiyi araştıran Alan ve arkadaşlarının yaptığı iki yüz elli dört Behçet hastası ve yüz yetmiş üç sağlıklı kontrol grubunun yer aldığı başka bir çalışmada ise WBC, nötrofil, trombosit, NLR ve PLR'nin Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (tümü için $p < 0,001$). Ayrıca herhangi bir laboratuvar değerinin, eklem, göz, merkezi sinir sistemi, büyük damar veya gastrointestinal tutulum ile ilişkili olmadığı ve çok değişkenli analiz ile NLR'nin Behçet hastalığı için bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir. Ek olarak gelecekte daha ileri prospektif çalışmaların katkısıyla NLR'nin Behçet hastalığının tanısal bir kriteri olabileceği öne sürülmüştür (214). Biz de çalışmamızda aktif Behçet hastalarında inaktif gruba göre literatürdeki diğer çalışmalarla korele olarak NLR düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,001$) daha yüksek bulduk.

Jiang ve ark. tarafından yüz sekiz aktif, otuz iki inaktif Behçet hastası ve on sağlıklı kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada aktif Behçet hastalarında, inaktif Behçet hastalarına kıyasla, PLR, ESR ve yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,037$, $p=0,017$, $p=0,027$). Ayrıca PLR ile BDCAF skorları ($r=0,193$, $p<0,05$), hs-CRP ($r=0,402$, $p<0,01$) ve ESR ($r=0,284$, $p<0,01$) düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (272).

On sekiz yaş ve üzerindeki ISG kriterlerine göre Behçet tanısı olan, refraktör oküler ve nörolojik tutulum olan, aktif ve CRP konsantrasyonu >1 mg/dl üzerinde olan yirmi bir hastanın dahil edildiği bir çalışmada infliksimab tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Bu bir yıllık izlem çalışmasında hastaların tedavi öncesi ve sonrası tam kan sayımı, ESR ve CRP değerleri incelenmiştir. Tüm

hastalarda tedavi ile birlikte hızlı ve belirgin olarak ESR ve CRP düzeylerinde azalma saptanmıştır (273).

Aygündüz ve ark. tarafından Behçet hastalığı aktivitesinin belirteçleri olarak ESR, CRP, serum amiloid A protein (SAA) ve beta 2-mikroglobülin (beta 2-m) düzeylerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise aktif Behçet hastası (n:20) inaktif Behçet hastası (n:23) ve sağlıklı kontrol grubu (n:27) yer almıştır. Aktif Behçet hastalarında remisyonadaki Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak serum beta 2-m, SAA, ESR ve CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. İnaktif Behçet hastalarında ise kontrol grubuna göre ESR ve CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup beta 2-m düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterilememiştir (177).

Biz çalışmamızda toplam beş yüz on üç Behçet hastasında ortalama ESR düzeyini $11,00 \pm 18,05$ olarak bulduk. Kadın ve erkek hastalar arasında ise istatistiksel anlamlı bir fark saptamadık ($p=0,36$). CRP düzeyi ise ortalama $0,54 \pm 4,11$ olarak bulundu. Kadın hastalarda CRP ortalaması $0,99 \pm 2,30$ iken erkek hastalarda $2,67 \pm 5,29$ 'du. Erkeklerde kadınlara kıyasla CRP düzeylerinin daha yüksek olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık ($p<0,001$). Çalışmamızın ve yapılan diğer çalışmaların sonuçları incelendiğinde ESR ve CRP düzeylerinin tedaviye yanıt ve klinik aktivasyon durumunu değerlendirmede kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda üveiti olan hastaların ortalama ESR düzeyi (n:38) $18,37 \pm 19,28$, ortalama CRP düzeyi (n:38) $1,07 \pm 1,82$ ve ortalama NLR değeri (n:39) $3,72 \pm 4,72$ olarak bulundu. Behçet hastalarında anterior üveit tutulumunda tanıda hematolojik parametrelerden NLR, PLR ve MPV değerlerinin kullanımını araştıran Avcı ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çalışmaya anterior üveiti olan yetmiş bir hasta, oftalmolojik incelemede patoloji saptanmayan altmış dokuz Behçet hastası ile yüz elli bir sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Anterior üveiti olan hastaların MPV, PLR ve NLR değerleri diğer hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p:0,012$, $p<0,001$). Sonuç olarak MPV, PLR ve NLR Behçet hastalarında ön üveal segment tutulumunun değerlendirilmesi için anlamlı bulunmuş ve NLR'nin anterior üveit tutulumunun PLR ve MPV'den daha iyi bir göstergesi olduğu saptanmıştır (213). Biz

çalışmamızda üveti olan hastalarda NLR ve ESR düzeylerine baktık. Ancak üveti olanlarda NLR ($p=0,31$) ve ESR ($p=0,59$) düzeyleri ile arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulamadık.

MPV ve NLR'nin Behçet hastalığının aktivitesine ve tromboza yatkınlığa etkisini araştıran bir retrospektif çalışmada yüz yirmisi aktif, altmış altısı inaktif Behçet hastası ve yetmiş dokuzu sağlıklı olan kontrol grubu incelenmiştir. CRP düzeyi aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İnaktif Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun CRP düzeyleri ise benzer çıkmıştır. Buna ek olarak, ESR düzeyi hem aktif hem de inaktif Behçet hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken, aktif grupta ESR düzeyi inaktif gruba göre daha yüksek olarak bulunmuştur. NLR aktif Behçet hastalarında inaktif ve sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, inaktif ve sağlıklı kontrol gruplarının NLR düzeyleri birbirine benzer bulunmuştur. CRP ve NLR trombozlu ve aktif Behçet hastalığı alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, trombozlu aktif Behçet hastalığı grubunda ESR düzeyi tromboz olmayan aktif Behçet hastalığı grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (181).

Açıkgöz ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise Behçet hastaları ile sağlıklı kontrol grubuna ait hematolojik parametreler incelenmiştir. Behçet hastalarında ($n:60$) ortalama ESR düzeyi $33,03 \pm 12,8$, kontrol grubunda ($n:40$) $11,76 \pm 3,5$ olarak bulunmuştur. Ayrıca Behçet hastalarında ortalama CRP düzeyi $25,22 \pm 11,9$, kontrol grubunda ise $4,56 \pm 2,5$ olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara bakıldığında ESR ve CRP düzeyleri Behçet hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,01$, $p<0,001$). Ayrıca ESR ve CRP düzeyleri trombozu olan Behçet hastalarında ($n:22$) trombozu olmayan ($n:38$) Behçet hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (her ikisi için $p<0,001$). Ancak aktif Behçet hastalarında ($n:30$) ESR düzeyi inaktif gruba ($n:30$) göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuşken ($p=0,009$), CRP düzeylerinde aktif ve inaktif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir ($p=0,42$) (274) .

Çalışmamızda kardiyovasküler tutulum olan hastalarda (n:60) ortalama ESR düzeyi (n:55) 34.49 ± 28.28 , ortalama CRP düzeyi (n:59) 6.17 ± 8.78 , ortalama NLR (n:60) ise 4.78 ± 4.27 ve ortalama RDW (n:60) 15.77 ± 3.01 olarak bulundu. Ayrıca yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da kardiyovasküler tutulumu olanlarda istatistiksel anlamlı olarak RDW, NLR, ESR ve CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p:0.005$, $p:0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$).

Rifaioğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastalığında hastalık aktivitesinin göstergesi bir inflamasyon markerı olarak NLR araştırılmıştır. Bu çalışmada Behçet hastalığı tanısı almış altmış beş hasta ve yüz sağlıklı birey retrospektif olarak incelenmiştir. Behçet hastalarında NLR, CRP ve beyaz küre düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,026$). NLR ise aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0,033$). Bu çalışma sonuçları aktif Behçet hastalarında NLR'nin kontrol ve inaktif hasta grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (22). Biz de çalışmamızda benzer şekilde ortalama NLR düzeyini aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p<0,001$).

