T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALIĞINDA İLERİ YAŞ TUTULUMUNUN ÖZELLİKLERİ, JUVENİL VE ERİŞKİN TUTULUM GÖSTEREN BEHÇET HASTALARI İLE FARKLILIKLARIN ARAŞTIRILDIĞI, RETROSPEKTİF KONTROLLÜ BİR ARAŞTIRMA

Uzmanlık Tezi

Dr. Kübra Nursel BÖLÜK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE

İstanbul-2023

Etik Kurul Onayı: 27.07.2021/363642

Dosya Numarası: 2021/1249

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez yazımının her aşamasında bana yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen, kendisiyle çalışmış olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tez danışmanım, Değerli Hocam ***Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE'ye*** *en derin minnet duygularımı sunarım.*

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, usta-çırak ilişkisinin en iyi örneklerini sunan Saygıdeğer Hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız ***Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU, Prof. Dr. Esen ÖZKAYA, Doç. Dr. Algün POLAT EKİNCİ, Dr. Öğr. Üyesi Tuğba ATCI ve Dr. Öğr. Üyesi Yasemin ERDEM'e,***

Ekip ruhuyla çalıştığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım ***Dr. Sıla KILIÇ SAYAR, Dr. Zeynep YILMAZ KESKİNKAYA, Dr Amid MAHMUDOV, Dr. Gizem Pınar SUN, Dr. Armağan KUTLAY, Dr. Şevkiye ÇOPUR AYDOĞDU, Dr. Muhammed Burak GÜNAY, Dr. Gizem PEHLİVAN ULUTAŞ, Dr. Fatma Kübra GÜL ÇİFTÇİ, Dr. Elizaveta AYAS, Dr. İbrahim Halil AYDOĞDU, Dr. Mehmet Onur GÖKALP, Dr. Ecem GÜRELER SİRKECİ, Dr. Dilay YERLİOĞLU AK, Dr. Ömer MANGIR, Dr. Sevgi KUZUGÜDENLİ, Dr. Ozgke IMPRAM, Dr. Mücahit ERGÜN, Dr. Hamit Doğuş TURGUT, Dr. Dzheylyan Erdzhan MEHMED EMİR, Dr. İmran Can ÖZDEMİR, Dr. Ayşe ÇAMGÖREN, Dr. Ahmet Alperen ÇEVİK, Dr. Şeyma Esra SEZER, Dr. Süleyman Hilmi DUYMAZ, Dr. Funda AKTÜRK, Dr. Tuğrul MORGÜL, Dr. Halil İbrahim KÖSE'ye***

Büyük bir aile olduğumuz Tüm Klinik Çalışanlarımıza ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Kübra Nursel Bölük

İstanbul, 2023

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ÖNSÖZ	**I**
İÇİNDEKİLER	**II**
TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ	**IV**
KISALTMALAR	**VIII**
ÖZET	**1**
ABSTRACT	**4**
I. GİRİŞ ve AMAÇ	**7**
II. GENEL BİLGİLER	**9**
A. Behçet Hastalığı	**9**
1.Tanım	**9**
2. Tarihçe	**9**
3. Epidemiyoloji	**9**
4. Etyopatogenez	**10**
a. Enfeksiyöz ajanlar ve oral hijyen	**10**
b. Genetik	**11**
c. İmmünite	**12**
d. Isı şok proteinleri	**13**
e. Damar inflamasyonu ve tromboz	**13**
5. Klinik özellikler	**14**
a. Oral aft	**14**
b. Genital ülser	**14**
c. Deri bulguları	**15**
(1). Papülopüstüler lezyonlar	**15**
(2). Eritema nodozum benzeri lezyonlar	**15**
(3). Ekstragenital ülser	**15**
(4). Paterji fenomeni	**15**
(5). Diğer deri bulguları	**16**
d. Göz tutulumu	**16**
e. Eklem tutulumu	**16**
f. Vasküler tutulum	**16**
g. Nörolojik tutulum	**17**

h. Gastrointestinal sistem tutulumu **17**
ı. Diğer sistemlerin tutulumu **18**
6. Histopatoloji **18**
7. Direkt immünfloresan **18**
8. Tanı **18**
9. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi **20**
a. Laboratuvar bulguları **20**
b. Hastalık aktivite indeksleri **21**
10. Tedavi **21**
a. Topikal tedavi **21**
b. Sistemik tedavi **21**
11. İleri Yaş Behçet Hastalığı **23**
12. Juvenil Behçet Hastalığı **25**
III. GEREÇ ve YÖNTEMLER **27**
IV. BULGULAR **29**
A. İleri Yaş Behçet Hastalarının Bulguları **35**
B. Erişkin Behçet Hastalarının Bulguları **41**
C. Juvenil Behçet Hastalarının Bulguları **47**
V. TARTIŞMA **70**
VI. SONUÇ **111**
VII. KAYNAKLAR **119**

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990)

Tablo 2: Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2014'te revize edilen)

Tablo 3: Araştırma Grubunun Demografik Özellikleri

Tablo 4: Araştırma Grubunun Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Dağılımı

Tablo 5: Araştırma Grubunda Mukokutan ve Organ Tutulumlarının Cinsiyete göre Dağılımı

Tablo 6: Araştırma Grubunda Cinsiyete Göre Paterji Cevabının Dağılımı

Tablo 7: Araştırma Grubunda HLA-B5/B51 Varlığı ile Cinsiyet İlişkisi

Tablo 8: Araştırma Grubunda Aile Anamnezi Sıklığının Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 9: Araştırma Grubunda İlk Başlangıç Lezyonlarının Dağılımı

Tablo 10: Araştırma Grubunda İlk Klinik Lezyonların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 11: Araştırma Grubunda Saptanan Ek Hastalık Sıklığı

Tablo 12: Araştırma Grubunda Saptanan Ek Hastalık Sıklığının Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 13: İleri Yaş Behçet Hastalarında Demografik Özellikler

Tablo 14: İleri Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Dağılım Sıklığı

Tablo 15: İleri Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Cinsiyete Göre Dağılım Sıklığı

Tablo 16: İleri Yaş Behçet Hastalarında Cinsiyete Göre Paterji Pozitifliği

Tablo 17: İleri Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Paterji ile İlişkisi

Tablo 18: İleri Yaş Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 Varlığının Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 19: İleri Yaş Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 Varlığı ile Organ Tutulumu İlişkisi

Tablo 20: İleri Yaş Behçet Hastalarında İlk Başlangıç Semptomunun Sistemlere Dağılımı

Tablo 21: İleri Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulum Yaşları

Tablo 22: İleri Yaş Behçet Hastalarında Başlangıç Semptomundan Diğer Mukokutan ve Sistem Tutulumuna Kadar Geçen Süre

Tablo 23: İleri Yaş Behçet Hastalarında Saptanan Ek Hastalıkların Dağılımı

Tablo 24: İleri Yaş Behçet Hastalarında Saptanan Ek Hastalıkların Cinslere Göre Dağılım Sıklığı

Tablo 25: İleri Yaş Behçet Hastalarının Köken Aldıkları Coğrafi Bölgelere Göre Dağılımı (TÜİK 7 Bölge Sistemi)

Tablo 26: Erişkin Behçet Hastalarında Demografik Özellikler

Tablo 27: Erişkin Behçet Hastalarının Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Dağılımı

Tablo 28: Erişkin Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulum Sıklığının Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 29: Erişkin Behçet Hastalarında Cinsiyete Göre Paterji Pozitifliği

Tablo 30: Erişkin Behçet Hastalarında Paterji Pozitifliği ile Mukokutan ve Sistem Tutulumu İlişkisi

Tablo 31: Erişkin Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 ile Cinsiyet İlişkisi

Tablo 32: Erişkin Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 ve Organ Tutulumu İlişkisi

Tablo 33: Erişkin Behçet Hastalarında Hastalığın Başlangıç Semptom Sıklığı

Tablo 34: Erişkin Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumunun Görüldüğü Yaş Dağılımı

Tablo 35: Erişkin Behçet Hastalarında Başlangıç Semptomundan Sistem Tutulumuna Kadar Geçen Süre

Tablo 36: Erişkin Behçet Hastalarında Ek Hastalıkların Dağılımı

Tablo 37: Erişkin Behçet Hastalarında Ek Hastalıkların Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 38: Erişkin Behçet Hastalarının Köken Aldıkları Coğrafi Bölgeler

Tablo 39: Juvenil Behçet Hastalarının Demografik Özellikleri

Tablo 40: Juvenil Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumunun Dağılımı

Tablo 41: Juvenil Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 42: Juvenil Behçet Hastalarında Paterji Cevabının Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 43: Juvenil Behçet Hastalarında Paterji Cevabının Mukokutan ve Sistem Tutulumu ile İlişkisi

Tablo 44: Juvenil Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 Pozitifliği ve Cinsiyet Arasındaki İlişki

Tablo 45: Juvenil Behçet Hastalarında HLA-B5/B51'in Mukokutan ve Organ Tutulum İlişkisi

Tablo 46: Juvenil Behçet Hastalarında Hastalığın Başlangıç Semptomunun Dağılımı

Tablo 47: Juvenil Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Görüldüğü Yaş

Tablo 48: Juvenil Behçet Hastalarında Başlangıç Semptomundan Mukokutan ve Sistem Tutulumlarına Kadar Geçen Süre

Tablo 49: Juvenil Behçet Hastalarında Saptanan Ek Hastalıklar ve Sıklıkları

Tablo 50: Araştırma Grubundaki Juvenil Behçet Hastalarının Kökenlerine Göre Coğrafi Bölge Dağılımı

Tablo 51: Araştırma Grubunda İleri Yaş ve Erişkin Behçet Hastalarının Cinsiyet Dağılımları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 52: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 53: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarının Mukokutan ve Sistem Tutulum Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 54: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarında Paterji Cevabının Karşılaştırılması

Tablo 55: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 Sıklığının Karşılaştırılması

Tablo 56: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarında Aile Anamnezi Sıklığının Karşılaştırılması

Tablo 57: İleri Yaş ve Erişkin Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Tablo 58: İleri ve Erişkin Yaş Behçet Hastalarında Hastalığın Başlangıç Lezyonu ve Karşılaştırılması

Tablo 59: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarında Başlangıç Semptomundan Mukokutan ve Sistem Tutulumuna Kadar Geçen Sürelerin Karşılaştırılması

Tablo 60: Araştırma Grubundaki İleri Yaş ve Erişkin Behçet Hastalarında Görülen Ek Hastalıklar

Tablo 61: İleri ve Erişkin Yaş Behçet Hastalarının Köken Aldıkları Coğrafik Bölgelere Göre Behçet Hastalığının Sıklığının Karşılaştırılması

Tablo 62 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında Cinsiyet Dağılımının Karşılaştırılması

Tablo 63: İleri Yaş ve Juvenil Yaş Behçet Hastalarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 64 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarının Mukokutan ve Sistem Tutulum Sıklıklarının Karşılaştırılması

Tablo 65 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında Paterji Cevabının Karşılaştırılması

Tablo 66 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 Sıklığının Karşılaştırılması

Tablo 67 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında Aile Anamnezi Sıklığının Karşılaştırılması

Tablo 68 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastaları Arasında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Tablo 69: İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarının, Hastalığın Başlangıç Lezyonu Açısından Karşılaştırılması

Tablo 70: İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında, Başlangıç Semptomundan Mukokutan ve Sistem Tutulumuna Kadar Geçen Sürelerin Karşılaştırılması

Tablo 71: İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında Görülen Ek Hastalıklar

Tablo 72: İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarının Köken Aldıkları Coğrafik Bölgelere Göre Dağılımlarının Karşılaştırılması
Şekil 1: Araştırma Grubunun Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Yedi Bölge Sistemine Göre Köken Aldıkları Coğrafi Bölgeler

KISALTMALAR

BH: Behçet hastası

CRP: C-reaktif protein

CTLA-4: Sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4

CXCL1: Kemokin ligandı 1

EBH: Erişkin Behçet hastası

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz

ERAP1: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1

ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

FOXP3: "Forkhead box P3"

HLA: İnsan lökosit antijeni

HSV: Herpes simpleks virüs

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü 1

ICBD: Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri

IFN: İnterferon

Ig: İmmünoglobulin

IL: İnterlökin

IQR: "Interquartile range"

ISG: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu

İBH: İleri Yaş Behçet hastası

JBH: Juvenil Behçet hastası

MHC: Majör histokompatibilite kompleksi

NET: Nötrofil ekstraselüler tuzak

RORC: "RAR-related orphan receptor C"

Th: Yardımcı T hücreleri

Treg: Regülatör T hücreleri

TNF: Tümör nekrozis faktör

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü 1

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ÖZET

Behçet Hastalığında İleri Yaş Tutulumunun Özellikleri, Juvenil ve Erişkin Tutulum Gösteren Behçet Hastaları ile Farklılıkların Araştırıldığı, Retrospektif Kontrollü Bir Araştırma

Giriş ve Amaç: Behçet hastalığı, genetik ve çevresel etkenlerle ortaya çıkan, her sistemi tutabilen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, kronik, sistemik bir vaskülittir. İleri yaş başlangıç gösteren olgularda hastalığın seyri bilinmemektedir. Bu nedenle ileri yaş başlangıç gösteren hasta grubunun özelliklerini ve sistem tutulumlarını belirlemek amacıyla, ileri yaş başlangıç gösteren hastaları, juvenil ve erişkin yaş başlangıç gösteren gruplarla kıyaslayarak, ileri yaş Behçet hastalarının farklılıklarını ortaya koymak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif, kesitsel ve kontrollü çalışmada; İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Behçet Hastalığı Polikliniği'ne başvuran ve takip edilen 4100 hasta içinden ISG ve/veya ICBD kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı alan 700 hasta dosyası, randomize seçilerek incelendi. Hastalar yaş gruplarına göre ileri yaş Behçet Hastalığı (İBH), erişkin (EBH) ve juvenil Behçet Hastalığı (JBH) olarak 3 gruba ayrıldı. Behçet hastalığı tanı kriterlerini 42 yaş ve üzerinde dolduranlar İBH, 17-42 yaş arasında dolduranlar EBH ve 16 yaş ve altında dolduranlar JBH kabul edildi. Hastalar demografik (cinsiyet, yaş, yaşadıkları bölge, aile hikayesi), ISG ve/veya ICBD kriterlerini doldurma yaşı, HLA-B5/B51 pozitifliği, paterji testi pozitifliği, komorbid hastalıklar, Behçet hastalığının ilk semptomu, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın seyri süresince olan mukokutan ve sistemik tutulumları ve tutulum yaşları, hastalık ve takip süresi açısından incelenerek EBH ve JBH'ler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Araştırma grubunun tamamını oluşturan 700 hastanın 369'u kadın (%52.7), 331'i (%47.3) erkekti. Eritema nodozum ve genital ülser kadın hastalarda daha sık görülürken, papülopüstüler lezyonlar, göz tutulumu ve vasküler tutulum erkek hastalarda daha sıktı.

Araştırma için 4100 hasta içinden 183 İBH (%4.7), 358 EBH (%8.7) ve 159 JBH (%3.9) incelendi.

İleri Yaş Behçet Hastalarının oranı tüm hasta grubu içinde %4.7 (183/4100) olarak bulundu. Hastaların yaşı 63 (42-92) yaş , hastalığın başlangıç yaşı 41 (10-62) yaş ve hastalık kriterlerini doldurma yaşı 46 (42-70) yaş olarak saptandı. Hastaların %53'ü kadın (97/183), %47'si erkekti (86/183). Oral aft %99.5 (182/183), genital ülser %69.9 (128/183), papülopüstüler lezyon %64.5 (118/183), eritema nodozum %46.4 (85/183), artrit %21.3 (39/183), göz tutulumu %20.2 (37/183), vasküler tutulum %13.1 (24/183), nörolojik tutulum %3.3 (6/183), akciğer tutulumu %0.5 (1/183), epididimoorşit %0.5 (1/183), gastrointestinal

tutulum %0.5 (1/183), paterji pozitifliği %61.8 (107/173), HLA-B5/B51 pozitifliği %54.2 (39/72) sıklığındaydı. Eritema nodozum kadın İBH'lerde ($p<0.001$), vasküler tutulum ise erkek İBH'lerde ($p=0.003$) daha sık görüldü. İleri Yaş Behçet Hastalarında göz ($p<0.001$) ve vasküler ($p=0.009$) tutulumlar, paterjisi negatif hastalarda, pozitif olanlara göre daha sıktı. HLA-B5/B51 pozitiflerde, negatiflere göre eritema nodozum daha sık bulundu ($p=0.015$). En sık başlangıç semptomu oral afttı (%78.2). Ek hastalıklardan en sık kardiyovasküler hastalıklar (%19.7), kas-iskelet sistemi hastalıkları (%13.7), deri enfeksiyonu (%11.5), endokrinolojik hastalıklar (%10.9) ve gastrointestinal sistem hastalıkları (%10.4) görüldü.

Erişkin Behçet Hastaları İBH'ler ile kıyaslandığında, İBH'lerde başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar süre, EBH'lere göre daha uzun, hastalık süresi ise İBH'lerde daha kısaydı. İleri Yaş Behçet Hastalarında, EBH'lere (%86.3) göre genital ülser daha az oranda görülürken, diğer mukokutan ve sistemik tutulumlarında fark görülmedi. Aile anamnezi sıklığı İBH'lerde (%12), EBH'lere (%15.9) göre anlamlı oranda düşüktü. Başlangıç lezyonu olarak vasküler tutulum İBH'lerde (%2.4), EBH'lere (%0.3) göre anlamlılık sınırında yüksekti. İlk semptomdan oral aft, genital ülser, eritema nodozum ve göz tutulumuna kadar geçen süreler İBH'lerde EBH'lere göre uzundu. Ek hastalıklar açısından ise kardiyovasküler ve endokrinolojik hastalıklar İBH'lerde EBH'lere göre daha sık saptandı.

İleri Yaş Behçet Hastaları ile JBH'ler kıyaslandığında, İBH'lerde başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar süre, JBH'lere göre uzun, hastalık süresi ise İBH'lerde daha kısaydı. İleri Yaş Behçet Hastaları ve JBH'ler arasında genital ülser dışında mukokutan ve sistemik tutulumlarda fark saptanmadı. Genital ülser, İBH'lerde JBH'lere (%89.3) göre daha az görüldü. Aile anamnezi sıklığı da İBH'lerde (%12) JBH'lere göre (%18.2) daha düşüktü. Başlangıç semptomundan organ tutulumlarına kadar geçen süreler karşılaştırıldığında oral aft, genital ülser ve göz tutulumu İBH'lerde JBH'lere göre daha geç ortaya çıktı. Ek hastalıklarda ise kardiyovasküler, endokrinolojik, kas-iskelet sistemi hastalıkları ve maligniteler İBH'lerde, hematolojik hastalıklar ise JBH'lerde daha sık görüldü.

Sonuç: İleri Yaş Behçet Hastalığında genital ülser dışında mukokutan ve sistemik tutulumlar juvenil ve erişkin başlangıçlı Behçet hastalığı ile benzer sıklıktadır. Kadınlarda genital ülser, erkeklerde ise eritema nodozum ileri yaşta, erişkin ve juvenillere göre daha az görülürken; morbidite sebebi olabilen göz tutulumunun sıklığı özellikle erkek hastalarda ileri yaş ile azalmaktadır. Vasküler tutulum hariç, neredeyse tüm tutulumların EBH ve JBH'lere göre daha geç ortaya çıkması ve başlangıçtan tanı kriterlerinin doldurulmasına kadar geçen sürenin İBH'lerde daha uzun olması İleri Yaş Behçet Hastalığının daha yavaş seyirli olduğunu

göstermektedir. Özellikle göz tutulumunun İBH'lerde çok daha geç dönemde olması ve genital ülser dışında tutulum sıklıkları arasında fark bulunmaması, İBH'lerin morbidite ve mortaliteye sebep olan tutulumlar açısından EBH ve JBH'ler gibi yakın izlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, ileri yaş Behçet hastalığı, mukokutan tutulum, sistemik tutulum

ABSTRACT

The Characteristics of Late-Onset Behçet's Disease: A Retrospective Case-Control Study Evaluating the Differences with Juvenile and Adult-Onset Behçet's Disease

Introduction and Objectives: Behçet's disease is a chronic, systemic vasculitis that occurs with genetic and environmental factors. It might involve any system and progresses with exacerbations and remissions. The course of the disease in cases with late-onset is unknown. Therefore, to determine the characteristics and system involvements of the late-onset patients, we planned this study to reveal the differences in patients with late-onset Behçet's disease by comparing them with the juvenile and adult-onset groups.

Materials and Methods: In this retrospective, cross-sectional case-control study, the files of 700 patients who were diagnosed with Behçet's disease according to the ISG or ICBD criteria among 4100 patients who applied to the Behçet's Disease Outpatient Clinic of the Department of Dermatology and Venereal Diseases of Istanbul Faculty of Medicine and were followed up, were randomly selected, and analyzed. Patients were divided into three groups according to age: Late-onset Behçet's Disease (LBD), adult-onset Behçet's disease (ABD), and juvenile-onset Behçet's disease (JBD). Those who fulfilled the diagnostic criteria of Behçet's disease at the age of 42 and over were considered late-onset, those between the ages of 17-42 were considered adult-onset, and those aged 16 and younger were considered juvenile-onset. By comparing with ABD and JBD patients, patients were examined in terms of demographic features (sex, age, region of residence, family history), age at fulfilling the ISG or ICBD criteria, HLA-B5/B51 positivity, pathergy test positivity, comorbidities, first symptom and age of onset of Behçet's disease, mucocutaneous and systemic involvement during the disease, age of involvement, duration of disease and follow-up.

Results: Of the 700 Behçet's disease patients, 369 (52.7%) were female and 331 (47.3%) were male. Females suffered more frequently from genital ulcers and erythema nodosum than males, while papulopustular lesions, ocular, and vascular involvements were more frequent in males than in females.

Among 4100 patients, 183 LBD (4.7%), 358 ABD (8.7%), and 159 JBD patients (3.9%) were examined for the study.

The rate of LBD patients in all patients with Behçet disease was 4.7% (183/4100). The median age of the patients was 63 (42-92) years, the median age of disease onset was 41 (10-

62) years, and the median age at completing the disease criteria was 46 (42-70) years. Of the 183 with LBD, 97 were female (%53), and 86 were male (%47). The most common symptom was oral ulceration (99.5%, 182/183), followed by genital ulcer (69.9%, 128/183), papulopustular lesion (64.5%, 118/183), erythema nodosum (46.4%, 85/183), arthritis (21.3%, 39/183), ocular involvement (20.2%, 37/183), vascular involvement (13.1%, 24/183), neurological involvement (3.3%, 6/183), lung involvement (0.5%, 1/183), epididymo-orchitis (0.5%,1/183), and gastrointestinal involvement (0.5%, 1/183). The positivity of the pathergy test was 61.8% (107/173), and HLA-B5/B51 positivity was 54.2% (39/72). Erythema nodosum was more common in female LBD patients ($p<0.001$), and vascular involvement was more common in male LBD patients ($p=0.003$). The ocular ($p<0.001$) and vascular ($p=0.009$) involvement frequencies were higher in the patients with negative pathergy results. Erythema nodosum was seen more frequently in HLA-B5/B51 positives than in negatives ($p=0.015$). The most common initial symptom was oral aphtha (78.2%). The most common comorbidities were cardiovascular diseases (19.7%), musculoskeletal system diseases (13.7%), skin infections (11.5%), endocrinological diseases (10.9%), and gastrointestinal system diseases (10.4%).

When LBD patients were compared with ABD patients, the time from onset to the age of the fulfillment of criteria was longer in LBD patients than in ABD patients, and the disease duration was longer in ABD. The frequencies of the mucocutaneous and systemic involvements were not different between LBD and ABD, except for genital ulcer, which was lower in LBD. The rate of positive family history was significantly lower in LBD (12%) compared to ABD (15.9%). As the initial manifestation, vascular involvement was higher in LBD (2.4%) than in ABD (0.3%). The time intervals from the first symptom to the occurrence of oral aphthae, genital ulcer, erythema nodosum, and ocular involvement were longer in LBDs than in ABDs. In terms of comorbid diseases, cardiovascular and endocrinological diseases were seen more frequently in LBDs than in ABDs.

When LBD patients and JBD patients were compared, the time from the initial symptom to the age at which the criteria were fulfilled in LBD was longer than in JBD, and the duration of the disease in LBD was shorter than in JBD. There were no differences in mucocutaneous and systemic involvements between LBD and JBD, except for genital ulcer. The prevalence of genital ulcer was lower in LBDs than in JBD (89.3%). The frequency of family anamnesis was also lower in LBD (12%) than in JBD (18.2%). When the time from the initial symptom to the mucocutaneous and systemic involvement was compared, oral aphthae, genital ulcer, and ocular involvement appeared later in LBD than in JBD. Cardiovascular, endocrinological,

musculoskeletal diseases, and malignancies were more common in LBD patients, and hematological diseases were more common in JBDs.

Conclusions: Except for genital ulcer, the prevalence of mucocutaneous and systemic involvements in LBD are similar to those in ABD and JBD. While genital ulcer in women and erythema nodosum in men are less common in advanced age compared to those in adult and juvenile age, the frequency of ocular involvement, which might cause morbidity, decreases with advanced age, especially in male patients. Except for vascular involvement, almost all involvements in LBD occur later than in ABD and JBD, and the time from the onset to the completion of the diagnostic criteria is longer in LBD, showing that LBD has a slower course. The fact that ocular involvement occurs much later in LBD and there is no difference in the frequency of involvement except for genital ulcers reveals the necessity of close monitoring of LBD, like ABD and JBD, in terms of involvements that cause morbidity and mortality.

Keywords: Behçet’s disease, late-onset Behçet’s disease, mucocutaneous involvement, systemic involvement

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı, genetik ve çevresel etkenlerle ortaya çıkan, alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik, sistemik bir vaskülittir. İlk kez Hulusi Behçet tarafından 1937 yılında rekürren oral aft, genital ülser ve iridosiklit ile karakterize, trisemptom kompleksi şeklinde tanımlanmıştır (1). Hastalık oral aft, genital ülser ve diğer mukokutan tutulumlarla beraber eklem, vasküler, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumlarıyla seyredebilmektedir (2). Türkiye en sık prevalansa sahip ülkedir (3). Hastalık başlangıcı genellikle 20-40 yaş arasında ise de nadiren 40 yaş üzerinde olabilmektedir. Bunun yanı sıra Behçet hastalığında yaşla beraber hastalık şiddetinin azaldığı da bilinmektedir (4).

Behçet hastalığının yönetimi konusunda Türkiye gibi hastalığın sık görüldüğü ülkelerde yaşa göre sistem tutulumundaki farkındalığın arttırılması, farklı yaş gruplarına özel izlem geliştirilmesi, örneğin göz, vasküler ve nörolojik tutulumlu hastaların yaşamlarında hem kişisel yaşam kalitesinin arttırılması hem de ülke ekonomisi açısından ciddi bir yük oluşması nedeniyle yeni bir bakış açısı kazandırılması önem arz etmektedir.

Erken veya ileri yaş başlangıçlı olgularda, hastalığın, erişkin yaşa göre organ tutulumlarının ve prognozunun nasıl seyrettiği bilinmemektedir. Juvenil olgularda son yıllarda artmış çalışmalar olsa da ileri yaş olgularla ilgili sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Ayrıca literatürde ileri yaş başlangıç gösteren hastaların daha selim seyrettiğini bildiren yayınlarla (4, 5) beraber ciddi seyir bildiren çalışmalar da mevcuttur (6, 7).

İleri yaş başlangıç gösteren hastaları inceleyen çalışmaların, nispeten sınırlı sayıda olması, çalışmalardaki hasta sayılarının göreceli azlığı ve çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle örtüşmemesi sebebiyle kliniğimizden takipli ileri yaşta başlangıç gösteren Behçet hastalarıyla (BH) ilgili çalışma yapmayı planladık. Bu amaçla kliniğimizde juvenil (JBH), erişkin (EBH) ve ileri yaş (İBH) Behçet hastalığı tanısı alan olgular randomize seçilerek;

*Yaş, cinsiyet, bölge, aile hikayesi vb. özellikler gibi demografik açılardan özelliklerinin araştırılması,

*Bu hastaların takipleri sırasında hangi sistemik ve mukokutan tutulumlarının olduğu, tutulum yaşı ve bu sistem tutulumlarının hastalık başlangıcı ile ilişkisini ortaya koyarak EBH ve JBH'ler ile farklılıklarının vurgulanması,

*İleri yaş hasta grubunda, mortalite ve morbidite riski oluşturan organ tutulumları açısından veri elde etmek, bu verilerin kontrol grubu olan JBH ve EBH'ler ile kıyaslanması,

*Çalışmadan elde edilen verilerle literatüre katkı sunularak ileri yaş hastaların izleminde ne yapılması ve nelere dikkat edilmesi gerektiği konusunda yol gösterici olmak amacıyla bu çalışma planlandı.

II.GENEL BİLGİLER

A. Behçet Hastalığı

1. Tanım

Behçet hastalığı etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen, genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle başladığı düşünülen, sistemik, kronik, remisyon ve alevlenmelerle seyreden vaskülitik bir hastalıktır (8). Hastalık patogenez ve klinik özellikleriyle hem otoimmün hem de otoinflamatuar hastalık spektrumuna girmektedir (9). Oral aft, genital ülser, deri lezyonlarının ve eklem tutulumunun yanında morbidite ve mortaliteye sebep olabilen göz, vasküler, nörolojik, gastrointestinal ve pulmoner tutulum da yapabilmektedir.

2. Tarihçe

Hastalık ilk kez Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından rekürren oral aft, genital ülser ve hipopyonlu iridosiklit ile karakterize trisemptom kompleksi olarak 1937 yılında tanımlanmıştır (1). Bundan önce Hipokrat'tan itibaren hastalığın bu farklı komponentleri tanımlanmışsa da bunları ayrı bir hastalığın belirtileri olarak ilk kez tanımlayan Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet olmuştur. Aynı yıl Paris'teki Dermatoloji kongresinde bulgularını sunmuş, dental enfeksiyon ve başka faktörlerin hastalığa yol açabileceğini belirtmiştir (10). Hulusi Behçet'ten sonra benzer semptomları olan hastalar vaka olarak belirtilmiş ve zaman içinde hastalığın diğer sistem tutulumları da bildirilmeye başlanmıştır. Danimarka'dan Jensen 1941 yılında yazısının başlığında ilk kez "Behçet" ismini (11, 12), daha sonra Berlin "Behçet Sendromu" (13), Ephraim "Behçet'in üç semptomlu kompleksi" (14), Feigenbaum ve Kornblueth ise "Behçet hastalığı" tanımlamasını kullanmıştır (15, 16). Hastalığı adlandırma konusunda farklı teşebbüsler olsa da bugün dünyada hastalık Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet'in adıyla "Behçet Hastalığı" diye anılmakta ve hastalıkla ilgili yeni veriler ve derlemeler de "Behçet Hastalığı" ismi ile literatüre geçmeye devam etmektedir.

3. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı tüm dünyada görülebilmekle birlikte prevalansı tarihi İpek Yolu üzerinde bulunan ülkelerde daha sıktır. Akdeniz, Orta Doğu, Yakın ve Uzak Doğu hastalığın endemik olarak görüldüğü bölgelerdir. Türkiye 42/10000 prevalans oranı ile hastalığın en sık görüldüğü ülkedir (3). Prevalans 100000'de; Japonya'da 11.9, Çin'de 14 ve İran'da 80 olarak bildirilmiştir. Hastalık Batı Avrupa'da daha az görülmektedir (17).

Behçet hastalığı kadın ve erkeklerde birbirine yakın sıklıkta görülür (18). Ancak Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde erkek, Japonya ve Kore'de kadın cinsiyet baskındır (19). Kliniğimizde yapılan bir araştırmada da erkek/kadın oranı 1.05:1 olarak bildirilmiştir (20). Kadınlarda eritema nodozum daha sık görülürken psödofollikülit, oküler ve vasküler tutulum erkeklerde daha sıklıkla görülmektedir (4, 5, 20, 21). Erkek BH'lerin prognozu kadın hastalara göre daha kötüdür (21). Özellikle genç erkek hastalardaki mortalite normal popülasyona göre artmıştır (22, 23).

Yaşla beraber hastalık aktivitesi azalmakla beraber nörolojik ve büyük damar tutulumu hastalığın ileri dönemlerinde başlayabilir (5, 22).

HLA-B51'in coğrafik dağılımıyla Behçet hastalığı yakın ilişki içerisindedir. İpek Yolu boyunca genel popülasyonda HLA-B51 pozitiflik oranı %20-25 iken BH'lerde bu oran %50-80'dir. Bunun aksine Kuzey Avrupa ve Amerika'da hem genel popülasyonda hem de BH'lerde HLA-B51 pozitifliği daha düşüktür (24).

Behçet hastalığının sistem tutulumlarındaki sıklık coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Örneğin gastrointestinal tutulum Japon hastalarda %50-60, İngiliz hastalarda %38-50 oranında görülürken Türkiye'de çok daha nadirdir (25).

4. Etyopatogenez

Behçet hastalığında etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık zemininde virüs, bakteri vb. yabancı antijenlerin otoimmün ve/veya otoinflamatuar süreci başlattığı düşünülmektedir. Hastalarda damar duvarında depolanan immün komplekslerin olması, ısı şok proteini gibi otoantijenlerin etyopatogenezde rol alması ve hastaların immunsupresif ilaçlardan fayda görmesi sebebiyle otoimmün hastalık grubunda olduğunu savunan görüşlerin yanı sıra, hastalığın remisyon ve ataklarla seyretmesi, lezyonlarda nötrofillerin baskın olması, kadın hakimiyetinin olmaması ve otoimmün hastalıklarda sık görülen otoantikorların saptanmaması sebebiyle otoinflamatuar hastalık grubunda olduğunu savunan görüşler de mevcuttur (9, 26, 27).

a. Enfeksiyöz ajanlar ve oral hijyen

Behçet hastalığının etiyolojisinde enfeksiyöz bir ajanın olabileceğini ilk belirten Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet'tir. Hastalığın tedavisinde kullanılan topikal ve sistemik antimikrobiyal ajanlara iyi yanıt alınması da enfeksiyöz patolojiyi destekleyen bir durumdur. Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda viral etken olarak Herpes Simpleks Virüs-1 (HSV-1) ön plana çıkmıştır.

Behçet hastalarının mononükleer hücrelerinde HSV-1 genomu saptanması, yine hastaların tükürüğünde, genital ve intestinal ülserlerinde HSV-DNA tespit edilmesi HSV-1'in etiyolojide rol alabileceğini düşündürmektedir (26, 28, 29).