Bizim çalışmamızda göz tutulumu olan hastaların (n:51) ESR, CRP ve NLR düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,72$, $p=0,44$, $p=0,082$). Literatürde ise göz tutulumu olan Behçet hastalarıyla yapılan çalışmalar incelendiğinde Yüksel ve arkadaşlarının yaptığı on yedi aktif, on dokuz inaktif oküler tutulumu olan toplam otuz altı Behçet hastası ve otuz beş sağlıklı kontrol grubunun yer aldığı çalışmada aktif oküler Behçet hastalarında inaktif oküler tutulum olan hastalara kıyasla nötrofil sayısı ve NLR daha yüksek, lenfosit düzeyi ise daha düşük olarak bulunmuştur. Ayrıca NLR'nin oküler tutulumda hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

Kore'den Jung ve ark. tarafından intestinal tutulum olan Behçet hastalarıyla yapılan bir prospektif çalışmada serum ESR, sTREM-1, CRP ve TNF- α düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. STREM-1(Miyeloid hücreler üzerinde eksprese olan tetikleyici çözünür reseptör-1) düzeyleri, hastalık aktivitesi ile (DAIBD (İntestinal Behçet

Hastalığı Hastalık Aktivite İndeksi) skoru için $r=0,762$) en yüksek korelasyona sahip iken ardından CRP düzeylerinin (DAIBD skoru için $r = 0,383$) ve ESR düzeylerinin (DAIBD skoru için $r=0,236$) hastalık aktivasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (275).

Kısa süre önce Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intestinal Behçet Hastalarında serumda bakılan SAA, CRP ve ESR düzeylerinden yalnızca CRP'nin hastalık aktivitesi ile anlamlı korelasyonu olduğu gösterilmiştir ($c=0.316$, $p= 0,044$). Buna karşılık ESR ($c = -0,132$, $p = 0.411$) seviyesi ile hastalık aktivasyonu arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir (276). Bizim çalışmamızda ise bu iki çalışmanın aksine GİS tutulumu olan hastalarda ($n:12$) bu iki çalışma çalışma sonuçlarının aksine NLR, ESR ve CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla $p=0.31$, $p=0,25$, $p=0,10$).

Sarı ve ark. tarafından aktif Behçet hastalığı olan hastalarda çözünür E-selektin seviyelerini araştıran bir çalışmada Behçet hastalarında E-selektin (çözünür E-selektin) düzeyleri ile CRP ve ESR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $r=0,78$, $p<0,001$ ve $r=0,56$, $p<0,01$) (277).

Türkiye'den aktif Behçet hastalarında serum IL-6, prokalsitonin ve CRP düzeylerini araştıran başka bir çalışmada IL-6 ve CRP düzeyleri aktif Behçet hastalarında ($n:15$) sağlıklı kontrol grubuna ($n:15$) göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Prokalsitonin düzeyleri arasında ise anlamlı bir fark gösterilememiştir (175).

Yapılan çalışmalar Behçet hastalarının aktivasyonunu değerlendirmede laboratuvar testlerinden ESR ve CRP'nin en sık kullanılan parametreler olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda aktif Behçet hastalığı grubunda ortalama ESR düzeyi $19,54\pm20,25$, ortalama CRP düzeyi $2,35\pm4,82$ olarak bulundu. ESR ve CRP düzeyleri aktif grupta inaktif Behçet hastalığı grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Eritema nodozumu benzeri lezyonu olan hastalarda ($n:31$) ortalama ESR düzeylerinin ($n:28$) istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0.028$). Ancak CRP düzeyinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı. Süperfisyal

tromboflebiti olan hastalarda NLR, ESR ve CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı (sırasıyla $p=0,57$, $p=0,31$, $p=0,12$)

Turan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Behçet hastaları klinik aktivasyon durumuna göre aktif (n:12), hafif aktif (n:36) ve inaktif (n:18) gruplara ayrılarak ESR ve CRP düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada aktif ve hafif aktif Behçet hastalarında ESR düzeyi inaktif gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,03$, $p=0,02$). Ancak CRP düzeyinde sadece aktif ve inaktif Behçet hastalarında anlamlı farklılık gösterilmiştir ($p=0,006$) (278).

Behçet hastalığı tanısı olan yüz elli hastanın yer aldığı prospektif bir çalışmada CRP ile eritema nodozum ($p < 0,02$) ve akut tromboflebit ($p < 0,05$) arasında, ESR ile eritema nodozum ($p < 0,01$), akut tromboflebit ($p < 0,001$) ve akut artrit ($p < 0,001$) arasında anlamlı ilişkiler olduğu gösterilmiştir (187).

Bizim çalışmamızda hastalar klinik olarak şikayeti olanlar (aktif) ve olmayanlar (inaktif) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Aktif Behçet hastalığı grubunda lökosit sayısı, nötrofil sayısı, trombosit sayısı, MCV, NLR, ESR ve CRP düzeylerinin inaktif Behçet hastalığı grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p=0,010$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$). Doku ve organ tutulumlarına göre laboratuvar bulguları: genital ülseri olanlarda ortalama ESR düzeyi genital ülseri olmayanlara göre (sırasıyla $p:0.04$, $p:0.02$, $p:0.004$, $p < 0.047$); EN benzeri lezyonu olanlarda ortalama ESR düzeyi EN benzeri lezyonu olmayanlara göre ($p:0.028$); nörolojik tutulum olanlarda ortalama NLR nörolojik tutulum olmayanlara göre (sırasıyla $p:0.015$, $p:0.004$, $p:0.008$); kardiyovasküler tutulum olanlarda ortalama NLR, ESR ve CRP düzeyleri kardiyovasküler tutulum olmayanlara göre (sırasıyla $p:0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak oral aft, papülopüstüler lezyon ve süperfisyal tromboflebiti olanlarda, deri, göz, üveit, artrit, artralji gastrointestinal sistem tutulumlarında NLR, ESR ve CRP düzeyleri arasında tutulum olmayanlara göre istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamız ile Behçet hastalığında NLR, ESR ve CRP düzeylerinin aktivasyon belirlemede kullanılabileceği, özellikle NLR'nin ucuz ve noninvaziv bir aktivasyon belirteci olarak hastalık patogenezinde inflamasyonun rolü hakkında yeni ipuçları sağlayabileceği kanısına varılmıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ❖ Behçet hastalarında ilk şikayet görülme yaşı ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,140$).
- ❖ BDCAF klinik şiddet skoru ile cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,122$) ancak aktif ve inaktif gruplar arasında BDCAF skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$) farklılık saptandı.
- ❖ Dört yüz seksen dokuz Behçet hastasının %17'sinde ailede Behçet hastalığı öyküsünün olduğu saptandı.
- ❖ Aktif Behçet hastalarında en sık olarak oral aft (n:115) %22.4 olarak saptandı. Diğer mukokutanöz bulgulara bakıldığında; deri tutulumu (eritema nodozum ve papülopüstüler lezyon) (n:59) %11.5, genital ülser (n:40) %7.8, eritema nodozum benzeri lezyon (n:31) %6, papülopüstüler lezyon (n:28) %5.5 olarak saptandı. Sistemik tutulumu ait bulgulardan; göz tutulumu (n:51) %9.8, üveit (n:39) %7.6, artrit (n:40) %7.8, artralji (n:105) %20.5, GİS tutulumu (n:12) %2.3, kardiyovasküler tutulum (n:60) %11.7, nörolojik tutulum (n:26) %5.1, süperfisyal tromboflebit (n:10) %1.9, kardiyak tutulum (n:9) %1.8 ve Budd-Chiari sendromu (n:5) %1 hastada saptandı.
- ❖ Aktif Behçet hastalarının klinik bulguları ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde, artralji kadın hastalarda (%62.9, 66/105) erkeklere göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık bulundu (**$p:0.017$**). Papülopüstüler lezyon (%67.9, 19/28), göz tutulumu (%78.4, 40/51) ve kardiyovasküler tutulumun (%76.7, 46/60) ise erkek hastalarda kadınlara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha sık olduğu görüldü (sırasıyla **$p:0.027$** , **$p<0.001$** , **$p<0.001$**).
- ❖ Erkek hastalarda ortalama Hb, lökosit, nötrofil sayısı, NLR ve CRP düzeylerinin kadınlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla **$p<0.001$** , **$p<0.001$** , **$p<0.001$** , **$p:0.001$** , **$p<0.001$**). ESR düzeyinde ise cinsiyetler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p=0,36$).
- ❖ Aktif Behçet hastalarında ortalama lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, NLR, ESR ve CRP düzeylerinin inaktif Behçet hastalarına göre istatistiksel anlamlı

olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$).