Hastalığın etiyolojisinde rol aldığı düşünülen diğer faktör başta S. sanguis, S. pyogenes, S. faecalis ve S. salivarius olmak üzere streptokoklardır. Bu hastalarda özellikle S. sanguise karşı serum antikor düzeyleri ve deri reaktivitesi artmıştır (30). Ayrıca S. sanguis IL-6, IL-8 ve TNF-a salgılatarak inflamatuar cevabı tetikleyebilir (31). Behçet hastalarında oral mikrofloranın hastalık patogenezinde etkili olduğunu düşündüren bir faktör, hastalığın oral mukozadan başlaması, diş tedavisi veya tonsillit sonrasında hastalarda oral aftların ve diğer hastalık belirtilerinde artış olmasıdır (26). Behçet hastalarında oral hijyen sağlıklı kontrollere göre daha düşük, plak indeks skoru daha yüksek bulunmuş ve plak skoruyla hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmıştır (32, 33). Oral girişim sonrası erken dönemde oral aft sıklığında artış olsa da uzun dönemde oral temizliğin, hastalığı iyi yönde etkilediği gösterilmiştir (34). Bu durum Behçet hastalığına genetik yatkınlık zemininde oral flora patojenlerinin tetiklediği bir inflamatuar yanıtın yol açtığını gösterebilir (18).

b. Genetik

Behçet hastalığının genetik zemininde tek bir gen sorumlu değildir. Bu zamana kadarki araştırmalar sonucunda belirlenen en güçlü genetik predispozan faktör bir majör histokompatibilite kompleksi (MHC) I çeşidi olan HLA-B5/B51 alelidir. HLA-B5/B51 taşıyıcılığının hastalık için odds ratiosu 5.78'tir. HLA-B51 taşıyıcılığı ile ilişkili hastalık riski coğrafyaya göre farklılık göstermektedir. Asya, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da taşıyıcılıkla ilişkili hastalık riski Doğu ve Kuzey Avrupa'ya göre daha yüksektir (35). HLA-B51'in ise HLA-B5101 aleli ile daha sık birliktelik bildirilmiştir (36, 37). HLA-B51 taşıyıcılığının organ tutulumu ile ilişkisi değişkendir; genital ülser, oküler ve deri tutulumu ilişkili olup eklem, tromboflebit veya nörolojik tutulum ile kanıtlanmış ilişkisi yoktur. Gastrointestinal tutulum sıklığı ise HLA-B51 taşıyıcılarında azalmıştır (38).

HLA-B51 dışında HLA-B15, HLA-B27, HLA-B57, HLA-A26 ile de hastalık ilişkisi bildirilmiştir. HLA-B49 ve HLA-A03'ün hastalığa karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır (9, 39).

HLA-B5 dışında IL-10, IL-23R/IL-12RB2 ve TNF-α genlerindeki polimorfizmler ile de ilişki bildirilmiştir (40, 41). Bunun yanında IL-1α ve β, IL-8, IL-12, CTLA-4, VEGF, ICAM-1, eNOS, nükleer faktör kappa B1 gen polimorfizmlerinin de hastalıkla ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (26).

Son yıllarda HLA-B51 ile endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) polimorfizminin epistatik etkileşiminin, hastalığın patofizyolojisindeki rolü açıklanmaya çalışılmaktadır. ERAP1, hücre yüzeyinde MHC-I ile sunulacak olan peptidleri endoplazmik retikulumda aminoterminal peptidlerinden kırpıp hazır duruma getiren bir enzimdir. ERAP1 ve MHC-I polimorfizmleri özellikle mikro travma bölgelerinde T hücrelerine antijen sunumunu değiştirerek Behçet hastalığının oluşumuna ve klinik bulgularının prezantasyonuna yol açabilir (9, 42).

c. İmmünite

Behçet hastalığının oluşumunda hem doğal hem de edinsel bağışıklıktaki bozukluklar rol alır. Hastalarda dolaşımdaki hiperaktif nötrofiller artmıştır ve özellikle lezyonların erken döneminde olmak üzere doku ve organlarda nötrofil infiltrasyonu görülür.

Hastalarda ayrıca Th1 ve Th17 kaynaklı sitokinler artmıştır, bu da artmış inflamatuar cevaba katkıda bulunmaktadır. Edinsel immün sistemde ise daha çok Th1 yönünde farklılaşma ön plana çıkmaktadır. Hastalarda hastalık progresyonu ile ilişkili olarak Th1 ve Th1 yönünde farklılaşmayı sağlayan IL-12 seviyesi yükselmiştir (43). Buna karşılık anti-inflamatuar bir sitokin olan IL-10 fonksiyonu ise azalmıştır (2). Yine Th17 ve bundan kaynaklı IL-17 de hastalığın gelişiminde ve aktivasyonunda rol almaktadır. Hastalarda sağlıklı olanlara ve inaktif hastalara göre serum IL-17 seviyeleri artmıştır (44, 45). Yine IL-17F ve IL-23A kopya numaralı varyantlarının artması IL-17F üretimini arttırarak inflamasyonu arttırmaktadır (46). Th17 hücreleri IL-23 aracılığıyla IL-17 salgılarlar. IL-17 çeşitli hücrelerden salgılanan proinflamatuar sitokin olup nötrofil kemotaksisini sağlayan TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve CXCL1'in üretilmesini sağlar. Behçet hastalığında artmış nötrofil aktivasyonu ve infiltrasyonunun, artmış IL-17 seviyesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (18). Ayrıca Th17 hücreleriyle beraber özellikle hastalığın aktif döneminde Treg hücreleri de artmaktadır (47). Th17 ve Treg hücrelerinde aktivasyon görülmesine rağmen oranın, Th17 lehinde artması ve bu iki hücrenin fonksiyonlarının disregüle olmasının, Th17 baskınlığında bir immün cevap oluşumunu sağlayabileceği düşünülmektedir (2, 48).

Behçet hastalarında ayrıca farklı hücrelerden kaynaklanan IFN-γ, TNF-α, TNFR75, IL-1, IL-2, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-18 gibi sitokinlerin serumda arttığı gösterilmiştir (26).

Behçet hastalığının etiyopatolojisinde sorumlu olduğu düşünülen yapılardan bir diğeri doğal bağışıklığın elemanı olan ve doğal ve edinsel immünite arasındaki organizasyonu

sağlayan Toll-like reseptörler, antimikrobiyal peptidler, serum mannoz bağlayan lektinlerdir (49-51).

Çalışmalar BH'lerin bağırsaklarında Bifidobacterium ve Lactobacillus türlerinin arttığını, Megamonas hypermegale ve Butyrivibrio gibi kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerin azaldığını göstermektedir. Ayrıca hastaların dışkılarındaki kısa zincirli yağ asitlerinin ve bunları üreten bakterilerin azaldığı gösterilmiştir. Kısa zincirli yağ asitleri FOXP3 aktivasyonuyla periferal kanda Treg hücresi yönünde farklılaşmayı uyarırken bunların azalması RORC geni aktivasyonuyla Th17 yönünde proliferasyona neden olur. Behçet hastalığında Th17 yönündeki farklılaşmanın bir nedenin de bağırsaktaki bu disbiyozis olduğu düşünülmektedir (52, 53).

d. Isı şok proteinleri

Behçet hastalığının etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen diğer bir faktör oral mukozadaki S. sanguisin 65 kDa ısı şok proteinidir. İnsan 60 kDa ısı şok proteini ile bakteriyel 65 kDa ısı şok proteini homoloji gösterir. Oral mukozada kronik olarak bakteri yüküne ve ısı şok proteinine maruz kalma, insan ısı şok proteinine de çapraz reaksiyon gösteren T hücre klonlarının oluşumuna ve proliferasyonuna yol açabilir (26). Behçet hastalarında γδ T hücrelerinin oranı artmış olup mikrobiyal ısı şok proteinleri T hücre çoğalmasına γδ reseptörleri üzerinden etkili olmaktadır. Behçet hastalarına özel olarak bu γδ T hücreleri insan mitokondriyal ısı şok proteinlerine de reaksiyon göstermektedir (26, 54).

e. Damar inflamasyonu ve tromboz

Behçet hastalığı her büyüklükte arter ve veni tutabilen sistemik bir vaskülittir. Behçet hastalığındaki damar inflamasyonu, sistemik inflamasyonun prokoagülan bir duruma yol açtığı diğer vaskülitlerden farklı olarak, daha sık olarak venlerde olması ve trombozun çoğunlukla koagülasyon anormallikleriyle ilişkili olmaması ile ayrılır. Vasküler tutulumlu Behçet hastalarında görüntüleme yöntemiyle tromboz olmayan bölgelerde de damar duvarında kalınlaşma görülmesi, patolojide, primer olarak endotelyal aktivasyonun olduğunu destekler (2, 55). Yine damar tutulumu olan hastalarda vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve sVEGFR düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunması, ayrıca ekstrinsik koagülasyon yolağında görev alan doku faktörü eksprese eden mikropartiküller ve doku faktörü yolu inhibitörleri arasındaki dengesizlik tromboza neden olabilen diğer faktörlerdir (56, 57).

Behçet hastalığında tromboza yatkınlığın bir diğer sebebi de nötrofillerden salgılanan reaktif oksijen ürünleri ve nötrofil ekstraselüler tuzaklardır (NET). Hücre dışı DNA ve nötrofil miyeloperoksidazlardan oluşan nötrofil ekstraselüler tuzakların serum seviyesinin vasküler tutulumlu BH'lerde tutulum olmayanlara göre yüksek bulunması, serum trombin üretiminin BH'lerde artması ve bu faktörlerin seviyeleri ile korelasyon göstermesi de bu görüşü desteklemektedir (58).

5. Klinik özellikler

a. Oral aft

Tekrarlayan oral aft BH'lerin hemen hemen tamamında görülen bir bulgudur. Hastaların %63.4-88.7'sinde ise ilk başlangıç semptomudur (59). Lezyonlar yuvarlak ya da oval, etrafı eritematöz bir halo ile çevrili, sarımsı nekrotik zeminli, düzgün kenarlı, yüzeyel ülserler şeklinde görülür. Dudak ve yanağın mukozal yüzünde, dil ve damak başta olmak üzere oral mukozanın tamamına yerleşebilir. Oral aftlar boyutlarına göre üçe ayrılır; minör, majör ve herpetiform. Minör aftlar %80-85 sıklıkla en sık görülen ve boyutları 1 cm'den küçük aftlardır. Ortalama 5-10 gün içinde skarsız iyileşirler. Majör aftlar boyutları 1 cm'den daha büyüktür, minör aftlara göre daha geç ve skar bırakarak iyileşir. Herpetiform aftlar ise daha nadir görülen, milimetrik boyutlarda olan ve onlarca sayıda görülebilen, birbirleriyle birleşebilen aftlardır. Aftlar ağrılıdır, yemek yemede, konuşmada, yutkunmada ve ağız bakımında güçlük yaratabilirler. Tramvayı takiben aft oluşabilir, bu durum paterji reaksiyonun mukozadaki eşdeğeri olarak kabul edilir (60).

Rekürren aftöz stomatit ile Behçet hastalığındaki oral aftların, klinik olarak ayırt edilmesi güçtür. Behçet hastalığında majör aftların daha sık olması, oral mukozanın daha fazla bölgesinin etkilenmesi, aft sayısının fazla olması, değişik boyutta aftların görülmesi, orofarenks ve yumuşak damak tutulumu ve diffüz eritematöz halo ile çevrili olması Behçet hastalığına bağlı aftları rekürren aftöz stomatitten ayırt ettirebilir (61, 62). Tekrarlayan oral aftların başlamasını takiben Behçet hastalığı tanısı konulması için gereken süre ise ortalama 4-8 yıldır (60).

b. Genital ülser

Oral aftlardan sonra ikinci sıklıkta görülen bulgudur (59). Genital ülserlerin klinik görünümü oral aftlara benzerdir. Daha az sıklıkta tekrarlaması, daha derin yerleşmesi, iyileşme süresinin 10-30 gün kadar olması ve skar bırakarak iyileşmesiyle diğer genital ülserlerden

ayrılır. Büyük ülserlerin skar bırakma ihtimali daha yüksektir (63). Kadınlarda en sık labium majusta, erkekte skrotumda görülür. Ayrıca kadında labia minora, vajina ve serviks; erkekte penis şaftı ve glans, her iki cinsiyette perianal ve inguinal bölgelerde görülebilir. Ağrı ve miksiyonda güçlük gibi semptomlar yapabilir.

c. Deri bulguları

(1). Papülopüstüler lezyonlar

Behçet hastalığında en sık görülen deri lezyonlarıdır. Sıklığı %50 ile 96 arasında değişir (20, 64, 65). Eritemli zeminde folikülit ya da akne benzeri lezyonlardır. Alt ekstremite, gövde ve yüzde sık görülürler. Seboreik olmayan bölgelerden nonfoliküler bir lezyondan alınan biyopside vaskülit görülmesi akne ile ayrımını sağlayabilir (59). Ayrıca direkt immünfloresan ile immün birikim saptanması da lezyonların tanısında kullanılabilmektedir (27). Papülopüstüler lezyonların artrit ve deri paterji reaksiyonu pozitifliği ile beraberliği sıktır (64, 66).

(2). Eritema nodozum benzeri lezyonlar

Behçet hastalığında eritema nodozum benzeri lezyonlar, kadın hasta ağırlıklı olmak üzere hastaların yaklaşık 1/2'sinde görülürler (%15-78) (67). En sık yerleşim yeri alt ekstremitelerdir. Gluteal bölge, üst ekstremite, yüz ve boyunda da görülebilir. Subkutan yerleşimli, eritemli, ağrılı, ısı artışının eşlik ettiği, ülsere olmayan nohut veya fındık büyüklüğünde nodüler lezyonlardır. Lezyonlar 10-20 gün içerisinde hafif atrofik hiperpigmentasyon bırakarak iyileşir, nüks sıktır. Klasik eritema nodozumdan ayrım ancak histopatolojik olarak nötrofilik vasküler reaksiyon veya vaskülit görülmesi ile yapılabilir (60).

(3). Ekstragenital ülser

Hastaların az bir kısmında ekstragenital ülser görülmesine rağmen hastalık için oldukça spesifik bir bulgudur. İntertrijinöz bölgelerde görülen, genital aft benzeri, sıklıkla skar bırakarak iyileşen lezyonların histopatolojisinde vaskülit saptanır (68).

(4). Paterji fenomeni

Paterji, minör tramvayı takiben deride 24-48 saat içinde eritemli bir zeminde papül/ püstül/bül oluşmasıdır. Behçet hastalarında paterji pozitiflik oranı Japonya, Doğu Akdeniz ve Türkiye'de daha fazla olmak üzere %50-88 oranında bildirilmiştir (60). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada paterji pozitifliği %78.4 olarak saptanmıştır (20). Paterjide pozitiflik oranı

uygulamaya göre de değişmektedir. Paterji pozitifliği nötrofilik reaksiyonun görüldüğü pyoderma gangrenozum, eritema elevatum diutinumda da görülebilir.

(5). Diğer deri bulguları

Behçet hastalarında daha nadir olarak Sweet sendromu benzeri lezyonlar, palpabl purpura, nekrotizan büllöz vaskülit, pernio benzeri lezyonlar gibi farklı vaskülitik lezyonlar bildirilmiştir (60, 69).

d. Göz tutulumu

Behçet hastalığında göz tutulum sıklığı %30-50 arasında değişmektedir ve önemli bir morbidite sebebidir (5, 20, 70). Erkek hastalarda daha sık görülür ve daha şiddetli seyreder (71). Göz tutulumu genellikle hastalığın ilk birkaç yılında başlar ve yaş ilerledikçe başlama ihtimali azalır (22). Behçet hastalığında anterior, posterior ve panüveit görülebilir. Üveiti genellikle bilateral, tekrarlayıcı ve non-granülomatözdür. Anterior üveitte ağrı, kızarıklık ve fotofobi olurken posterior segment tutulumunda uçuşmalar, bulanık görme ve görme kaybı olabilir. Behçet hastalığının önemli belirtisi olan retinal vaskülit, makulayı etkilediği durumda retinal atrofi ve görme kaybıyla sonuçlanabilir. Nörooftalmolojik tutulum ise nörolojik tutulumlu hastaların %15'inden azında görülür. Behçet hastalığında nörooftalmolojik tutulum papillit, retrobulber optik nörit ve üçüncü sinir felci gibi parankimal belirtiler, nonparankimal tutuluma bağlı papilödem şeklinde ayrılır (2).

e. Eklem tutulumu

Behçet hastalığında eklem tutulumu %40-70 arasında değişmektedir (8). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada ise %38.8 olarak bildirilmiştir (20). Behçet hastalığının artriti monoartiküler ya da asimetrik oligoartikülerdir, genellikle eroziv değildir ve deformite bırakmaz. En sık yerleşim yeri diz olmak üzere genellikle el, ayak bileği ve dirsekler tutulur. Hastaların %5 kadarında ise küçük eklemleri tutan poliartrit şeklinde olabilmektedir. Seyrek olarak entezit, spondilit ve sakroileit de görülebilmektedir (8).

f. Vasküler tutulum

Behçet hastalığı her boyda ven ve arteri tutabilen sistemik bir vaskülittir. Venöz sistem daha sık olarak tutulmaktadır. Vasküler tutulum sıklığı Türkiye'de yapılan araştırmalarda %16.8 ve %27.7 sıklığında bildirilmiştir. Yüzeyel tromboflebit ve derin ven trombozu en sık görülen vasküler tutulum çeşididir (65, 72). Kliniğimizden yapılan bir çalışmada da vasküler tutulum sıklığı %14.3 olarak bulunmuştur. Bu tutulumun %53.3'ü yüzeyel tromboflebit,

%29.8'i derin ven trombozu, %3.6'sı arteriyel tutulum ve %13.3'ü mikst vasküler tutulum şeklindedir (20). Behçet hastalığının vasküler tutulumunda daha az sıklıkta da inferior ve superior vena kava trombozu, hepatik ven trombozu, pulmoner arter anevrizması, periferik arter tutulumu, intrakardiyak trombüs ve koroner arter tutulumu görülmektedir.

Behçet hastalığının derin ven trombozlarının diğerlerinden farklı olarak embolizasyon riski düşüktür ve tedavisinde immunsupresifler kullanılmaktadır.

Bir çalışmada derin ven trombozunda 24 ayda tekrarlama %45 oranında bulunmuştur (73). Tekrarlayan derin ven trombozlarına bağlı olarak kronik venöz yetmezlik görülebilir (74).

Pulmoner arter ve aortta görülen anevrizmaların rüptürü ise mortalite sebeplerindendir. Bir çalışmada 387 BH'nin 20 yıllık izlemi sonucunda ölen 42 hastada en sık ölüm sebebi ana vasküler sistem tutulumu olarak bildirilmiştir. Ek olarak bu hastalarda majör vasküler tutulumla nörolojik tutulumun hastalığın geç dönemlerinde görüldüğü saptanmıştır (22).

g. Nörolojik tutulum

Behçet hastalığında nörolojik tutulum yaklaşık %3 oranında görülmektedir (5, 20, 65). Ancak uzun süreli izlemde %13'e çıkabilmektedir (22). Erkek hastalarda daha sık görülür. Hemen daima merkezi sinir sistemini tutar, periferik tutulum nadirdir. Genel olarak ikiye ayrılır: parankimal ve vasküler sistem tutulumu. Parankimal tutulum %75-80 oranında görülür, en sık beyin sapı olmak üzere medulla spinalis ve hemisferik tutulum şeklindedir (75). Vasküler tutulumda ise en sık olarak dural sinüs trombozu görülmekle beraber daha az sıklıkla serebral arter trombozu ve anevrizması görülür. Parankimal tutulum dizartri, ataksi, hemiparezi, kognitif bozukluk, sfinkter kusuru ile prezente olabilir. Dural sinüs trombozunda ise bulantı ve kusmanın eşlik ettiği yatarken artan baş ağrısı bulunur. Dural sinüs trombozu olan hastalarda pulmoner arter anevrizması veya derin ven trombozu gibi diğer vasküler tutulumlara eğilim olabilir. Prognoz açısından ise dural sinüs trombozları parankimal tutuluma göre iyi seyirlidir (76).

h. Gastrointestinal sistem tutulumu

Behçet hastalığının gastrointestinal tutulum sıklığı Japon hastalarda %50-60, Tayvanlı hastalarda yaklaşık % 33 iken Lübnan, Suudi Arabistan ve Türkiye'de daha azdır (%0-5) (25). Kliniğimizde ise %2.7 olarak bildirilmiştir (20). Oral mukozadan anüse kadar her bölge tutulabilir. En tipik tutulum yeri ileoçekal bölgedir. İntestinal perforasyon, fistül ve kanama gibi

ciddi komplikasyonlar görülebilir. İntestinal ülserler tek veya diffüz, derin veya yüzeyel olabilir. Tutulum bağırsak duvarındaki damarların vasküliti sebebiyle gelişir.

ı. Diğer sistemlerin tutulumu

Glomerülonefrit, sekonder amiloidoz, epididimoorşit gibi genitoüriner tutulum; akciğerde pnömoni ve plevrit; kalpte kapak tutulumları olabilir (77-80).

6. Histopatoloji

Behçet hastalığı histopatolojisinde lezyonun çeşidi, anatomik lokalizasyonu ve oluşum zamanına bağlı olarak nötrofilik ve/veya lenfositik ve/veya miks vaskülitik reaksiyon görülmektedir. Mukokutanöz lezyonların erken döneminde lökositoklastik vaskülit özellikleri görülürken geç dönemde lenfositik vaskülit baskındır. Büyük damar tutulumlarında ise trombozun veya anevrizmanın eşlik ettiği vaskülit belirgindir (18). Ayrıca özellikle mukokutan lezyonlardan eritema nodozum benzeri lezyonların klasik eritema nodozum ve vaskülitten ayrımında da histopatoloji yardımcı olmaktadır (81). Genel olarak oral aft ve genital ülserlerin tabanında nötrofil, lenfosit ve makrofajdan oluşan bir infiltrasyon görülür, vaskülit belirgin değildir. Paterji bölgesinde dermal damarlar çevresinde mononükleer veya nötrofilik infiltrasyon görülür. Papülopüstüler lezyonlarda da intraepidermal püstül, spongiyoz, bazal keratinosit vakuolizasyonundan vaskülite kadar değişiklikler görülebilir (82).

7. Direkt immünfluoresan

Mukokutanöz lezyonlarda direkt immünfluoresanda immünreaktan birikimi saptanabilir ve lezyonların tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilir (27, 83). Kliniğimizde sağlıklı ve hasta gruplar kullanılarak kontrollü yapılan bir çalışmada perilezyonel deri, pozitif ve negatif paterji bölgesi ve sağlam deriden alınan biyopsilerde istatistiksel anlamlı oranda fibrinojen (%83.3), immünoglobulin (Ig)M (%70.3), C3 (%62.9) ve IgA (%20.3) birikimi saptanmış, IgG ile birikimi görülmemiştir. Bu durumda direkt immünfloresanın, Behçet hastalarının lezyonlarının ayrımında, şüpheli klinik bulguların kesin tanısında kullanılabileceği önerilmiştir (27).

8. Tanı

Behçet hastalığının tanısı klinik olarak konulmakta, spesifik bir laboratuvar testi veya histopatolojik bulgusu bulunmamaktadır. Bugüne kadar çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir. En sık kullanılanlardan biri 1990 yılında yayımlanan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu (ISG) kriterleridir (84). Rekürren oral aftla beraber; genital ülser, deri lezyonları, göz tutulumu

ve pozitif paterji testinden iki kriterin olmasıyla tanı konulur (Tablo 1). Bu tanı kriterleriyle rekürren oral aftı olmayan veya vasküler, nörolojik ve gastrointestinal tutulumu olan hastalara tanı konulması zorlaşsa da kriterlerin sensitivitesi %85.0, spesifitesi %96'dır.

Tablo 1: Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990)

Tekrarlayan oral ülserasyon	Hasta ya da hekim tarafından saptanan, 12 aylık bir periyotta en az 3 kez tekrarlayan minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserasyon
Yukarıdaki kritere ek olarak aşağıdaki kriterlerden herhangi ikisi	
Tekrarlayan genital ülserasyon	Hasta ya da hekim tarafından saptanan aftöz ülser veya skar
Göz lezyonları	Oftalmolog tarafından saptanan anterior üveit, posterior üveit, biyomikroskopik muayenede vitrede hücre varlığı veya retinal vaskülit
Deri lezyonları	Hasta ya da hekim tarafından saptanan eritema nodozum, psödofolikülit, papülopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid tedavisi almayan post-adölesan hastada hekim tarafından saptanan akneiform nodüller
Paterji testi pozitifliği	Uygulamadan 24-48 saat sonra hekim tarafından saptanan paterji testi pozitifliği

2014 yılında revize edilen Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD)'nde, ISG kriterlerinde olmayan fakat mortaliteye neden olabilen vasküler ve nörolojik tutulum da tanı kriterlerine eklenmiştir. Oral aft tanı için zaruri değildir. Bu kriterlerde oral aft, genital ülser ve oküler tutulum ikişer puan; deri bulguları, vasküler tutulum, nörolojik tutulum ve pozitif paterji testi birer puan olarak değerlendirilmektedir, 4 ve üzerinde puan alınması durumunda Behçet hastalığı tanısı konmaktadır (Tablo 2). Bu kriterlerin sensitivitesi %94.8, spesifisitesi %90.5 olarak bildirilmiştir (85). Bunlara ek olarak ülkemizde kullanılmayan Japon tanı kriterleri de bulunmaktadır. Japon tanı kriterlerinde ISG ve ICBD kriterlerinden farklı olarak artrit, epididimit ve gastrointestinal tutulum minör tanı kriterleri içinde yer alır (86).

Tablo 2: Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2014'te revize edilen)

Belirti/Bulgu	**Puan**
Oküler lezyon	2
Genital aft	2
Oral aft	2
Deri lezyonları	1
Nörolojik bulgular	1
Vasküler bulgular	1
Paterji testi pozitifliği	1 (opsiyonel)

9. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

a. Laboratuvar bulguları

Bugüne kadar Behçet hastalığının tanısında ve takibinde alevlenme ile remisyonların izleminde faydalı olabilecek yaygın olarak kullanılan bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Hastalığın farklı organ sistemlerini tutması, çalışmalarda başvurulan metodolojilerin farklılığı gibi hususlar sebebiyle çelişkili sonuçların olması buna sebep olabilir.

Günlük pratikte sıkça başvurulan C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) Behçet hastalığının özellikle eritema nodozum, tromboflebit ve artrit ataklarında artmış olarak bulunmuştur (87, 88). Mukokutanöz, oküler ve nörolojik tutulumla ilişkisi gösterilememiştir. Yine başka bir çalışmada da aktif BH'lerde CRP ve ESR'ye ek olarak C3 ve C4 seviyeleri de yüksek bulunmuştur (89).

Platelet/lenfosit, nötrofil/lenfosit ve mean corpuscular volume'ün hastalıkla ve aktivitesiyle ilişkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde sadece nötrofil/lenfosit oranı kontrollere ve inaktif hastalara göre yüksek bulunmuştur (90). Yine IL-6, IL-8, TNF-α ve CRP düzeylerinin aktif hastalıkta yükselebileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (91). Ayrıca aktif hastalıkta anti-streptolizin-O, amiloid-A, b2-mikroglobulin gibi akut faz reaktanı olarak kabul edilen maddelerin serum düzeylerinde artış tanımlanmıştır (92-94).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada bir serin proteaz inhibitörü olan elafinin serum düzeyi, BH'lerde kontrol grubuna göre, aktif hastalarda da inaktif hastalara göre yüksek saptanmıştır. Özellikle artrit ve üveit tutulumunda serum elafin düzeyleri bu tutulumu olmayanlara göre artmış bulunmuştur. Dolayısıyla serum elafin seviyesi hastalık belirteci ve aktivasyonu destekleyici bir parametre olarak kullanılabilir (95).

Behçet hastalığında sitokin ve reseptörlerinin düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkisine bakıldığında IL-1, sIL-2R, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IFN-γ ve TNF-α'nın hastalık aktivitesiyle arttığı gösterilmiştir (44, 96). Ayrıca adezyon moleküllerinden VCAM-1, E-selektin, L-selektin, P-selektin ekspresyonunun hastalık aktivasyonu sırasında arttığı belirtilmiştir (97, 98).

Pozitif paterji reaksiyonunun da aktif hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (99).

b. Hastalık aktivite indeksleri

İlk geliştirilen indeksler Türk Behçet hastalığı aktivite indeksi ve İran Behçet hastalığı dinamik aktivite değerlendirmesidir. Bunlarda sadece klinik bulgular baz alınır (4, 100). Behçet hastalığı anlık aktivite formunda ise hasta ve doktorun hastalık aktivitesi üzerine düşüncelerini belirttiği Likert skalasından da faydalanılır. Hasta, son 4 hafta içerisindeki ve muayene sırasındaki iyilik halini 7 dereceli bir ölçek üzerinde işaretler. Bunun yanında hekim, son 4 haftadaki halsizlik, baş ağrısı, oral aft, genital ülser, deri belirtileri, eklem, gastrointestinal, göz, büyük damar ve nörolojik tutulumu değerlendirir (101). Japon Behçet hastalığı aktivite kriterlerinde ise klinik bulgulara ek olarak laboratuvar bulguları da aktivite kriterlerine dahil edilmiştir (86). Bu indeksler özellikle klinik çalışmalar ve ilaç çalışmalarında hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır.

10. Tedavi

Hastalığın tedavisinde amaç morbidite ve mortaliteyi önlemek için ataklarda en kısa sürede remisyon sağlamak ve atakları önlemektir.

a. Topikal tedavi

Deri ve mukozaya sınırlı olan lezyonlarda öncelikle topikal ajanlar tercih edilir. Ancak Behçet hastalığı sistemik bir hastalık olduğundan çoğunlukla topikal ajanlar sistemik tedavilerle kombine verilir. Ayrıca majör organ tutulumu olmayıp uzun süre yeni atak geçirmeyen hastalar sadece topikal tedaviyle izlenebilir (59).

Mukokutan tutulumda topikal kortikosteroidler günlük pratikte ilk tercih edilen ajanlardır. Behçet hastalığının oral aftlarına triamsinolon asetonid %0.1 merhem, sükralfat ve pentoksifilin %5 jelin kontrollü çalışmalarla etkili olduğu gösterilmiştir (102-104). Bunların yanında rekürren oral aftta etkili olan ve BH'lerde de kullanılan klorheksidin gargara ve amleksanoksun ağrı ve iyileşme süresine, tetrasiklinin ülser süresi, boyutu ve ağrıya, triklozanın ülser sayısı üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır (105-108). Behçet hastalığının genital ülserlerinde de sükralfat ve pimekrolimusun etkinliği çalışmalarla ortaya konmuştur (103, 109). Eritema nodozum lezyonlarında yatak istirahati ile ıslak pansumanlar, papülopüstüler lezyonlarda da antiseptik ve antibiyotik içeren kortikosteroidler kullanılabilir (59).

b. Sistemik tedavi

Behçet hastalığında tutulan organ, tutulum şiddeti, hastanın yaşı ve cinsiyeti gibi faktörlere bağlı olarak sistemik tedavi seçimi, hasta bireye göre yapılmaktadır. Mukokutan

tutulumun tedavisinde kullanılan ajanların kontrollü çalışmaları varken sistemik tutulumda randomize kontrollü çalışmaları olan ajanlar çok azdır.

Kolşisin, Colchicum autumnale'den elde edilen bir alkaloiddir. Mikrotübül polimerizasyonunu engelleyerek nötrofillerin migrasyonunu, adezyonunu ve degranülasyonunu inhibe eder. Mukokutan ve eklem tutulumunda ilk basamak ilaçtır (110). Güvenlik profili ve ilaca toleransın yüksek olması sebebiyle de tercih edilmektedir. Bulantı, diyare, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar, kemik iliği supresyonu, alopesi, periferik nöropati ve miyopati yan etki olarak bildirilse de pratikte hastaların tolere edemediği yan etki hemen hemen hiç görülmez (111).

Şiddetli mukokutan tutulumda kısa süreli yüksek doz kortikosteroidler akut atakları baskılamak için kullanılmaktadır. Behçet hastalığının diğer tutulumlarında da sistemik kortikosteroidler hızlı anti-inflamatuar etkileriyle akut ataklarda tercih edilmektedir. Ancak oküler, nörolojik veya arteriyel tutulumda olduğu gibi genellikle tek başına kullanılmaz.

Etyopatogenezde streptokokal antijenlerin olması, antibakteriyel ajanların tedavide kullanılabileceği fikrini doğurmuştur. Bu amaçla yapılan çalışmalarda kolşisinle benzatin penisilin kullanımının oral aft, genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyonlar ve artrit ataklarında kolşisinin etkisini arttırdığı gösterilmiştir (112, 113).

Sülfon grubu bir ilaç olan dapson, nötrofil miyeloperoksidaz ve nötrofil kemotaksisini baskılayarak etki gösterir. Günlük 50-100 mg dozda kullanılır. Mukokutan semptomlar ve artritte etkilidir (114).

Oral aftların tedavisinde kullanılabilen diğer bir ajan apremilasttır. Daha önce psöriyazis ve psöriyatik artritte kullanım onayı olan apremilast, Behçet hastalığının rekürren oral aftında kullanımı için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır. Özellikle keratinosit, monosit ve nötrofillerdeki fosfodiesteraz-4'ü inhibe ederek proinflamatuar sitokin üretimini baskılar. Oral aftlarla beraber genital ülser ve papülopüstüler lezyonlarda da etkili görünmektedir (115, 116).

Talidomid, immünmodülatör etkisiyle oral, genital ve papülopüstüler lezyonlarda 100 mg/gün dozunda etkilidir. Bu dozda kullanımı eritema nodozum benzeri lezyonlarda artış yapabilir. Ancak teratojenite ve polinöropati etkisi, kullanımını sınırlamaktadır (117).

Levamizol, immünmodülatör etkisi de olan antihelmintik bir ilaçtır. Bir çalışmada orogenital ülserlerle beraber oküler, gastrointestinal ve nörolojik tutulumda etkili olabileceği belirtilmektedir (118).

Azatioprin, pürin sentez inhibitörüdür ve immunsupresif etki gösterir. Günlük 2-3 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Miyelosupresyon, karaciğer enzim yüksekliği yapabilmektedir. Tiyopürin metiltransferaz enzim eksikliğinde immunsupresyon ve pansitopeni yapabilmektedir. Behçet hastalığında seçilmiş vakalarda mukokutan tutulumda, kronik vakalarda artritte, posterior segment tutulumu olan üveitlerde, derin ven trombozunda, gastrointestinal ve parankimal nörolojik tutulumda kullanılır (110).

Siklosporin, T lenfositler üzerine etkili bir kalsinörin inhibitörüdür. Behçet hastalığında posterior segmenti içeren göz tutulumunda ve derin ven trombozunda kullanılmaktadır. Nörotoksik olması sebebiyle, aktif olmasa bile nörolojik tutulumu olan hastalarda kullanılmamalıdır (110). Ayrıca hipertansiyon, nefrotoksisite gibi yan etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşiminin kolay olması sebebiyle yakın takip gerektirmektedir.

Siklofosfamid, immunsupresan ve kemoterapötik etkisi olan alkilleyici bir ajandır. Behçet hastalığında pulmoner arter, aort ve büyük periferik arter tutulumda yüksek doz kortikosteroidle beraber, akut derin ven trombozunda kullanılması önerilmektedir. En sık yan etkileri gastrointestinal ve hematolojiktir. Ayrıca infertilite ve hemorajik sistit de yapabilmektedir.

İnterferonlar, antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör etkisi olan ajanlardır. Üç çeşidi mevcuttur. Behçet hastalığında IFN-α kullanılmaktadır. Çalışmalarla mukokutanöz lezyonlarda etkili olduğu gösterilmiştir (119, 120). Posterior üveit veya akut görme kaybına yol açan göz tutulumunda ve rekürren artrit ataklarında da önerilmektedir (110). Ateş, halsizlik, bulantı gibi grip benzeri bulgular ve nötropeni en sık yan etkilerindendir.

TNF-α inhibitörlerinden özellikle infliksimab ve adalimumab, göz tutulumunda, refrakter venöz trombozda, pulmoner arter anevrizmasında, gastrointestinal tutulumda ve şiddetli parankimal nörolojik tutulumda birinci tedavi olarak ya da refrakter hastalarda önerilmektedir (110). Ayrıca seçili hastalarda mukokutan ve eklem tutulumda kullanılabilmektedir.