- ❖ Doku ve organ tutulumlarına göre laboratuvar bulguları: genital ülseri olanlarda ortalama lökosit, nötrofil, trombosit sayısı, ve ESR düzeyinin genital ülseri olmayanlara göre (sırasıyla $p:0.04$, $p:0.02$, $p:0.004$, $p<0.047$); EN benzeri lezyonu olanlarda ortalama ESR düzeyi EN benzeri lezyonu olmayanlara göre ($p:0.028$); üveiti olanlarda ortalama Hb ve nötrofil sayısı üveiti olmayanlara göre (sırasıyla $p:0.004$, $p:0.048$); göz tutulumu olanlarda ortalama Hb, lökosit ve nötrofil sayısı göz tutulumu olmayanlara göre (sırasıyla $p:0.002$, $p<0.001$, $p:0.001$); nörolojik tutulum olanlarda ortalama lökosit, nötrofil sayısı ve NLR nörolojik tutulum olmayanlara göre (sırasıyla $p:0.015$, $p:0.004$, $p:0.008$); artalgisi olanlarda ortalama Hb sayısı artraljisi olmayanlara göre ($p:0.046$); kardiyovasküler tutulum olanlarda ortalama nötrofil ve trombosit sayısı, RDW, NLR, ESR ve CRP düzeyleri kardiyovasküler tutulum olmayanlara göre (sırasıyla $p:0.009$, $p:0.01$, $p:0.005$, $p:0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak oral aft, süperfisyal tromboflebit ve Budd-Chiari sendromu olanlarda, deri, göz, artrit, artralji ve gastrointestinal sistem tutulumlarında NLR, ESR ve CRP düzeyleri arasında tutulum olmayanlara göre istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Ancak oral aft, papülopüstüler lezyon ve süperfisyal tromboflebiti olanlarda, göz, üveit, artrit, artralji gastrointestinal sistem tutulumlarında NLR, ESR ve CRP düzeyleri arasında tutulum olmayanlara göre istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- ❖ Çalışmada elde edilen verilerle Behçet hastalığında aktivasyonu ön görmede NLR, ESR ve CRP düzeylerinin kullanılabileceği ve NLR'nin basit, ucuz ve noninvaziv bir aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.
- ❖ Behçet hastalarında klinik aktivasyonu ön görmede ESR ve CRP düzeyi ile birlikte NLR de rutin olarak bakılabilir.
- ❖ Aktif erkek hastalarda NLR, ESR ve CRP düzeyleri bakılarak kardiyovasküler tutulum açısından yakın izlem yapılması faydalı olabilir.

- ❖ Kardiyovasküler tutulum, genital ülser ve eritema nodozum benzeri lezyon varlığında ESR; kardiyovasküler tutulumda CRP; nörolojik ve kardiyovasküler tutulumda NLR'nin bakılması daha faydalı olabilir.
- ❖ Kardiyovasküler tutulumda NLR, ESR ve CRP düzeylerinin birlikte bakılması daha faydalı olabilir.
- ❖ Gelecekte yapılacak çalışmalarla NLR için referans aralığı belirlenmesi faydalı olabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(3):338–47.
2. Kalayciyan A, Zouboulis C. An update on Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(1):1–10.
3. Saadoun D, Wechsler B DK. Mortality in Behcet's disease. *Arthritis Rheumatol.* 2010;62(9):2806–2812.
4. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's Disease. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1284–91.
5. Krause I, Yankevich A, Fraser A, Rosner I, Mader R, Zisman D, et al. Prevalence and clinical aspects of Behcet's disease in the north of Israel. *Clin Rheumatol.* 2007;26(4):555–60.
6. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(4):367–73.
7. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Krause L, Pleyer U, Stadler R, et al. Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades- Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:43–8.
8. Yazici H. Diagnostic versus classification criteria - a continuum. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2009;67(2):206–8.
9. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1990;335(8697):1078–80.
10. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygunoglu U, Siva A, et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. *J Multidiscip Healthc.* 2017;10:309–19.
11. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol.* 2017;92(4):452–64.
12. Mumcu G, Yazıcı Y, Chamberlain MA. Disease Assessment in Behçet's Disease. Yazıcı Y, Yazıcı H, editörler. *Behçet's Syndrome.* New York: Springer; 2010. p. 299–315.
13. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(8):728–33.
14. Coskun B, Saral Y, Gödekmerdan A, Erden I, Coşkun N. Activation markers in Behçet's disease. *Skinmed.* 2005;4(5):282–6.
15. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, Raja-Surya V, Farah B, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse outcomes of Acute Pancreatitis. *Pancreatol.* 2011;11(4):445–52.

16. Cao L-L, Lu J, Lin J-X, Zheng C-H, Li P, Xie J-W, et al. A novel predictive model based on preoperative blood neutrophil-to-lymphocyte ratio for survival prognosis in patients with gastric neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 2016;7(27):42045–58.
17. Muhmmmed Suliman MAR, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi SSA, Uwe Werner F. Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Outcomes of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Arch Med Res*. 2010;41(8):618–22.
18. Erek Toprak A, Ozlu E, Uzuncakmak TK, Yalcinkaya E, Sogut S, Karadag AS. Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Serum Endocan, and Nesfatin-1 Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris Undergoing Phototherapy Treatment. *Med Sci Monit*. 2016;22:1232–7.
19. Gao S-Q, Huang L-D, Dai R-J, Chen D-D, Hu W-J, Shan Y-F. Neutrophil-lymphocyte ratio: a controversial marker in predicting Crohn's disease severity. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(11):14779–85.
20. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, Ugan Y, Yılmaz R, Güngör T, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(7):731–5.
21. Hu Z-D, Sun Y, Guo J, Huang Y-L, Qin B-D, Gao Q, et al. Red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio are positively correlated with disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Clin Biochem*. 2014;47(18):287–90.
22. Rifaioğlu EN, Şen BB, Ekiz Ö, Dogramaci AC. Neutrophil to lymphocyte ratio in Behçet's disease as a marker of disease activity. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica Adriat*. 2014;23(4):65–7.
23. Yuksel M, Yildiz A, Oylumlu M, Turkcu FM, Bilik MZ, Ekinci A, et al. Novel markers of endothelial dysfunction and inflammation in Behçet's disease patients with ocular involvement: epicardial fat thickness, carotid intima media thickness, serum ADMA level, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):701–8.
24. Bang D, Lee ES LS. Behçet's disease. Eun HC, Kim SC, Lee WS, editors. *Asian Skin Dis Spec B 22nd World Congr Dermatology*; 2011;Seoul, Korea; 2011. p. 313–325.
25. 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(5):901–6.
26. Behcet H. Über rezidivierende aphthose, durch ein veirus verursachte geschwure am mund, am auge und an den genitalien. *Derm Wschr*. 1937;105:1151.
27. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):57–65.

28. Feigenbaum A. Description of Behcet's syndrome in the hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol*. 1956;40(6):355–7.
29. Bluthe L. Zur kenntnis des recidiverenden hypopyons. Inaugural Thesis. Hiedelberg; 1908.
30. Shigeta T. Recurrent iritis with hypopyon and its pathological findings. *Acta Soc ophthalmol Jpn*. 1924;28:516.
31. Planner H RF. Beitrage Zur Kenntnis der ulceration am ausseren Weiblichen Gentiale. Beitrage Zur Kenntnis der ulceration am ausseren Weiblichen Gentiale. 1922;140:162–88.
32. Adamanthiades B. Sur un cas d'iritis a hypopion recidivante. *Ann Ocul*. 1931;168:271.
33. James DG. Silk Route disease. *Postgrad Med J*. 1986;62(725):151–3.
34. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, Tunç R, Urgancioğlu M DR. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003;2003:803–806.
35. Davatchi F, Sandoughi M MN. Epidemiology of rheumatic diseases in Iran from analysis of four COPCORD studies. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(11):1056–62.
36. Al-Dalaan A, Al Ballaa S, Al Sukati M, Mousa M, Bahabri S BT. The prevalence of Behcet's disease in Al Qassim regionof Saudi Arabia. Hamza M, editör. Behcet's disease. Tunisia:Pub Adhoua; 1997. p. 170–2.
37. Al-Rawi ZS, Neda AH. Prevalence of Behcet's disease among Iraqis. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:37-41.
38. Olivieri I, Leccese P, Padula A, Nigro A, Palazzi C, Gilio M, et al. High prevalence of Behçet's disease in southern Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31(3):28–31.
39. Dong Y, Yao Q, Wang M. Behcet's disease in China. 8th APLAR Congress of Rheumatology. Melbourne, Australia;1996. p. 14.
40. Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Moshizuki M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behcet's Disease in Japan. Godeau P, Wechsler B, editors. Behcet's Disease. Amsterdam: Elsevier; 1993. p. 145-151.
41. Assaad-Khalil S, Kamel F, Ismail E. Starting a regional registry for patients with Behcet's disease in North West Nile Delta region in Egypt. Hamza M, editor. Behcet's disease. Tunisia: Adhoua;1997. p. 173–6.
42. Sanchez Burson J, Grandal Y, Mendoza M, Montero R, Rejon E, Marengo JL. Clinical characteristics, HLA antigen and mortality in Behcet's syndrome in Spain. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, editors. 8th International Congress on Behcet's disease: program and abstracts. Reggio Emilia, Italy Milan:Prex; 1998. p. 102.
43. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic

- origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3951–9.
44. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(5):600–4.
 45. Altenburg A, Davatchi F, Sadeghi B, et al. 2014 update of demographic data of Adamantiades-Behçet disease patients in Germany with focus on juvenile vs. adult onset and Turkish vs. German descent. 16th International Conference on Behçet's Disease. France; 2014. p. 36.
 46. Mohammad A, Mandl T SG. Incidence, prevalence and clinical characteristics of Behçet's disease in southern Sweden. *Rheumatology(Oxford).* 2013;52:304–10.
 47. Crespo J, Ribeiro J, Jesus E, Moura A, Reis C, Porto A. Behçet's disease: particular features at the central zone of Portugal. Wechsler B, Godeau P, editors. *Behçet's Disease.* Amsterdam: Excerpta Medica; 1993. p. 207–210.
 48. Seaman G PR. Behçet's disease manifestation in a population drawn from the UK Behçet's syndrome society. Hamza M, editör. *Behçet's Disease.* Tunis: Adhoua; 1997. p. 196–9.
 49. 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(9):1455–8.
 50. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Autoimmun Highlights.* 2016;7(1):4.
 51. Erkan F, Çavdar T. Pulmonary Vasculitis in Behçet's Disease. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(1):232–9.
 52. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281–5.
 53. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;27(4):197–217.
 54. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):793–809.
 55. M S. Doença de Behçet: um enigma oriental. *An Bras Dermatol.* 1994;69:323–326.
 56. Bas Y, Yildiz Seckin H, Kalkan G, Takci Z, Onder Y, Citil R, et al. Investigation of Behçet's Disease and Recurrent Aphthous Stomatitis Frequency: The Highest Prevalence in Turkey. *Balkan Med J.* 2016;33(4):390–5.
 57. Lee E-S, Lee S, Bang D, Sohn S. Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behçet's

- disease. The 7th international conference on Behçet's Disease. Tunis:Revue de rheumatism; 1996. p. 531.
58. Isogai E, Ohno S, Kotake S, Isogai H, Tsurumizu T, Fujii N, et al. Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Arch Oral Biol*. 1990;35(1):43–8.
 59. Pervin K, Childerstone A, Shinnick T, Mizushima Y, van der Zee R, Hasan A, et al. T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behçet's disease. *J Immunol*. 1993;151(4):2273–82.
 60. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1284–91.
 61. Barnes CG. Behçet's syndrome. *J R Soc Med*. 1984;77(10):816-9.
 62. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itakura K, Aizawa M. Letter: HL-A5 and Behçet's disease. *Lancet (London, England)*. 1973;2(7842):1383–4.
 63. Mizuki N OS. Immunogenetic studies of Behçet's disease. In: seventh international conference on Behçet's disease. Edition. *Rev du Rhum English Ed*. 1996;63:520–7.
 64. Shahneh FZ, Hamzavi F, Bayazi B, Bandehagh A, Baradaran B. New insights into HLA class I association to Behçet's syndrome in Iranian Azari patients. *Autoimmun Highlights*. 2013;4(3):101–2.
 65. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2016: Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(6):10–22.
 66. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2014-2015 literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6):3-14.
 67. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*. 2016;43(6):620–32.
 68. Hatemi G, Karatemiz G, Yazici H. Behçet's disease: an MHC-I-opathy? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(2):5.
 69. Arslan Taş D, Erken E, Yildiz F, Dinkçi S, Sakalli H. Mevalonate kinase gene mutations and their clinical correlations in Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(4):435–43.
 70. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150(6):488–98.
 71. Alpsoy E, Donmez L, Bacanlı A, Apaydin C, Butun B. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease. *Dermatology*. 2003;207(4):354–6.
 72. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol*. 1998;37(11):839–42.

73. Ugurlu N, Bozkurt S, Bacanli A, Akman-Karakas A, Uzun S, Alpsoy E. The natural course and factors affecting severity of Behçet's disease: a single-center cohort of 368 patients. *Rheumatol Int*. 2015;35(12):2103–7.
74. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):60–76.
75. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):125–32.
76. Taylor J, Glenny A-M, Walsh T, Brocklehurst P, Riley P, Gorodkin R, et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. Taylor J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK:John Wiley & Sons Ltd;2014. p. CD011018.
77. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009;32(3–4):178–88.
78. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J*. 2007;48(4):573–85.
79. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2686–92.
80. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005;32(1):98–105.
81. 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(6):443–50.
82. Baş Y, Seçkin HY, Kalkan G, Takcı Z, Önder Y, Çıtıl R, et al. Investigation of Behçet's Disease and Recurrent Aphthous Stomatitis Frequency: The Highest Prevalence in Turkey. *Balkan Med J*. 2016;33(4):390–5.
83. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. How to deal with Behcet's disease in daily practice. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(2):105–16.
84. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):192–204.
85. Ambrose NL, Haskard DO. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(2):79–89.
86. Sfrikakis 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.

87. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(8):622–5.
88. Ergun T, Gürbüz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behçet's syndrome. *Int J Dermatol*. 1998;37(3):194–6.
89. de Carvalho VO, Abagge KT, Giraldi S, Kamoi TO, Assahide MK, Fillus Neto J, et al. Behçet disease in a child--emphasis on cutaneous manifestations. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(5):E57-62.
90. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(5):379–90.
91. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res*. 2010;302(3):155–68.
92. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 1997;38(6):380–9.
93. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC. Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behçet disease in Germany. *Dermatology*. 1999;199(1):15–9.
94. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol*. 1992;72(4):286.
95. Karadoğan SK, Başkan EB, Alkan G, Saricaoglu H, Tunalı S. Generalized Sweet syndrome lesions associated with Behçet disease: a true association or simply co-morbidity? *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(5):331–5.
96. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behçet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1151–5.
97. Sfrikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(2):51-3.
98. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong DLT, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2753–60.
99. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' diseases of the skin*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Chapter 34, Disorders of the mucous membranes; p. 799-800.
100. Mc Carty DJ, Koopman WJ. Behçet's syndrome. Mc Carty DJ, Koopman WJ, editors. *Arthritis and allied conditions*. 12th ed. Philadelphia: Lea and Febiger Co; 1993. p. 1130–4.
101. Michelson JB, Friedlaender MH. Behçet's disease. *Int Ophthalmol Clin*. 1990;30(4):271–8.
102. Bañares A, Jover JA, Fernández-Gutiérrez B, Benítez del Castillo JM, García J, Vargas E, et al. Patterns of uveitis as a guide in making rheumatologic and immunologic diagnoses. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):358–70.