11. İleri Yaş Behçet hastalığı (İBH)

Behçet hastalığı 40 yaşından sonra daha seyrek olarak görülmektedir ve ileri yaş hastalarla ilgili veriler literatürde sınırlı sayıdadır. Ayrıca İBH'lerde yaş sınırı ile ilgili ortak bir görüş mevcut değildir. Değişik çalışmalarda 30, 40 ve 50 yaş sınır kabul edilmiştir (121-123). Ayrıca

bazı çalışmalarda cut-off değerinden sonra ilk semptomu başlayanlar İBH kabul edilirken bazılarında ISG veya ICBD kriterlerini tamamlayanlar ileri yaş olarak tanımlanmıştır.

Özellikle genç erkek hastalarda daha şiddetli seyreden Behçet hastalığının ileri yaşlarda daha iyi prognozlu olduğu ve hastalığın şiddetinin seyir süresince azaldığı bilinmektedir (4). Ancak özellikle son 20 yılda yapılan çalışmalarda ileri yaşta görülen Behçet hastalığının organ tutulumları ile ilişkili farklı veriler elde edilmiştir. Bunda hasta sayısının nispeten sınırlı olması, coğrafik bölge farklılıkları, çalışmalarda yukarıda bahsedildiği şekilde ileri yaş kriterlerinin ortak olmaması rol oynamaktadır.

Sınır kabul edilen yaşa bağlı olarak değişmekle beraber İBH tüm BH'lerin %1.5 ile 4'ünü oluşturmaktadır (6, 122, 124, 125). Ancak Türkiye dışındaki çalışmalarda bu oran %17.7-22.8'e kadar çıkmaktadır (126, 127). İleri Yaş Behçet Hastalığında cinsiyet dağılımında hafif kadın baskınlığı bildirilmekle beraber erkek/kadın oranını 3-3.5 olarak bildiren çalışmalar da mevcuttur (6, 7, 126).

İleri Yaş Behçet Hastalığında en sık başlangıç semptomu erişkin hastalarda olduğu gibi tekrarlayan oral afttır (6, 122). Genel tutulumda oral aft %97.7-100, genital ülser %71.4-100, eritema nodozum %14.3-47.7 oranında görülür ve sıklık açısından karşılaştırıldıkları EBH'ler ile farklılık göstermemektedir (7, 121, 123, 124, 127). Papülopüstüler lezyonların sıklığı ise %11.1-66 arasında bildirilmektedir (6, 125). İleri Yaş Behçet Hastalarında artrit sıklığı %16-46 arasında değişmekte ve erişkin hastalarla benzer sıklıkta bulunmaktadır (121, 125).

İleri yaş hastalarda oküler tutulum ve seyri konusunda farklı veriler mevcuttur. İleri yaş hastalarda göz tutulum sıklığı nispeten geniş serilerde %11.2-69.2 arasında bildirilmiştir (6, 121, 125, 128). İleri Yaş Behçet Hastalarında göz tutulumu genellikle bilateraldir. Bu hastalarda göz tutulum şeklinin en sık anterior üveit olduğunu bildiren yayınların yanında, en sık tutulum şeklinin panüveit olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (122, 124, 128).

Damar tutulumu EBH'lerde olduğu gibi İBH'lerde de yüzeyel tromboflebit, derin ven trombozu ve arteriyel tutulum şeklinde olmaktadır. Sıklığı %5.3-53.8 arasındadır ve erişkin hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (121, 126).

Nörolojik tutulum sıklığı ileri yaş hastalarda %2-38 arasında değişmektedir (121, 123, 126). Juvenil hastalarda olduğu gibi parankim dışı veya parankimal tutulum yatkınlığı şeklinde bir ayrım bildirilmemiştir. Ryu ve ark. İBH'lerde nörolojik tutulum sıklığının erişkin hastalara

göre anlamlı derecede yüksek olduğunu (%15.9 vs %4.2), Sarıcaoğlu ve ark. ise 9 hastanın 2'sinde alevlenme ile seyreden nörolojik tutulum (%22.2) bildirmişlerdir (6, 127).

Gastrointestinal sistem tutulum sıklığı ise İBH'lerde %0-30.9 arasında değişmektedir (126, 128).

12. Juvenil Behçet Hastalığı (JBH)

Behçet hastalığının en sık görüldüğü yaş 30-40'lı yıllardır. Bu yaş aralığı dışında daha nadir olarak görülmektedir. Behçet hastaları içinde juvenil tutulum oranı coğrafi dağılıma göre değişkenlik göstermekle beraber %3-7 kadar bildirilmiştir (129-131). Hastalığın juvenil başlangıçlı ve juvenil hastalardaki seyriyle ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Behçet hastalarında literatürde juvenil yaş sınırıyla ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda 16 yaş ve altında tanı kriterlerini dolduranlar, bazılarında ise ilk semptomları 16 yaşın altında başlayanlar juvenil olarak kabul edilmiştir (129, 131-134). Kliniğimizde 16 yaş altında tanı kriterlerini dolduran hastalar Juvenil Behçet Hastası (JBH) olarak kabul edilmektedir.

Juvenil hastalarda cinsiyet açısından farklı oranlar bildirilmektedir ancak hastalık kız ve erkek çocuklarda kabaca eşit sıklıkta görülmektedir (134-137). Ancak coğrafyaya ve hasta grubuna göre değişkenlik gösteren, kız ya da erkek baskınlığının olduğu çalışmalar da mevcuttur (132, 138-140).

Juvenil Behçet Hastalarında, aile hikayesi oranı %9-55 arasında görülmektedir (129, 133, 141). Juvenil hastalardaki aile anamnezi sıklığı erişkin hastalara göre daha yüksektir (134, 138, 141). Ayrıca daha erken yaştaki BH'lerde aile anamnezi sıklığı geç çocukluk ve pubertedekilere göre daha yüksek olabilir (142). Hastalığın en yüksek genetik predispozan faktörü olan HLA-B51 pozitifliği ise farklı kohortlarda değişkenlik göstermektedir (%28-70) (132, 134, 140, 143). Juvenil Behçet Hastaları, erişkin Behçet hastaları (EBH) ile karşılaştırıldığında, HLA-B51 pozitiflik oranında farklılık görülmemesi, juvenil başlangıçla ve ailesellikle ilgili farklı genetik faktörlerin rol alabileceğini düşündürmektedir (141).

Juvenil Behçet Hastalarında en sık başlangıç semptomu %70-87 sıklığıyla rekürren oral afttır, bunu deri lezyonları, genital ülser ve oküler tutulum takip eder (144). Oral aft %96-100 ile en sık görülen semptomdur (129, 144-146). Genital ülser ise %55-82 sıklığında görülmektedir (129, 138, 142). Genital ülser kız hastalarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Bunun yanı sıra genital ülser JBH'lerde, EBH'lere göre daha seyrektir (131,

132, 147). Başlangıçta, juvenil hastalarda diğer yaş gruplarında olmayan, nedeni bilinmeyen ateş de sık bildirilmiştir (148).

Oküler tutulum yaklaşık %8-%60 arasında görülür (129, 138, 144). Genellikle bilateral, tekrarlayıcı karakterde nekrotizan retinal vaskülitin eşlik edebildiği posterior ve anterior üveit şeklindedir. Erkeklerde oküler tutulum daha fazladır (131, 147). Erişkinlerle karşılaştırıldığında JBH'lerde göz tutulum oranları erişkinlerle benzerdir. Sık alevlenmelerle seyredebilir. Ayrıca körlükle sonuçlanabilir (131, 132, 143, 149).

Behçet hastalığı juvenillerde de her boyutta ve türde vasküler tutulum yapabilmektedir. Hastaların yaklaşık %1.8-32'si arasında vasküler tutulum bildirilmiştir (20, 74, 129, 137, 140, 146). Yapılan çalışmalarda erişkin hastalara göre juvenillerde vasküler tutulum sıklığı daha az bulunmuştur (132, 135, 141, 144). Vasküler tutulum erkek juvenil hastalarda daha yüksek oranda, vasküler nüks ise erişkin hastalara göre daha düşük saptanmıştır (129, 147, 150).

Juvenil Behçet Hastalarında nörolojik tutulum %3.6-30.9 oranında bildirilmiştir (150). Juvenil hastalarda erişkinlerin tersine parankim dışı tutulumlardan özellikle dural sinüs trombozu, parankimal tutuluma göre daha sıktır (144, 150). Juvenil Behçet Hastalarında nörolojik tutulumun EBH'lere göre daha yüksek olduğunu bildiren karşılaştırmalı çalışmalar bulunmaktadır (132, 138).

Juvenil Behçet Hastalarında gastrointestinal tutulum görüntüleme yöntemleri kullanılmadan sadece semptomlara dayanan tanımlamaları da içerecek şekilde %4.8-56.5 olarak bildirilmiştir (150). Gastrointestinal tutulum ve semptom açısından EBH'ler ile fark olmadığını bildiren yayınlarla beraber JBH'lerde daha fazla görüldüğünü bildiren yayınlar da mevcuttur (132, 138, 141).

Son yıllarda JBH tanısı için ISG ve ICBD dışında yeni tanı kriteri geliştirilmiştir. Her biri bir puan olan oral aft, genital ülser, oküler tutulum, deri tutulumu, nörolojik ve vasküler tutulumlardan 3 ve üzeri puan alınması durumunda pediyatrik Behçet hastalığı tanısı konulmaktadır (147). Ancak ICBD kriterleri yeni geliştirilen kritere göre çocuk hastalarda da tanı koymada daha duyarlıdır (137, 141).

III. GEREÇ ve YÖNTEMLER

İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Behçet Hastalığı Polikliniği'ne başvuran ve buradan takip edilen 4100 hasta içinden ISG ve/veya ICBD kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı alan 700 hasta dosyası, randomize, retrospektif seçilerek incelendi (84, 85). Bu hastalar yaş gruplarına göre ileri yaş (İBH), erişkin (EBH) ve juvenil (JBH) olmak üzere 3 kategoriye ayrıldı. On altı yaş ve altında tanı kriterlerini dolduranlar JBH, 17-41 yaş arasındakiler EBH, kohort yaş sıralamasında %75'lik kısmın karşılığı olarak saptanan 42 yaş ve üzerindekiler ise İBH kabul edildi. Sonuç olarak 183 İBH, 358 EBH ve 159 JBH saptandı. Hastalar demografik (cinsiyet, yaş, yaşadıkları bölge, aile hikayesi), ISG ve/veya ICBD kriterlerini doldurma yaşı, HLA-B5/B51 pozitifliği, paterji testi pozitifliği, komorbid hastalıklar, Behçet hastalığının ilk semptomu ve semptomun başlangıç yaşı, hastalığın seyri süresince olan oral aft, genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum, artrit, göz, damar tutulumu, nörolojik ve gastrointestinal tutulum varlığı ve tutulum yaşları açısından incelendi.

Hastalık kriterlerini doldurduğu yaştan, en son muayeneye kadar olan geçen süre hastalık süresi (yıl), Behçet hastalığı tanısı ile takibe alındığı tarihten, son muayeneye kadar olan süre takip süresi (ay) olarak belirlendi.

Hastalar takipleri süresince, semptomlarına ve klinik şüpheye bağlı olarak ilgili branşlara (göz hastalıkları, nöroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon, romatoloji) yönlendirilmişti.

Behçet hastalarının önemli bir klinik bulgusu olan eklem tutulumunda, sadece artrit semptom ve belirtileri, tutulum kabul edildi, tek başına artraljisi olanlar eklem tutulumu olarak kabul edilmedi. Vasküler sistem tutulumu, doppler ultrasonografi veya gerektiğinde BT/MR anjiyografiyle kesinleştirilmişti. Nörolojik tutulum muayene, görüntüleme ve beyin omurilik sıvısı incelemesine dayandırılmıştı. İzole baş ağrısı nörolojik tutulum olarak kabul edilmedi. Gastrointestinal tutulum ise endoskopi ve biyopsi ile kesinleştirilmişti.

Çalışmamız İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09/07/2021'de onaylandı. (Dosya numarası:2021/1249)

İstatistiksel analizler ve verilerin kaydedilmesi için SPSS 20 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışmada tanımlayıcı veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler ve sayı (n) ile yüzdeler (%) kullanıldı. Ayrıca veri serisindeki %25 ve %75'lik dilimlere giren verileri belirten çeyrekler açıklığı (interquartile range-IQR) da belirtildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi (ya da uygun

yerlerde Fisher kesin olasılık testi) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk testleri) incelendi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Hastalığın başlangıcından organ tutulumuna kadar geçen süreleri karşılaştırmak için Kaplan-Meier analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

IV. BULGULAR

Araştırma için 4100 hasta içinden rastgele, randomize seçilen 700 hasta retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 369'u kadın (%52.7) ve 331'i (%47.3) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 47 yıl, takip süresi 24 aydı. Yedi yüz hastanın 4100 hasta içinde yaşa göre dağılımı %4.7 (n=183/4100) İBH, %8.7 (n=358/4100) EBH, %3.9 (n=159/4100) JBH olarak saptandı.

Yedi yüz hastanın hastalık başlangıç yaşı 22, hastalık süresi ortalama 6 yıl, kriterleri doldurma yaşı 27 (7-70) olarak saptandı (Tablo 3).

Tablo 3: Araştırma Grubunun Demografik Özellikleri (n=700)

Cinsiyet n,%	
Kadın	369 (%52.7)
Erkek	331 (%47.3)
Yaş ortanca (min-mak) yıl	47 (12-92)
Kriterleri doldurma yaşı ortanca (min-mak) yıl	27 (7-70)
Başlangıç yaşı ortanca (min-mak) yıl	22 (2-62)
Hastalık süresi ortanca (min-mak) yıl	6 (0-44)
Takip süresi ortanca (min-mak) ay	24 (0-390)
Araştırma gruplarının 700 hasta içinde yaşa göre dağılımı n,%	
İleri Yaş Behçet Hastalığı	183/700 (%26.1)
Erişkin Yaş Behçet Hastalığı	358/700 (%51.1)
Juvenil Yaş Behçet Hastalığı	159/700 (%22.7)
Araştırma grubunun 4100 hasta içinde yaşa göre dağılımı n,%	
İleri Yaş Behçet Hastalığı	183/4100 (%4.7)
Erişkin Yaş Behçet Hastalığı	358/4100 (%8.7)
Juvenil Yaş Behçet Hastalığı	159/4100 (%3.9)

700 hastanın mukokutan ve sistem tutulumlarının dağılımı tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4: Araştırma Grubunun Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Dağılımı (n=700)

Sistem Tutulum Tipi	**n,%** **n=700**
Oral aft	699 (%99.9)
Genital ülser	579 (%82.7)
Papülopüstüler lezyon	480 (%68.6)
Eritema nodozum	345 (%49.3)
Artrit	150 (%21.4)
Göz tutulumu	172 (%24.6)
Vasküler tutulum	82 (%11.7)
Nörolojik tutulum	30 (%4.3)
Akciğer tutulumu	2 (%0.3)
Epididimit ve/veya epididimoorşit (Genitoüriner sistem)	7 (%1)
Gastrointestinal sistem tutulumu	1 (%0.1)
Paterji pozitifliği* (n=665)	406 (%61.1)
HLA-B5/B51 pozitifliği* (n=293)	159 (%54.3)
Aile hikayesi	108 (%15.4)
Ek hastalık	291 (%41.6)

* Hastaların 35'inin paterji test sonucu, 407'sinin HLA-B5/B51 sonuçları hasta dosyalarında bulunamadı.

Araştırma grubunu oluşturan 700 hastanın klinik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı;

Erkek hastalarda papülopüstüler lezyonlar %75.2 oranında (n=249/331) ve kadın hastalara (%62.6, n=231/369) göre daha sık saptandı **(p<0.001)**. Eritema nodozum ise kadın hastalarda (%55.6, n=205/369) erkek hastalardan (%42.3, n=140/331) ileri düzeyde anlamlı yüksekti **(p<0.001)**. Genital ülser oranı kadın hastalarda %85.4 (n=315/369) oranı ile, erkek hastalara göre (%79.8, n=264/331) daha yüksek oranda görülmesine rağmen farklılık istatistiksel olarak anlamlılık sınırında idi **(p=0.05)**.

Göz tutulumu erkeklerde %29.6 (n=98/331), kadınlarda %20.1 oranı (n=74/369) ile, erkeklerde kadınlardan anlamlı derecede yüksek bulundu **(p=0.003)**.

Vasküler tutulum sıklığı erkek hastalarda %19.3 (n=64/331) oranı ile kadın hastalara (%4.9, n=18/369) göre ileri derecede istatistiksel anlamlı yüksek bulundu **(p<0.001)** (Tablo 5).

Tablo 5: Araştırma Grubunda Mukokutan ve Organ Tutulumlarının Cinsiyete göre Dağılımı (n=700)

Sistem Tutulum Tipi	Kadın n,% n=369	Erkek n,% n=331	Toplam n,% n=700	p*
Oral aft	369 (%100)	330 (%99.7)	699 (%99.9)	0.473
Genital ülser	315 (%85.4)	264 (%79.8)	579 (%82.7)	**0.05**
Papülopüstüler lezyon	231 (%62.6)	249 (%75.2)	480 (%68.6)	**<0.001**
Eritema nodozum	205 (%55.6)	140 (%42.3)	345 (%49.3)	**<0.001**
Artrit	77 (%20.9)	73 (%22.1)	150 (%21.4)	0.702
Göz tutulumu	74 (%20.1)	98 (%29.6)	172 (%24.6)	**0.003**
Vasküler tutulum	18 (%4.9)	64 (%19.3)	82 (%11.7)	**<0.001**
Nörolojik tutulum	12 (%3.3)	18 (%5.4)	30 (%4.3)	0.154
Akciğer tutulumu	1 (%0.3)	1 (%0.3)	2 (%0.3)	1.000
Gastrointestinal sistem tutulum	0 (%0)	1 (%0.3)	1 (%0.1)	0.473

*Ki kare testi, Fisher kesin olasılık testi

Araştırma grubundaki hastaların paterji cevabı, cinsiyete göre incelendiğinde: Erkek BH'lerde paterji testi pozitifliği %68.1, kadın BH'lerde %54.8 idi. Erkeklerde paterji testi, kadınlara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu **(p<0.001)** (Tablo 6).

Tablo 6: Araştırma Grubunda Cinsiyete Göre Paterji Cevabının Dağılımı (n=665/700)

Paterji	Kadın n,% n=352	Erkek n,% n=313	p*
Pozitif	193 (%54.8)	213 (%68.1)	**<0.001**
Negatif	159 (%45.2)	100 (%31.9)	

*Ki kare testi, Fisher kesin olasılık testi

Araştırma grubundaki BH'lerde HLA-B5/B51 ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Araştırma Grubunda HLA-B5/B51 Varlığı ile Cinsiyet İlişkisi (n=293/700)

HLA-B5/B51	Kadın n,% n=152	Erkek n,% n=141	p*
Pozitif	83 (%54.6)	76 (%53.9)	0.904
Negatif	69 (%45.4)	65 (%46.1)	

*Ki kare testi, Fisher kesin olasılık testi

Araştırma grubundaki BH'lerde aile anamnezi sıklığı %15.4 (n=108/700) idi. Aile anamnezi sıklığı cinsiyete göre incelendiğinde, kadın BH'ler ve erkek BH'ler arasında farklılık saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8: Araştırma Grubunda Aile Anamnezi Sıklığının Cinsiyete Göre Dağılımı (n=700)

Aile Hikayesi	Kadın n,% n=63/369	Erkek n,% n=45/331	p*
Birinci derece	38 (%10.3)	28 (%8.5)	0.456
İkinci derece	19 (%5.1)	15 (%4.5)	
Üçüncü derece	6 (%1.6)	2 (%0.6)	

*Ki kare testi

Araştırma grubunda hastalığın başlangıç semptomu incelendiğinde; 627 hastada ilk semptom oral aft %79.7 (n=500) idi. Bunu papülopüstüler lezyon %4.9 (n=31), genital ülser %4.5 (n=28), göz tutulumu %3.3 (n=21), eritema nodozum %2.4 (n=15), artrit %1.8 (n=11) ve vasküler tutulum %0.9 (n=6) oranı ile takip ediyordu. Ayrıca 9 hastada (%1.4) oral aft ve genital ülser, 2 hastada (%0.3) oral aft ve papülopüstüler lezyon, 2 hastada (%0.3) oral aft ve eritema nodozum, 2 hastada (%0.3) oral aft ve göz tutulumu başlangıç semptomu olarak beraber görüldü (Tablo 9).

Tablo 9: Araştırma Grubunda İlk Başlangıç Lezyonlarının Dağılımı (n=627)

Başlangıç Lezyonu	n,% n=627*
Oral aft	500 (%79.7)
Genital ülser	28 (%4.5)
Papülopüstüler lezyon	31 (%4.9)
Eritema nodozum	15 (%2.4)
Artrit	11 (%1.8)
Göz tutulumu	21 (%3.3)
Vasküler tutulum	6 (%0.9)
Nörolojik tutulum	0 (%0)
Gastrointestinal tutulum	0 (%0)
Oral aft ve genital ülser	9 (%1.4)
Oral aft ve papülopüstüler lezyon	2 (%0.3)
Oral aft ve eritema nodozum	2 (%0.3)
Oral aft ve göz tutulumu	2 (%0.3)

*Yetmiş üç hastanın ilk başlangıç semptomu hasta dosyalarından ve bizzat hastaların sorgulanmasından tespit edilemedi.

Araştırma grubundaki BH'lerde ilk lezyonların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; oral aft ilk semptom olarak kadın BH'lerde (%85.7, n=282/329), erkek BH'lere göre (%78.2, n=233/298) daha sık görüldü ve bu anlamlı bir sonuçtu **(p=0.014)**. Papülopüstüler lezyonlar, ilk başlangıç bulgusu olarak erkek BH'lerde (%8.4, n=25/298), kadın BH'lere (%2.4, n=8/329) göre istatistiksel anlamlı yüksek bulundu **(p=0.001)**. Vasküler

tutulum ise ilk bulgu olarak erkek BH'lerde %2 (n=6/298) oranında görülürken kadın BH'lerde hiç saptanmadı ve erkeklerde anlamlı idi **(p=0.011)** (Tablo 10).

Tablo 10: Araştırma Grubunda İlk Klinik Lezyonların Cinsiyete Göre Dağılımı (n=627)

Başlangıç Lezyonu	Kadın n,% n=329	Erkek n,% n=298	p*
Oral aft	282 (%85.7)	233 (%78.2)	**0.014**
Genital ülser	20 (%6.1)	17 (%5.7)	0.843
Papülopüstüler lezyon	8 (%2.4)	25 (%8.4)	**0.001**
Eritema nodozum	9 (%2.7)	8 (%2.7)	0.969
Artrit	7 (%2.1)	4 (%1.3)	0.454
Göz tutulumu	11 (%3.3)	12 (%4.0)	0.649
Vasküler tutulum	0 (%0)	6 (%2)	**0.011**

*Ki kare testi, Fisher kesin olasılık test

Araştırma grubu (n=700) ek hastalıklar açısından incelendiğinde; hastaların %41.6'sında ek hastalık saptandı**.** Ek hastalık birlikteliğinde ilk sırayı %9.7 (n=68) ile deri enfeksiyonları alırken, ikinci sırada %9.1 (n=64) ile kardiyovasküler ve kas-iskelet sistemi hastalıkları, üçüncü sırada %8.6 (n=60) ile diğer deri hastalıklarının olduğu saptandı. Diğer ek hastalıklar Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: Araştırma Grubunda Saptanan Ek Hastalık Sıklığı (n=700)

Ek Hastalıklar	n,% n=700
Deri Enfeksiyonu	68 (%9.7)
Kardiyovasküler hastalık	64 (%9.1)
Kas-iskelet sistemi hastalığı	64 (%9.1)
Deri hastalığı	60 (%8.6)
Nörolojik hastalık	51 (%7.3)
Gastrointestinal sistem hastalığı	50 (%7.1)
Endokrinolojik hastalık*	42 (%6.0)
Solunum sistemi hastalığı	34 (%4.9)
Oral enfeksiyon	26 (%3.7)
Genitoüriner hastalık	17 (%2.4)
Psikiyatrik hastalık	12 (%1.7)
Malignite	11 (%1.6)
Hematolojik hastalık	8 (%1.1)
Otoimmün hastalık	7 (%1.0)
Sistemik enfeksiyon	6 (%0.9)

*Hipotiroidi, hipertiroidi, Hashimato tiroiditi, tiroidit, nodüler guatr, guatr, tiroid adenomatöz nodüler hiperplazi, tiroidektomi, diabetes mellitus, gestasyonel diyabet, erken menopoz

Araştırma grubundaki ek hastalık sıklıklarının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde: Deri enfeksiyonları erkek hastalarda (%13.9, n=46), kadın hastalara (%6, n=22) göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde yüksek saptandı **(p<0.001)**. Kas-iskelet sistemi hastalıkları kadın BH'lerde (%11.9, n=44), erkek BH'lere göre (%6, n=20/331) anlamlı oranda

daha sık bulundu **(p=0.007)**. Nörolojik hastalıklar kadın hastalarda (%10, n=37), erkek hastalara (%4.2, n=14) göre yüksek saptandı **(p=0.003)**. Endokrinolojik hastalıklar kadın hastalarda (%9.8, n=36) , erkek hastalara (%1.8, n=6) göre ileri derecede anlamlı yüksek bulundu **(p<0.001)**. Malignite sıklığı ise kadın BH'lerde (%2.4) erkek BH'lere (%0.6) göre yüksek saptandı ve fark istatistiksel anlamlılık düzeyinde bulundu **(p=0.051)** (Tablo 12).

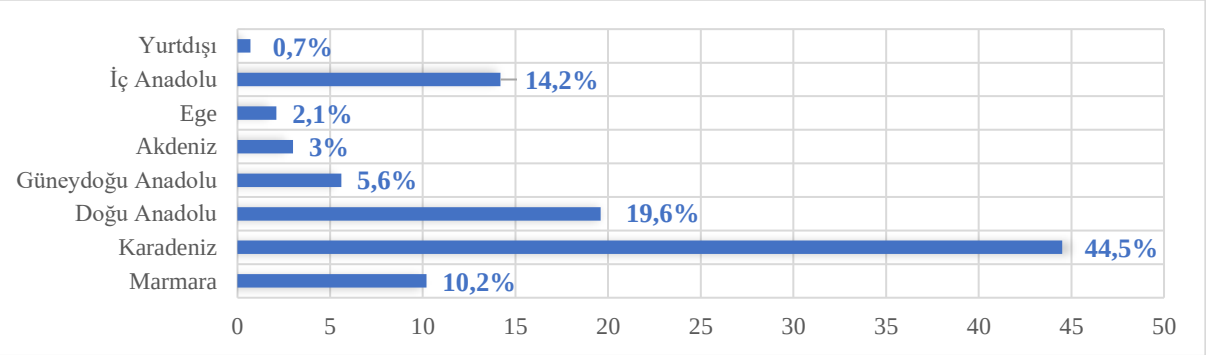
Tablo 12: Araştırma Grubunda Saptanan Ek Hastalık Sıklığının Cinsiyete Göre Dağılımı (n=700)

Ek hastalıklar	Kadın n,% n=369	Erkek n,% n=331	p*
Deri Enfeksiyonu	22 (%6)	46 (%13.9)	**≤0.001**
Kardiyovasküler hastalık	32 (%8.7)	32 (%9.7)	0.648
Kas-iskelet sistemi hastalığı	44 (%11.9)	20 (%6)	**0.007**
Deri hastalığı	33 (%8.9)	27 (%8.2)	0.711
Nörolojik hastalık	37 (%10)	14 (%4.2)	**0.003**
Gastrointestinal sistem hastalığı	31 (%8.4)	19 (%5.7)	0.172
Endokrinolojik hastalık	36 (%9.8)	6 (%1.8)	**≤0.001**
Solunum sistemi hastalığı	22 (%6)	12 (%3.6)	0.151
Oral enfeksiyon	17 (%4.6)	9 (%2.7)	0.187
Genitoüriner hastalık	9 (%2.4)	8 (%2.4)	0.985
Psikiyatrik hastalık	7 (%1.9)	5 (%1.5)	0.694
Malignite	9 (%2.4)	2 (%0.6)	**0.051**
Hematolojik hastalık	3 (%0.8)	5 (%1.5)	0.486
Otoimmün hastalık	2 (%0.5)	5 (%1.5)	0.265
Sistemik enfeksiyon	5 (%1.4)	1 (%0.3)	0.221

*Ki kare testi, Fisher kesin olasılık test

Araştırma grubunda hasta ve ailelerinin yaşadığı bölgeler, TÜİK'in (Türkiye İstatistik Kurumu) 7 bölge sistemi dikkate alınarak incelendi: Hastalar ilk sırada %44.5 ile Karadeniz Bölgesi, ikinci sırada %19.6 sıklıkla Doğu Anadolu, üçüncü sırada %14.2 sıklıkla İç Anadolu Bölgesi kökenliydiler. Bu bölgeleri Marmara Bölgesi (%10.2), Güneydoğu Anadolu Bölgesi (%5.6), Akdeniz Bölgesi (%3) ve Ege Bölgesi (%2.1) takip etti. Sağlıklı kontrol grubu olmadığından Behçet hastalığı sıklığının bölgeler arasındaki karşılaştırılması yapılamadı (Şekil 1).

Şekil 1: Araştırma Grubunun Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) Yedi Bölge Sistemine Göre Köken Aldıkları Coğrafi Bölgeler (n=674)



A. İleri Yaş Behçet Hastalarının Bulguları (İBH)

Araştırmamızın hedef kitlesi olan İBH'nin genel olarak 4100 hasta içindeki oranı %4.7 (n=183/4100) idi. Yedi yüz hasta içindeki oranı ise %26.1 (n=183/700) olarak saptandı. İleri Yaş hastaların 97'si kadın (%53, n=97/183), 86'sı (%47, n=86/183) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 63 (42-92) yaş, kriterleri doldurma yaşı 46 (42-70) yaş, hastalık süresi 5 yıl ve takip süresi 15 aydı. İleri yaş hasta grubunda başlangıç semptomundan kriterleri doldurma yaşına kadar geçen süre ise 5 (IQR:1-13) yıl olarak saptandı (Tablo 13).

Tablo 13: İleri Yaş Behçet Hastalarında Demografik Özellikler

Cinsiyet	n,% n=183
Kadın	97 (%53)
Erkek	86 (%47)
Yaş (min-mak) yıl	63 (42-92)
Başlangıç yaşı (min-mak) yıl	41 (10-62) IQR:35-45
Kriterleri doldurma yaşı (min-mak) yıl	46 (42-70)
Başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre (min-mak) yıl	5 (0-44) IQR:1-13
Hastalık süresi (min-mak) yıl	5 (0-31)
Takip süresi (min-mak) ay	15 (0-371)

IQR: Interquartile range (Çeyrekler açıklığı)

İleri Yaş Behçet Hastalarının mukokutan ve sistem tutulumlarının dağılımı tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14: İleri Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Dağılım Sıklığı (n=183/700)

Sistem Tutulum Tipi	n,% n=183
Oral aft	182 (%99.5)
Genital ülser	128 (%69.9)
Papülopüstüler lezyon	118 (%64.5)
Eritema nodozum	85 (%46.4)
Artrit	39 (%21.3)
Göz tutulumu	37 (%20.2)
Vasküler tutulum	24 (%13.1)
Nörolojik tutulum	6 (%3.3)
Akciğer hastalıkları	1 (%0.5)
Epididimit ve/veya epididimoorşit (Genitoüriner sistem)	1 (%0.5)
Gastrointestinal sistem tutulumu	1 (%0.5)
Paterji pozitifliği (n=173)	107 (%61.8)
HLA-B5/B51 pozitifliği (n=72)	39 (%54.2)
Aile hikayesi	22 (%12)
Birinci derece	7 (%3.8)
İkinci derece	12 (%6.6)
Üçüncü derece	3 (%1.6)

Araştırma grubu olan İBH'lerde organ tutulum sıklığı cinsiyete göre incelendiğinde: Eritema nodozum, kadınlarda (%60.8, n=59/97), erkeklerden (%30.2, n=26/86) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu **(p<0.001)**. Vasküler tutulum ise erkeklerde (%20.9, n=18/86), kadınlardan (%6.2, n=6/97) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti **(p=0.003)** (Tablo 15).

İleri Yaş Behçet Hastalarında Tablo 15'te görüldüğü gibi paterji (+) pozitifliği ve HLA-B5/B51 (+) pozitifliğinde cinsler arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tablo 15: İleri Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Cinsiyete Göre Dağılım Sıklığı (n=183)

Sistem Tutulum Tipi	Kadın n,% n=97	Erkek n,% n=86	p*
Oral aft	97 (%100)	85 (%98.8)	0.470
Genital ülser	62 (%63.9)	66 (%76.7)	0.059
Papülopüstüler lezyon	57 (%58.8)	61 (%70.9)	0.086
Eritema nodozum	59 (%60.8)	26 (%30.2)	**<0.001**
Artrit	21 (%21.6)	18 (%20.9)	0.906
Göz tutulumu	23 (%23.7)	14 (%16.3)	0.212
Vasküler tutulum	6 (%6.2)	18 (%20.9)	**0.003**
Nörolojik tutulum	4 (%4.1)	2 (%2.3)	0.686
Akciğer tutulumu	1 (%1)	0 (%0)	1.000
Gastrointestinal sistem tutulumu	0 (%0)	1 (%1.2)	0.470
Paterji pozitifliği	55/93 (%59.1)	52/80 (%65)	0.429
HLA-B5/B51 pozitifliği	23/39 (%59)	16/33 (%48.5)	0.373

**Ki kare testi, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastalarında paterji ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde pozitiflik açısından cinsler arasında fark olmadığı saptandı (Tablo 16).

Tablo 16: İleri Yaş Behçet Hastalarında Cinsiyete Göre Paterji Pozitifliği (n=173)*

Paterji	Kadın n,% n=93	Erkek n,% n=80	p**
Pozitif	55 (%59.1)	52 (%65.0)	0.429
Negatif	38 (%40.9)	28 (%35.0)	

*On hastanın paterji sonucu hasta dosyalarında bulunamadı.

**Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Mukokutan ve sistem tutulumlarının paterji testi sonucu ve cinsiyet ilişkisi incelendiğinde, göz tutulumu sıklığı paterjisi negatif olan hastalarda (%33.3), pozitif olan hastalara göre (%11.2) istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek saptanırken **(p<0.001)** vasküler tutulum sıklığı da paterjisi negatif hastalarda (%19.7) pozitif olanlara (%6.5) göre daha yüksek bulundu **(p=0.009)** (Tablo 17).

Tablo 17: İleri Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Paterji ile İlişkisi

	Paterji		
Sistem Tutulum Tipi	**Pozitif n,% n=107**	**Negatif n,% n=66**	**p***
Oral aft	106 (%99.1)	66 (%100)	1.000
Genital ülser	70 (%65.4)	49 (%74.2)	0.224
Papülopüstüler lezyon	73 (%68.2)	40 (%60.6)	0.306
Eritema nodozum	50 (%46.7)	30 (%45.5)	0.870
Artrit	22 (%20.6)	13 (%19.7)	0.891
Göz tutulumu	12 (%11.2)	22 (%33.3)	**<0.001**
Vasküler tutulum	7 (%6.5)	13 (%19.7)	**0.009**
Nörolojik tutulum	2 (%1.9)	1 (%1.5)	1.000
Akciğer tutulumu	1 (%0.9)	0 (%0)	1.000
Gastrointestinal sistem tutulumu	0 (%0)	0 (%0)	---

**Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımında cinsler arasında fark olmadığı saptandı (Tablo 18).

Tablo 18: İleri Yaş Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 Varlığının Cinsiyete Göre Dağılımı (n=72)

HLA-B5/B51	Kadın n,% n=39	Erkek n,% n=33	p*
Pozitif	23 (%59.0)	16 (%48.5)	0.373
Negatif	16 (%41.0)	17 (%51.5)	

*Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

HLA-B5/B51 ve organ tutulumu ilişkisi incelendiğinde ise HLA-B5/B51 pozitif olan hastalarda (%48.7) negatif olanlara (%21.2) göre, eritema nodozum sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü **(p=0.015)** (Tablo 19).

Tablo 19: İleri Yaş Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 Varlığı ile Organ Tutulumu İlişkisi (n=72)

	HLA-B5/B51		
Sistem Tutulum Tipi	**Pozitif n,% n=39**	**Negatif n,% n=33**	**p***
Oral aft	39 (%100)	33 (%100)	---
Genital ülser	24 (%61.5)	24 (%72.7)	0.316
Papülopüstüler lezyon	23 (%59)	23 (%69.7)	0.345
Eritema nodozum	19 (%48.7)	7 (%21.2)	**0.015**
Artrit	8 (%20.5)	9 (%27.3)	0.501
Göz tutulumu	10 (%25.6)	11 (%33.3)	0.474
Vasküler tutulum	5 (%12.8)	1 (%3.0)	0.209
Nörolojik tutulum	1 (%2.6)	2 (%6.1)	0.590
Akciğer tutulumu	0	0	---
Gastrointestinal sistem tutulum	0	0	---

*Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastalarında başlangıç semptomu tespit edilen 170'inde, en sık başlangıç bulgusu %78.2 (n=133/170) oranı ile oral aft idi. Bunu genital ülser %6.5 (n=11/170), papülopüstüler lezyon %4.1 (n=7/170), artrit %2.9 (n=5/170), eritema nodozum, vasküler tutulum %2.3 (n=4/170) ve göz tutulumu %1.8 (n=3/170) takip etti. Ayrıca 2 hastada (%1.2) oral aft ve papülopüstüler lezyon, 1 hastada (%0.6) oral aft ve eritema nodozum başlangıç semptomu olarak beraber görüldü (Tablo 20).

Tablo 20: İleri Yaş Behçet Hastalarında İlk Başlangıç Semptomunun Sistemlere Dağılımı (n=170)

Başlangıç Lezyonu	**n,% n=170***
Oral aft	133 (%78.2)
Genital ülser	11 (%6.5)
Papülopüstüler lezyon	7 (%4.1)
Eritema nodozum	4 (%2.3)
Artrit	5 (%2.9)
Göz tutulumu	3 (%1.8)
Vasküler tutulum	4 (%2.3)
Oral aft ve papülopüstüler lezyon	2 (%1.2)
Oral aft ve eritema nodozum	1 (%0.6)

* On üç hastanın ilk başlangıç semptomu saptanamadı.

İleri Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Organ tutulumlarının çıkış sırası yaşa göre incelendiğinde: İlk lezyonun aft (42 yaş) olduğu, bunu artrit (44 yaş) ve nörolojik tutulumun (44 yaş) izlediği, daha sonra genital ülser (45 yaş) ve vasküler tutulumun (45 yaş) ortaya çıktığı saptandı. İleri yaş hastalarda klinik tabloya en son göz tutulumu (48 yaş) eklenmişti. Diğer mukokutan bulgular (46 yaş), vasküler tutulumdan sonra görüldü (Tablo 21).

Tablo 21: İleri Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulum Yaşları

Sistem Tutulum Tipi	Tutulum Yaşı Ortanca (min-mak) IQR
Oral aft	42 (10-62) IQR:37-46
Genital ülser	45 (30-67) IQR:43-49
Papülopüstüler lezyon	46 (15-68) IQR:42-50
Eritema nodozum	46 (20-70) IQR:43-50
Artrit	44 (10-67) IQR:41-48
Göz tutulumu	48 (42-67) IQR:44-52
Vasküler tutulum	45 (30-60) IQR:42-48
Nörolojik tutulum	44 (43-46) IQR:44-44
Gastrointestinal sistem tutulumu	45

IQR: Interquartile range (Çeyrekler açıklığı)

İlk görülen başlangıç semptomundan mukokutan ve diğer sistem tutulumuna kadar geçen süreler tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22: İleri Yaş Behçet Hastalarında Başlangıç Semptomundan Diğer Mukokutan ve Sistem Tutulumuna Kadar Geçen Süre

Sistem Tutulum Tipi	Başlangıç Semptomundan Tutuluma kadar Geçen Süre Ortalama±standart hata yıl
Oral aft	1.09±0.26
Genital ülser	7.56±0.84
Papülopüstüler lezyon	6.41±0.84
Eritema nodozum	7.45±1.02
Artrit	6.27±1.52
Göz tutulumu	10.28±2.13
Vasküler tutulum	5.54±1.64
Nörolojik tutulum	12.6±6.19
Gastrointestinal sistem tutulumu	1

İleri Yaş Behçet Hastalarında ek hastalık varlığı incelendiğinde: Hastaların 49.7'sinde (n=91/183) Behçet hastalığı dışında ek hastalık bulunurken %50.3'ünde (n=92/183) ek hastalık görülmedi. En sık görülen ek hastalıklar sırasıyla kardiyovasküler hastalık %19.7 (n=36/183), kas-iskelet sistemi hastalığı %13.7 (n=25/183), deri enfeksiyonları %11.5 (n=21/183), endokrinolojik hastalık %10.9 (n=20/183) ve %10.4 (n=19/183) gastrointestinal sistem hastalıklarıydı. Diğer saptanan hastalıklar tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23: İleri Yaş Behçet Hastalarında Saptanan Ek Hastalıkların Dağılımı (n=183)

Ek hastalıklar	n,% n=183
Kardiyovasküler hastalık	36 (%19.7)
Kas-iskelet sistemi hastalığı	25 (%13.7)
Deri enfeksiyonu	21 (%11.5)
Endokrinolojik hastalık*	20 (%10.9)
Gastrointestinal sistem hastalığı	19 (%10.4)
Deri hastalığı	13 (%7.1)
Solunum yolu hastalığı	12 (%6.6)
Nörolojik hastalık	10 (%5.5)
Oral enfeksiyon	6 (%3.3)
Malignite	6 (%3.3)
Genitoüriner hastalık	6 (%3.3)
Sistemik enfeksiyon	2 (%1.1)
Otoimmün hastalık (Romatoid Artrit, Akut Romatizmal Ateş)	2 (%1.1)
Psikiyatrik hastalık	2 (%1.1)
Hematolojik hastalık	0 (%0)

*Tiroidektomi, hipotiroidi, tiroidit, guatr, diabetes mellitus

İleri Yaş Behçet Hastalarındaki ek hastalık sıklığının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde: Kas-iskelet sistemi hastalıkları kadınlarda (%19.6), erkeklere (%7) göre **(p=0.013)**, endokrinolojik hastalıklar yine kadın İBH'lerde (%18.6), erkek İBH'lere (%2.3) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu **(p<0.001)**. Diğer ek hastalıklar açısından İBH'lerde cinsiyete göre fark saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24: İleri Yaş Behçet Hastalarında Saptanan Ek Hastalıkların Cinslere Göre Dağılım Sıklığı (n=183)

Ek Hastalıklar	Kadın n,% n=97	Erkek n,% n=86	p*
Deri Enfeksiyonu	8 (%8.2)	13 (%15.1)	0.146
Kardiyovasküler hastalık	17 (%17.5)	19 (%22.1)	0.438
Kas-iskelet sistemi hastalığı	19 (%19.6)	6 (%7)	**0.013**
Deri hastalığı	6 (%6.2)	7 (%8.1)	0.608
Nörolojik hastalık	7 (%7.2)	3 (%3.5)	0.339
Gastrointestinal sistem hastalığı	11 (%11.3)	8 (%9.3)	0.652
Endokrinolojik hastalık	18 (%18.6)	2 (%2.3)	**<0.001**
Solunum sistemi hastalığı	8 (%8.2)	4 (%4.7)	0.327
Oral enfeksiyon	2 (%2.1)	4 (%4.7)	0.422
Genitoüriner hastalık	5 (%5.2)	1 (%1.2)	0.216
Psikiyatrik hastalık	2 (%2.1)	0 (%0)	0.499
Malignite	4 (%4.1)	2 (%2.3)	0.686
Hematolojik hastalık	0 (%0)	0 (%0)	---
Otoimmün hastalık	0 (%0)	2 (%2.3)	0.219
Sistemik enfeksiyon	2 (%2.1)	0 (%0)	0.499

*Ki-Kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastalarının ailelerinin ve/veya kendilerinin doğup yaşadıkları bölgeler; TÜİK'in 7 bölge sistemi dikkate alınarak incelendi. Hastaların bölgelere dağılımı sıklık sırasıyla, %44.6 Karadeniz, %24.3 Doğu Anadolu, %14.1 İç Anadolu, %6.2 Marmara, %4.5 Güneydoğu Anadolu, %4 Akdeniz ve %1.1 Ege bölgesiydi. Altı hastanın verilerine ulaşılamadı (Tablo 25).

Tablo 25: İleri Yaş Behçet Hastalarının Köken Aldıkları Coğrafi Bölgelere Göre Dağılımı (TÜİK 7 Bölge Sistemi) (n=177)

TÜİK Yedi Coğrafi Bölge Sistemi	**n,% n=177***
Karadeniz	79 (%44.6)
Doğu Anadolu	43 (%24.3)
İç Anadolu	25 (%14.1)
Marmara	11 (%6.2)
Güneydoğu Anadolu	8 (%4.5)
Akdeniz	7 (%4)
Ege	2 (%1.1)
Yurtdışı	2 (%1.1)

* Altı hastanın verilerine ulaşılamadı.

Araştırmamızın amacı olan İBH'lerin özelliklerini, bu grup hastaların 700 hasta içindeki EBH ve JBH'ler ile kıyaslayarak ortaya koyduk. Erişkin ve Juvenil Behçet hastalarının özelliklerini kontrol grubu olarak kullanıp İBH'ler ile kıyasladık.

B. Erişkin Behçet Hastalarının Bulguları (EBH)

Araştırma grubumuzu oluşturan 700 hasta içinde 358'i EBH idi. Erişkin Behçet Hastalarının 174'ü (%48.6) kadın, 184'ü (%51.4) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 45 (18-80) yaş, Behçet hastalığı kriterlerini doldurma yaşı 27 (17-41) yaş, hastalık süresi 7 yıl, takip süresi 30.5 ay idi (Tablo 26).

Tablo 26: Erişkin Behçet Hastalarında Demografik Özellikler (n=358/700)

Cinsiyet	n,% n=358
Kadın	174 (48.6%)
Erkek	184 (51.4%)
Yaş (min-mak) yıl	45 (18-80)
Başlangıç yaşı (min-mak) yıl	22 (5-40) IQR: 18-28
Kriterleri doldurma yaşı (min-mak) yıl	27 (17-41)
Başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre (min-mak) yıl	2 (0-30) IQR:0-7
Hastalık süresi (min-mak) yıl	7 (0-41)
Takip süresi (min-mak) ay	30.5 (0-390)

Erişkin Behçet Hastalarının mukokutan ve sistem tutulumlarının dağılımı tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27: Erişkin Behçet Hastalarının Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Dağılımı (n=358)

Sistem Tutulum Tipi	n,% n=358
Oral aft	358 (%100)
Genital ülser	309 (%86.3)
Papülopüstüler lezyon	255 (%71.2)
Eritema nodozum	191 (%53.4)
Artrit	79 (%22.1)
Göz tutulumu	97 (%27.1)
Vasküler tutulum	43 (%12.0)
Nörolojik tutulum	16 (%4.5)
Akciğer tutulumu	0 (%0)
Epididimit ve/veya epididimoorşit (Genitoüriner sistem)	2 (%0.6)
Gastrointestinal sistem tutulumu	0 (%0)
Paterji pozitifliği (n=344)	213 (%61.9)
HLA-B5/B51 pozitifliği (n=157)	93 (%59.2)
Aile hikayesi	57 (%15.9)
Birinci derece	41 (%11.5)
İkinci derece	15 (%4.2)
Üçüncü derece	1 (%0.3)

Erişkin Behçet Hastalarının mukokutan ve sistem tutulumu ile cinsiyet ilişkisi incelendiğinde; Genital ülser sıklığı kadınlarda %93.7, erkeklerde %79.3 oranında saptandı ve kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi **(p<0.001)**. Eritema nodozum kadın hastalarda %62.1, erkeklerde %45.1 idi, genital ülser gibi kadınlarda erkeklerden anlamlı oranda yüksekti **(p=0.001)**. Sistem tutulumlarında ise, göz tutulumu erkeklerde (%33.7), kadınlardan (%20.1) anlamlı derecede yüksek bulundu **(p=0.004)**. Yine vasküler tutulum erkek hastalarda (%18.5), kadın hastalara göre (%5.2) ileri derecede anlamlı yüksek bulundu **(p<0.001)** (Tablo 28).

Tablo 28: Erişkin Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulum Sıklığının Cinsiyete Göre Dağılımı

Sistem Tutulum Tipi	Kadın n, % n=174	Erkek n,% n=184	p*
Oral aft	174 (%100)	184 (%100)	---
Genital ülser	163 (%93.7)	146 (%79.3)	**<0.001**
Papülopüstüler lezyon	116 (%66.7)	139 (%75.5)	0.064
Eritema nodozum	108 (%62.1)	83 (%45.1)	**0.001**
Artrit	36 (%20.7)	43 (%23.4)	0.541
Göz tutulumu	35 (%20.1)	62 (%33.7)	**0.004**
Vasküler tutulum	9 (%5.2)	34 (%18.5)	**<0.001**
Nörolojik tutulum	4 (%2.3)	12 (%6.5)	0.053
Gastrointestinal tutulum	0 (%0)	0 (%0)	---
Paterji pozitifliği	92 (%55.8)	121 (%67.6)	**0.024**
HLA-B5/B51 pozitif	46 (%59.7)	47 (%58.8)	0.900

*Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Erişkin Behçet Hastaları, cinsiyete göre, paterji pozitifliği/negatifliği açısından incelendiğinde, erkek hastalarda paterji pozitifliği (%67.6) kadınlara (%55.8) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı **(p=0.024)** (Tablo 29).

Tablo 29: Erişkin Behçet Hastalarında Cinsiyete Göre Paterji Pozitifliği (n=344/358)

Paterji	Kadın n,% n=165	Erkek n,% n=179	p*
Pozitif	92 (%55.8)	121 (%67.6)	**0.024**
Negatif	73 (%44.2)	58 (%32.4)	

*Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Erişkin Behçet Hastalarında mukokutan ve sistem tutulumları paterji pozitifliğine göre incelendiğinde; genital ülser sıklığı, paterji testi pozitif hastalarda (%82.2), negatif hastalara (%92.4) göre anlamlı derecede daha düşük saptandı **(p=0.008)** (Tablo 30). Diğer mukokutan ve sistem tutulumlarında farklılık yoktu.

Tablo 30: Erişkin Behçet Hastalarında Paterji Pozitifliği ile Mukokutan ve Sistem Tutulumu İlişkisi (n=344)*

	Paterji		
Tutulum	**Pozitif n,% n=213**	**Negatif n,% n=131**	**p****
Oral aft	213 (%100)	131 (%100)	---
Genital ülser	175 (%82.2)	121 (%92.4)	**0.008**
Papülopüstüler lezyon	157 (%73.7)	86 (%65.6)	0.111
Eritema nodozum	116 (%54.5)	64 (%48.9)	0.312
Artrit	43 (%20.2)	31 (%23.7)	0.446
Göz tutulumu	55 (%25.8)	38 (%29.0)	0.518
Vasküler tutulum	29 (%13.6)	11 (%8.4)	0.143
Nörolojik tutulum	10 (%4.7)	4 (%3.1)	0.454
Akciğer tutulumu	0 (%0)	0 (%0)	---
Gastrointestinal sistem tutulumu	0 (%0)	0 (%0)	---

* Erişkin Behçet hastalarında 14 hastanın ise paterji sonuçlarına dosya incelemelerinde ulaşılamadı.

**Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Erişkin Behçet Hastalarında HLA-B5/51 ile cinsiyet dağılımı arasında cinsler arasında farklılık saptanmadı (Tablo 31).

Tablo 31: Erişkin Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 ile Cinsiyet İlişkisi (n=157)

HLA-B5/B51	Kadın n,% n=77	Erkek n,% n=80	p*
Pozitif	46 (%59.7)	47 (%58.8)	0.900
Negatif	31 (%40.3)	33 (%41.2)	

* Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Erişkin Behçet Hastalarında mukokutan ve sistem tutulumu ile HLA-B5/B51 pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde, eritema nodozum, HLA-B5/B51 pozitif hastalarda (%57), negatif hastalara göre (%39.1) daha sık saptandı **(p=0.027)**. Diğer mukokutan ve sistem tutulumlarında HLA-B5/B51 ile ilişki saptanmadı (Tablo 32).

Tablo 32: Erişkin Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 ve Organ Tutulumu İlişkisi (n=157)

	HLA-B5/B51		
Sistem Tutulum Tipi	**Pozitif n,% n=93/157**	**Negatif n,% n=64/157**	**p***
Oral aft	93 (%100)	64 (%100)	----
Genital ülser	83 (%89.2)	54 (%84.4)	0.368
Papülopüstüler lezyon	69 (%74.2)	45 (%70.3)	0.592
Eritema nodozum	53 (%57)	25 (%39.1)	**0.027**
Artrit	19 (%20.4)	13 (%20.3)	0.986
Göz tutulumu	27 (%29)	15 (%23.4)	0.436
Vasküler tutulum	13 (%14)	7 (%10.9)	0.574
Nörolojik tutulum	7 (%7.5)	3 (%4.7)	0.529
Akciğer tutulumu	0	0	---
Gastrointestinal tutulum	0	0	---

* Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Erişkin Behçet Hastalarında hastalığın ilk başlangıç semptomu 319/358 hastada saptandı. Başlangıç semptomu oral aft %78.7 (n=251/319), papülopüstüler lezyon %6.6 (n=21/319), göz tutulumu %4.1 (n=13/319), genital ülser %2.8 (n=9/319), artrit %1.6 (n=5/319) ve damar tutulumu %0.3 (n=1/319) idi. Hastalık 11 hastada ise çift lezyonla başlamıştı; oral aft ve genital ülser 8 hastada (%2.5), oral aft ve göz tutulumu 2 hastada (%0.6), oral aft ve eritema nodozum 1 hastada (%0.3) birlikte idi (Tablo 33).

Tablo 33: Erişkin Behçet Hastalarında Hastalığın Başlangıç Semptom Sıklığı

Başlangıç Lezyonu	**n,% n=319***
Oral aft	251 (%78.7)
Genital ülser	9 (%2.8)
Papülopüstüler lezyon	21 (%6.6)
Eritema nodozum	8 (%2.5)
Artrit	5 (%1.6)
Göz tutulumu	13 (%4.1)
Vasküler tutulum	1 (%0.3)
Oral aft ve genital ülser	8 (%2.5)
Oral aft ve eritema nodozum	1 (%0.3)
Oral aft ve göz tutulumu	2 (%0.6)

*39 hastanın başlangıç lezyonu dosyalarında bulunamadı.

Erişkin Behçet Hastalarına mukokutan ve sistem tutulumunun başlama yaşı açısından bakıldığında, burada dikkati çeken oral aftın en erken 23 yaşında ortaya çıkan bulgu olması idi. Diğer mukokutan ve sistem tutulumlarının tama yakını 27 yaşında, vasküler tutulum ise 30 yaşında ortaya çıkmıştı (Tablo 34).

Tablo 34: Erişkin Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumunun Görüldüğü Yaş Dağılımı

Sistem Tutulum Tipi	Tutulum Yaşı Ortanca (min-mak) IQR
Oral aft	23 (5-40) IQR:19-29
Genital ülser	27 (17-45) IQR:23-33
Papülopüstüler lezyon	27 (12-50) IQR:22-33
Eritema nodozum	28 (10-48) IQR:23-34
Artrit	27 (14-53) IQR:23-34
Göz tutulumu	27 (15-40) IQR:22-33
Vasküler tutulum	30 (17-41) IQR:26-34
Nörolojik tutulum	27 (16-40) IQR:24-37
Gastrointestinal sistem tutulumu	---

IQR: Interquartile range (Çeyrekler açıklığı)

Erişkin Behçet Hastalarında başlangıç semptomunu takiben diğer mukokutan ve sistem tutulumlarının ortaya çıktığı süre incelendiğinde, oral aft çıkışını en erken genital ülserin takip ettiği, vasküler ve nörolojik tutulum hariç tüm diğer mukokutan ve sistem tutulumlarının beşinci yıl içinde ortaya çıktığı saptandı. Vasküler tutulum sekizinci yılda, nörolojik tutulum ise dokuzuncu yıl içinde görüldü (Tablo 35).

Tablo 35: Erişkin Behçet Hastalarında Başlangıç Semptomundan Sistem Tutulumuna Kadar Geçen Süre

Sistem Tutulum Tipi	Erişkin yaş ort±std hata yıl
Oral aft	0.53±0.10
Genital ülser	4.61±0.34
Papülopüstüler lezyon	5.28±0.41
Eritema nodozum	5.43±0.47
Artrit	5.71±0.76
Göz tutulumu	5.13±0.68
Vasküler tutulum	8.73±1.07
Nörolojik tutulum	9.17±2.27
Gastrointestinal sistem tutulumu	-

Erişkin Behçet Hastalarında Behçet hastalığına ek olarak bulunan diğer hastalıklar incelendiğinde, hastaların %61.2'sinde (n=219/358) hiç ek hastalık görülmezken, %38.8'inde

(n=139/358) ek bir hastalık saptandı. Ek hastalık saptananlara bakıldığında en sık deri enfeksiyonları (%9.5, n=34/358) sonrasında sırasıyla nörolojik hastalıklar (%9.2, n=33/358), kas-iskelet sistemi hastalıkları (%8.9, n=32/358), deri hastalıkları (%7.8, n=28/358) ve kardiyovasküler hastalıklar (%6.7, n=24/358) saptandı (Tablo 36).

Tablo 36: Erişkin Behçet Hastalarında Ek Hastalıkların Dağılımı (n=358)

Ek hastalıklar	**n,%** **n=358**
Deri enfeksiyonu	34 (%9.5)
Nörolojik hastalık	33 (%9.2)
Kas-iskelet sistemi hastalığı	32 (%8.9)
Deri hastalığı	28 (%7.8)
Kardiyovasküler hastalık	24 (%6.7)
Gastrointestinal sistem hastalığı	21 (%5.9)
Endokrinolojik hastalık*	20 (%5.6)
Oral enfeksiyon	16 (%4.5)
Solunum yolu hastalığı	14 (%3.9)
Genitoüriner hastalık	6 (%1.7)
Psikiyatrik hastalık	6 (%1.7)
Malignite	5 (%1.4)
Otoimmün hastalık	4 (%1.1)
Hematolojik hastalık	4 (%1.1)
Sistemik enfeksiyon	1 (%0.3)

*Hipotiroidi, hipertiroidi, tiroid adenomatöz nodüler hiperplazi, nodüler guatr, guatr, Hashimato tiroiditi, erken menopoz, diabetes mellitus, gestasyonel diyabet

Erişkin Behçet Hastalarında ek hastalıkların dağılımı cinsiyete göre incelendiğinde; nörolojik hastalıklar kadın hastalarda (%13.2), erkek hastalara (%5.4) **(p=0.011)**, endokrinolojik hastalıklar da kadın hastalarda (%10.3), erkek hastalarda (%1.1) **(p<0.001)** göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Erişkin Behçet Hastalarında malignite görülen beş hastanın tamamı kadındı, erkek hastalarda ise malignite saptanmadı **(p=0.026)**. Deri enfeksiyonları ise, erkek hastalarda (%13), kadın hastalara (%5.7) göre anlamlı yüksek bulundu **(p=0.019)** (Tablo 37).

Tablo 37: Erişkin Behçet Hastalarında Ek Hastalıkların Cinsiyete Göre Dağılımı (n=358)

Ek hastalıklar	Kadın n,% n=174	Erkek n,% n=184	p*
Deri Enfeksiyonu	10 (%5.7)	24 (%13)	**0.019**
Kardiyovasküler hastalık	13 (%7.5)	11 (%6)	0.572
Kas-iskelet sistemi hastalığı	19 (%10.9)	13 (%7.1)	0.201
Deri hastalığı	15 (%8.6)	13 (%7.1)	0.584
Nörolojik hastalık	23 (%13.2)	10 (%5.4)	**0.011**
Gastrointestinal sistem hastalığı	13 (%7.5)	8 (%4.3)	0.209
Endokrinolojik hastalık	18 (%10.3)	2 (%1.1)	**<0.001**
Solunum sistemi hastalığı	9 (%5.2)	5 (%2.7)	0.231
Oral enfeksiyon	11 (%6.3)	5 (%2.7)	0.099
Genitoüriner hastalık	2 (%1.1)	4 (%2.2)	0.686
Psikiyatrik hastalık	2 (%1.1)	4 (%2.2)	0.686
Malignite	5 (%2.9)	0 (%0)	**0.026**
Hematolojik hastalık	2 (%1.1)	2 (%1.1)	1.000
Otoimmün hastalık	1 (%0.6)	3 (%1.6)	0.623
Sistemik enfeksiyon	1 (%0.6)	0 (%0)	0.486

* Ki-Kare, Fisher kesin olasılık testi

Ülkemizin geniş coğrafyasında Behçet hastalığının dağılımını ortaya koymak açısından, EBH'ler, aile orijinlerine bakılarak, TÜİK'in 7 (yedi) bölge sistemine göre incelendiğinde, bilgilerine ulaşılan 347 hasta, sırasıyla %42.9 Karadeniz, %19 Doğu Anadolu, %15.3 İç Anadolu, %10.1 Marmara, %6.6 Güneydoğu Anadolu, %2.6 Akdeniz ve Ege bölgesi kökenli olarak bulundu (Tablo 38).

Tablo 38: Erişkin Behçet Hastalarının Köken Aldıkları Coğrafi Bölgeler (n=347)

TÜİK Yedi Coğrafi Bölge Sistemi	n,% n=347
Karadeniz	149 (%42.9)
Doğu Anadolu	66 (%19)
İç Anadolu	53 (%15.3)
Marmara	35 (%10.1)
Güneydoğu Anadolu	23 (%6.6)
Akdeniz	9 (%2.6)
Ege	9 (%2.6)
Yurtdışı	3 (%0.9)

C. Juvenil Behçet Hastalarının Bulguları (JBH)

İleri Yaş Behçet Hastalarını karşılaştırdığımız diğer kontrol grubu JBH'ler (%22.7, n=159/700) idi. Juvenil Behçet Hastalarının 98'i (%61.6) kadın, 61'i (%38.4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 30 (12-65) yıl, kriterleri doldurma yaşı 15 (7-16) yaş, hastalık süresi 7 yıl, takip süresi 24 aydı. Juvenil Behçet hastalarında hastalığın başlangıç semptomu 13 yaş

olarak saptanırken, başlangıçtan kriterleri doldurdukları yaşa kadar geçen süre ise 2 yıl olarak bulundu (Tablo 39).

Tablo 39: Juvenil Behçet Hastalarının Demografik Özellikleri

Cinsiyet	n=159/700, %
Kadın	98 (%61.6)
Erkek	61 (%38.4)
Yaş (min-mak) yıl	30 (12-65)
Başlangıç yaşı (min-mak) yıl	13 (2-16) IQR: 10-14
Kriterleri doldurma yaşı (min-mak) yıl	15 (7-16)
Başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre (min-mak) yıl	2 (0-12) IQR:0-3
Hastalık süresi (min-mak) yıl	7 (0-44)
Takip süresi (min-mak) ay	24 (0-290)

IQR: Interquartile range (Çeyrekler açıklığı)

Juvenil Behçet Hastalarının mukokutan ve sistem tutulumları tablo 40'ta verilmiştir.

Tablo 40: Juvenil Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumunun Dağılımı

Sistem Tutulum Tipi	**n,% n=159/700**
Oral aft	159 (%100)
Genital ülser	142 (%89.3)
Papülopüstüler lezyon	107 (%67.3)
Eritema nodozum	69 (%43.4)
Artrit	32 (%20.1)
Göz tutulumu	38 (%23.9)
Vasküler tutulum	15 (%9.4)
Nörolojik tutulum	8 (%5)
Akciğer tutulumu	1 (%0.6)
Epididimit ve/veya epididimoorşit (Genitoüriner sistem)	4 (%2.5)
Paterji pozitifliği (n=148/159)	86 (%58.1)
HLA-B5/B51 pozitifliği (n=64/159)	27 (%42.2)
Aile hikayesi	29 (%18.2)
Birinci derece	18 (%11.3)
İkinci derece	7 (%4.4)
Üçüncü derece	4 (%2.5)

Juvenil Behçet Hastalarının klinik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, papülopüstüler lezyonlar erkek hastalarda (%80.3, n=49/61), kadın hastalara (%59.2, n=58/98) göre anlamlı oranda yüksek saptandı **(p=0.006)**.

Sistem tutulumları açısından göz tutulumu erkek hastalarda (%36.1, n=22/61) kadın hastalara (%16.3, n=16/98) göre **(p=0.005)**, vasküler tutulum, erkek hastalarda (%19.7, n=12/61) kadın hastalara (%3.1, n=3/98) göre ileri derece anlamlı oranda yüksek saptandı **(p<0.001)** (Tablo 41).

Tablo 41: Juvenil Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Cinsiyete Göre Dağılımı

Sistem Tutulum Tipi	Kadın n,% n=98/159	Erkek n,% n=61/159	p*
Oral aft	98 (%100)	61 (%100)	---
Genital ülser	90 (%91.8)	52 (%85.2)	0.191
Papülopüstüler lezyon	58 (%59.2)	49 (%80.3)	**0.006**
Eritema nodozum	38 (%38.8)	31 (%50.8)	0.136
Artrit	20 (%20.4)	12 (%19.7)	0.910
Göz tutulumu	16 (%16.3)	22 (%36.1)	**0.005**
Vasküler tutulum	3 (%3.1)	12 (%19.7)	**<0.001**
Nörolojik tutulum	4 (%4.1)	4 (%6.6)	0.484
Akciğer tutulumu	0 (%0)	1 (%1.6)	0.384
Gastrointestinal tutulum	0 (%0)	0 (%0)	---
Paterji pozitifliği	46 (%48.9)	40 (%74.1)	**0.003**
HLA-B5/B51 pozitif	14 (%38.9)	13 (%46.4)	0.545

*Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Juvenil Behçet Hastalarında paterji cevabının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, paterji pozitifliğinin erkek hastalarda (%74.1) kadınlara (%48.9) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı **(p=0.003)** (Tablo 42).

Tablo 42: Juvenil Behçet Hastalarında Paterji Cevabının Cinsiyete Göre Dağılımı (n=148)

Paterji	Kadın n,% n=94	Erkek n,% n=54	p*
Pozitif	46 (%48.9)	40 (%74.1)	**0.003**
Negatif	48 (%51.1)	14 (%25.9)	

*****Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Juvenil Behçet hastalarında paterji cevabı ile mukokutan ve sistem tutulumu arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 43).

Tablo 43: Juvenil Behçet Hastalarında Paterji Cevabının Mukokutan ve Sistem Tutulumu ile İlişkisi (n=148)

	Paterji		
Sistem Tutulum Tipi	**Pozitif n=86/148**	**Negatif n=62/148**	**p***
Oral aft	86 (%100)	62 (%100)	---
Genital ülser	74 (%86)	59 (%95.2)	0.07
Papülopüstüler lezyon	56 (%65.1)	43 (%69.4)	0.589
Eritema nodozum	42 (%48.8)	24 (%38.7)	0.221
Artrit	18 (%20.9)	11 (%17.7)	0.630
Göz tutulumu	19 (%22.1)	15 (%24.2)	0.764
Vasküler tutulum	8 (%9.3)	6 (%9.7)	0.939
Nörolojik tutulum	3 (%3.5)	2 (%3.2)	1.000
Akciğer tutulumu	0 (%0)	0 (%0)	---
Gastrointestinal sistem tutulumu	0 (%0)	0 (%0)	---

***Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Juvenil Behçet Hastalarının 64'ünde HLA incelendi. Hastaların %42.2'si (n=27/64) HLA-B5/B51 pozitif, %57.8'si (n=37/64) ise negatif bulundu (Tablo 44).

Tablo 44: Juvenil Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 Pozitifliği ve Cinsiyet Arasındaki İlişki (n=64)

HLA-B5/B51	**Kadın n,% n=36/64**	**Erkek n,% n=28/64**	**p***
Pozitif	14 (%38.9)	13 (%46.4)	0.545
Negatif	22 (%61.1)	15 (%53.6)	

***Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Juvenil Behçet hastalarında mukokutan ve sistem tutulumu ile HLA-B5/B51 ilişkisi incelendiğinde, göz tutulumunun, HLA-B5/B51 pozitif hastalarda (%33.3), negatif hastalara göre (%8.1) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı **(p=0.011)**. Juvenil Behçet hastalarının diğer sistem tutulumlarında HLA-B5/B51 ile pozitif bir ilişki saptanmadı (Tablo 45).

Tablo 45: Juvenil Behçet Hastalarında HLA-B5/B51'in Mukokutan ve Organ Tutulum İlişkisi (n=64/159)

	HLA-B5/B51		
Sistem Tutulum Tipi	**Pozitif n,% n=27/64**	**Negatif n,% n=37/64**	**p***
Oral aft	27 (%100)	37 (%100)	----
Genital ülser	25 (%92.6)	32 (%86.5)	0.689
Papülopüstüler lezyon	17 (%63.0)	30 (%81.1)	0.105
Eritema nodozum	13 (%48.1)	13 (%35.1)	0.295
Artrit	7 (%25.9)	6 (%16.2)	0.340
Göz tutulumu	9 (%33.3)	3 (%8.1)	**0.011**
Vasküler tutulum	1 (%3.7)	4 (%10.8)	0.387
Nörolojik tutulum	1 (%3.7)	2 (%5.4)	1.000
Akciğer tutulumu	0	0	---
Gastrointestinal tutulum	0	0	---

***Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Juvenil Behçet Hastalarında başlangıç semptomu 138 hastada tespit edildi. İlk semptom oral aft 116 (%84.1) hastada görüldü. Genital ülser %5.8 (n=8), göz tutulumu %3.6 (n=5), papülopüstüler lezyon %2.2 (n=3), eritema nodozum %2.2 (n=3) ve vasküler tutulum %0.7 (n=1) oranında saptandı. Ayrıca 1 hastada (%0.7) oral aft ve genital ülser başlangıç semptomları olarak beraber görüldü (Tablo 46).

Tablo 46: Juvenil Behçet Hastalarında Hastalığın Başlangıç Semptomunun Dağılımı

Başlangıç Lezyonu	**n,% n=138/159***
Oral aft	116 (%84.1)
Genital ülser	8 (%5.8)
Papülopüstüler lezyon	3 (%2.2)
Eritema nodozum	3 (%2.2)
Artrit	1 (%0.7)
Göz tutulumu	5 (%3.6)
Vasküler tutulum	1 (%0.7)
Oral aft ve genital ülser	1 (%0.7)

*21 hastanın başlangıç lezyonu saptanamadı.

Juvenil Behçet Hastalarında sistem tutulum yaşlarına bakıldığında: İlk semptomun oral aft olduğu ve 13 yaşında başladığı, bunu 15 yaşında genital ülser izlerken diğer mukokutan, artrit ve göz tutulumunun 16 yaşında, vasküler ve nörolojik tutulumun ise en son 17 yaşında, hastalık tablosuna eklendiği görüldü (Tablo 47).