103. Moutsopoulos HM. Behcet's Disease. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York:Mc Graw Hill; 2005. p. 2014-15.
104. Chate JV JJ. Behcet's disease. *Kelley's Textbook of Rheumatology* 6th Ed W B Saunders. 2001;1205-11.
105. Benezra D, Cohen E. Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 1986;70(8):589-92.
106. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shams H. Combination of pulse cyclophosphamide and azathioprine in ocular manifestations of Behcet's disease: longitudinal study of up to 10 years. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:444-52.
107. Bicer A. Musculoskeletal Findings in Behcet's Disease. *Patholog Res Int*. 2012;2012:653806.
108. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yalçın B, Altaç M, et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):505-15.
109. Mazzocchi G, Matarangolo A, Rubino R, Inglese M, De Cata A. Behçet syndrome: from pathogenesis to novel therapies. *Clin Exp Med*. 2016;16(1):1-12.
110. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(2):125-9.
111. Lee SS, Yoon HJ, Chang HK, Park KS. Fibromyalgia in Behçet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(4):15-9.
112. Kotevoglou N, Tasbas I, Bekiroglu N. Computed tomography does not support sacroiliitis as a feature of Behçet disease: a meta-analytic review. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(1):42-5.
113. Yazici H, Tuzlaci M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1981;40(6):558-9.
114. Chamberlain MA, Robertson RJ. A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol*. 1993;32(8):693-8.
115. Chang HK, Lee DH, Jung SM, Choi SJ, Kim JU, Choi YJ, et al. The comparison between Behçet's disease and spondyloarthritides: does Behçet's disease belong to the spondyloarthropathy complex? *J Korean Med Sci*. 2002;17(4):524-9.
116. Sarui H, Maruyama T, Ito I, Yamakita N, Takeda N, Nose M, et al. Necrotising myositis in Behçet's disease: characteristic features on magnetic resonance imaging and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(8):751-2.
117. Uziel Y, Lazarov A, Cordoba M, Wolach B. Paediatric Behçet disease manifested as recurrent myositis: from an incomplete to a full-blown form. *Eur J Pediatr*. 2000;159(7):507-8.

118. Chang HK, Choi YJ, Baek SK, Lee DH, Won KS. Osteonecrosis and bone infarction in association with Behcet's disease: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:51-4.
119. Yapar Z, Kibar M, Soy M, Ozbek S. Osteonecrosis in Behcet's disease seen on bone scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 2001;26(3):267-8.
120. Jäger M, Thorey F, Wild A, Voede M, Krauspe R. Osteonekrosen bei Morbus Adamantiades-Behçet: Diagnostik, Therapie und Verlauf. *Z Rheumatol*. 2003;62(4):390-4.
121. Borhani Haghighi A, Pourmand R NA. Neuro Behcet's Disease, a review. *Neurologist*. 2005;11:80-89.
122. Hadfield MG, Aydin F, Lippman HR, Sanders KM. Neuro-Behçet's disease. *Clin Neuropathol*. 1997;16(2):55-60.
123. Arai Y, Kohno S, Takahashi Y, Miyajima Y, Tsutusi Y. Autopsy case of neuro-Behçet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology*. 2006;26(6):579-85.
124. Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon M, Depaz R, Le Thi Huong Boutin D, et al. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1306-14.
125. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2806-12.
126. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol*. 2001;248(2):95-103.
127. Kidd D. Neurological complications of Behçet's syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(6):675-9.
128. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, Seyahi E, Kasapçopur Ö, Özdoğan H, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology*. 2011;77(21):1900-5.
129. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *J Neurol*. 2009;256(4):513-29.
130. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci*. 2008;272(1-2):99-105.
131. Kizilkilic O, Albayram S, Adaletli I, Ak H, Islak C, Kocer N. Endovascular treatment of Behçet's disease-associated intracranial aneurysms: report of two cases and review of the literature. *Neuroradiology*. 2003;45(5):328-34.
132. Oktem-Tanör O, Baykan-Kurt B, Gürvit IH, Akman-Demir G, Serdaroğlu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. *J Neurol*. 1999;246(2):113-9.
133. Koçer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, et al. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(6):1015-24.

134. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11.
135. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011026.
136. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, Harats D, Sela BA, Griffin JH, et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1445–9.
137. Hamuryudan V, Melikoglu M. Vascular involvement in Behçet's syndrome. Yazıcı Y, Yazıcı H, editors. *Behçet's syndrome*. New York: Springer; 2010. p. 115-34.
138. Sibley C, Yazici Y, Tascilar K, Khan N, Bata Y, Yazici H, et al. Behçet syndrome manifestations and activity in the United States versus Turkey -- a cross-sectional cohort comparison. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1379–84.
139. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5):858–62.
140. Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):279–95.
141. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2018–22.
142. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, Arslan C, Dikici AS, Sut N, et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behçet Syndrome: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(44):e1899.
143. Thi Huong DL, Wechsler B, Papo TH, Piette J-CH, Blettry O VJ, et al. Arterial lesions in Behçet's disease: a study in 25 patients. *J Rheumatol*. 1995;22:2103–13.
144. Seyahi E, Melikoglu M Yazici H. Clinical features and diagnosis of Behçet's syndrome. *Int J Adv Rheumatol*. 2007;5:8-13.
145. Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):402–10.
146. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tüzün H, Tüzüner N, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol*. 1994;33(1):48–51.
147. Seyahi E, Karaaslan H, Ugurlu S, Yazici H. Fever in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:64–7.
148. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol*. 2002;29(11):2393–6.

149. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al. Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):35–48.
150. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in behcet disease: a cumulative analysis. *Chest*. 2005;127(6):2243–53.
151. Geri G, Wechsler B, Thi Huong D Le, Isnard R, Piette J-C, Amoura Z, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):25–34.
152. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C, Yavuzgil O, Zoghi M, Aksu K, et al. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Jpn Heart J*. 2002;43(4):389–98.
153. Huong DL, Wechsler B, Papo T, de Zuttere D, Bletry O, Hernigou A, et al. Endomyocardial fibrosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(3):205–8.
154. Göldeli O, Ural D, Komsuoğlu B, Ağaçdiken A, Dursun E, Cetinarslan B. Abnormal QT dispersion in Behçet's disease. *Int J Cardiol*. 1997;61(1):55–9.
155. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behçet's disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3801–12.
156. Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(3):208–10.
157. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, Erzin Y, Yazici H, Celik AF. Characteristics, Treatment, and Long-Term Outcome of Gastrointestinal Involvement in Behcet's Syndrome: A Strobe-Compliant Observational Study From a Dedicated Multidisciplinary Center. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):e3348.
158. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(5):317–37.
159. Sarica K, Süzer O, Gürler A, Baltaci S, Ozdiler E, Dinçel C. Urological evaluation of Behçet patients and the effect of colchicine on fertility. *Eur Urol*. 1995;27(1):39–42.
160. France- Wechsler B I-D, F, Japan- Mizushima Y, Tunisia- Hamza M, Turkey- Dilsen N, Kansu E YH, UK- Barnes CG, Chamberlain MA, James DG, Lehner T UJ. Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease--towards internationally agreed criteria. The International Study Group for Behçet's disease. *Br J Rheumatol*. 1992;31(5):299–308.
161. Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, et al. Accuracy of existing diagnosis criteria for Behcet's disease. Wechsler B, Godeau P, editors. *Behcet's Disease*. Amsterdam, The Netherlands; 1993. p. 225–228.
162. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD) F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's

- Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338–47.
163. Baltaci M. A review on disease activity scores in Behçet's disease (BD). *Arthritis Res Ther*. 2003;5:7.
 164. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1984;43(6):783–9.
 165. Davatchi F, Akbaran M, Shahram F, Jamshidi A, Gharibdoost F, Chams C. Iran Behçet's disease Dynamic Activity Measure. Abstracts of the XIIth European Congress of Rheumatology. *Hung Rheumatol Suppl*. 1991;32:10–100.
 166. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology*. 1999;38(8):728–33.
 167. Çiçek D, Demir B, Süleyman Serdar K FG. Hastalık Aktivite Skorları ve laboratuvar. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji*. 2017;10(4):321–9.
 168. Ergun T. Aktivasyon Kriterleri. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji*. 2011;44:10–4.
 169. Türsen U. Behçet Hastalığında Aktivite belirteçleri. *Turkderm*. 2009;43(2):74–86.
 170. Zare Shahneh F, Mohammadian M, Babaloo Z, Baradaran B. New approaches in immunotherapy of behçet disease. *Adv Pharm Bull*. 2013;3(1):9–11.
 171. Musabak U, Pay S, Erdem H, Simsek I, Pekel A, Dinc A, et al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int*. 2006;26(6):545–50.
 172. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, Boiardi L, Pipitone N, Salvarani C. Behçet's disease and cardiovascular involvement. *Lupus*. 2005;14(9):723–6.
 173. Durmazlar SPK, Ulkar GB, Eskioglu F, Tatlican S, Mert A, Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behcet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *Int J Dermatol*. 2009;48(3):259–64.
 174. Sarıyıldız MA, Yazmalar L, Batmaz İ, Alpaycı M, Burkan YK, Sula B, et al. Serum GDF-15 level in Behçet's disease: relationships between disease activity and clinical parameters. *Int J Dermatol*. 2016;55(11):1289–94.
 175. Adam B, Calikoglu E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2004;18(3):318–20.
 176. Karadağ R, Koca C, Totan Y, Yağci R, Aydın M, Karadağ AS, et al. Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TNF- α , C reactive protein and heat shock protein 70 in patients with active or inactive Behçet's disease. *Turk J Med Sci*. 2010;40(1):57–62.