Tablo 47: Juvenil Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Görüldüğü Yaş

Sistem Tutulum Tipi	Tutulum Yaşı Ortanca (min-mak) IQR
Oral aft	13 (2-19) IQR:10-15
Genital ülser	15 (7-24) IQR:13-16
Papülopüstüler lezyon	16 (9-50) IQR:14-18
Eritema nodozum	16 (9-48) IQR:14-19
Artrit	16 (5-32) IQR:15-20
Göz tutulumu	16 (10-30) IQR:14-18
Vasküler tutulum	17 (11-36) IQR:16-23
Nörolojik tutulum	17 (11-27) IQR:13-21
Gastrointestinal sistem tutulumu	-

IQR: Interquartile range (Çeyrekler açıklığı)

Juvenil Behçet Hastalarında başlangıç semptomundan diğer sistem tutulumlarına kadar geçen süre incelendiğinde: Öncelikle görülen oral aftı, iki yıl içinde genital ülserin, üç yıl içinde göz tutulumunun, dört ve beşinci yıllarda mukokutan, altıncı yılda eklem, vasküler ve nörolojik tutulumun izlediği görüldü (Tablo 48).

Tablo 48: Juvenil Behçet Hastalarında Başlangıç Semptomundan Mukokutan ve Sistem Tutulumlarına Kadar Geçen Süre

Sistem Tutulum Tipi	Başlangıç Semptomundan Tutuluma kadar Geçen Süre Ort±std hata yıl
Oral aft	0.15±0.48
Genital ülser	2.37±0.24
Papülopüstüler lezyon	4.33±0.54
Eritema nodozum	5.53±0.80
Artrit	6.69±1.28
Göz tutulumu	3.29±0.59
Vasküler tutulum	6.67±1.68
Nörolojik tutulum	6.43±1.76
Gastrointestinal sistem tutulumu	-

Juvenil Behçet Hastaları ek hastalıklar açısından incelendi; 61'inde (%38.4) ek hastalık saptandı. En sık görülen ek hastalıklar; 19'unda deri hastalıkları (%11.9), 13'ünde deri enfeksiyonları (%8.2), 10'unda gastrointestinal sistem hastalıkları (%6.3), 8'inde solunum yolu hastalıkları (%5), 8'inde nörolojik hastalıklar (%5) görüldü. Diğer ek hastalıklar ve sıklıkları tablo 49'da bildirilmiştir.

Tablo 49: Juvenil Behçet Hastalarında Saptanan Ek Hastalıklar ve Sıklıkları

Ek hastalıklar	n, % n=159
Deri hastalığı	19 (%11.9)
Deri enfeksiyonu	13 (%8.2)
Gastrointestinal sistem hastalığı	10 (%6.3)
Solunum yolu hastalığı	8 (%5.0)
Nörolojik hastalık	8 (%5.0)
Kas-iskelet sistemi hastalığı	7 (%4.4)
Genitoüriner hastalık	5 (%3.1)
Oral enfeksiyon	4 (%2.5)
Hematolojik hastalık	4 (%2.5)
Psikiyatrik hastalık	4 (%2.5)
Kardiyovasküler hastalık	4 (%2.5)
Sistemik enfeksiyon	3 (%1.9)
Endokrinolojik hastalık*	2 (%1.3)
Otoimmün hastalık	1 (%0.6)
Malignite	0 (%0.0)

***Tiroidit, hipotiroidi**

Geniş coğrafyamızda TÜİK'in yedi bölge sistemine göre Behçet hastalığının dağılımı incelendiğinde: Juvenil Behçet Hastalarının aile orijinleri ve yaşadıkları bölgelere göre %48'inin Karadeniz Bölgesi, %15.3'ünün Doğu Anadolu Bölgesi ve Marmara Bölgesi, %12'sinin İç Anadolu Bölgesi, %4.7'sinin Güneydoğu Anadolu Bölgesi, %2.7'sinin Akdeniz Bölgesi ve %2'sinin Ege Bölgesi kökenli olduğu saptandı (Tablo 50).

Tablo 50: Araştırma Grubundaki Juvenil Behçet Hastalarının Kökenlerine Göre Coğrafi Bölge Dağılımı (n=150/159)

TÜİK Yedi Coğrafi Bölge Sistemi	n,% n=150/159
Karadeniz	72 (%48)
Doğu Anadolu	23 (%15.3)
İç Anadolu	18 (%12)
Marmara	23 (%15.3)
Güneydoğu Anadolu	7 (%4.7)
Akdeniz	4 (%2.7)
Ege	3 (%2)
Yurtdışı	0 (%0)

Araştırma grubumuzu oluşturan 183 İBH'yi, kontrol grubu olarak kullandığımız EBH ve JBH'ler ile karşılaştırdığımızda; İBH'lerde cinsiyete göre hastaların dağılımında kadın/erkek oranı 1.1 idi. Bu oran EBH'lerde ise 0.95 olarak bulundu. İleri Yaş Behçet Hastaları ile EBH'ler arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 51).

Tablo 51: Araştırma Grubunda İleri Yaş ve Erişkin Behçet Hastalarının Cinsiyet Dağılımları Açısından Karşılaştırılması

Cinsiyet	İleri Yaş BH n,% n=183	Erişkin BH n,% n=358	p*
Kadın	97 (%53)	174 (%48.6)	0.333
Erkek	86 (%47)	184 (%51.4)	

*****Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastaları EBH ile demografik özellikler açısından karşılaştırıldı:

Başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre İBH'lerde 5 (0-44) yıl iken, EBH'lerde 2 (0-30) yıl bulundu. Bu fark İBH'lerde EBH'lere göre ileri derecede anlamlı uzun bulundu **(p<0.001)**. Hastalık süresi İBH'lerde 5 (0-31) yıl, EBH'lerde 7 (0-41) yıl olarak saptandı. İleri Yaş Behçet Hastalarında hastalık süresi ise EBH'lere göre daha kısaydı **(p=0.001)** (Tablo 52).

Tablo 52: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
Demografik Özellikler	**İleri Yaş BH**	**Erişkin BH**	**p**
Yaş (min-mak)	63 (42-92)	45 (18-80)	-
Başlangıç yaşı (min-mak)	41 (10-62) IQR:35-45	22 (5-40) IQR: 18-28	-
Kriterleri doldurma yaşı (min-mak)	46 (42-70)	27 (17-41)	-
Başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre (min-mak) yıl	5 (0-44) IQR:1-13	2 (0-30) IQR:0-7	**<0.001***
Hastalık süresi (min-mak)	5 (0-31) yıl	7 (0-41) yıl	**0.001***
Takip süresi (min-mak) ay	15 (0-371)	30.5 (0-390)	0.256

*Mann-Whitney U testi, IQR: Interquartile range (Çeyrekler açıklığı)

Mukokutan ve sistem tutulumları açısından İBH'ler, EBH'ler karşılaştırıldığında: Genital ülser sıklığı, İBH'lerde (%69.9), EBH'lere (%86.3) göre ileri düzeyde düşük bulundu **(p<0.001)**. Diğer mukokutan ve organ tutulumları açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 53).

Tablo 53: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarının Mukokutan ve Sistem Tutulum Sıklıklarının Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
Sistem Tutulum Tipi	**İleri Yaş BH n % n=183/700**	**Erişkin BH n % n=358/700**	**p***
Oral aft	182 (%99.5)	358 (%100)	0.338
Genital ülser	128 (%69.9)	309 (%86.3)	**≤0.001**
Papülopüstüler lezyon	118 (%64.5)	255 (%71.2)	0.109
Eritema nodozum	85 (%46.4)	191 (%53.4)	0.129
Artrit	39 (%21.3)	79 (%22.1)	0.840
Göz tutulumu	37 (%20.2)	97 (%27.1)	0.08
Vasküler tutulum	24 (%13.1)	43 (%12.0)	0.712
Nörolojik tutulum	6 (%3.3)	16 (%4.5)	0.507
Pulmoner tutulum	1 (%0.5)	0 (%0)	0.338
Epididimit/epididimoorşit	1 (%0.5)	2 (%0.6)	1.000
Gastrointestinal tutulum	1 (%0.5)	0	0.338
Paterji	n=173	n=344	
Pozitif	107 (%61.8)	213 (%61.9)	0.998
Negatif	66 (%38.2)	131 (%38.1)	
HLA-B5/B51	n=72	n=157	
Pozitif	39 (%54.2)	93 (%59.2)	0.471
Negatif	33 (%45.8)	64 (%40.8)	
Aile anamnezi	22 (%12)	57 (%15.9)	**0.006**
Birinci derece	7 (%3.8)	41 (%11.5)	
İkinci derece	12 (%6.6)	15 (%4.2)	
Üçüncü derece	3 (%1.6)	1 (%0.3)	

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastaları ve EBH'lerde paterji cevabı incelendiğinde, iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 54).

Tablo 54: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarında Paterji Cevabının Karşılaştırılması

Paterji n (%)	**İleri Yaş BH n,% n=173/183**	**Erişkin BH n,% n=344/358**	**p***
Pozitif	107 (%61.8)	213 (%61.9)	0.998
Negatif	66 (%38.2)	131 (%38.1)	

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

HLA-B5/B51 pozitifliği açısından da İBH'ler ve EBH'ler arasında fark bulunmadı (Tablo 55).

Tablo 55: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 Sıklığının Karşılaştırılması

HLA-B5/B51	İleri Yaş BH n,% n=72/183	Erişkin BH n,% n=157/358	p*
Pozitif	39 (%54.2)	93 (%59.2)	0.471
Negatif	33 (%45.8)	64 (%40.8)	

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastalarında %12 olarak saptanan aile anamnezi sıklığı, EBH'lerde %15.9 olarak tespit edildi. İleri Yaş Behçet Hastalarında EBH'lere göre aile anamnezi oranı özellikle birinci derece akrabalarda daha düşük bulundu **(p=0.006)** (Tablo 56).

Tablo 56: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarında Aile Anamnezi Sıklığının Karşılaştırılması

Aile Anamnezi	İleri Yaş BH n,% n=22/183	Erişkin BH n,% n=57/358	p*
Birinci derece	7 (%3.8)	41 (%11.5)	**0.006**
İkinci derece	12 (%6.6)	15 (%4.2)	
Üçüncü derece	3 (%1.6)	1 (%0.3)	

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Araştırma grubundaki hastaların mukokutan ve sistem tutulum sıklıklarının cinsiyete göre kontrol grupları ile karşılaştırıldı; İleri ve erişkin yaş hastalarda, genital ülser sıklığına bakıldığında, kadın İBH'lerde %63.9 olan genital ülser sıklığı, kadın EBH'lerde %93.7 bulundu. Genital ülser kadın İBH'lerde istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu **(p<0.001)**. Erkek İBH ve EBH'lerde ise genital ülser açısından fark saptanmadı (p>0.05). Eritema nodozum sıklığı erkek İBH'lerde (%30.2), erkek EBH'lere (%45.1) göre anlamlı düşük idi **(p<0.05)**. Eritema nodozum açısından ise kadın hastalarda İBH'ler ve EBH'ler arasında fark saptanmadı. Göz tutulumu sıklığı erkek İBH'lerde (%16.3) erkek EBH'lere (%33.7) göre ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu **(p=0.003)**. Kadın hastalarda ise göz tutulumu açısından fark saptanmadı (Tablo 57).

Tablo 57: İleri Yaş ve Erişkin Yaş Behçet Hastalarında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
Sistem Tutulumu Tipi /Cinsiyet	**İleri Yaş BH n %**	**Erişkin BH n %**	**p***
Oral aft	n=182	n=358	
Kadın	97 (%100)	174 (%100)	---
Erkek	85 (%98.8)	184 (%100)	0.319
Genital ülser	n=128	n=309	
Kadın	62 (%63.9)	163 (%93.7)	**≤0.001**
Erkek	66 (%76.7)	146 (%79.3)	0.627
Papülopüstüler lezyon	n=118	n=255	
Kadın	57 (%58.8)	116 (%66.7)	0.194
Erkek	61 (%70.9)	139 (%75.5)	0.420
Eritema nodozum	n=85	n=191	
Kadın	59 (%60.8)	108 (%62.1)	0.840
Erkek	26 (%30.2)	83 (%45.1)	**0.02**
Artrit	n=39	n=79	
Kadın	21 (%21.6)	36 (%20.7)	0.853
Erkek	18 (%20.9)	43 (%23.4)	0.655
Göz tutulumu	n=37	n=97	
Kadın	23 (%23.7)	35 (%20.1)	0.489
Erkek	14 (%16.3)	62 (%33.7)	**0.003**
Vasküler tutulum	n=24	n=43	
Kadın	6 (%6.2)	9 (%5.2)	0.727
Erkek	18 (%20.9)	34 (%18.5)	0.634
Nörolojik tutulum	n=6	n=16	
Kadın	4 (%4.1)	4 (%2.3)	0.462
Erkek	2 (%2.3)	12 (%6.5)	0.238
Pulmoner tutulum	n=1	n=0	
Kadın	1 (%1)	0 (%0)	0.358
Erkek	0 (%0)	0 (%0)	---
Gastrointestinal tutulum	n=1	n=0	
Kadın	0	0	---
Erkek	1 (%1.2)	0	0.319

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastaları ile EBH'leri başlangıç lezyonu açısından karşılaştırdığımızda, iki grup arasında anlamlılık düzeyine yakın olan sadece vasküler tutulum dikkati çekti. Vasküler tutulum İBH'lerde %2.4, EBH'lerde %0.3, istatistiksel olarak **(p=0.052)** anlamlı idi. Diğer başlangıç lezyonu sıklık oranları iki grup arasında farklı değildi (Tablo 58).

Tablo 58: İleri ve Erişkin Yaş Behçet Hastalarında Hastalığın Başlangıç Lezyonu ve Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
Başlangıç Lezyonu	**İleri Yaş BH n,% n=170/183**	**Erişkin BH n,% n=319/358**	**p***
Oral aft	136 (%80.0)	262 (%82.1)	0.564
Genital ülser	11 (%6.5)	17 (%5.3)	0.605
Papülopüstüler lezyon	9 (%5.3)	21 (%6.6)	0.572
Eritema nodozum	5 (%2.9)	9 (%2.8)	1.000
Artrit	5 (%2.9)	5 (%1.6)	0.328
Göz tutulumu	3 (%1.8)	15 (%4.7)	0.100
Vasküler tutulum	4 (%2.4)	1 (%0.3)	**0.052**

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Araştırmamızda İBH'ler ve EBH'lerde başlangıç lezyonundan diğer mukokutan ve sistem tutulumlarına kadar geçen süreler karşılaştırıldığında; İBH'lerde başlangıç semptomundan oral aft ortaya çıkana kadar geçen süre ortalama 1.09±0.26 yıl iken, EBH'lerde 0.53±0.10 yıl olarak bulundu. Oral aft, başlangıç lezyonunu en erken dönemde takip eden lezyondu ve iki grup arasında istatistiksel olarak da anlamlı bir fark vardı **(p=0.024)**. Oral aft çıkışını, EBH'lerde 4.61±0.34 yıl ile genital ülser çıkışı izlerken, bu süre İBH'lerde 7.56±0.84 yıl idi ve iki grup arasındaki fark, istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi **(p<0.001)**. Aynı gruplar arasında eritema nodozumun başlangıç lezyonunu takiben çıkış süresi de EBH'lerde İBH'lere göre daha erken idi ve iki grup arasında anlamlı bir fark vardı **(p=0.043)**. Sistem tutulumları açısından ise İBH'lerde, başlangıç lezyonundan göz tutulumuna kadar geçen süre ortalama 10.28±2.13 yıl, EBH'lerde ise 5.13±0.68 yıl idi ve İBH'lerde EBH'lere göre çok daha geç ortaya çıkıyordu **(p=0.007)**. Araştırma grubundaki İBH ve EBH'lerde başlangıç lezyonundan diğer mukokutan ve sistem tutulumlarına kadar geçen sürelerin karşılaştırılması tablo 59'da gösterilmiştir.

Tablo 59: İleri Yaş Behçet Hastaları ve Erişkin Behçet Hastalarında Başlangıç Semptomundan Mukokutan ve Sistem Tutulumuna Kadar Geçen Sürelerin Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
Sistem Tutulum Tipi	**İleri Yaş BH Ort±std hata yıl**	**Erişkin BH Ort±std hata yıl**	**p***
Oral aft	1.09±0.26	0.53±0.10	**0.024**
Genital ülser	7.56±0.84	4.61±0.34	**<0.001**
Papülopüstüler lezyon	6.41±0.84	5.28±0.41	0.192
Eritema nodozum	7.45±1.02	5.43±0.47	**0.043**
Artrit	6.27±1.52	5.71±0.76	0.600
Göz tutulumu	10.28±2.13	5.13±0.68	**0.007**
Vasküler tutulum	5.54±1.64	8.73±1.07	0.101
Nörolojik tutulum	12.6±6.19	9.17±2.27	0.234
Gastrointestinal tutulum	1	-	

*Kaplan Meier analizi

Araştırma grubundaki İBH ve EBH'lerde görülen ek hastalıklar karşılaştırıldığında; kardiyovasküler hastalıklar İBH'lerde %19.7, EBH'lerde %6.7 sıklığında bulundu. Kardiyovasküler hastalıklar, İBH'lerde anlamlı derecede yüksek saptandı **(p<0.001)**. İkinci sırada endokrinolojik hastalıklar İBH'lerde (%10.9), EBH'lere göre (%5.6) daha sık bulundu **(p=0.025)**. Diğer ek hastalıklar açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlılık gösteren fark saptanmadı (Tablo 60).

Tablo 60: Araştırma Grubundaki İleri Yaş ve Erişkin Behçet Hastalarında Görülen Ek Hastalıklar

	Behçet Hastalığı Evresi		
Ek Hastalıklar	**İleri yaş BH n,% n=183/700**	**Erişkin BH n,% n=358/700**	**p***
Kardiyovasküler hastalık	36 (%19.7)	24 (%6.7)	**<0.001**
Endokrinolojik hastalık	20 (%10.9)	20 (%5.6)	**0.025**
Oral enfeksiyon	6 (%3.3)	16 (%4.5)	0.507
Sistemik enfeksiyon	2 (%1.1)	1 (%0.3)	0.265
Deri enfeksiyonu	21 (%11.5)	34 (%9.5)	0.471
Kas-iskelet sistemi hastalığı	25 (%13.7)	32 (%8.9)	0.091
Deri hastalığı	13 (%7.1)	28 (%7.8)	0.765
Otoimmün hastalık	2 (%1.1)	4 (%1.1)	1.000
Malignite	6 (%3.3)	5 (%1.4)	0.196
Hematolojik hastalık	0 (%0.0)	4 (%1.1)	0.305
Gastrointestinal sistem hastalığı	19 (%10.4)	21 (%5.9)	0.058
Solunum yolu hastalığı	12 (%6.6)	14 (%3.9)	0.173
Genitoüriner hastalık	6 (%3.3)	6 (%1.7)	0.234
Nörolojik hastalık	10 (%5.5)	33 (%9.2)	0.127
Psikiyatrik hastalık	2 (%1.1)	6 (%1.7)	0.723

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet hastaları ile EBH'ler aile orijinleri dikkate alınarak köken aldıkları bölgelere göre karşılaştırıldığında iki grup arasında istatiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 61).

Tablo 61: İleri ve Erişkin Yaş Behçet Hastalarının Köken Aldıkları Coğrafik Bölgelere Göre Behçet Hastalığının Sıklığının Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
TÜİK Yedi Coğrafi Bölge Sistemi	**İleri Yaş BH n,% n=177/183**	**Erişkin BH n,% n=347/358**	**p***
Karadeniz	79 (%44.6)	149 (%42.9)	0.469
Doğu Anadolu	43 (%24.3)	66 (%19)	
İç Anadolu	25 (%14.1)	53 (%15.3)	
Marmara	11 (%6.2)	35 (%10.1)	
Güneydoğu Anadolu	8 (%4.5)	23 (%6.6)	
Akdeniz	7 (%4)	9 (%2.6)	
Ege	2 (%1.1)	9 (%2.6)	
Yurtdışı	2 (%1.1)	3 (%0.9)	

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastalarının karşılaştırıldığı diğer kontrol grubu JBH'lerde; cinsiyete göre hastalığın dağılımında kadın/erkek oranı 1.6 saptandı. İleri Yaş Behçet Hastaları ile JHB'ler cinsiyet açısından karşılaştırıldığında, cinsler arasında yüzde farklılığı olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 62).

Tablo 62 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında Cinsiyet Dağılımının Karşılaştırılması

Cinsiyet	İleri Yaş BH n,% n=183	Juvenil BH n,% n=159	p*
Kadın	97 (%53)	98 (%61.6)	0.108
Erkek	86 (%47)	61 (%38.4)	

*****Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastalarında başlangıç semptomundan kriterlerin tamamlandığı yaşa kadar geçen süre 5 yıl idi ve JBH'lere göre (2 yıl) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu **(p<0.001)**.

Hastalık süresi JBH'lerde 7 (0-44) yıl bulundu. Bu süre, İBH'lere göre daha uzundu **(p=0.047)** (Tablo 63).

Tablo 63: İleri Yaş ve Juvenil Yaş Behçet Hastalarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
Demografik Özellikler	**İleri yaş BH**	**Juvenil yaş BH**	**p**
Yaş (min-mak)	63 (42-92)	30 (12-65)	-
Başlangıç yaşı (min-mak)	41 (10-62) IQR:35-45	13 (2-16) IQR: 10-14	-
Kriterleri doldurma yaşı (min-mak)	46 (42-70)	15 (7-16)	-
Başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre (min-mak) yıl	5 (0-44) IQR:1-13	2 (0-12) IQR:0-3	**<0.001***
Hastalık süresi (min-mak) yıl	5 (0-31)	7 (0-44)	**0.047***
Takip süresi (min-mak) ay	15 (0-371)	24 (0-290)	0.956

*Mann-Whitney U test, IQR: Interquartile range (Çeyrekler açıklığı)

İleri Yaş Behçet Hastaları, JBH'ler ile mukokutan ve sistem tutulumları açısından karşılaştırıldı; İleri Yaş Behçet Hastalarında (%69.9) genital ülser oranı, JBH'lere (%89.3) göre anlamlı oranda düşük bulundu **(p<0.001)**. Bu iki grup arasında diğer mukokutan ve sistem tutulumları açısından fark saptanmadı (Tablo 64).

Tablo 64 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarının Mukokutan ve Sistem Tutulum Sıklıklarının Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
Sistem Tutulum Tipi	**İleri Yaş BH n % n=183/700**	**Juvenil BH n% n=159/700**	**p***
Oral aft	182 (%99.5)	159 (%100)	1.000
Genital ülser	128 (%69.9)	142 (%89.3)	**<0.001**
Papülopüstüler lezyon	118 (%64.5)	107 (%67.3)	0.584
Eritema nodozum	85 (%46.4)	69 (%43.4)	0.572
Artrit	39 (%21.3)	32 (%20.1)	0.787
Göz tutulumu	37 (%20.2)	38 (%23.9)	0.412
Vasküler tutulum	24 (%13.1)	15 (%9.4)	0.285
Nörolojik tutulum	6 (%3.3)	8 (%5.0)	0.145
Pulmoner tutulum	1 (%0.5)	1 (%0.6)	1.000
Epididimit/epididimoorşit	1 (%0.5)	4 (%2.5)	0.188
Gastrointestinal tutulum	1 (0.5)	0	1.000
Paterji	n=173	n=148	
Pozitif	107 (%61.8)	86 (%58.1)	0.495
Negatif	66 (%38.2)	62 (%41.9)	
HLA-B5/B51	n=72	n=64	
Pozitif	39 (%54.2)	27 (%42.2)	0.163
Negatif	33 (%45.8)	37 (%57.8)	
Aile anamnezi	22 (%12)	29 (%18.2)	**0.047***
Birinci derece	7 (%3.8)	18 (%11.3)	
İkinci derece	12 (%6.6)	7 (%4.4)	
Üçüncü derece	3 (%1.6)	4 (%2.5)	

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastaları ve JBH'lerde paterji cevabı ve HLA-B5/B51 pozitifliği incelendiğinde, iki grup arasında fark saptanmadı (Tablo 65 ve 66).

Tablo 65 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında Paterji Cevabının Karşılaştırılması

Paterji	**İleri Yaş BH n % n=173/183**	**Juvenil BH n% n=148/159**	**p***
Pozitif	107 (%61.8)	86 (%58.1)	0.495
Negatif	66 (%38.2)	62 (%41.9)	

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Tablo 66 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 Sıklığının Karşılaştırılması

HLA-B5/B51	**İleri Yaş BH n % n=72/183**	**Juvenil BH n% n=64/159**	**p***
Pozitif	39 (%54.2)	27 (%42.2)	0.163
Negatif	33 (%45.8)	37 (%57.8)	

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastalarında aile anamnezi sıklığı (%12) JBH'lere göre (%18.2) daha düşük tespit edildi **(p=0.047)**. Anlamlılık düzeyindeki bu farkın özellikle birinci derece akrabalardaki sıklıktan kaynaklandığı saptandı (Tablo 67).

Tablo 67 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında Aile Anamnezi Sıklığının Karşılaştırılması

Aile anamnezi	İleri Yaş BH n % n=22/183	Juvenil BH n% n=29/159	p*
Birinci derece	7 (%3.8)	18 (%11.3)	**0.047**
İkinci derece	12 (%6.6)	7 (%4.4)	
Üçüncü derece	3 (%1.6)	4 (%2.5)	

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastaları ve JBH'lerin mukokutan ve sistem tutulumları cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; genital ülser sıklığı, kadın İBH'lerde %63.9, kadın JBH'lerde %91.8 oranında bulundu. Kadın İBH'lerin genital ülser oranı kadın JHB'lere göre anlamlı olarak düşük bulundu **(p<0.001)**. Erkek hastalarda genital ülser açısından İBH'ler ve JBH'ler arasında fark saptanmadı. Eritema nodozum sıklığı ise kadın İBH'lerde (%60.8), kadın JHB'lere (%38.8) göre anlamlı yüksek saptandı **(p=0.002)**. Bunun aksine, eritema nodozum sıklığı erkek İBH'lerde %30.2, erkek JBH'lerde ise %50.8 oranı ile anlamlı düşük bulundu **(p=0.012)**. Göz tutulum sıklığı erkek İBH'lerde %16.3, erkek JBH'lerde %36.1 ile erkek İBH'lerde istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı **(p=0.006)**. Kadın hastalarda ise İBH'ler ve JBH'ler göz tutulumu açısından fark saptanmadı. Diğer mukokutan ve sistem tutulumlarının dağılımı Tablo 68'de verildi.

Tablo 68 : İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastaları Arasında Mukokutan ve Sistem Tutulumlarının Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
Sistem Tutulumu Tipi /Cinsiyet	**İleri Yaş n % n=183/700**	**Juvenil BH n % n=159/700**	**p***
Oral aft	n=182	n=159	
Kadın	97 (%100)	98 (%100)	-----
Erkek	85 (%98.8)	61 (%100)	1.000
Genital ülser	n=128	n=142	
Kadın	62 (%63.9)	90 (%91.8)	**<0.001**
Erkek	66 (%76.7)	52 (%85.2)	0.202
Papülopüstüler lezyon	n=118	n=107	
Kadın	57 (%58.8)	58 (%59.2)	0.952
Erkek	61 (%70.9)	49 (%80.3)	0.196
Eritema nodozum	n=85	n=69	
Kadın	59 (%60.8)	38 (%38.8)	**0.002**
Erkek	26 (%30.2)	31 (%50.8)	**0.012**
Artrit	n=39	n=32	
Kadın	21 (%21.6)	20 (%20.4)	0.832
Erkek	18 (%20.9)	12 (%19.7)	0.852
Göz tutulumu	n=37	n=38	
Kadın	23 (%23.7)	16 (%16.3)	0.197
Erkek	14 (%16.3)	22 (%36.1)	**0.006**
Vasküler tutulum	n=24	n=15	
Kadın	6 (%6.2)	3 (%3.1)	0.331
Erkek	18 (%20.9)	12 (%19.7)	0.852
Nörolojik tutulum	n=6	n=8	
Kadın	4 (%4.1)	4 (%4.1)	1.000
Erkek	2 (%2.3)	4 (%6.6)	0.233
Pulmoner tutulum	n=1	n=1	
Kadın	1 (%1)	0 (%0)	0.497
Erkek	0 (%0)	1 (%1.6)	0.415
Gastrointestinal tutulum	n=1	n=0	
Kadın	0	0	---
Erkek	1 (%1.2)	0	1.000

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Başlangıç lezyonunun görülme sıklığı açısından İBH'ler ve JBH'ler karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 69).

Tablo 69: İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarının, Hastalığın Başlangıç Lezyonu Açısından Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
Sistem Tutulumu Tipi	**İleri Yaş BH n,% n=170/183**	**Juvenil BH n,% n=138/159**	**p***
Oral aft	136 (%80.0)	117 (%84.8)	0.276
Genital ülser	11 (%6.5)	9 (%6.5)	0.986
Papülopüstüler lezyon	9 (%5.3)	3 (%2.2)	0.159
Eritema nodozum	5 (%2.9)	3 (%2.2)	0.735
Artrit	5 (%2.9)	1 (%0.7)	0.229
Göz tutulumu	3 (%1.8)	5 (%3.6)	0.474
Vasküler tutulum	4 (%2.4)	1 (%0.7)	0.385

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastaları ve JHB'lerde başlangıç semptomundan mukokutan ve organ tutulumuna kadar geçen süreler karşılaştırıldığında; İBH'lerde başlangıç lezyonundan oral aft oluşumuna kadar geçen süre 1.09±0.26 yıl, JBH'lerde ise 0.15±0.48 yıl olarak bulundu. Juvenillerde oral aftın başlangıç lezyonunu en erken takip eden ikinci bulgu olması, İBH'lere göre çok anlamlı idi **(p<0.001)**. Aynı şekilde, ilk lezyondan genital ülser oluşumuna kadar geçen süre İBH'lerde, JBH'lere (ortalama 2.37±0.24 yıl) göre anlamlı oranda uzun bulundu **(p<0.001)**. Diğer mukokutan bulguların tabloya eklenme sürelerinde fark saptanmazken sistem tutulumlarında; ilk semptomdan göz tutulumuna kadar geçen süre İBH'lerde ortalama 10.28±2.13 yıl, JBH'lerde ortalama 3.29±0.59 yıl idi. Yani ileri yaşta göz tutulumu JBH'lere göre çok geç dönemde ortaya çıkmıştı **(p=0.002)**. Bu değer istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı idi (Tablo 70).

Tablo 70: İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında, Başlangıç Semptomundan Mukokutan ve Sistem Tutulumuna Kadar Geçen Sürelerin Karşılaştırılması

	Behçet Hastalığı Evresi		
Sistem Tutulumu Tipi	**İleri Yaş Ort±std hata yıl**	**Juvenil BH Ort±std hata yıl**	**p***
Oral aft	1.09±0.26	0.15±0.48	**<0.001**
Genital ülser	7.56±0.84	2.37±0.24	**<0.001**
Papülopüstüler lezyon	6.41±0.84	4.39±0.55	0.075
Eritema nodozum	7.45±1.02	5.53±0.80	0.187
Artrit	6.27±1.52	6.69±1.28	0.978
Göz tutulumu	10.28±2.13	3.29±0.59	**0.002**
Damar tutulumu	5.54±1.64	6.67±1.68	0.446
Nörolojik tutulum	12.6±6.19	6.43±1.76	0.419
Gastrointestinal tutulum	1	-	

*Kaplan Meier analizi

İleri Yaş Behçet Hastaları ve JHB'lerde görülen ek hastalıklar karşılaştırıldığında ise; kardiyovasküler hastalıkların sıklığı İBH'lerde (%19.7), JBH'lere (%2.5) göre anlamlı derecede yüksek bulundu **(p<0.001)**. Endokrinolojik hastalıklar **(p<0.001)**, kas-iskelet sistemi hastalıkları **(p=0.003)** ve maligniteler **(p=0.032)** de İBH'lerde JBH'lere göre sık görüldü. Bunun aksine, hematolojik hastalıklar İBH'lerde hiç görülmezken, JBH'lerde %2.5 sıklığında bulundu **(p=0.046)** (Tablo 71).

Tablo 71: İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarında Görülen Ek Hastalıklar

	Behçet Hastalığı Evresi		
Ek Hastalıklar	**İleri Yaş BH n,% n=183/700**	**Juvenil BH n,% n=159/700**	**p***
Kardiyovasküler hastalık	36 (%19.7)	4 (%2.5)	**<0.001**
Endokrinolojik hastalık	20 (%10.9)	2 (%1.3)	**<0.001**
Oral enfeksiyon	6 (%3.3)	4 (%2.5)	0.756
Sistemik enfeksiyon	2 (%1.1)	3 (%1.9)	0.667
Deri enfeksiyonu	21 (%11.5)	13 (%8.2)	0.309
Kas-iskelet sistemi hastalığı	25 (%13.7)	7 (%4.4)	**0.003**
Deri hastalığı	13 (%7.1)	19 (%11.9)	0.125
Otoimmün hastalık	2 (%1.1)	1 (%0.6)	1.000
Malignite	6 (%3.3)	0 (%0.0)	**0.032**
Hematolojik hastalık	0 (%0.0)	4 (%2.5)	**0.046**
Gastrointestinal sistem hastalığı	19 (%10.4)	10 (%6.3)	0.175
Solunum yolu hastalığı	12 (%6.6)	8 (%5.0)	0.549
Genitoüriner hastalık	6 (%3.3)	5 (%3.1)	0.944
Nörolojik hastalık	10 (%5.5)	8 (%5.0)	0.858
Psikiyatrik hastalık	2 (%1.1)	4 (%2.5)	0.422

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

İleri Yaş Behçet Hastaları ve JHB'ler arasında da köken açısından belirgin bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 72).

Tablo 72: İleri Yaş ve Juvenil Behçet Hastalarının Köken Aldıkları Coğrafik Bölgelere Göre Dağılımlarının Karşılaştırılması

TÜİK Coğrafi Yedi Bölge Sistemi	**İleri Yaş BH n,% n=177/183**	**Juvenil BH n,% n=150/159**	**p***
Karadeniz	79 (%44.6)	72 (%48)	0.08
Doğu Anadolu	43 (%24.3)	23 (%15.3)	
İç Anadolu	25 (%14.1)	18 (%12)	
Marmara	11 (%6.2)	23 (%15.3)	
Güneydoğu Anadolu	8 (%4.5)	7 (%4.7)	
Akdeniz	7 (%4)	4 (%2.7)	
Ege	2 (%1.1)	3 (%2)	
Yurtdışı	2 (%1.1)	0 (%0)	

***** Ki-kare, Fisher kesin olasılık testi

Araştırmamızdan istatistiksel olarak elde edilen anlamlı sonuçlar şunlardır:

1.Araştırma grubundaki 700 hastanın klinik özelliklerinin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; erkeklerde kadınlara göre papülopüstüler lezyonlar **(p<0.001)**, göz tutulumu **(p=0.003)** ve vasküler tutulum **(p<0.001)** daha sık bulundu. Eritema nodozum sıklığı ise kadın BH'lerde erkeklere göre fazla saptandı **(p<0.001)**. Genital ülser kadın BH'lerde erkeklere göre istatistiksel anlamlılık sınırında bulundu **(p=0.05)**.

2.Araştırma grubundaki erkek BH'lerde kadın BH'lere göre paterji testi pozitifliği ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu **(p<0.001)**.

3.Araştırma grubunda Behçet hastalığının ilk ortaya çıkan klinik bulgularının cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, oral aft kadın BH'lerde erkek BH'lere göre daha sık görüldü **(p=0.014)**. İlk başlangıç klinik bulgusu olarak papülopüstüler lezyon **(p=0.001)** ve vasküler tutulum **(p=0.011)** erkek BH'lerde kadın BH'lere göre yüksek sıklıkta idi.

4.Araştırma grubundaki 700 hastanın ek hastalıkları cinsiyete göre incelendiğinde; deri enfeksiyonları erkek BH'lerde kadın BH'lere göre yüksek saptandı **(p<0.001)**. Kas-iskelet sistemi hastalıkları **(p=0.007)**, nörolojik hastalıklar **(p=0.003)** ve endokrinolojik hastalıklar **(p<0.001)** kadın BH'lerde erkeklere göre daha sık saptandı. Kadın hastalarda erkeklere göre malignite sıklığı daha yüksekti ve fark istatistiksel anlamlılık sınırındaydı **(p=0.051)**.

5.İleri Yaş Behçet Hastalarında mukokutan ve sistem tutulumları cinsiyete göre karşılaştırıldığında eritema nodosum kadın İBH'lerde, erkek İBH'lere göre daha sık görüldü **(p<0.001)**. Genital ülser sıklığı erkek İBH'lerde kadın İBH'lere göre anlamlılık düzeyinde sık görüldü **(p=0.059)**. Vasküler tutulum ise erkek İBH'lerde, kadın İBH'lerden anlamlı yüksekti **(p=0.003)**.

6.İleri Yaş Behçet Hastalarında paterji testi negatif sonuçlananlarda pozitif sonuçlananlara göre göz tutulumu **(p<0.001)** ve vasküler tutulum **(p=0.009)** anlamlı oranda daha sık görüldü.

7.İleri Yaş Behçet Hastalarında HLA-B5/51 pozitif olanlarda, negatif olanlara göre eritema nodozum daha sık saptandı **(p=0.015)**.

8.İleri Yaş Behçet Hastalarında ek hastalık açısından kas-iskelet sistemi hastalıkları kadın İBH'lerde, erkeklere göre daha sık görüldü **(p=0.013)**. Endokrinolojik hastalıkların sıklığı da kadın İBH'lerde, erkek İBH'lere göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu **(p<0.001)**.

9.Erişkin Behçet Hastalarında mukokutan tutulum açısından kadınlarda erkeklere göre genital ülser **(p<0.001),** eritema nodozum **(p=0.001)** daha sık saptandı. Sistem tutulumlarında ise erkek EBH'lerde kadın EBH'lere göre göz tutulumu **(p=0.004)**, vasküler tutulum **(p<0.001)** ve nörolojik tutulum sıklığı istatistiksel anlamlılık düzeyinde yüksek saptandı **(p=0.053)**.

10.Erkek EBH'lerde paterji pozitifliği kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı **(p=0.024)**. Bu hasta grubunda genital ülser paterji testi pozitif hastalarda, negatif hastalara göre anlamlı derecede daha düşük bulundu **(p=0.008)**.

11.Erişkin Yaş Behçet Hastalarında eritema nodozum, HLA B5/B51 pozitif hastalarda, negatif hastalara göre daha sık saptandı **(p=0.027)**.

12.Erişkin Yaş Behçet Hastalarında ek hastalıklardan nörolojik hastalıklar **(p=0.011)** endokrinolojik hastalıklar **(p<0.001)** ve maligniteler **(p=0.026)** kadın hastalarda erkek hastalara göre daha sık görüldü. Deri enfeksiyonu ise erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu **(p=0.019)**.

13.Juvenil Behçet Hastalarında mukokutan ve sistem tutulumları açısından; papülopüstüler lezyonlar **(p=0.006)**, göz tutulumu **(p=0.005)** ve vasküler tutulum **(p<0.001)** erkek hastalarda kadın hastalara göre yüksek saptandı.

14.Juvenil Behçet Hastalarında paterji pozitifliği erkek hastalarda kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti **(p=0.003)**.

15.Juvenil Behçet hastalarında, göz tutulumu HLA-B5/B51 pozitif hastalarda, negatif hastalara göre anlamlı derecede yüksekti **(p=0.011)**.

16.Başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre İBH'lerde 5 (0-44) yıl iken, EBH'lerde 2 (0-30) yıl bulundu. Bu fark İBH'lerde EBH'lere göre ileri derecede anlamlı uzun bulundu **(p<0.001)**. Hastalık süresi İBH'lerde 5 (0-31) yıl, EBH'lerde 7 (0-41) yıl olarak saptandı. İleri Yaş Behçet Hastalarında hastalık süresi EBH'lere göre daha kısaydı **(p=0.001)**.

17.İleri Yaş Behçet Hastalarında genital ülser sıklığı EBH'lere göre çok düşüktü **(p<0.001)**.

18.Aile hikayesi sıklığı, İBH'lerde EBH'lere göre daha düşüktü **(p=0.006)**.

19.Mukokutan ve sistem tutulumları cinsiyete göre değerlendirildiğinde; genital ülser kadın İBH'lerde, kadın EBH'lere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu **(p<0.001)**. Eritema nodozum sıklığı erkek İBH'lerde, erkek EBH'lere göre anlamlı düşük idi **(p=0.02)**.

Göz tutulumu sıklığı erkek İBH'lerde erkek EBH'lere göre ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu **(p=0.003)**.

20.İlk başlangıç klinik bulgusu açısından; vasküler tutulum ilk belirti olarak İBH'lerde EBH'lere göre anlamlılık sınırında yüksek saptandı **(p=0.052)**.

21.Başlangıç semptomundan organ tutulumuna kadar geçen süreler karşılaştırıldığında, İBH'lerde, EBH'lere göre oral aft **(p=0.024)**, genital ülser **(p<0.001)**, eritema nodozum **(p=0.043)** ve göz tutulumu **(p=0.007)** daha geç dönemde ortaya çıktı.

22.Araştırma grubundaki İBH ve EBH'lerde görülen ek hastalıklar karşılaştırıldığında; kardiyovasküler hastalıklar İBH'lerde, EBH'lere göre çok daha sık bulundu **(p<0.001)**. İkinci sırada endokrinolojik hastalıklar İBH'lerde, EBH'lere göre daha sık saptandı **(p=0.025)**.

23.İleri Yaş Behçet Hastalarında başlangıç semptomundan kriterlerin tamamlandığı yaşa kadar geçen süre 5 yıl, JBH'lere göre (2 yıl) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu **(p<0.001)**. Hastalık süresi JBH'lerde 7 (0-44) yıl ile İBH'lere göre daha uzun bulundu **(p=0.047)**.

24.İleri Yaş Behçet Hastalarında genital ülser sıklığı, JBH'lere göre istatistiksel ileri düzeyde düşük bulundu **(p<0.001)**.

25.İleri Yaş Behçet Hastalarında aile anamnezi sıklığı JBH'lere göre daha düşük tespit edildi **(p=0.047)**.

26.İleri Yaş Behçet Hastaları JBH'ler ile cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; genital ülser sıklığı, kadın İBH'lerde kadın JBH'lere göre anlamlı düşüktü **(p<0.001)**. Eritema nodozum sıklığı ise kadın İBH'lerde, kadın JBH'lere göre anlamlı yüksek saptandı **(p=0.002)**. Bunun aksine, eritema nodozum sıklığı erkek İBH'lerde, erkek JBH'lere göre anlamlı düşük idi **(p=0.012)**. Göz tutulum sıklığı erkek İBH'lerde, erkek JBH'lere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı **(p=0.006)**.

27. İleri Yaş Behçet Hastaları ve JHB'lerde başlangıç semptomundan mukokutan ve organ tutulumuna kadar geçen süreler karşılaştırıldığında; İBH'lerde başlangıç lezyonundan oral aft oluşumuna kadar geçen süre 1.09±0.26 yıl, JBH'lerde ise 0.15±0.48 yıl ile İBH'lerde çok uzundu **(p<0.001)**. İlk lezyondan genital ülser oluşumuna kadar geçen süre İBH'lerde, JBH'lere göre anlamlı oranda uzun bulundu **(p<0.001)**. İlk semptomdan göz tutulumuna kadar geçen süre İBH'lerde, JBH'lere göre çok geç dönemde ortaya çıkmıştı **(p=0.002)**.

28. İleri Yaş Behçet Hastaları ve JHB'lerde görülen ek hastalıklar karşılaştırıldığında; kardiyovasküler hastalıklar **(p<0.001)**, endokrinolojik hastalıklar **(p<0.001)**, kas-iskelet sistemi hastalıkları **(p=0.003)** ve maligniteler **(p=0.032)** İBH'lerde JBH'lere göre sık görüldü. Bunun aksine, hematolojik hastalıklar İBH'lerde hiç görülmezken, JBH'lerde %2.5 sıklığında bulundu **(p=0.046)**.

V.TARTIŞMA

Araştırmamızda 4100 Behçet Hastası içinden 700'ü (%17) retrospektif, randomize seçilerek incelendi. Hastaların %52.7'si kadın, %47.3'ü erkekti. Kadın-erkek oranı 1.1, az oranda kadın hasta baskınlığı saptandı. Kadın-erkek oranı 2147 hastalık bir çalışmada 0.96 olarak belirtilmişken (65), kliniğimizden Küçükoğlu ve ark'nın çalışmalarında 2319 hastada kadın-erkek oranı 0.95 olarak bildirilmiş (20). Her iki çalışmanın verilerinin birbirine yakın bulunması, kliniğimizdeki aynı hasta popülasyonu ile yapılması neden olabilir. Davatchi ve ark. derlemelerinde erkek/kadın oranını 19 ülkede 1.1 üzerinde, 6 ülkede 1.1-0.9 arasında ve birbirine yakın, 7 ülkede ise 0.9'un altında bildirmişlerdir (151). Türkiye'deki çalışmalarda da kabaca eşit olarak saptanan cinsiyet dağılımında, bizim bu araştırmamızda hafif de olsa kadın baskınlığı hakimdi. Daha önceki çalışmalarımızda görülen erkek hakimiyetindeki değişimin, Behçet hastalığı konusunda hasta farkındalığının artıp şiddetli tutulumla seyreden erkek hastalarla beraber, mukokutan tutulumla başvurabilen kadın hastaların, hastane başvurularındaki artıştan kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Bunun yanında Kore'de Kim ve ark'nın araştırmasında Behçet hastalarında erkek hastaların sıklığının zaman içinde gerilediği saptanmıştır (152). Bu açıdan, araştırmamızdaki ve diğer çalışmalardaki cinsiyet dağılımındaki farklılık, zaman içinde ortaya çıkan bu değişimlerden kaynaklanıyor olabilir.

Araştırma grubumuzdaki 700 hastada hastalığın başlangıç yaşı 22 (2-62), tanı kriterlerini doldurma yaşı ise 27 (7-70) idi. Bilindiği üzere, Behçet hastalığı en sık 3-4. dekadda görülmektedir (17). Gürler ve ark'nın araştırmasında da başlangıç yaşı 25.6 olarak bildirilmiş (65) olmasının yanı sıra, Davatchi ve ark. derlemesinde 28 ülkeden yapılan çalışmada başlangıç yaş aralığını 21.8-35.7 yaş olarak bildirmişlerdir (151). Bu veriler, bizim araştırmamızdaki başlangıç yaşı ile de uyumludur.

Araştırmamızdaki 700 hastanın mukokutan tutulumu incelendiğinde, en sık görülen semptom %99.9 oranı ile oral afttı. Bu veri, oral aftın Behçet hastalarının hemen hemen tamamında görülen bir bulgu olduğu bilgisiyle uyumluydu (60). Araştırma grubumuzdaki genital ülser oranı ise %82.7 olarak saptandı. Gürler ve ark. genital ülser oranını %88.2 oranında (65), Alpsoy ve ark. 661 hastada genital ülser sıklığını %85.3 olarak bulmuşlardır (5). Davatchi ve ark. ise İran'da 6500 hastayı içeren ulusal düzeydeki araştırmalarında genital ülseri %64.6 oranında bildirmişlerdir (153). Literatürde ise genital ülser sıklığı %57-93 aralığında verilmektedir (18). Araştırmamızdaki genital ülser oranı Türkiye'den bildirilenlere yakın, İran'a göre yüksek bulunmuş olmakla beraber literatürde saptanan sıklık aralığına uygundu.

Araştırma grubunda papülopüstüler lezyonlar %68.6 sıklığında görüldü. Kliniğimizde Küçükoğlu ve ark. vasküler tutulumlu hastalarda papülopüstüler lezyon oranını %67.4 sıklığında (20), Alpsoy ve ark. %55.4, Türsen ve ark ise %54 oranında bildirmiştir (5, 21). Araştırmamızda papülopüstüler lezyon oranı Alpsoy ve Türsen'in araştırmalarına göre daha yüksek idi. Diğer bir mukokutan tutulum olan eritema nodozumu ise %49.3 sıklığında saptadık. Türsen ve ark. 2313 hastalık çalışmalarında eritema nodozum sıklığını %47.6 olarak bildirirken (21), Alpsoy ve ark. %44.2 olarak bulmuşlardır (5). Bir başka derlemede eritema nodozum sıklığı %15-78 olarak bildirilmiştir (67). Tüm veriler dikkate alındığında, araştırmamızdaki 700 hastanın eritema nodozum sıklığı literatürle uyumludur.

Yedi yüz olgudaki sistemik tutulum incelediğinde, hastalarımızda eklem tutulumu olarak sadece artrit olgularının değerlendirilip artralji ve fibromiyalji bunların dışında tutulduğunda, artrit sıklığı %21.4 olarak bulundu. Türsen çalışmasında eklem tutulum sıklığını %11.6, Alpsoy ise %33.4 olarak bildirmiştir (5, 21). Eklem tutulumu olarak artritle beraber artraljinin de alınmış olması ve hastaların tedavi altında olmaları çalışmalardaki eklem tutulum sıklığındaki farklılıkların sebepleri olabilir.

Araştırmamızda göz tutulum sıklığı %24.6 olarak saptandı. Davatchi ve ark. derlemelerinde Behçet hastalarında göz tutulum sıklığını %26.8-93 olarak belirtmiştir (151). Göz tutulum sıklığını Gürler %28.9 ve Alpsoy %29.2 olarak bildirmiştir (5, 65). Bizim göz tutulum sıklığı daha önce belirtilen oranlara göre düşük olmakla birlikte ülkemizden yapılan yayınlara yakın bulunmuştur. Bununla beraber kliniğimizde Küçükoğlu ve ark'nin vasküler tutulumlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise göz tutulumu hastaların %34.6'sında ve araştırmamıza göre daha yüksek saptanmış (20) olması, derin ven trombozu olan hastalarda göz tutulumu sıklığının artışıyla ilişkili olabilir (154). Ayrıca göz tutulum sıklığı erkek BH'lerde kadın BH'lere göre daha fazladır. Önceki üç çalışmada da erkek hasta sayısının kadın hasta sayısından fazla olması, araştırmamızdaki orana göre göz tutulum sıklığındaki yüksekliğin nedeni olabilir. Bilindiği üzere Behçet hastalığı en sık 20-30 yaş aralığında görülmektedir ve literatürdeki çalışmalarda da hastaların çoğunluğunun bu yaş aralığında olması beklenen bir durumdur. Bizim araştırmamızda ise tüm kohortun %26.1'ini İBH ve %22.7'sini JBH oluşturmaktadır. Göz tutulum sıklığı da İBH'lerde %20.2, EBH'lerde %27.1, JBH'lerde %23.9 saptanmıştır. Göz tutulum sıklığı İBH ve JBH'lerde daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle araştırmamızdaki İBH ve JBH sayılarının fazla olması da göz tutulum sıklığının literatüre göre düşük saptanmasının bir diğer nedeni olabilir.

Yedi yüz hasta içinde diğer sistemik tutulumlardan olan vasküler tutulum sıklığı %11.7 olarak saptandı. Kliniğimizden Küçükoğlu'nun çalışmasında vasküler tutulum sıklığı %14.3 olarak bulunmuştur. Vasküler tutulumun %53.3'ü yüzeyel tromboflebit, %29.8'i derin ven trombozu, %3.6'sı arteriyel tutulum ve %13.3'ü mikst vasküler tutulum şeklinde saptanmış (20). Alpsoy çalışmasında 661 hastada vasküler tutulumu %4.4 oranında bildirmekle birlikte, tromboflebit sıklığını %10.7 olarak belirtmiştir (5). Türsen araştırmasında vasküler tutulumu %7, tromboflebit sıklığını %10.6 olarak bildirmiştir (21). Emmi ve ark. ise derlemelerinde yüzeyel tromboflebit ve derin ven trombozunun Behçet hastalarının %15-40'ını etkilediğini (155), Davatchi ve ark'ları ise farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda vasküler tutulum oranını %1.8-50 arasında bildirmişlerdir (151). Araştırmamızda saptanan vasküler tutulum oranı bizim kliniğimizden bildirilen çalışmanın (20) yanı sıra Davatchi ve ark'lerinin derlemesindeki oranlarla da uyumlu idi.

Nörolojik tutulum sıklığı araştırma grubundaki 700 hastada %4.3 olarak saptandı. Zeydan ve ark. Behçet hastalığında nörolojik tutulum sıklığını %3-9 arasında (156), Alpsoy ve ark. ise %3, Türsen ve ark. %2.3 olarak bildirmişler (5, 21). Bu oranlar, araştırmamızda saptanan %4.3 sıklığından daha düşüktür. Bununla beraber çalışmamızda saptanan nörolojik tutulum sıklığı literatürde belirtilen sıklık oranları ile uyumlu bulundu.

Akciğer tutulumu (vasküler tutulum hariç) araştırma grubundaki 700 hasta içinde 2 hastada (%0.3) saptandı. Türsen ve ark. araştırmalarında akciğer tutulumunu, pulmoner arter anevrizması ve embolisini de akciğer tutulumuna dahil ederek %1 oranında bildirmişlerdir (21). Bu, bizim araştırmamızdaki akciğer tutulum sıklığından daha yüksektir. Çin'de Zhang ve ark. izole akciğer parankim tutulumunu 106 hastada %5.7 oranında ve araştırmamızdaki akciğer tutulum sıklığına göre çok yüksek saptamışlardır (157). Bu durumun, araştırmanın yapıldığı merkezin yoğun bakım ve göğüs hastalıkları merkezi olması ayrıca Çin'de Behçet hastalığı prevalansının Türkiye'ye göre daha az olup şiddetli sistemik tutulumu olan hastaların hastaneye başvurup tanı almasıyla ilişkisi olabileceğini düşündük.

Araştırma grubundaki erkek hastalarda epididimit ve/veya epididimoorşit sıklığı %1 olarak bulundu. Literatürde Cetinel ve ark. geçmiş semptomlara yönelik anket çalışmalarında, Behçet hastalarında epididimit sıklığını %19.2 olarak saptamışlardır (158). Maldini ve ark. yaptıkları bir meta-analizde Behçet hastalarında epididimit sıklığını %14.2 olarak bildirmişlerdir (38). Araştırmamızdaki epididimoorşit sıklığı ise daha düşük bulundu. Bunun, çalışmalardaki metodolojik farklılıklar ve kliniğimizin bir dermatoloji kliniği olması ile ilişkili olabileceği dikkatten kaçmamalıdır.

Araştırmamızdaki 700 hasta içinde 1 hastada (%0.1) gastrointestinal tutulum saptandı. Türkiye'de Behçet hastalığının gastrointestinal tutulumu nadir olarak görülmektedir ve literatürde %0-5 arasında bildirilmiştir (25). Bu açıdan, çalışmamızdaki gastrointestinal tutulum sıklığı literatürle uyumlu bulundu.

Paterji testi uygulanan 665 hastanın 406'sında pozitiflik (61.1%) saptandı. Alpsoy ve ark. 661 hastalık çalışmalarında paterji test reaksiyonu pozitifliğini %37.8 ve çalışmamıza göre daha düşük sıklıkta, Türsen ve ark. da %56.1 sıklığında ve yine çalışmamıza göre daha düşük sıklıkta gözlemlemişlerdir (5, 21). Azizlerli ve ark. ise 101 Behçet hastasında pozitif paterji reaksiyonunu %69.3 oranında ve araştırmamıza göre daha yüksek bulmuşlardır (3). Behçet Polikliniğimizdeki tüm hastalara başvuru anında ve genellikle immünmodülatör veya immunsupresan ilaç başlanmadan önce paterji testi uygulanmaktadır. Literatürdeki diğer çalışmalara göre paterji reaksiyonun yüksek saptanması ve pozitif sonuç sıklığındaki bu farklılıklar, paterji testi uygulamasındaki farklı yöntemler ve hastaların daha önce tedavi alıp almamalarına bağlı olabilir. Nitekim, Doğan ve ark. çalışmalarında daha önce tedavi almış hastalarda paterji pozitifliğini %5.47, tedavi almamış hastalarda ise %14.81 oranında tedavi alanlara göre daha yüksek saptamışlardır (159).

Araştırma grubunda HLA-B5/B51 293 hastanın 159'unda (54.3%) pozitif saptandı. De Menthon ve ark. bir meta-analizde Behçet hastalarında HLA-B5/B51 pozitifliğini %57.2 sıklığında belirtmiştir (35). Bu açıdan, çalışmamızdaki HLA-B5/B51 sıklığı, bu meta-analizde belirtilen sıklığa yakın bulunmuştur. Kliniğimizde, Küçükoğlu ve ark. vasküler tutulumlu BH'lerde HLA-B5 sıklığını %81.3 olarak saptamıştır (20). Yine kliniğimizden Bozkurt'un tez çalışmasında ise HLA-B51 pozitifliği %64.9 sıklığında bulunmuştur (160). Kliniğimizde yıllara göre görülen HLA-B5/B51 pozitifliğindeki bu düşüş, Behçet hastalığının ortaya çıkışında HLA-B5/B51 dışında farklı genetik faktörlerin de etkili olduğunu düşündürtmektedir.

Araştırmamızdaki 700 hastada aile hikayesi oranı %15.4 olarak bulundu. Literatürde Azizlerli ve ark. 101 Behçet hastasında aile hikayesi sıklığını %9.9 olarak bulmuşlardır (3). Alpsoy ve ark. ise çalışmalarında bu oranı %11.6 saptamışlardır (5). Bu iki çalışmaya göre araştırmamızdaki aile hikayesi oranı daha yüksekti. Araştırmamızdaki 700 hasta içinde 159 (%22.7) JBH idi. Juvenil Behçet Hastalarında aile hikayesi oranı %18.2 olup İBH'lere göre daha fazlaydı. Literatürde Karıncaoğlu ve ark. araştırmasında, juvenil başlangıçlı BH'lerde (%19), erişkin başlangıçlı BH'lere (%10.3) göre aile anamnezi sıklığını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (138). Mastrolia ve arkadaşları da pediatrik BH'lerde erişkinlere göre daha yüksek sıklıkta ailesellik saptamıştır (141). Araştırma grubu içindeki JBH yüzdesinin yüksek

olması, 700 hastada aile anamnezi sıklığındaki yükseklikle ilişkili olabilir. Ayrıca kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında Bozkurt, aile hikayesi sıklığını %22.3 olarak ve çalışmamıza göre daha yüksek sıklıkta belirtmiştir (160). Kliniğimizde BH'lerde aile hikayesinde zaman içinde azalmanın sebebinin hastalık konusunda farkındalığın artıp sporadik vakaların başvurusunda artıştan olabileceği yorumu yapıldı. Ek olarak, şehirleşmenin getirdiği sosyokültürel değişimlere bağlı olarak akraba evliliğinde azalmaların neticesinde ailesel Behçet hastalığı yükünün azalması da başka bir neden olabilir.

Araştırma grubundaki 700 hastada mukokutan ve sistemik tutulumun cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; erkek BH'lerde kadın BH'lere göre papülopüstüler lezyonlar **(p<0.001)**, göz **(p=0.003)** ve vasküler tutulum **(p<0.001)** istatistiksel anlamlı yüksek bulundu. Kadın BH'lerde erkek BH'lere göre eritema nodozum anlamlılık göstererek yüksek saptandı **(p<0.001)**, genital ülser sıklığı ise kadın BH'lerde erkeklere göre daha yüksek olmasına rağmen fark anlamlılık sınırında bulundu **(p=0.05)**. Oral aft, artrit, akciğer ve gastrointestinal tutulum açısından kadın ve erkek BH'ler arasında fark saptanmadı. Nörolojik tutulum erkek BH'lerde %5.4 ve kadın BH'lerde %3.3 olmasına rağmen fark istatistiksel anlamlı bulunmadı. Yazıcı ve ark. 297 BH içeren araştırmalarında, follikülit, göz tutulumu, artrit ve tromboflebiti erkek BH'lerde; eritema nodozumu ise kadın BH'lerde daha sık saptamıştır (4). Araştırmamızda Yazıcı ve arkadaşlarının araştırmalarından farklı olarak eklem tutulumunda cinsler arasında fark saptanmadı. Ayrıca genital ülser kadın hastalarda daha sık görüldü. Türsen ve ark, 2313 BH'nin klinik bulgularını cinsiyete göre inceledikleri çalışmalarında ise genital ülser ve eritema nodozumu kadın BH'lerde; papülopüstüler lezyonlar, tromboflebit, göz, nörolojik, pulmoner ve vasküler tutulumu ise erkek BH'lerde daha yüksek oranda bulmuştur (21). Araştırmamızda Türsen ve arkadaşlarının çalışmalarından farklı olarak nörolojik ve pulmoner tutulum açısından cinsiyetler arasında fark bulunmadı. Bunun sebebinin çalışmamızda nörolojik tutulumu olan hasta sayısının az olması ve istatistiksel fark oluşmaması ile açıklanabilir. Alpsoy ve ark. 661 BH'yi içeren çalışmalarında erkek BH'lerde genital ülser, papülopüstüler lezyonlar, göz tutulumu ve tromboflebiti kadın BH'lere göre daha sık saptamıştır (5). Araştırmamızda ise genital ülser kadın BH'lerde erkek BH'lere göre daha sık görülmüş ve fark istatistiksel anlamlılık sınırında bulunmuştur. Araştırmamızdaki papülopüstüler lezyonlar, göz ve vasküler tutulumda erkek hasta baskınlığı Ülkemizden bildirilen literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulundu.

Araştırma grubundaki 700 hastada paterji pozitifliği cinsiyete göre değerlendirildiğinde, erkek BH'lerde (%68.1) kadın BH'lere (%54.8) göre anlamlı oranda yüksek saptandı

(p<0.001). Saylan ve ark. da derlemelerinde paterji pozitifliğinin erkek hastalarda daha sık (161), Alpsoy erkek hastalarda kadınlara göre paterji pozitifliğini daha sık bulmuştur (5). Bunun aksine, Türsen ve ark. paterji pozitifliği açısından erkek ve kadın hastalar arasında fark bulmamışlardır (21). Literatürler ışığında bizim araştırmamızda da olduğu gibi paterji pozitifliği belirgin oranda erkeklerde yüksek saptanmıştır.

Araştırma grubundaki 700 hastada HLA-B5/B51 taşıyıcılığında cinsiyete göre fark saptanmadı. Maldini ve ark. ve De Menthon ve ark. meta-analizlerinde HLA-B5/B51 taşıyıcılığı ile erkek cinsiyet ilişkisi saptamış olmalarına rağmen, bizim araştırmamız ile meta-analizlerin sonucu uyumlu değildi (35, 38).

Araştırmamızda aile hikayesi sıklığının cinsiyete göre dağılımında fark yoktu.

Araştırma grubundaki 700 hasta; ilk başlangıç klinik bulguları açısından incelendi. Hastalarda en sık görülen başlangıç semptomu oral afttı (%79.7). Bunu papülopüstüler lezyon (%4.9), genital ülser (%4.5), göz tutulumu (%3.3), artrit (%1.8) ve vasküler tutulum (%0.9) takip etti. Ayrıca oral aft ve genital ülser 9 hastada (%1.4), oral aft ve papülopüstüler lezyon 2 hastada (%0.3), oral aft ve eritema nodozum 2 hastada (%0.3) ve oral aft ve göz tutulumu 2 hastada (%0.3) başlangıç semptomu olarak beraber görüldü. Boyvat derlemesinde oral aftı %75-90 oranında hastalığın ilk bulgusu olarak belirtmiştir (60). Kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında da Behçet hastalığının en sık başlangıç bulgusu olan oral aftı (%82.8), sırasıyla genital ülser (%7.3), papülopüstüler lezyon (%3.8), göz tutulumu (%2.5), eritema nodozum (%2.3), vasküler tutulum (%1.5) ve artrit (%1.3) izlemiştir (160). Gürler ve ark'nın çalışmasında ise başlangıç klinik bulgusu oral aft %86.5, genital ülser %7.4, eritema nodozum %2.8, papülopüstüler lezyonlar %2, eklem tutulumu %0.5, göz tutulumu %0.5, tromboflebit %0.5 sıklığında bulunmuştur (65). Burada dikkati çeken nokta diğer çalışmalarda ve literatürde başlangıç semptomu olarak genital ülser ikinci sıradayken, araştırmamızda başlangıç lezyonu olarak papülopüstüler lezyonların ikinci sırada yer almasıdır. Ancak beraber görülen başlangıç bulguları izole tutulum olarak dağıtıldığında, araştırmamızda da genital ülser en sık görülen ikinci başlangıç bulgusu olarak saptandı (%5.9). Ayrıca araştırmamızda hastaların %3.3'ünde göz tutulumu ilk başlangıç semptomuydu, bu sıklık diğer araştırmalara göre daha yüksekti. Ancak Turk, Behçet hastalığının göz tutulumunu incelediği meta-analizinde, erişkin hastalarda başlangıç semptomu olarak oküler tutulum görülme sıklığını %4-20 arasında belirtmiştir ve araştırmamızdaki sıklık bu aralığın alt sınırına yakın bulunmuştur (162).

Behçet hastalığının başlangıç bulguları cinsiyete göre incelendi, oral aft kadın BH'lerde %85.7 ile erkek BH'lere (%78.2) göre daha sık görüldü **(p=0.014)**. Papülopüstüler lezyonlar erkek BH'lerde (%8.4), kadın BH'lere (%2.4) göre başlangıç semptomu olarak daha yüksek sıklıkta görüldü **(p=0.001)**. Vasküler tutulum da ilk klinik bulgu olarak sadece erkek BH'lerde görüldü (%2) **(p=0.011)**. Literatürde hastalığın başlangıç bulgularının cinsiyete göre dağılımıyla ilgili bir veri bulunamamıştır. Hastalık seyri süresince mukokutan ve sistem tutulumlarında papülopüstüler lezyonlar ve vasküler tutulum erkek BH'lerde kadın BH'lere göre daha sık görüldüğünden, bu bulguların ilk klinik bulgular olarak erkek BH'lerde daha fazla görülmesi de beklenen bir durumdur. Bununla birlikte, oral aftın hastalığın başlangıç bulgusu olarak erkek BH'lerde kadın BH'lere göre daha az görülmesi, hastalığın erkek BH'lerde oral aft haricinde, papülopüstüler lezyonlar veya vasküler tutulumla da ortaya çıkabileceğini göstermektedir.

Araştırma grubundaki 700 hastada ek hastalıklar incelendiğinde en sık deri enfeksiyonları (%9.7) saptandı. Bunu %9.1 ile kardiyovasküler hastalıklar ve kas-iskelet sistemi hastalıkları, %8.6 ile deri hastalıkları ve %7.3 ile nörolojik hastalıklar takip etti. Araştırmamızda BH'lerde görülen deri enfeksiyonlarının %61.8'ini onikomikoz da dahil dermatofit enfeksiyonları, pitriyazis versikolor ve kandidiyazisi içeren yüzeyel mantar enfeksiyonları oluşturdu. Pitriyazis versikolor ve dermatofitler dünyada en yaygın bulunan enfeksiyonlardandır (163). Soy ve arkadaşları, BH'lerde %36.3 oranında yüzeyel mantar enfeksiyonu saptamış ve sağlıklı kontrol grubuna (%5) göre yüksek bulmuştur (164). Bu açıdan, BH'ler bu enfeksiyonlar için hedef konak olabilir.

Kardiyovasküler hastalıklar içinde de en sık %82.9 oranı ile hipertansiyon saptandı. Tüm çalışma grubu içinde ise %7.6 sıklığında görüldü. Kliniğimizde Bozkurt'un tez çalışmasında bu oran %11.3 olarak bulundu (160). Bu tez çalışmasında 400 hastanın %5.5'i JBH iken, çalışmamızda JBH'lerin araştırma grubunun %22.7'sini oluşturduğu ve hipertansiyonun da ileri yaşlarda daha sık görüldüğü göz önüne alındığında, araştırmamızdaki BH'lerde hipertansiyonun daha az görülmesinin bununla ilişkili olabileceği düşünüldü. Ağırgöl ve arkadaşları, BH'leri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıkları araştırmalarında, BH'lerde diastolik kan basıncının kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve aktif lezyonu olan hastalarda diyastolik kan basıncının daha yüksek saptandığını belirtmiştir (165). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu bulunmamasının, kardiyovasküler hastalıklar açısından ileri bir yorum yapılmasını engelleyen bir faktör olduğunu düşünüyoruz.

Kas-iskelet sistemi hastalıklarında ise en çok disk hernisi (%2.7), osteoporoz (%1.6) ve osteoartrit (%1.3) görüldü. Literatürde Behçet hastalığında disk hernisi prevalansıyla ilgili veri bulunamadı. Behçet hastalarında osteoporoz ile ilgili de farklı veriler mevcuttur. Kirnap ve arkadaşları Behçet hastalığının osteoporoz için risk faktörü olabileceğini belirtirken, Biçer ve ark, Tekin ve ark. BH'lerde kontrol grubuna göre kemik mineral dansitesinde düşüş saptamamışlardır (166-168). Ancak Behçet hastalığının kronik inflamasyon ile seyri, özellikle şiddetli tutulumla giden hastalarda sistemik kortikosteroid kullanımı göz önüne alındığında, osteoporoz risk artışıyla ilgili geniş hasta grubunda çalışmalara ihtiyaç olabileceği sonucu çıkarıldı. Behçet hastalığının artriti genellikle erozyon bırakmadan gerilemektedir (8). Ancak Batmaz ve arkadaşlarının çalışmasında, Behçet hastalarının femur kıkırdağı kalınlığı sağlıklı kontrol grubuna göre daha ince bulunmuştur, bunun da ileriki dönemde osteoartrit oluşumuna yol açabileceği belirtilmiştir (169).

Araştırma grubumuzda dördüncü en sık görülen ek hastalık grubu deri hastalıklarıydı. Deri hastalıklarından en çok ürtiker (%1.4), rozase (%1.3) ve seboreik dermatit (%1.1) ön plana çıktı. Kliniğimizden Bozkurt'un tez çalışmasında Behçet hastalarında ürtiker oranı %0.3 saptanırken, araştırmamızdaki hastalarda %1.4 oranında ve daha yüksek bulundu (160).

Nörolojik hastalıklar araştırma grubunda %7.3 sıklığında saptandı. Nörolojik hastalıklardan en sık görülen migrendi (%4.8). Behçet hastalarında baş ağrısı, genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Bu hastalarda baş ağrısının en sık sebebi primer baş ağrısı hastalıklarıdır (170). Aykutlu, araştırmasında baş ağrısı olan 98 BH'de en sık sebebin migren olduğunu (%46.4) saptamıştır (171). Yürekli ise BH'lerde migren sıklığını %17.6, gerilim tipi baş ağrısı sıklığını ise %37.2 oranında bildirmiştir (172). Bizim çalışmamızda migren sıklığının (%4.9), bahsedilen çalışmalara göre daha düşük olması, araştırmamızın dermatoloji kliniği merkezli olması olasıdır.