177. Aygündüz M, Bavbek N, Oztürk M, Kaftan O, Koşar A, Kirazlı S. Serum beta 2-microglobulin reflects disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2002;22(1):5–8.
178. Mao L, Dong H, Yang P, Zhou H, Huang X, Lin X, et al. MALDI-TOF/TOF-MS Reveals Elevated Serum Haptoglobin and Amyloid A in Behçet's Disease. *J Proteome Res.* 2008;7(10):4500–7.
179. Vitale A, Rigante D, Lopalco G, Brizi MG, Caso F, Franceschini R, et al. Serum amyloid-A in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2014;33(8):1165–7.
180. Ozoran K, Düzgün N, Tutkak H, Gürler A, Tokgöz G. Fibronectin and circulating immune complexes in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 1996;15(6):221–4.
181. Balkarlı A, Kucuk A, Babur H, Erbasan F. Neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in Behçet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(14):3045–50.
182. Melikoglu M, Topkarcı Z. Is there a relation between clinical disease activity and acute phase response in Behçet's disease? *Int J Dermatol.* 2014;53(2):250–4.
183. Ansar W, Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res.* 2013;56(1):131–42.
184. Turner D, Mack DR, Hyams J, LeLeiko N, Otley A, Markowitz J, et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis.* 2011;5(5):423–9.
185. Rowe IF, Deans AC. Serum C-reactive protein measurement in pyoderma gangrenosum. *Dermatologica.* 1986;173(5):216–9.
186. Bang D, Kim HS, Lee ES et al. The significance of laboratory tests in evaluating the clinical activity of Behçet's disease. Bang D, Lee ES, Lee S, editors. *Behçet's Disease. Behçet's Dis 9th Int Conf Behçet's Dis* Seoul, Korea. 2000;125–127.
187. Müftüoğlu AU, Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarlı H, Güngen G, et al. Behçet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *Int J Dermatol.* 1986;25(4):235–9.
188. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):291–6.
189. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006;17(4):225–33.
190. Cho S, Kim J, Cho SB, Zheng Z, Choi MJ, Kim DY, et al. Immunopathogenic characterization of cutaneous inflammation in Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(1):51–7.

191. Tüzün B, Tüzün Y, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H, Ozyazgan Y. Neutrophil chemotaxis in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(10):658.
192. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1211–6.
193. Sarican T, Ayabakan H, Turkmen S, Kalaslioglu V, Baran F, Yenice N. Homocysteine: an activity marker in Behçet's disease? *J Dermatol Sci.* 2007;45(2):121–6.
194. Neves FS, Spiller F. Possible mechanisms of neutrophil activation in Behçet's disease. *Int Immunopharmacol.* 2013;17(4):1206–10.
195. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003;9(3):177–90.
196. Sonmez O, Ertas G, Bacaksiz A, Tasal A, Erdogan E, Asoglu E, et al. Relation of neutrophil -to- lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *The Anatol J Cardiol.* 2013;13(7):662–7.
197. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(3):326–34.
198. Azab B, Daoud J, Naeem F Ben, Nasr R, Ross J, Ghimire P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Ren Fail.* 2012;34(5):571–6.
199. Balta S, Demirkol S, Celik T, Kucuk U, Unlu M, Arslan Z, et al. Association between coronary artery ectasia and neutrophil-lymphocyte ratio. *Angiology.* 2013;64(8):627–32.
200. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal.* 2013;27(1):72–6.
201. Torun S, Tunc BD, Suvak B, Yildiz H, Tas A, Sayilir A, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(5):491–7.
202. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707–10.
203. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818–29.

204. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14.
205. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation*. 2013;36(6):1357–62.
206. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):218–30.
207. Öztürk ZA, Kuyumcu ME, Yesil Y, Savas E, Yıldız H, Kepekçi Y, et al. Is there a link between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in geriatric diabetic patients? *J Endocrinol Invest*. 2013;36(8):593–9.
208. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11(1):55–9.
209. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):223–7.
210. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res*. 2008;40(7):442–5.
211. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vasan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(11):1234–41.
212. Ozturk C, Balta S, Balta I, Demirkol S, Celik T, Turker T, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and carotid-intima media thickness in patients with Behçet disease without cardiovascular involvement. *Angiology*. 2015;66(3):291–6.
213. Avci A, Avci D, Erden F, Ragip E, Cetinkaya A, Ozyurt K, et al. Can we use the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume values for the diagnosis of anterior uveitis in patients with Behçet's disease? *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:881–6.
214. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci*. 2015;31(12):626–31.
215. Reimer G, Luckner L, Hornstein OP. Direct immunofluorescence in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *Dermatologica*. 1983;167(6):293–8.
216. Maciejewski W, Bandmann HJ. Immune complex vasculitis in a patient with Behçet's syndrome. *Arch Dermatol Res*. 1979;264(2):253–6.
217. Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg FC, Daniels JC, Apisarnthanarax P, Henry JC, et al. Behçet's syndrome: Immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(2):205–14.

218. O'Duffy JD, Carney JA, Deodhar S. Behçet's disease. Report of 10 cases, 3 with new manifestations. *Ann Intern Med.* 1971;75(4):561–70.
219. Wright VA, Chamberlain MA. Behçet's syndrome. *Bull Rheum Dis.* 1978;29(1–2):972–9.
220. Marchionini A, Muller E. The Dermatological View of Morbus Hulusi Behçet. Monacelli M, Nazzaro P, editors. *Behçet's Disease.* Basel:Karger;1966. p. 6–14.
221. Nazzaro P. Cutaneous Manifestations of Behçet's Disease. Monacelli M, Nazzaro P, editors. *Behçet's Disease.* Basel: Karger;1966. p. 15–41.
222. Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behçet's syndrome: light, electron and fluorescence microscopy. *J Pathol.* 1969;97(3):481–94.
223. France R, Buchanan RN, Wilson MW, Sheldon MB. Relapsing iritis with recurrent ulcers of the mouth and genitalia (Behçet's syndrome); review: with report of additional case. *Medicine.* 1951;30(4):335–55.
224. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):968–76.
225. Alpay E, Kodella V, Goerdt S, Orfanos CE, Zouboulis CC. Serum of patients with Behçet's disease induces classical (pro-inflammatory) activation of human macrophages in vitro. *Dermatology.* 2003;206(3):225–32.
226. Alpay E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memişoğlu HR, Başaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(5):521–4.
227. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(12):1656–62.
228. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5(3):112–34.
229. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(2):245–61.
230. Cho S Bin, Cho S, Bang D. New Insights in the Clinical Understanding of Behçet's Disease. *Yonsei Med J.* 2012;53(5):513–5796.
231. Kump LI, Moeller KL, Reed GF, Kurup SK, Nussenblatt RB, Levy-Clarke GA. Behçet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. *Can J Ophthalmol.* 2008;43(4):468–72.
232. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, Özyazgan Y, Tüzün Y. Behçet's syndrome: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(4):352–61.
233. Lin P, Liang G. Behçet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(6):282–6.

234. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 2002;138(4):467–71.
235. Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu A, Ozyazgan Y, Pazarlı H, Tüzün Y, et al. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica*. 1980;65(3):399–402.
236. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol*. 2002;29(5):267–79.
237. Al-Waiz MM, Sharquie KE, A-Qaissi MH, Hayani RK. Colchicine and benzathine penicillin in the treatment of Behçet disease: a case comparative study. *Dermatol Online J*. 2005;11(3):3.
238. 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.
239. Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, Hajage D, Le Thi Huong D, Resche-Rigon M, et al. Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res*. 2010;62(12):1733–8.
240. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):769–74.
241. Neri P, Mariotti C, Cimino L, Mercanti L, Giovannini A. Long-term control of cystoid macular oedema in noninfectious uveitis with Mycophenolate Mofetil. *Int Ophthalmol*. 2009;29(3):127–33.
242. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33(5):320–35.
243. Sfrikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med*. 2004;140(5):404–6.
244. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):61–70.
245. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(12):1656–62.
246. Lê Thi Huong D, Wechsler B, Papo T, Piette JC, Bletry O, Vitoux JM, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. A study in 25 patients. *J Rheumatol*. 1995;22(11):2103–13.
247. Kwon Koo B, Shim W-H, Yoon Y-S, Kwon Lee B, Choi D, Jang Y, et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for

- pseudoaneurysms in patients with Behçet's disease. *J Endovasc Ther*. 2003;10(1):75–80.
248. Park JH, Chung JW, Joh JH, Song SY, Shin SJ, Chung KS, et al. Aortic and Arterial Aneurysms in Behçet Disease: Management with Stent-Grafts—Initial Experience. *Radiology*. 2001;220(3):745–50.
 249. Nitecki SS, Ofer A, Karraam T, Schwartz H, Engel A, Hoffman A. Abdominal aortic aneurysm in Behçet's disease: new treatment options for an old and challenging problem. *Isr Med Assoc J*. 2004;6(3):152–5.
 250. Tüzün H, Beşirli K, Sayin A, Vural FS, Hamuryudan V, Hizli N, et al. Management of aneurysms in Behçet's syndrome: an analysis of 24 patients. *Surgery*. 1997;121(2):150–6.
 251. Hosaka A, Miyata T, Shigematsu H, Shigematsu K, Okamoto H, Ishii S, et al. Long-term outcome after surgical treatment of arterial lesions in Behçet disease. *J Vasc Surg*. 2005;42(1):116–21.
 252. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Olivieri I, Yazici H, et al. A Systematic Literature Review on The Treatment of Major Organ Involvement of Behçet's Syndrome Informing The Eular Recommendations for The Management of Behçet's Syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:800.
 253. Lee HJ, Cheon JH. Optimal diagnosis and disease activity monitoring of intestinal Behçet's disease. *Intest Res*. 2017;15(3):311.
 254. Cheon JH, Kim WH. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(1):24–31.
 255. Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, Erzin Y, Celik AF. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behçet's syndrome refractory to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:129–37.
 256. Lee JH, Cheon JH, Jeon SW, Ye BD, Yang S-K, Kim Y-H, et al. Efficacy of infliximab in intestinal Behçet's disease: a Korean multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(9):1833–8.
 257. Park YE, Cheon JH. Updated treatment strategies for intestinal Behçet's disease. *Korean J Intern Med*. 2018;33(1):1–19.
 258. Farah S, Al-Shubaili A, Montaser A, Hussein JM, Malaviya AN, Mukhtar M, et al. Behçet's syndrome: a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(3):382–4.
 259. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain*. 1999;122:2183–94.
 260. Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behçet's Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13(3):290–310.
 261. Kidd D. The prevalence of headache in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(5):621–3.

262. Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G, et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications--results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):482–6.
263. Sakane T, Takeno M. Novel approaches to Behçet's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9(9):1993–2005.
264. Sajjadi H, Soheilian M, Ahmadi H, Hassanein K, Parvin M, Azarmina M, et al. Low dose cyclosporin-A therapy in Behçet's disease. *J Ocul Pharmacol*. 1994;10(3):553–60.
265. Suda H. Low-dose weekly methotrexate therapy for progressive neuro-Behçet's disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1999;22(1):13–22.
266. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Low dose MTX for progressive neuro-Behçet's disease. A follow-up study for 4 years. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:575–8.
267. Ait Ben Haddou EH, Imounan F, Regragui W, Mouti O, Benchakroune N, Abouqal R, et al. Neurological manifestations of Behçet's disease: evaluation of 40 patients treated by cyclophosphamide. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(4):344–9.
268. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. Management of Behcet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1528–34.
269. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, Papoutsis N, Altenburg A, Kötter I, et al. Gender-specific differences in Adamantiades-Behçet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(1):121–33.
270. Yilmaz S, Simsek I, Cinar M, Erdem H, Kose O, Yazici Y, et al. Patient-driven assessment of disease activity in Behçet's syndrome: cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Behçet's Syndrome Activity Score. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:77–83.
271. Yolbas S, Yildirim A, Gozel N, Uz B, Koca SS. Hematological Indices May Be Useful in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus and in Determining Disease Activity in Behçet's Disease. *Med Princ Pract*. 2016;25(6):510–6.
272. Jiang Y, Zang M, Li S. Serum PLR and LMR in Behçet's disease: Can they show the disease activity? *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(21):e6981.
273. Giardina A, Ferrante A, Ciccio F, Vadalà M, Giardina E, Triolo G. One year study of efficacy and safety of infliximab in the treatment of patients with ocular and neurological Behçet's disease refractory to standard immunosuppressive drugs. *Rheumatol Int*. 2011;31(1):33–7.
274. Acikgoz N, Karıncaoglu Y, Ermis N, Yagmur J, Atas H, Kurtoglu E, et al. Increased mean platelet volume in Behçet's disease with thrombotic tendency. *Tohoku J Exp Med*. 2010;221(2):119–23.

275. Jung YS, Kim SW, Yoon JY, Lee JH, Jeon SM, Hong SP, et al. Expression of a soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) correlates with clinical disease activity in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(10):2130–7.
276. Lee HJ, Kim JH, Kim SW, Joo HA, Lee HW, Kim YS, et al. Proteomic Analysis of Serum Amyloid A as a Potential Marker in Intestinal Behçet's Disease. *Dig Dis Sci.* 2017;62(8):1953–62.
277. Sari RA, Kiziltunç A, Tays'y S, Akdem'yr S, Gündoğdu M. Levels of soluble E-selectin in patients with active Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2005;24(1):55–9.
278. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Bechçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol.* 1997;24(1):128–32.



8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1363

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 27 EYLÜL 2017 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2017/21
Proje No : GO 17/789 (Değerlendirme Tarihi: 27.09.2017)
Karar No : GO 17/789-36

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nilgün ATAKAN' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Dilek MENTEŞOĞLU' nun uzmanlık tezi olan, GO 17/789 kayıt numaralı, *"Behçet Hastalarında Hedef Organ ve Doku Tutulumuna Göre NLR, ESR, CRP Düzeylerinin İncelenmesi"* başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|--|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAKA (Üye) | İZİNLI
12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | İZİNLI
13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖK (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| İZİNLI
8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | İZİNLI
17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 – 508

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 05 HAZİRAN 2018 SALI
Toplantı No : 2018/14
Proje No : GO 17/789 (Onay Tarihi: 27.09.2017)
Karar No : GO 17/789-05

Kurulumuzun 27.09.2017 tarihli toplantısında GO 17/789 kayıt numarası ile onaylanmış olan Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Nilgün ATAKAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Dilek MENTEŞOĞLU'nun uzmanlık tezi olan, GO 17/789 kayıt numaralı, **"Behçet Hastalarında Hedef Organ ve Doku Tutulumuna Göre NLR, ESR, CRP Düzeylerinin İncelenmesi"** başlıklı proje için vermiş olduğunuz 23.05.2018 tarihli proje başlık değişikliği dilekçeniz Kurulumuzun 05.06.2018 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve **uygun bulunmuştur**. Proje başlığı **"Behçet Hastalarında Hedef Doku ve Organ Tutulumuna Göre Nötrofil/Lenfosit Oranı, Sedimentasyon ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin İncelenmesi"** olarak değiştirilmiş ve kayıtlarımıza eklenmiştir.