Ek hastalık olarak gastrointestinal sistem hastalığı olan 50 hastanın %52'sinde gastrit ve/veya Helicobacter pylori saptandı. Çakmak ve arkadaşlarının 40 BH'yi içeren araştırmasında, 37 hastada (%93) gastroskopide nonspesifik üst gastrointestinal anormallikler saptanmıştır (173). Bir meta-analiz, BH'lerde Helicobacter pylori riskinin 1.39 kat arttığını belirtip Helicobacter pylori eradikasyonuyla oral aft, genital ülser ve kutanöz bulgularda iyileşme sağlandığını belirtmiştir (174). Kliniğimizde Jhaish tez çalışmasında Helicobacter pylori pozitifliğini BH'lerde %63.6 ve sağlıklı kontrol grubunda %63 olarak belirtmiş ve iki grup arasında bir fark saptamamıştır (175). Araştırmamızda ise sağlıklı kontrol grubu

olmadığından gastrit ve/veya Helicobacter pylori pozitifliğinin BH'lere özel bir durum olup olmadığı hakkında daha ileri bir yorum yapılamadı.

Araştırmamızda endokrinolojik hastalıkların sıklığı %6 oranındaydı ve en sık diabetes mellitus (%3.1) görüldü. Yalçın, BH'lerde metabolik sendrom riskinin 2.67 kat arttığını bildirmiştir (176). Kore'de Behçet hastalığının insidansının araştırıldığı bir çalışmada, hipertansiyon, diabetes mellitus ve dislipidemisi olan kişilerde Behçet hastalığı insidansı daha yüksek bulunmuş (177), Lee ve ark. ise metabolik sendromlularda Behçet hastalığı insidansının azaldığını saptamışlardır (178). Yüksek kan şekeri düzeyini de içeren metabolik sendromun Behçet hastalığına yol açan faktörlerden biri olup olmadığı açısından farklı görüşler bulunmaktadır. Ayrıca Behçet hastalığı da diabetes mellitusa yol açan faktörlerden biri olabilir. İkinci en sık görülen endokrin hastalık tiroid kökenli hastalıklardı (%2.6). Ancak tiroid hastalığının çeşidi açısından net veri elde edilemedi. Bozkurt tez çalışmasında kliniğimizdeki BH'lerde otoimmün tiroid hastalıkları ve soliter tiroid nodülü sıklığını %3.2 olarak bildirmiştir (160). Bizim çalışmamızda ise tüm tiroid hastalıkları sıklığı %2.6 olarak ve önceki çalışmaya göre düşük saptandı.

Araştırmamızdaki 700 hastanın ek hastalıklarını cinsiyete göre incelendiğimizde; deri enfeksiyonları erkek BH'lerde kadın BH'lere göre yüksekti **(p<0.001)**. Deri enfeksiyonlarından en sık %61.8 ile yüzeyel mantar enfeksiyonları saptanmıştı. Yüzeyel mantar enfeksiyonları normal popülasyonda her iki cinsiyette benzer sıklıkta görülmekte iken (179), bu çalışmamızda erkeklerde %8.8, kadınlarda %3.5 sıklığında görüldü. Bilindiği gibi kişinin immünsuprese durumda olması, nemli ortam ve çevresel bulaşma bu enfeksiyonların ortaya çıkmasında etkili faktörlerdendir (180). Behçet hastalığının göz ve vasküler tutulumunun araştırmamızda olduğu şekilde erkek hastalarda daha sık olması, erkek hastaların daha sık sistemik steroid, azatioprin gibi immünsupresan tedavi almalarına ve erkek hastalarda daha sık yüzeyel mantar enfeksiyonu görülmesine yol açıyor olabilir. Ayrıca Türkiye'de cinsiyete göre 15 yaş ve üzerindeki istihdam oranı erkeklerde %59.8, kadınlarda %26.3 olduğu göz önüne alındığında (181), erkek hastaların gün boyu nemli ortamda bulunma ihtimalinin kadınlara göre daha yüksek olduğu ve yüzeyel mantar enfeksiyonu açısından daha riskli oldukları şeklinde yorum yapılabilir.

Çalışmamızda kas-iskelet sistemi hastalıkları **(p=0.007)**, nörolojik hastalıklar **(p=0.003)** ve endokrinolojik hastalıklar **(p<0.001)** kadın BH'lerde erkeklere göre daha sık saptandı. Kas-iskelet sistemi hastalıklarından disk herniasyonu, osteoartrit ve osteoporoz genel popülasyonda da kadınlarda erkeklere göre daha sık bildirilmiştir (182-184). Ayrıca nörolojik hastalıklar içinde en sık görülen migren (34/51) genel popülasyonda kadınlarda erkeklere göre daha sık

görülmektedir (185). Bizim sonuçlarımız literatürle uyumlu bulundu. Endokrinolojik hastalıklar içinde ise hem diabetes mellitusta (%5.1) hem de tiroid hastalıklarında (%4.3) kadın baskınlığı saptadık. Genel popülasyonda diabetes mellitusun cinsiyete göre dağılımı değişkenlik gösterdiğinin bildirilmesinin (186) yanı sıra hastalık tanı ayrımı tiroid hastalıkları bilinmediğinden yorum yapılamadı. Kadın hastalarda erkeklere göre malignite sıklığı da daha yüksekti ve fark istatistiksel anlamlılık sınırındaydı **(p=0.051)**. Görülen malignitelerden meme kanseri ve uterus kanseri olan 4 hastanın olmasının istatistiksel farklılıkta etkili olabileceği düşünüldü. Diğer maligniteler için hasta sayılarının çok az olması sebebiyle istatistiksel bir çıkarım yapılamadı.

Hastaların kendileri ve/veya ailelerinin yaşadığı bölgeler Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) "Yedi Coğrafi Bölge Sistemine" göre incelendiğinde birinci sırada %44.5 ile Karadeniz Bölgesi'nin ardından sırasıyla %19.6 Doğu Anadolu, %14.2 İç Anadolu, %10.2 Marmara, %5.6 Güneydoğu Anadolu, %3 Akdeniz ve %2.1 Ege bulunmuştur. Ülkemizde Behçet hastalığının prevalansı konusunda farklı bölgelerde birçok çalışma yapılmıştır. Buna göre hastalığın prevalansını Yurdakul ve ark. Ordu Çamaş'ta 370/100000, İdil ve ark. Ankara Park'ta 115/100000, Azizlerli ve ark. İstanbul'da 421/100000, Çakır ve ark. Edirne Havsa'da 20/100000, Baş ve ark. Tokat'ta 600/100000 saptamışlardır (3, 187-190). Bizim çalışmamızda da hastaların yarısına yakının Karadeniz bölgesi kökenli olması Tokat ve Ordu'daki yüksek prevalansla paralellik göstermektedir. Ayrıca Karadeniz, Doğu Anadolu ve İç Anadolu bölgesi baskınlığı, hastalığın en sık eski İpek yolunda bulunan bölgelerde görüldüğü bilgisiyle de örtüşmektedir (18). Kliniğimizin kurucusu Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet'in varlığı, arkasından Prof. Dr. Türkan Saylan'ın bu bayrağı devir alıp devam ettirmesi nedeniyle ülkemiz ve yurtdışından gelen hastaların öncelikle başvurdukları bir merkez olmamız nedeniyle hasta popülasyonunun kökenleri açısından elde edilen veriler, literatür ve sıklık çalışmalarını desteklemektedir.

Araştırma grubundaki 4100 hasta içinde 42 yaş ve üzerinde tanı kriterlerini dolduran hastalar İBH kabul edildi ve bu oran %4.7 (183/4100) saptandı. Yedi yüz hasta içinde ise bu oran %26.1 bulundu. Türkiye'den daha önce bildirilen çalışmalardan Sarıcaoğlu ve arkadaşlarının araştırmasında 439 hasta içinde 9 hasta (%1.56) İBH tanısı almıştır (6). Bu oran çalışmamızdaki %4.7 sıklığından çok düşüktü. Bunun sebebi, Sarıcaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında 50 yaş üzerinde tanı kriterlerini dolduran hastalar ileri yaş olarak kabul edilip, Araştırmamızdaki yaş sınırının daha düşük (42 yaş) olması ve daha fazla hastanın ileri yaş grubuna girmesi olabilir. Sungur'un araştırmasında 40 yaşında ilk semptomu başlayan hastalar

ileri yaş kabul edilerek İBH oranı %3.7 (42/1130) ile bizim araştırmamızdaki orana yakın bulunmuştur (124). Hazırolan'ın 2012 yılında yine 1130 hastayı içeren araştırmasında ise ilk semptomu 40 yaş altında başlayıp tanı kriterlerini 40 yaş üzerinde dolduran hastalar İBH kabul edilerek sıklık %2.3 bulunmuştur (128). Bu sıklık hem çalışmamızdaki İBH sıklığına hem de aynı merkezden daha önce bildirilen İBH sıklığa göre düşüktü. Bunun sebebi, Hazırolan'ın çalışmasında ileri yaş kabul kriterlerinde ilk semptomu 40 yaş altında başlayıp tanı kriterlerini 40 yaş üzerinde dolduran hastaların alınması ve ilk semptomu 40 yaş üzerinde başlayan hastaların alınmaması olabilir. Güzelant-Özköse'nin araştırmasında ise 40 yaş ve üzerinde tanı kriterlerini dolduran hastalar geç başlangıçlı kabul edilmiş, 3335 hasta içinde 134 geç başlangıçlı BH saptanmış ve geç başlangıçlıların tüm hastalar içindeki sıklığı %4 bulunmuştur (125). Güzelant-Özköse'nin çalışmasında saptanan sıklık, Türkiye'den bu konuda yapılan araştırmalar içinde Araştırmamızdaki %4.7 sıklığına en yakın olandır. Hem geç başlangıçlı kabul edilme kriterinin Araştırmamızdakine benzer olması (42 yaş ve üzerinde tanı kriterlerini dolduranlar) hem de toplam hasta sayısının araştırmamızdakine yakın olması, bu sonucu destekler verilerdir. Ghembaza ve arkadaşlarının Cezayir'deki geç başlangıç olarak 30 yaşın sınır kabul edildiği araştırmalarında ise geç başlangıçlı BH'ler %48 sıklığında bulunmuştur (123). Sınır kabul edilen yaş çalışmamıza göre daha düşük olduğundan İBH sıklığının çalışmamıza göre yüksek olması beklenen bir durumdur. Türkiye dışındaki araştırmalardan İsrail'de Weinberger ve ark'nın 40 yaş üzerinde semptomları başlayanların geç başlangıçlı BH olarak kabul edilen çalışmasında, 67 hasta içinde 13 (%19.4) geç başlangıçlı BH saptanmıştır (121). Bu oran, bizim araştırmamızdakine göre yüksekti. Tayvan'dan Tsai ve arkadaşlarının çalışmalarında ise %28 geç başlangıçlı hasta tespit edilmiştir (7). Kore'den Ryu ve ark. ise 40 yaş üzerinde ilk bulgusu başlayan hastaları geç başlangıçlı kabul edip, geç başlangıçlı BH sıklığını %23.4 olarak bildirmişlerdir (127). Çin'den Zou ve ark. ise yine 40 yaş üzerinde ilk bulgusu başlayanları geç başlangıçlı BH kabul edip sıklığını ise %17.7 (152/860) saptamışlardır (126). İleri Yaş Behçet Hastaları ile ilgili Türkiye dışından bildirilen bu oranlar araştırmamızdakine göre yüksekti. Bunun bir sebebi çalışmamıza göre bu çalışmalardaki BH popülasyonunun çok daha az olması ve göreceli olarak geç başlangıçlı olguların tüm BH'ler içinde daha fazla olması olabilir.

Çalışmamızda 700 hastada başlangıç yaşı 22 yaş olarak saptandı. Ülkemizden Gürler ve arkadaşları da çalışmasında 2147 hastada başlangıç yaşını 25.6 olarak belirtmiştir (65). Kuzey İsrail'de yapılan bir başka araştırmada Krause ve arkadaşları Behçet hastalığı başlangıç yaşını 30.6±10.7 ve tanı yaşını 33.0±10.6 yıl olarak saptamıştır (191). Bang ve arkadaşlarının Kore'de

1527 BH'yi içeren çalışmalarında hastalık başlangıç yaşı ortalama 33 yaş, tanı yaşı 41 yaş olarak belirtilmiştir (192). Ayrıca Kore'de ülke çapında yapılan bir çalışmada Behçet Hastalığının yıllık insidansının azaldığı ama hastalık insidansının 40'lı yaşlarda pik yaptığı saptanmıştır (177). Çin'de yapılan bir çalışmada ise Behçet hastalığının başlangıç yaşı 35.8 ±11.1 yıl bulunmuştur (193). Bu sebeple İsrail, Kore ve Çin'de hastalığın ülkemize göre daha ileri yaşlarda başladığı ve bunun da BH'ler içinde İBH'lerin oranının yüksek olmasına yol açtığı sonucu çıkarılabilir. Üçüncü olarak Tsai, Ryu ve Zou'nun Tayvan, Kore ve Çin'den bildirdikleri bu çalışmalarda İBH'lerdeki majör organ tutulumları da dahil olmak üzere sistem tutulumları erişkin yaşla benzerdir. Bu sebeple hastaneye majör organ tutulumuyla başvuran bu vakalarda yapılan çalışmaların Behçet hastalığının o toplumdaki yaş dağılımını doğrudan gösterdiği konusunda soru işareti doğmaktadır. Bu açıdan, hastane dışı ve toplum tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Araştırmamızda İBH'lerde %53 kadın, %47 erkek ve erkek/kadın oranı 0.89 olarak hafif kadın baskınlığında saptanmıştır. Literatürdeki İBH'leri içeren çalışmalarda cinsiyet dağılımı farklılık göstermektedir. Örneğin erkek/kadın oranını Tsai ve ark. 7 hastalık serilerinde 0.75 olarak saptamıştır (7). Araştırmamızda olduğu şekilde kadın baskınlığı mevcuttur. Hazırolan'ın bulduğu, 26 geç başlangıçlı BH'yi içeren çalışmada erkek/kadın 0.53 oranı, çalışmamızla uyumlu idi (128). Zou, Çin'de 152 geç başlangıçlı BH'yi içeren çalışmasında erkek/kadın oranını 0.92 ile bizim araştırmamızdaki ile aynı oranda bulmuştur (126). Sarıcaoğlu ve arkadaşları 9 hastalık serilerinde erkek/kadın oranını 3.5/1 olarak ve erkek baskınlığında saptamıştır (6). Sarıcaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasındaki hasta sayısının araştırmamızdakine göre az olması, cinsiyet dağılımındaki belirgin farklılığın sebebi olabilir. Sungur ve arkadaşları ise göz hastalıkları kliniğinden 42 hastalık çalışmalarında bu oranı 1.1 (22/20) olarak belirtmiştir (124). Sungur ve arkadaşlarının çalışmasında üveiti olan ve olmayan grupta cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmamasına rağmen, araştırmanın bir göz hastalıkları kliniğinde yapılmış olması çalışmadaki erkek baskınlığıyla ilişkili olabilir. Çünkü bilindiği üzere göz tutulumu erkek BH'lerde kadın BH'lere göre daha sık görülmektedir (4, 21). Bir göz kliniğinde yapılmış çalışmada erkek BH'lerin daha sık olması beklenen bir durumdur. Güzelant-Özköse de geç başlangıçlı 134 BH'yi içeren araştırmasında erkek/kadın oranını 1.1 olarak hafif erkek baskınlığında bildirmiştir (125). Çalışmalar ve araştırmamızdaki İBH'lerdeki cinsiyet dağılımındaki farklılıklar göz önüne alındığında, İBH'lerde cinsiyet dağılımı çok küçük istatistiki farklılıklarla hemen hemen birbirine yakın sıklıkta görülmektedir. Bu küçük

farklılıkların sebepleri hasta sayılarındaki farklılıklar, çalışmaların farklı ülkelerde ve farklı bölgelerde yapılmış olması olabilir.

İleri Yaş Behçet Hastalarında araştırmamızda ilk başlangıç semptom yaşının 41 yaş bulunmuş olması, ilk bulgunun 10 yaş kadar erken, 62 yaş kadar geç başlayabildiği saptanmıştır (IQR:35-45). Sungur ve ark. araştırmalarında İBH'lerde başlangıç yaşını 44.4±1.2 yaş (40-75) olarak belirtmiştir ve bu yaş, çalışmamızdaki İBH'lerin başlangıç yaşından ileri olmakla birlikte yakın bulunmuştur (124). Ryu ve ark. Kore'de yaptıkları çalışmalarında geç başlangıçlı hastalarda başlangıç yaşını 47.2±6 yaş olarak belirtmiştir (127). Bu, araştırmamızdaki İBH'lerin başlangıç yaşına göre ileri bir yaştı. Çin'de Zou ve ark. çalışmalarında geç başlangıçlı BH'lerde başlangıç yaşını 47 (IQR:43-52) yaş ve araştırmamızdakine göre daha ileri saptamıştır (126). Bu çalışmalarda başlangıç semptomu 40 yaşından sonra başlayan hastalar geç başlangıçlı BH kabul edilmiştir. Başlangıç semptomu 40 yaş altında olan hastalar geç başlangıçlı BH'lere dahil edilmediğinden başlangıç yaşı araştırmamızdakine göre ileri bulunmuş olabilir. Ayrıca Kore ve Çin'de daha önce bahsedildiği şekilde, ülkemize göre hastalık başlangıç yaşının daha ileri olduğu göz önüne alındığında, BH'lerde genel olarak gözlenen bu farklılığın İBH'ler için de geçerli olabileceği düşünüldü (177, 192, 193).

Araştırmamızda İBH'lerde Behçet hastalığı kriterlerinin doldurulduğu yaş ortalama 46 yaş (42-70), İBH'lerde başlangıç bulgusundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre 5 yıl (0-44) olarak bulunmuştur. Güzelant-Özköse çalışmasında İBH'lerde kriterlerin doldurulduğu yaşı 46.8±5.8 yaş olarak bulmuş ve bu, araştırmamızla uyumlu bulundu (125). Literatürde İBH'lerde doğrudan başlangıç semptomundan ISG/ICBD kriterlerini doldurulduğu yaşa kadar geçen süre ile ilgili bir veriye rastlanmamıştır.

İleri Yaş Behçet Hastalarında en sık görülen bulgu 99.5% sıklığı ile oral aft olarak saptanmıştır. Weinberger, Sarıcaoğlu, Tsai, Hazırolan, Ghembaza, Sungur ve arkadaşlarının çalışmalarında İBH'lerde oral aft %100 sıklığında görülmüştür (6, 7, 121, 123, 124, 128). Oral aftı, Ryu ve ark %97.7, Güzelant-Özköse %99, Zou ve ark ise %98.7 sıklığında belirtmiştir (125-127). Oral aft sıklığı açısından çalışmamız literatürdeki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Araştırmamızda İBH'lerde genital ülser sıklığı %69.9 oranında saptandı. Literatürde İBH'lerde genital ülser sıklığını Weinberger 13 hastayı içeren çalışmasında ve Sarıcaoğlu 9 hastayı içeren araştırmasında %100 olarak saptamıştır (6, 121). Her iki çalışmadaki genital ülser sıklığı bizim araştırmamızdan çok yüksekti. Hem Weinberger hem de Sarıcaoğlu'nun çalışmasındaki hasta sayısının az olması genital ülser oranında göreceli yükseklikle ilişkili

olabilir. Sungur 42 hastalık çalışmasında İBH'lerde genital ülser sıklığını %88.1, Ryu 44 İBH'yi içeren araştırmasında %79.5, Zou 152 geç başlangıçlı BH'de %77 oranında belirtmiştir (124, 126, 127). Türkiye'den Güzelant-Özköse ise 134 geç başlangıçlı BH'de genital ülser sıklığını %83 olarak bildirmiştir (125). Araştırmamızda İBH'lerde genital ülser sıklığı, hasta sayısının nispeten daha fazla olması nedeniyle gerçeğe daha yakın değer olabilir. Geniş hasta serileriyle konu netleştirilebilir kanısındayız.

İleri Yaş Behçet Hastalarında %64.5 oranında papülopüstüler lezyon saptandı. Papülopüstüler lezyon sıklığını ülkemizden Sungur %35.7, Kore'den Ryu %40.9, Çin'den Zou %11.8 olarak bildirmişlerdir (124, 126, 127). Bu oranlar bizim araştırmamızdaki papülopüstüler lezyon sıklığına göre düşüktü. Bu verilerin daha düşük bulunmasının sebebi çalışma yapılan merkezlerin dermatoloji dışında branşlar (göz hastalıkları ve romatoloji) olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Papülopüstüler lezyonların diğer mukokutan bulguların aksine tanınması ve ayrımı zor olduğundan, dış branşlarda muayene edilen hastalarda bu lezyonların atlanması ve dolayısıyla daha az sıklıkta belirtilmesi olası görünmektedir. Bunun yanı sıra, papülopüstüler lezyon sıklığını Ghembaza %61.9 ve Güzelant-Özköse %66 sıklığında bildirmişlerdir. Bu bildirilen oranlar bizim %64.5 oranımıza yakın değerlerdir (123, 125).

Çalışmamızdaki İBH'lerde eritema nodozum %46.4 sıklığında saptanmıştı. Literatürde de İBH'lerde eritema nodozum farklı sıklıklarda belirtilmiştir. İleri Yaş Behçet Hastalarında eritema nodozum sıklığını Sungur %31, Güzelant-Özköse %33, Zou %36.2 sıklığında bildirmişlerdir (124-126). Bu veriler bizim araştırmamızdan düşük bildirimler iken Hazırolan %46.2 ve Ryu %47.7 oranı ile eritema nodozum sıklığını bizim çalışmamıza oldukça yakın sıklıkta bulmuşlardır (127, 128).

Araştırmamızda İBH'lerde eklem tutulum oranı %21.3 sıklığında saptandı. Zou ve ark. İBH'lerde artrit sıklığını %9.9, Türkiye'den Güzelant-Özköse %16 sıklığında saptamışlardır (125, 126). Bizim çalışmamızdaki artrit sıklığı ise bu araştırmalara göre yüksekti. Ancak literatürde, bahsedilen çalışmalara ve araştırmamızda olduğu gibi daha az sayıda İBH içeren çalışmalarda bu oran daha yüksektir. Örneğin, Weinberger ve ark. 13 İBH'de artrit sıklığını %46.1, Tsai ve ark. 7 İBH'de artralji dahil eklem tutulum sıklığını %42.9, Ryu %61.4, Türkiye'den Sungur ve ark. ise İBH'lerde eklem tutulumunu %40 olarak saptamışlardır (7, 121, 124, 127). Bu bildirimler bizim oranımızın neredeyse iki katı kadardır. Hasta sayılarının araştırmamızdakine göre az olması ve artraljinin de eklem tutulumuna dahil edilmesi eklem tutulumunun yüksek olmasıyla ilişkili olabilir.

İleri Yaş Behçet Hastaları göz tutulumu açısından incelendiğinde hastalarımızın %20.2'sinde göz tutulumu saptadık. Literatürde İBH'lerde göz tutulumu farklı oranlarda bildirilmiştir. Zou, 152 İBH'nin %11.2'sinde göz tutulumu tespit etmiştir (126). Alpsoy ise çalışmasında 40 yaş üzerindeki hastalarda göz tutulum sıklığını %18.3 olarak saptayıp araştırmamızdakine yakın bulmuştur (5). Güzelant-Özköse'nin çalışmasında %38 oranında göz tutulumu saptanmıştır (125). Sungur ise İBH'lerdeki göz tutulumunu %61.9 olarak saptamıştır (124). Bizim araştırmamızda İBH'lerdeki göz tutulum sıklığı (%20.2), Sungur ve arkadaşlarının çalışmasından çok düşük bulunmuştur. Bu, çalışmanın göz hastalıkları kliniğinde yapılmış olması nedeniyle ön planda göz tutulumu olan hastaların başvurmuş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ryu ve arkadaşlarının çalışmasında göz tutulumu %27.3 olarak saptanmıştır (127). Genel olarak bakıldığında araştırmamızdaki İBH'lerde göz tutulumu sıklığı literatürde belirtilen sıklıkların arasında orta değerde bir tutulum oranı ile dikkat çekicidir.

Araştırmamızda İBH'lerde diğer sistem tutulumlarına bakıldığında vasküler tutulum %13.1 sıklığındaydı. Literatürde İBH'lerde vasküler tutulumu, sistem tutulumlarının göreceli olarak fazla olduğu 13 hastayı içeren Weinberger çalışmasında %53.8 ve Ghembaza 37 hastalık çalışmasında %33.3 sıklığında bildirmişlerdir (121, 123). Bu çalışmalarda vasküler tutulum sıklığı bizim araştırmamızdakine göre yaklaşık iki buçuk üç katı oranda yüksekti. Güzelant-Özköse geç başlangıçlı BH'lerde vasküler tutulum sıklığını %17.1 oranı ile bizim verimize en yakın oranda bildirim yapmış (125), Sungur %4.8, Zou ise vasküler tutulumu %5.3 olarak literatürdeki iki bildirim araştırmamıza göre iki buçuk üç katı düşük sıklıkta saptamışlardır (124, 126). Bizim araştırmamızdaki İBH'lerde vasküler tutulum oranı literatürde belirtilen sıklık oranları arasında orta değerdedir.

İleri Yaş Behçet Hastalarında nörolojik tutulum sıklığı araştırmamızda %3.3 olarak saptandı. Literatürde İBH'lerde nörolojik tutulum oranını 37 hastayı içeren çalışmasında Ghembaza %26.9, Ryu 44 hastalık çalışmasında %15.9 oranında bildirmişlerdir (123, 127). Bu çalışmalarda nörolojik tutulum bizim araştırmamızdakine göre çok daha sık saptandı. Hazırolan geç başlangıçlı BH'lerde nörolojik tutulumu %3.8, Güzelant-Özköse %2 sıklığında ve araştırmamızla yakın tutulum oranları bildirmişlerdir (125, 128). Tsai ve ark. ise 9 İBH'yi içeren serisinde nörolojik tutuluma hiç rastlamamışlardır (7).

Araştırmamızdaki 183 İBH'de 1 hastada (%0.5) akciğer tutulumu saptandı. Literatürde Weinberger ve ark 13 İBH'de %7.6 akciğer tutulumu belirtmiştir (121). Sungur ve ark 42 İBH'de %2.4, Güzelant-Özköse ise 134 İBH'de %1 akciğer tutulumu bildirmiştir (124, 125). Araştırmamızdaki İBH'lerde akciğer tutulum sıklığı, çalışmalara göre düşük bulundu. Bizim

çalışmamızın dışındaki çalışmalarda akciğerdeki tutulumun içinde pulmoner damar tutulumunun olup olmadığı bilinmediğinden bir yorum yapılamadı.

İleri Yaş Behçet Hastalarında epididimit ve/veya epididimoorşit sıklığı %0.5 (n=1) olarak saptandı. Araştırma grubunun tamamında (n=700) bu sıklık %1 idi. Literatürde İBH'lerde epididimoorşit sıklığıyla ilgili bir veriye rastlanmadı.

Çalışmamızda İBH'lerde gastrointestinal sistem tutulum sıklığı %0.5 olarak bulundu. İleri Yaş Behçet Hastalarında gastrointestinal tutulum sıklığını Kore'de Ryu ve ark. %15.9 oranında bildirmiştir (127). Araştırmamızdakine göre bu oran yüksekti. Ayrıca Ryu ve ark. çalışmasında gastrointestinal tutulumu 40 yaş üzerindeki hastalarda, 40 yaş altındakilere göre (istatistiksel anlamlı fark olmaksızın) yüksek bulmuştur. Çin'de Zou ve ark. ise geç başlangıçlı BH'lerde gastrointestinal tutulum sıklığını %30.9 olarak ve araştırmamıza göre yüksek sıklıkta belirtmiştir (126). Zou ve arkadaşlarının araştırmasında da geç başlangıçlı hastalarda daha sık gastrointestinal tutulum görülmüştür. Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum sıklığının Uzak Doğu ülkelerinde Türkiye'ye göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Kore'de 3674 hastanın incelendiği bir çalışmada gastrointestinal tutulum %8 sıklığında bildirilmiştir (152). Çin'de Zhang ve arkadaşlarının 334 hastayı içeren çalışmalarında ise gastrointestinal tutulum %17 oranında saptanmıştır (193). Bu açıdan, bu ülkelerde İBH'lerde bildirilen gastrointestinal sistem tutulum sıklığı hem çalışmamızdaki İBH'lerdeki sıklıktan hem de bu ülkelerde tüm yaş gruplarındaki BH'leri kapsayan çalışmalardaki sıklıktan daha yüksektir. İleri Yaş Behçet Hastalarında gastrointestinal tutulumu, ülkemizden Güzelant-Özköse %1 sıklığında bildirmiş (125), Sungur ve arkadaşlarının araştırmasında ise İBH'lerde gastrointestinal tutulum hiç saptanmamıştır (124). Bu çalışmada da gastrointestinal tutulum araştırmamızdakine yakındır.

Araştırmamızdaki İBH'lerde 173 hastada yapılan paterji testi 107 hastada (%61.8) pozitif sonuçlandı. Literatürde İBH'lerde paterji testi pozitifliği farklı oranlarda bildirilmektedir. İleri Yaş Behçet Hastalarında paterji pozitifliğini, Güzelant-Özköse %54, Sungur ve ark. %47.6, Ryu ve ark. ise %33.3 sıklığında bildirmişlerdir (124, 125, 127). Bu çalışmalarda İBH'lerdeki paterji pozitifliği araştırmamızdaki İBH'lere göre daha düşük bulundu. Sonuç olarak, literatürdeki araştırmalarla beraber İBH'lerde paterji pozitifliği sıklığı en yüksek araştırmamızda saptandı. Bilindiği üzere, paterji testi sonucu testin uygulama metoduna, Behçet hastalığının endemik veya non-endemik olduğu bölgelere, hastalığın aktifliğine veya hastanın tedavi altında olup olmamasına bağlı olarak değişmektedir. Çalışmalardaki hasta seçimine bağlı olarak İBH'lerde paterji pozitifliği sıklığındaki değişkenlik de bu faktörlere bağlı olabilir.

Araştırmamızda İBH'lerde HLA-B5/B51 pozitifliği %54.2 olarak bulundu. Weinberger ve ark. İBH'lerde HLA-B5 pozitifliğini %85 oranı ile araştırmamızdakinden çok yüksek bir sıklıkta bildirmişlerdir (121). İleri Yaş Behçet Hastalarında HLA-B51 pozitifliğini Ghembaza ve ark. %3.7, Ryu ve ark. ise %28 sıklığında ve çalışmamıza göre daha düşük sıklıkta bildirirken (123, 127), Hamzaoui ve ark. ise 40 yaş üzerindeki BH'lerde HLA-B51 pozitifliğini %53.6 saptamışlardır (194). Çalışmamızdaki %54.2 HLA-B5/B51 sıklığı Hamzaoui ve arkadaşlarının çalışmasıyla daha uyumlu bulundu.

Araştırmamızda İBH'lerde aile hikayesi sıklığı %12 olarak bulundu. İleri Yaş Behçet Hastalarında aile hikayesini Sungur ve ark. %26.1 olarak saptamıştır (124). Bu oran araştırmamızdakinin iki katıdır. Hazırolan ve ark. da geç başlangıçlı BH'lerde aile hikayesini %42.3 sıklığında ve çalışmamızdakine göre neredeyse üç buçuk katı oranda yüksek bildirmiştir (128). Ülkemizin farklı yörelerindeki bu farklı oranlar yakın akraba evliliklerinin yaygın olduğu yörelerdeki tercihlerle de ilgili olabilir.

İleri Yaş Behçet Hastalarında mukokutan ve sistem tutulumları cinsiyete göre karşılaştırıldığında, eritema nodosum kadın İBH'lerde (%60.8), erkek İBH'lere (%30.2) göre daha sık görüldü **(p<0.001)**. Zou ve ark. da 40 yaş üzerinde ilk bulguları başlayan 152 hastanın klinik bulgularını karşılaştırdığı çalışmasında, eritema nodozum sıklığını kadın İBH'lerde (%44.3), erkek İBH'lere göre (%27.4) istatistiksel olarak yüksek saptamıştır (126). Bu araştırma bizim çalışmamızla aynı sıklıktadır. Bu çalışmada, Zou ve ark. eritema nodozuma ek olarak genital ülser ve artriti de kadın İBH'lerde erkek İBH'lere göre daha sık saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise artrit sıklığı açısından iki cins arasında fark saptanmazken genital ülser sıklığı erkek İBH'lerde kadın İBH'lere göre anlamlılık düzeyinde daha sık görüldü **(p=0.059)**. Araştırmamızda vasküler tutulum erkek İBH'lerde %20.9, kadın İBH'lere göre çok yüksek idi **(p=0.003)**. Zou ve arkadaşlarının araştırmasında da erkek İBH'lerde vasküler tutulum (%8.2), kadın İBH'lere göre (%2.5) daha sık bulunmasına rağmen iki cinsiyet arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (126). İleri Yaş Behçet Hastalarında cinsler arasında mukokutan ve sistem tutulumları açısından, bizim araştırmamız ve Zou'nun çalışması karşılaştırıldığında, eritema nodozumun kadın hastalarda daha sık görülmesi dışında başka bir ortak bulguya rastlanmadı. Literatürde Zou'nun çalışması dışında İBH'lerde klinik tutulumların cinsiyete göre karşılaştırıldığı başka bir çalışmaya rastlamadık.

İleri Yaş Behçet Hastalarında paterji pozitifliği açısından cinsiyetler arasında istatistiksel fark bulunmadı. Literatürde İBH'lerde paterji pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımıyla ilgili sayısal bir veri bulunmamakla beraber Weinberger çalışmasında paterji testi uygulanan 10

İBH'de pozitifliğin erkek ve kadında benzer oranlarda olduğunu belirtmiştir (121). Türsen tüm yaş gruplarını kapsayan çalışmasında paterji pozitifliğini erkek hastalarda %56.2, kadın hastalarda %56.1 oranında ve benzer saptamıştır (21). Behçet hastalığında paterji pozitifliğinin erkek hastalarda daha sık görülmesi beklenmekle beraber, araştırmamızda İBH'lerde cinsiyetler arasında paterji pozitifliğinde farklılık bulunmaması literatürdeki Weinberger'in ve Türsen'in yaş grubu ayırt etmeksizin tüm BH'leri içeren çalışması ile uyumluydu (21, 121, 161, 195).

Araştırmamızda İBH'lerde paterji testi sonucu ile klinik tutulum ilişkisini incelediğimizde; göz tutulumu **(p<0.001)** ve vasküler tutulum **(p=0.009)** görülme sıklığını bugüne kadar bilinenin tersi yani, paterji testi negatif sonuçlananlarda, pozitif sonuçlananlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Literatürde İBH'lerde paterji testi sonucu ile mukokutan ve sistem tutulum ilişkisine bakıldığında bir veriye rastlayamadık. Ancak Behçet hastalığında paterji sonucu ve klinik tutulum ilişkisine bakıldığında yapılan çalışmalarda paterji testi ile korelasyon gösteren klinik tutulum saptanamamış olmakla beraber (99, 195, 196), Chang ve arkadaşlarının Behçet hastalarında yaş sınırlamasına bakılmaksızın yaptıkları çalışmalarında üveit sıklığı paterji testi negatif olanlarda %26.8, pozitif olanlarda %13 bulunmuş ancak fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (99). Chang'ın araştırmasında bizim çalışmamızda olduğu gibi göz tutulumu paterji negatif hastalarda belirgin oranda yüksektir. Koç ve ark. ise vasküler tutulumda araştırmamızın tersi yani paterji pozitiflerde vasküler tutulum ile ilişki saptamışlardır (72). Doğan'ın daha önce tedavi almış Behçet hastalarında, hiç tedavi almamış hastalara göre paterji pozitifliğinin daha az görüldüğünü belirttikleri çalışması dikkate alındığında (159), kliniğimize vasküler ve göz tutulumu olan hastaların ilgili branşlardan, tedavi verilmiş bir şekilde yönlendirilmiş olmaları, acaba İBH'lerde paterji reaksiyonun daha az görülmesinin olası nedeni olabilir mi diye düşündürmektedir.