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAĞLAM (Üye) | 12. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BİLİZOĞLU (Üye) | 14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 18. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 17. Av. Meltem ONURLU (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) | |

EK 2. Behçet Hastalığı Değerlendirme Formu

Form no:

Yaş:

Cinsiyet: Erkek : ☐ Kadın: ☐

1-İLK ŞİKAYET

☐ **Rekürren oral aft**

☐ **Genital aft/ülser**

☐ **Deri bulgusu:**

1. Eritema nodozum
2. Psödofolikülit
3. Papülopüstüler lezyonlar
4. Pyoderma gangrenozum benzeri lezyon
5. Palpabl purpurik lezyonlar
6. Sweet sendromu benzeri lezyonlar
7. Ekstragenital ülserler
8. Diğer deri bulgusu:

☐ **Oküler bulgular:**

1. Posterior üveit
2. Anterior üveit
3. Hipopiyon
4. Retinal vaskülit
5. Konjunktivit
6. Korneal ülser
7. Maküler dejenerasyon
8. Papillit
9. Arterit
10. Diğer

☐ **Vasküler bulgular:**

1. Süperficial tromboflebit
2. Derin ven trombozu
3. Arteriyel oklüzyon/tromboz
4. Anevrizma
5. Budd-Chiari sendromu
6. Diğer

☐ **Eklem bulguları**

1. Artrit
2. Artralji

□ **Gastrointestinal bulgular**

1. GİS ülseri
2. Karın ağrısı
3. GİS kanama
4. Diğer

□ **Nörolojik bulgular**

1. Vaskülit
2. İnfarkt
3. Meningeal tutulum
4. Serebral tutulum
5. Psikiyatrik tutulum
6. Arteryal tutulum
7. Diğer

□ **Genitoüriner bulgular**

1. Nörojenik mesane
2. Epididimit
3. Streil üretrit
4. Diğer

□ **Renal bulgular**

1. Proteinüri
2. Hematüri
3. Amiloidozis
4. Diğer

□ **Kardiyak bulgular**

1. Kardiyak tromboz
2. Koroner vaskülit
3. Perikardit
4. Miyokardit
5. Endokardit
6. Diğer

□ **Akciğer bulguları**

1. Pulmoner vaskülit
2. Pulmoner hipertansiyon
3. Plevral efüzyon
4. Diğer

2-İlk şikayet görülme yaşı:

3-ÖZGEÇMİŞ

Sigara :

Alkol:

Hipertansiyon:

Diabetes mellitus:

Hiperlipidemi:

Koroner arter hastalığı:

Obezite:

Diğer hastalıklar:

4-PATERJİ TESTİ: ☐ Pozitif ☐ Negatif

5-SOYGEÇMİŞ:

Ailede Behçet hastalığı öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

Ailede rekürren oral aft öyküsü: ☐ Var ☐ Yok

6-HASTANIN AKTİF ŞİKAYET DÖNEMİNDEKİ KLİNİK ÖZELLİKLERİ:

(Bu çalışmadaki kan tetkiklerinin incelendiği aktif dönemdeki kliniğidir)

☐ **Rekkürren oral aft**

☐ **Genital ülser**

☐ **Deri bulgusu:**

1. Eritema nodozum
2. Psödofolikülit
3. Papülopüstüler lezyonlar
4. Pyoderma gangrenozum benzeri lezyon
5. Papabl purpurik lezyonlar
6. Sweet sendromu benzeri lezyonlar
7. Ekstragenital ülserler
8. Diğer

☐ **Oküler bulgular:**

1. Posterior üveit
2. Anterior üveit
3. Hipopiyon
4. Retinal vaskülit
5. Konjuktivit
6. Korneal ülser
7. Maküler dejenerasyon

8. Papillit
9. Arterit
10. Diğer

□ **Paterji fenomeni**

□ **Vasküler bulgular:**

1. Süperfişial tromboflebit
2. Derin ven trombozu
3. Arteriyel oklüzyon/tromboz
4. Anevrizma
5. Budd-Chiari sendromu
6. Diğer

□ **Eklem bulguları**

1. Artirit
2. Artralji

□ **Gastrointestinal bulgular**

1. GİS ülseri
2. Karın ağrısı
3. GİS kanama
4. Diğer

□ **Nörolojik bulgular**

1. Vaskülit
2. İnfarkt
3. Meningeal tutulum
4. Serebral tutulum
5. Psikiyatrik tutulum
6. Arteryel tutulum
7. Diğer

□ **Genitoüriner bulgular**

1. Nörojenik mesane
2. Epididimit
3. Streil üretrit
4. Diğer

□ **Renal bulgular**

1. Proteinüri
2. Hematüri
3. Amiloidozis
4. Diğer

□ **Kardiyak bulgular**

1. Kardiyak tromboz
2. Koroner vaskülit
3. Perikardit
4. Miyokardit
5. Endokardit
6. Diğer

□ **Akciğer bulguları**

1. Pulmoner vaskülit
2. Pulmoner hipertansiyon
3. Plevral efüzyon
4. Diğer

7- HASTANIN AKTİF DÖNEMDE ALMAKTA OLDUĞU SİSTEMİK TEDAVİLER:

(Bu çalışmadaki kan tetkiklerinin incelendiği aktif dönemdeki tedavilerdir)

1. Steroid
2. Azotioprin
3. Siklosporin
4. Endoksan
5. IFN-alfa
6. Kolşisin
7. Penisilin
8. Dapson
9. NSAID
10. Anti-Tnf
11. Diğer

8-LABORATUVAR BULGULARI

Hemoglobin	
Beyaz küre	
Nötrofil sayısı	
Lenfosit sayısı	
Trombosit sayısı	
MCV	
RDW	
NLR	
ESR	
CRP	
Hematüri	
Proteinüri	
ALT	
AST	
ALP	
GGT	
BUN	
Kreatinin	
HLA-B	
HLA-B51	
Vit B12	
Homosistein	
Ferritin	
Folik asit	
RF	
ANA	
APTT	
INR	
Gaytada gizli kan	

EK 3. Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu-2006 (167)

Tarih: İsim: Cinsiyet: Erkek/Kadın

Merkez: Telefon: Doğum tarihi:

Ülke: Adres:

Klinisyen:

HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz

(Bir yüzü seçiniz)

**BAŞ AĞRISI, ORAL ÜLSERLER, GENİTAL ÜLSERLER, DERİ LEZYONLARI, EKLEM TUTULUMU VE GASTROİNTESTİNAL BELİRTİLER**

Soru: Son 4 haftadır aflardakidaki belirtilerden birine sahipseniz ilişkili kutuyu doldurun.

Belirti	Yok	Son 4 hafta içinde var
Baş ağrısı		
Oral ülserasyon		
Genital ülserasyon		
Eritem		
Deri püstülleri		
Eklemelerde-artralji		
Eklemelerde-artrit		
Bulantı/kusma/karın ağrısı		
Diyare/rektumdan belirgin kanama		

GÖZ TUTULUMU

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 haftadır aşağıdaki belirtiler oldu mu?				
	Sağ göz		Sol göz	
Kırmızı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Ağrılı göz	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Görmede bulanıklık ve azalma	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Yukardaki belirtilerden biri yeni mi?	Evet		Hayır	

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (İntrakranyal Damar Hastalığını içeren)

(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakranyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?			
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Bayılma ve göz kararması			
Konuşma güçlüğü			
İşitme güçlüğü			
Bulanık veya çift görme			
Yüzde his kaybı ve güçsüzlük			
Kolda his kaybı ve güçsüzlük			
Bacakta his kaybı ve güçsüzlük			
Hafıza kaybı			
Denge kaybı			

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı?

Evet

Hayır

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (İntrakranyal Vasküler Hastalık Harici)

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?			
Belirti	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			
Yüzde ağrı/şişlik/rengi değişimi			
Kolda ağrı/şişlik/rengi değişikliği			
Bacakta ağrı/şişlik/rengi değişikliği			

Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı?

Evet

Hayır

KLİNİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığını tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.



BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ

Siyah boyalı alanlardaki tüm skorları toplayınız. İlk baştaki bir evet skoru 1 yaparken, diğer belirtilerdeki en son evet skoru 1 olarak hesaplanır ve toplam hastalık aktivite indeks skoru 12 üzerinden değerlendirilir.

Hastanın indeks skoru 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Dönüştürülmüş indeks skoru 0 3 5 7 8 9 10 11 12 13 15 17 20



9. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI: DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	DİLEK MENTEŞOĞLU 14.04.1989/ERZİNCAN
HALEN GÖREVİ: Araştırma Görevlisi YAZIŞMA ADRESİ: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD, 06100, Ankara TELEFON: 0312 3051706 E-MAIL: drdilek.2013@gmail.com	

2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2013	Lisans	Hacettepe	Tıp Fakültesi

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2014-halen	Araştırma Görevlisi	Deri ve Zührevi Hastalıkları	Hacettepe Üniversitesi

4. SON BEŞ YILDAKİ ÖNEMLİ YAYINLAR