Araştırmamızda İleri Yaş Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 varlığı ile cinsiyet ilişkisi saptanmadı. Literatürde İBH'lerde HLA-B5/B51 varlığı ve cinsiyet ilişkisini inceleyen bir araştırma saptanamamış olmasının yanı sıra, Maldini ve ark. bir meta-analizde yaş ayrımı yapmadan BH'lerde HLA-B5/B51 pozitifliği ile erkek cinsiyet ilişkisi bildirmişlerdir (38).

Araştırmamızda, İBH'lerdeki HLA-B5/B51 taşıyıcılığı ile klinik tutulum ilişkisine bakıldığında, HLA-B5/B51 pozitif olanlarda, negatif olanlara göre eritema nodozum daha sık saptandı **(p=0.015)**. Literatürde, İBH'lerde HLA-B5/B51 ile mukokutan ve sistem tutulumunu araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Ancak, araştırmamızda elde ettiğimiz eritema nodozumun HLA-B5/B51 pozitif olanlardaki anlamlı yüksekliği, Maldini ve arkadaşlarının tutulum yaşı dikkate alınmadan inceledikleri meta-analizde BH'lerde HLA-B5/B51 taşıyıcılığı ile deri

tutulumu sıklığının artışı bulgusu ile uyumlu bulundu. Ayrıca Maldini ve Hamzaoui HLA-B/B51 taşıyıcılığı ile göz tutulumu ilişkisi bildirmiş olmalarına rağmen biz İBH'lerde böyle bir ilişki saptamadık (38, 197).

İleri Yaş Behçet Hastalarında en sık başlangıç semptomu oral aft idi (%78.2). Bunu %6.5 sıklıkla genital ülser takip etti. İncelediğimiz literatürlerin tamamında İBH'lerde en sık başlangıç semptomu oral aft olarak bildirilmişti. Literatürde de İBH'lerde en sık görülen başlangıç semptomu oral afttı, ikinci en sık görülen başlangıç bulgusu genital ülser veya göz tutulumuydu (6, 121, 122, 124). Bizim çalışmamızdaki verilerde de ikinci en sık görülen başlangıç bulgusu genital ülserdi. Göz tutulumu bazı literatürlerde verilmiş olmasına rağmen (6, 122), bizim çalışmamızda başlangıç semptomu olarak deri lezyonları, eklem ve vasküler tutulumdan sonra görüldü.

İleri Yaş Behçet Hastalarında oral aftın başlangıç yaş ortalaması 42 yaş olarak saptandı. Oral aft görülme yaşı 10-62 yaş gibi geniş bir aralıkta değişebilirken, aftın çoğunlukla 37 yaşından sonra başladığı görüldü (IQR:37-46). Oral aftın İBH'lerde en sık görülen başlangıç bulgusu olduğu da göz önüne alındığında, çocukluk çağında oral aftları başlayan hastalarda Behçet hastalığının diğer bulgularının ortaya çıkmasının uzun süre alabileceği ve bu açıdan rekürren oral aftları olan hastalarda takibin önemli olduğu sonucu çıkarıldı. Literatürde de Sungur ve ark. 42 İBH'yi içeren çalışmasında oral aft başlangıç yaşını 45.4±8.1 (40–75) yaş olarak belirtmişlerdir (124). Çalışmamızla karşılaştırıldığında, bu araştırmada oral aft biraz daha geç ortaya çıkmıştır. Ancak bunun sebebi, çalışmaya ilk semptomu 40 yaş altında başlayan hastaların alınmaması olabilir. Çalışmamızda, İBH'lerde oral afttan sonra eklem tutulumu (44 yaş) ve nörolojik tutulum (44 yaş) gibi morbidite ve mortaliteye yol açabilen sistemik tutulumların ortaya çıktığı belirlendi. Genital ülser ve vasküler tutulum da bu tutulumlardan sonra, ortalama olarak 45 yaşında tabloya eklenmişti. Sungur ve arkadaşlarının çalışmasında da genital ülser görülme yaşı 45.7±3.9 (40–82) olarak saptanmıştır (124). Sungur'un araştırma verileri bizim bu çalışmamızla uyumlu bulundu. Araştırmamızda İBH'lerde diğer mukokutan bulgular ise daha geç olarak ortalama 46 yaşında görüldü. Sungur ve arkadaşlarının çalışmasında da eritema nodozum 46.7±6.2 (40–55) ve papülopüstüler lezyonlar 47.3±3.0 (40–64) yaşında görüldüğü bildirilmekte ve çalışmamıza yakın yaş gruplarında görüldüğü anlaşıldı (124). Araştırmamızda klinik tabloya en son eklenen tutulum, 48 yaş ile göz tutulumu idi. Sungur İBH'lerde üveit yaşını 47 olarak saptamıştır (124). Bu yaş bizim çalışmamızdaki göz tutulum yaşına yakındı. Behçet hastalığı tanısının ISG kriterlerinde mukokutan ve oküler bulgular ile konulduğu dikkate alınırsa (84) İBH'lerde oral afttan sonra eklem ve nörolojik

tutulumun tabloya eklenmesi, diğer mukokutan ve göz tutulumunun daha sonra görülmesi, bu hastalarda ISG tanı kriterlerinin hastalığa tanı konmasını geciktirdiği ve Behçet hastalığı tanısında zorluklara yol açtığı rahatlıkla iddia edilebilir.

İleri Yaş Behçet Hastalarında başlangıç semptomundan diğer mukokutan ve sistem tutulumlarına kadar geçen süreler incelendiğinde, başlangıç semptomundan oral aft ortaya çıkana kadar geçen süre 1.09 yıl olarak saptandı. Literatürde İBH'lerde bu süre ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Alpsoy, Behçet hastalığı semptomları 40 yaş ve üzerinde başlayan 112 hastayı da içeren çalışmasında, oral aft çıkışına kadar geçen süreyi ortalama 0.37 yıl bulmuştur. Bu veri bizim çalışmamıza göre daha erken, yaklaşık üçte bir oranında kısa bir zamandır. Araştırmamızda İBH'lerde başlangıç semptomundan mukokutan tutuluma kadar geçen süre genital ülser için 7.56 yıl, papülopüstüler lezyonlar için 6.41 yıl ve eritema nodozum için 7.45 yıl olarak saptandı. Alpsoy ve arkadaşlarının tüm yaş gruplarını kapsayan çalışmasında ise bu süre genital ülser için 3.17 yıl, papülopüstüler lezyonlar için 5.03 yıl ve eritema nodozum için 4.41 yıl olarak bildirilmiştir (5). Bu çalışmada mukokutan tutulumlar için gereken süre araştırmamızdaki İBH'lere göre daha kısaydı. Araştırmamızda İBH'lerde başlangıç semptomundan eklem tutulumuna kadar geçen süre 6.27 yıldı. Alpsoy ve arkadaşlarının çalışmasında ise 5.06 yıl olarak ve araştırmamıza göre daha kısa saptandı. Araştırmamızda İBH'lerde göz tutulumu için geçen süre 10.28 yıl kadar uzun bulundu. Alpsoy ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu 4.55 yıldı ve araştırmamıza göre ileri derecede kısaydı. Behçet hastalığında göz tutulumunun ve buna bağlı hasarın hastalığın ilk 4-5 yılı içinde olması beklenmektedir (22, 198). Bu açıdan araştırmamızdaki İBH'lerdeki göz tutulumunun ortaya çıkışının Behçet hastalığında beklenenden çok daha uzun süre içinde gerçekleştiği saptandı. Bu durum bizim çalışmamızda İBH'lerdeki göz tutulum yaş ortalamasının 48 yaş olması ile de uyumluydu. Yüzeyel tromboflebit, derin ven trombozu ve diğer vasküler tutulumlar ise İBH'lerde başlangıç semptomunu takiben ortalama 5.54 yılda görüldü. Araştırmamızda yüzeyel tromboflebit ortaya çıkma süresi 6.42±11.8 iken diğer vasküler tutulumların süresi 5.13±5.3 ve daha kısaydı. Bu açıdan, İBH'lerdeki yüzeyel tromboflebit dışındaki vasküler tutulum ilk 5 yılda ve literatüre göre daha erken dönemde görüldü. Alpsoy ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu süre yüzeyel tromboflebit için 5.86 yıl ve diğer vasküler tutulumlar için 7.49 yıldı (5). Araştırmamızda nörolojik tutulum için başlangıçtan itibaren geçen süre ortalama 12.6 yıldı. İleri Yaş Behçet Hastalarında nörolojik tutulumu olan altı hastanın ikisinde hastalık oral aft ile 15 ve 20 yaşında başlamış, nörolojik tutulum ise sırasıyla 46 ve 44 yaşında ortaya çıkmıştı. Dolasıyla, ileri yaş hastalarda oral aft başlangıcından 20-30 yıl sonra da nörolojik tutulum

olabilmektedir. Behçet hastalığında büyük damar ve nörolojik tutulumun hastalığın 5-10 yıl gibi daha geç dönemlerinde olması beklenmektedir (22, 199). Alpsoy ve arkadaşlarının araştırmasında ise bu süre 7.58 yıl ve araştırmamıza göre daha kısa saptandı. Bizim çalışmamızda nörolojik tutulumun ortaya çıkışı literatüre göre biraz daha uzun bulundu. Gastrointestinal tutulum sadece bir hastada görüldüğünden ileri yorum yapılamadı.

Araştırmamızda İBH'lerde görülen ek hastalıklar incelendiğinde ilk sırada %19.7 sıklıkla kardiyovasküler hastalıklar vardı ve en sık hipertansiyon (%77.8) saptandı. İleri Yaş Behçet Hastalarının yaş medianı 63 (42-93) yıl olarak bulunduğu ve hipertansiyon sıklığının da yaş ile beraber arttığı göz önüne alındığında kardiyovasküler hastalıkların en sık komorbidite olması beklenen bir durumdur (200). İleri Yaş Behçet Hastalarında ikinci sıklıkta saptanan kas-iskelet sistemi hastalıklarıydı. Disk herniasyonu, osteoporoz ve osteoartrit prevalansının da yaşla beraber artışı, bu hastalıkların İBH'lerde ortaya çıkmasını açıklayabilir (182, 201, 202). İBH'lerde en sık görülen üçüncü hastalık %11.5 sıklıkla deri enfeksiyonlarıydı. Dördüncü hastalık ise %10.9 ile endokrinolojik hastalıklardı. Bunun içinde %70 diabetes mellitus, %30 tiroid hastalığı mevcuttu. Ek hastalıklar açısından gastrointestinal sistem hastalıkları ise %10.4 sıklığında saptandı ve çoğunluğunu (%73.7) gastrit ve/veya Helicobacter pylori pozitifliği oluşturdu. Genel popülasyonda yaşla beraber H.pylori prevalansının arttığı bilinmektedir (203, 204). Bir çalışmada 65 yaş üzerinde H. Pylori sıklığı %48.9 olarak bildirilmiştir (205). Bizim çalışmamızda İBH'lerde H. Pylori pozitifliği ve/veya gastritin sık olması bu açıdan beklenen bir durumdu ancak sağlıklı kontrol grubu olmadığından kesin bir yorum yapılamadı.

Araştırmamızdaki İBH'lerin doğdukları veya kökenlerinin olduğu bölgeler TÜİK'in yedi bölge sistemine göre incelendiğinde, hastaların %44.6 ile en sık Karadeniz Bölgesi kökenli olduğu görüldü. Bunu %24.3 ile Doğu Anadolu ve %14.1 ile İç Anadolu bölgesi izledi. Bölgelerin sıklığı tüm hastalar dikkate alındığında da (n=700) benzerdi. Literatürde, Türkiye'de İBH'lerin bölgesel dağılımı ile ilgili veri bulunamadı.

Araştırmamızda 16-42 yaş aralığında ISG/ICBD tanı kriterlerini dolduran hastalar Erişkin Behçet Hastalığı (EBH) kontrol grubu olarak alındı ve İBH ile kıyaslandı.

Araştırmamızdaki EBH %26.1 idi. Erişkin Behçet Hastalarının 4100 hasta içindeki sıklığı ise %8.7, erkek/kadın oranı 1.06 idi. Erkek/kadın oranını Tsai ve ark. 1, Güzelant-Özköse 1.41 ve Ghembaza ve ark. 3.4 olarak bildirmiştir (7, 123, 125). Araştırmamızdaki EBH'lerde erkek-kadın dağılımı Tsai'nin çalışmasıyla uyumluydu.

Erişkin Behçet Hastalarının hastalık başlangıç yaşı 5-40 yaş aralığındaydı (median:22, IQR: 18-28). Ryu 40 yaş öncesinde semptomları başlayan hastalarda başlangıç yaşını 27.7 ± 7.8 yıl ve araştırmamızdakine göre daha geç saptamıştır (127). Bizim çalışmamızda EBH'lerde Behçet hastalığı kriterlerini doldurma yaşı 27 (17-41) iken Güzelant-Özköse kriterleri doldurma yaşını 27.3±6.4 saptamıştır. Bu ülkemizden bir veri olmasıyla çalışmamıza benzer bulunmuştur (125).

Erişkin Behçet Hastalarında en sık tutulum oral afttı ve hastaların tamamında vardı. Oral aft sıklığını Zou ve ark. %99.7, Tsai ve ark. %100, Güzelant-Özköse %100, Ryu ve ark. %99.3, Ghembaza ve ark. %100 olarak belirtmiştir (7, 123, 125-127). Genital ülser oranı EBH'lerde %86.3 olarak saptandı. Alpsoy ve ark. araştırmasında 40 yaş altında Behçet hastalığı başlayan grupta genital ülser oranını %86.7 olarak belirtmiştir (5). Ryu ve ark. ise EBH'lerde genital ülser oranını %86.8 olarak saptamıştır (127). Bu sıklıklar, araştırmamızdaki sıklıkla neredeyse aynıydı. Diğer çalışmalarda ise genital ülser sıklığını, Ghembaza ve ark. %66.7, Tsai ve ark. %66.7, Güzelant-Özköse %83, Zou ve ark ise %76.8 oranında belirtmiştir (7, 123, 125, 126). Bu araştırmalardaki EBH'lerde genital ülser sıklığı araştırmamızdan daha düşük bulundu.

Erişkin Behçet Hastalarında papülopüstüler lezyonlar %71.2 sıklığında görüldü. Literatürde, EBH'lerde papülopüstüler lezyon sıklığını, Ryu ve ark. %46.5, Güzelant-Özköse %74, Ghembaza %55.3 olarak bildirmişlerdir (123, 125, 127). Bu açıdan araştırmamızdaki sıklık, Güzelant-Özköse'ninki ile benzer, diğerlerinden daha yüksek bulundu. Yine önemli bir mukokutan tutulum olan eritema nodozum ise araştırmamızda %53.4 sıklığında idi. Eritema nodozum sıklığını EBH'lerde Güzelant-Özköse %50 ve Ryu ve ark. %54.2 olarak belirtmişlerdir (125, 127) ve hemen hemen bizim araştırmamızla uyumlu oranlardadır.

Erişkin Behçet Hastalarında sistemik tutulumlardan eklem tutulumu ki artrit olanlar alınmıştır, %22.1 oranında saptandı. Erişkin Behçet Hastalarında artrit sıklığını Güzelant-Özköse %24 olarak ve araştırmamıza yakın sıklıkta bildirmiş (125), Zou ve ark. %12.7, Ghembaza ve ark. ise %52.6 oranında saptamışlardır (123, 126). Ghembaza ve arkadaşlarının çalışmasında eklem tutulumu olarak artraljinin de kabul edilmesinin, araştırmamızdakine göre daha yüksek sıklıkta eklem tutulumu bulunmasının nedeni olabileceği düşünüldü.

Göz tutulumu çalışmamızda EBH'lerde %27.1 oranında bulundu. Erişkin Behçet Hastalarında göz tutulum sıklığını Alpsoy ve ark. %31.5, Tsai ve ark. %27.8 ve Ryu ve ark. %27.8 olarak saptamışlardır (5, 7, 127). Bu oranlar, çalışmamızla aynı veya yakın değerlerdi.

Diğer sistemik tutulumlardan vasküler tutulum ise EBH'lerde %12 sıklığında görüldü. Erişkin Behçet Hastalarında vasküler tutulum sıklığını Ghembaza ve ark. %20 ve Güzelant-Özköse %17.2 oranında belirtmiştir (123, 125). Bunun yanında, vasküler tutulum sıklığını Ryu ve ark. %3.5 ve Zou ve ark. %8.6 oranında saptamıştır (126, 127). Tüm yaş gruplarında Alpsoy vasküler tutulum sıklığını %15.1, Gürler %16.8 sıklığında bildirmiştir (5, 65).

Erişkin Behçet Hastalarında nörolojik tutulum sıklığı %4.5 olarak bulundu. Diğer çalışmalarda nörolojik tutulum sıklığını Tsai ve ark. %5.6, Güzelant-Özköse %2, Ryu ve ark. %4.2, Zou ve ark. ise %3 olarak belirtmiştir. Nörolojik tutulumu Alpsoy %3 ve Gürler %2.2 sıklığında bildirmiştir (5, 65). Bu sıklıklar çalışmamızdaki EBH'lerde nörolojik tutulum sıklığına yakın bulundu.

Araştırmamızda EBH'lerde pulmoner tutuluma rastlanmadı. Literatürde bu hasta grubunda pulmoner tutulum Güzelant-Özköse'nin araştırmasında %1 oranında saptanmıştır (125). Ancak bu tutuluma pulmoner vasküler sistem tutulumunun da alınıp alınmadığı belirtilmemiştir.

Epididimit/epididimoorşit sıklığı ise bu hasta grubunda %0.6 oranında saptanmıştır. Literatürde EBH'lerde epididimit/epididimoorşit sıklığıyla ilişkili bir veri bulunmamaktadır. Behçet hastalarında daha önce bahsedildiği şekilde epididimit sıklığını Cetinel ve ark. %19.2 ve Maldini ve ark. %14.2 olarak çalışmamızdakinden daha yüksek sıklıkta bildirmiştir (38, 158). Kliniğimizde yapılan bir tez çalışmasında ise Bozkurt, erkek hastalarda epididimit sıklığını %3 olarak saptamıştır (160). Araştırmamızda EBH'lerde epididimit sıklığı, kliniğimizde daha önce bildirilen sıklıktan daha düşük bulundu.

Araştırmamızda EBH'lerde gastrointestinal tutulum saptanmadı. Literatürde EBH'lerde gastrointestinal tutulum sıklığı farklı oranlarda bildirilmiştir. Ghembaza ve ark. %2.6, Güzelant-Özköse %1 gibi düşük oranlar bildirirken, Uzak Doğu'dan Ryu ve ark. %9.7 ve Zou ve ark. %22.7 gibi yüksek oranlarda gastrointestinal tutulum belirtmiştir (123, 125-127).

Erişkin Behçet Hastalarında paterji testi %61.9'unda pozitif sonuçlandı. Erişkin Behçet Hastalarında paterji pozitifliğini Tsai ve ark. %27.8 ve Ryu ve ark. %28 oranında ve çalışmamızdakine göre düşük sıklıkta bildirmiştir (7, 127). Güzelant-Özköse ise klasik başlangıçlı BH'lerde paterji pozitifliğini %59 oranında ve bizim verimize yakın saptamıştır (125). Kliniğimizde Sarıca-Küçükoğlu ve ark. vasküler tutulumlu hastalarda paterji pozitifliği %78.4 olarak belirtirken, Alpsoy %37.8, Türsen %56.1 oranında bildirmişlerdir (5, 20, 21).

Erişkin Behçet Hastalarında 157 hastada HLA-B5/B51 incelemesi yapıldı. Hastaların %59.2'sinde HLA-B5/B51 taşıyıcılığı saptandı. Literatürdeki araştırmalarda EBH'lerde HLA-B5/B51 sıklığını Ghembaza ve ark %5.3 ve Ryu ve ark %45.1 olarak belirtmiştir (123, 127). Araştırmamızda EBH'lerdeki HLA-B5/B51 taşıyıcılığı literatüre göre daha yüksek bulundu.

Erişkin Behçet Hastalarında aile hikayesi oranı %15.9 idi. Hastaların akrabalık dereceleri incelendiğinde, %11.5 sıklığında birinci derece, %4.2 sıklığında ikinci derece ve %0.3 sıklığında üçüncü derece akrabada Behçet hastalığı anamnezi alındı. Literatürde EBH grubunda aile anamnezi sıklığı ile ilgili bir veri bulunamadı.

Erişkin Behçet Hastalarında mukokutan ve organ tutulumu sıklığı cinsiyete göre incelendiğinde, kadınlarda erkeklere göre genital ülser **(p<0.001),** eritema nodozum **(p=0.001)** daha sık saptanırken erkek EBH'lerde kadın EBH'lere göre göz tutulumu **(p=0.004)** ve vasküler tutulum **(p<0.001)** daha sık görüldü. Nörolojik tutulum sıklığı da erkek EBH'lerde kadın EBH'lere göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde yüksek saptandı **(p=0.053)**. Literatürde EBH grubunda klinik tutulumu cinsiyete göre inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Mevcut olan veriler genellikle tüm BH grubunu kapsamaktadır. Alpsoy ve ark. çalışmasında erkek hastalarda kadınlara göre genital ülser, psödofollikülit, tromboflebit ve göz tutulumunun daha sık olduğunu bildirmiştir (5). Araştırmamızda EBH'lerde genital ülser kadın hastalarda daha sık görülmüş fakat psödofollikülit açısından fark saptanmamıştır. Vasküler tutulum ve göz tutulumu Alpsoy'un çalışmasına benzer şekilde erkek hastalarda daha sık görüldü. Türsen ve ark. ise genital ülser ve eritema nodozumu kadın BH'lerde; papülopüstüler lezyonlar, tromboflebit, göz, nörolojik, pulmoner ve vasküler tutulumu ise erkek BH'lerde daha yüksek oranda bulmuştur (21). Bizim araştırmamız papülopüstüler lezyonlar ve pulmoner tutulum haricinde Türsen ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu bulundu.

Erişkin Behçet Hastalarında erkek hastalarda paterji pozitifliği (%67.6) kadınlara (%55.8) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı **(p=0.024)**. Literatürde EBH'lerde paterji pozitifliğini, cinsiyete ve klinik tutuluma göre karşılaştıran çalışma bulunamadı. Ancak BH'lerde yapılan çalışmalarda erkek hastalarda paterji pozitifliği daha sık bulunmuştur (5, 161, 192, 206). Bu açıdan erkek EBH'lerdeki paterji pozitifliğinin daha sık görülmesi literatürle uyumlu bulundu. Erişkin hasta grubunda mukokutan bulgulardan genital ülser ise paterji testi pozitif hastalarda %82.2, negatif hastalara (%92.4) göre anlamlı derecede daha düşük bulundu **(p=0.008)**. Behçet hastalarında paterji testi ve klinik tutulum ilişkisini araştıran çalışmalarda paterji ve sistem tutulumu açısından bir ilişki saptanamamıştır (99, 195, 196).

Erişkin Behçet Hastalarında HLA-B5/51 ile cinsiyet dağılımı arasında cinsler arasında farklılık bulunmadı. Erişkin Behçet Hastalarında mukokutan ve sistem tutulumu ile HLA-B5/B51 pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde, eritema nodozum, HLA-B5/B51 pozitif hastalarda (%57), negatif hastalara göre (%39.1) daha sık saptandı **(p=0.027)**. Maldini ve ark. meta-analizinde Behçet hastalarında HLA-B5/B51 pozitifliği ile erkek cinsiyet, genital ülser, deri bulguları ve göz tutulumu ilişkisi bildirmiştir (38). Araştırmamızdaki EBH'lerde saptadığımız bulgu, Maldini ve arkadaşlarının meta-analizinde saptadığı BH'lerde HLA-B5/B51 taşıyıcılığı ile deri tutulumu sıklığının artışı bulgusu ile uyumlu bulundu. Ayrıca Mizuki ve ark. da HLA-B5/B51 ile oküler tutulum ilişkisi saptamıştır (207). Ancak biz araştırmamızda EBH'lerde HLA-B5/B51 taşıyıcılığı ile erkek cinsiyet, genital ülser ve göz tutulumu ilişkisi saptamadık.

Erişkin Behçet Hastalarında da en sık başlangıç semptomu oral aft (%78.7) idi. Bunu izole tutulum olarak %6.6 papülopüstüler lezyon ve %4.1 sıklığında göz tutulumu takip etti. İzole olarak genital ülser hastaların %2.8'inde görüldü. Literatürde başlangıç semptomu olarak oral afttan sonra en sık genital ülser bildirilmiştir (5, 65, 160). Araştırmamızdaki EBH'lerde ise başlangıç semptomu olarak papülopüstüler lezyonlar ve göz tutulumu genital ülserden daha sık görüldü.

Erişkin Behçet Hastalarında mukokutan ve sistem tutulumlarının görüldüğü yaşlar incelendiğinde oral aft 23 yaşında, bunu takiben eritema nodozum (28 yaşında) hariç diğer mukokutan bulgular ile artrit 27 yaşında ve en son vasküler tutulum 30 yaşında ortaya çıktı.

Başlangıç semptomundan sistem tutulumuna kadar geçen süre incelendiğinde ise ilk 5 yılda mukokutan, eklem ve göz bulguları görüldü. Nörolojik (9.17 yıl) ve vasküler (8.73 yıl) tutulum EBH'lerde hastalığın daha geç döneminde saptandı. Alpsoy ve arkadaşlarının araştırmasında BH'lerde mukokutan, eklem ve göz tutulumu hastalığın ilk 5 yılında ortaya çıkmış, nörolojik ve vasküler tutulum ise 5 yıldan sonra görülmüştür (5). Literatürdeki diğer yayınlarda da Behçet hastalığında nörolojik ve vasküler tutulumun hastalığın daha geç dönemlerinde ortaya çıktığı belirtilmiştir (22, 199). Bu açıdan, EBH'lerdeki klinik bulguların ortaya çıkış süresi ülkemizden bildirilen verilerle uyumlu bulundu.

Erişkin Behçet Hastalarının doğdukları ve/veya köken aldıkları bölgeler, TÜİK'in yedi bölge sistemine göre incelendiğinde, hastaların en sık Karadeniz Bölgesi (%42.9) kökenli olduğu görüldü. Bunu %19 ile Doğu Anadolu ve %15.3 ile İç Anadolu bölgesi izledi. Bölgelerin

sıklık dağılımları tüm hasta grubundaki (n=700) dağılım ile benzerdi. Literatürde, Türkiye'de EBH'lerin bölgesel dağılımı ile ilgili veri bulunamadı.

Araştırmamızın diğer kontrol grubu olan Juvenil BH'lerin 4100 hasta içindeki sıklığı %3.9, 700 hasta içindeki oranı ise %22.7 idi. Kliniğimizde Bozkurt, tez çalışmasında ise JBH sıklığını %5.5 olarak bildirmiştir (160). Bu açıdan, kliniğimizde 9 yıl içinde JBH sıklığında düşüş olduğunu düşündürmekle beraber, literatürde JBH sıklığını Treudler ve ark. %4.7, Atmaca ve ark. %3.3 olarak ve araştırmamızdakine yakın sıklıkta bildirmiştir (131, 134). Hu ve ark. derlemesinde ise JBH sıklığını %5-15.5 arasında belirtmiştir (150). Bu açıdan, araştırmamızdaki JBH sıklığı Hu'nun derlemesi dışında literatür ile uyumlu idi. Bu derlemedeki incelenen çalışmaların yapıldığı ülkeler ve çalışmalarda juvenil yaş kriterlerinin farklı olması, bu oranı etkilemiş olabilir.

Juvenil Behçet Hastalarında, erkek/kadın oranı 0.62 (61/98) bulundu. Literatürde JBH'lerdeki cinsiyet dağılımı farklı oranlarda bildirilmiştir. Ülkemizden Atmaca 0.59, Gezgin-Yıldırım 0.73, Karıncaoğlu 0.84 bildirirken (131, 138, 208), yurtdışından Butbul-Aviel ve ark. 0.91 ve kadın baskınlığı saptamıştır (137). Bizim çalışmamızda da JBH'lerde kadın hasta oranı daha fazla iken erkek/kadın oranını Mastrolia 1.36, Gallizzi 1.3, Krause ise 1.38 sıklığında ve erkek baskınlığında belirtmiştir (132, 140, 141). Ülkemiz literatür verileri ile yurtdışı verileri bu parametrede taban tabana zıttır.

Juvenil Behçet Hastalarında, Behçet hastalığının ilk semptomunun başlangıç yaşı 2-16 yaş aralığında saptandı (median:13, IQR:10-14). Ülkemizden bildirilen literatürlerde Karıncaoğlu başlangıç yaşını 12.3±3.5 yıl (1.1-16), Atmaca 11.63±3.46 yıl (1-16), Çirkinoğlu 11.18±3.34 yıl olarak belirtmiştir (131, 138, 146). Bu çalışmalarda saptanan hastalık başlangıç yaşı ortalaması, araştırmamıza göre hafif düşük bulunmakla beraber, hastalığın ilk semptomunun 1 yaşından sonra başlaması ve özellikle puberteye yakın ortaya çıkması ortak bulguydu. Avrupa'da ise daha erken başlangıç yaşı bildiren yayınlar mevcut: Juvenil Behçet Hastalarında başlangıç yaşını, İngiltere'de Nanthapisal 4.87 (0.04-15.71) yıl, İsrail'de Krause 6.9±3.9 yıl saptamışlardır (132, 136). Bu açıdan, Behçet hastalığının başlangıcının bu ülkelerde, çalışmamız ve Türkiye'deki diğer araştırmalar baz alındığında daha erken olduğu yorumu yapılabilir. Ancak İtalya'dan Sota ve arkadaşlarının araştırmasında JBH'lerde ilk semptom yaşı daha geç, 10.92 ± 4.34 yıl olarak saptanmış ve hastaların %53'ünde ilk semptomun 11 yaşından sonra görüldüğü belirtilmiştir (145). Bu açıdan, İtalya ve Türkiye'deki başlangıç yaş aralığı benzer bulundu. Araştırmamızda JBH'lerde Behçet hastalığı kriterlerini doldurma yaşı ise 15 (7-16) yaş olarak bulundu ve hastaların tanı kriterlerini puberte döneminde tamamladığı

görüldü. Tüm literatürler dikkate alındığında, başlangıç yaşlarındaki bu farklılığın genetik, coğrafi ve sosyolojik farklılıklara bağlı olabileceği düşünüldü. Literatürdeki 16 yaş ve öncesinde tanı kriterlerini dolduran hastaları JBH kabul eden yayınlarda tanı kriterlerini doldurma yaşı ile ilgili bir veri bulunamadı.

Araştırmamızda JBH'lerde başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre 2 yıl (0-12, IQR: 0-3) olarak saptandı. Bu süreyi, araştırmalarında, Treudler ortalama 35 ay (IQR:23-84), Karıncaoğlu 3.14±3.5 yıl, Krause 3.9±3.5 yıl olarak belirtmiştir (132, 134, 138). Araştırmamızda JBH'lerde bu süre daha kısaydı.

Juvenil Behçet Hastalarında mukokutan ve sistem tutulumları incelendiğinde hastalarımızın tamamında oral aft vardı (%100). Literatürde oral aft sıklığını Atmaca %100, Gezgin-Yıldırım %100, Krause %100, Gallizzi %94.5, Butbul-Aviel %99.5 oranında bildirmiştir (131, 132, 137, 140, 208). Araştırmamızdaki JBH'lerdeki oral aft sıklığı literatürle uyumlu idi.

Araştırmamızdaki JBH'lerde genital ülser sıklığı %89.3 oranında saptandı. Ülkemizden bildirilen araştırmalarda Atmaca %82.7, Gezgin-Yıldırım %56, Karıncaoğlu %81.9 oranında JBH'lerde genital ülser saptamışlardır (131, 138, 208). Uluslararası literatürde ise Krause %31.6, Butbul-Aviel %65.4, Gallizzi %33.6 oranında JBH'lerde genital ülser sıklığını saptamışlardır (132, 137, 140). Bizim araştırmamızda JBH'lerde genital ülser sıklığı ülkemizdeki literatürlerle uyumlu, yurtdışı literatürden ise yüksek bulundu. Çalışmamızda JBH'lerde genital ülser çoğunlukla puberte döneminde ve ortalama 15 (IQR:13-16) yaşında başladı. Pubertede cinsiyet hormonları seviyesindeki değişimlerin çalışmamızda JBH'lerde genital ülser oranındaki yükseklikle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Juvenil Behçet Hastalarımızda papülopüstüler lezyonlar %67.3 sıklığında bulundu. Papülopüstüler lezyon sıklığını Atmaca %39, Karıncaoğlu %50.6, Gezgin-Yıldırım %35 oranında bildirmiştir (131, 138, 208). Araştırmamızda JBH'lerde papülopüstüler lezyon oranı, literatürdeki çalışmalara göre yüksek saptandı. Çalışmamızda genital ülser gibi papülopüstüler lezyonların da puberte döneminde ortaya çıktığı görüldü (median:16 yaş IQR:14-18). Juvenil Behçet Hastalarında eritema nodozum sıklığı %43.4 oranında saptandı. Araştırmalarında JBH'lerde eritema nodozum sıklığını Atmaca %37.3, Gallizzi %13.6, Yıldırım %14 olarak ve çalışmamızdakine göre düşük oranda belirtmiştir (131, 140, 208). Karıncaoğlu ve ark. ise eritema nodozum sıklığını %51.8 ve araştırmamıza göre daha yüksek oranda saptamıştır (138).

Juvenil Behçet Hastalarında eklem tutulumu (artrit) sıklığı %20.1 oranında bulundu. Araştırmalarında JBH'lerde eklem tutulumunu Atmaca %22.7, Karıncaoğlu %39.8, Gezgin-Yıldırım %31 oranında saptamıştır (131, 138, 208). Araştırmamızdaki eklem tutulumu Türkiye'den yapılan çalışmalara göre düşük bir orandadır.

Araştırmamızdaki JBH'lerde göz tutulumu %23.9 sıklığında saptandı. Literatürde JBH'lerde göz tutulumunu Çirkinoğlu %35, Atmaca %30.9, Borlu %24, Karıncaoğlu %34.9 sıklığında belirtmiştir (131, 138, 146, 209). Bu açıdan, araştırmamızdaki JBH'lerde göz tutulum sıklığı literatürlere göre daha düşük bulunmakla birlikte, Borlu ve ark'nın bildirdiği oranla uyumlu idi. Kliniğimizden Sarıca ve ark. göz tutulum sıklığını %27.3 oranında ve araştırmamızdakine göre daha yüksek oranda saptamıştır (129). Aynı klinikten farklı zamanda yapılan bu araştırma sonucu bize, Behçet hastalığının juvenillerdeki sıklığının azaldığını düşündürür niteliktedir.

Juvenil Behçet Hastalarında diğer bir sistemik tutulum olan vasküler tutulum %9.4 sıklığında bulundu. Juvenil Behçet Hastalarında vasküler tutulum sıklığını Çirkinoğlu ve ark. %32 oranında bildirmiştir (146). Sarıca ve ark. kliniğimizde yaptıkları çalışmada JBH'lerde, %15.7 oranında yüzeyel tromboflebit, %3.1 oranında derin ven trombozu saptamışlardır (129). Karıncaoğlu %9.6 oranında tromboflebit, %7.2 oranında vasküler tutulum (anevrizma ve tromboz) bulmuştur (138). Bununla beraber, vasküler tutulum sıklığını Atmaca %3.6 ve Borlu %6 oranında ve diğer çalışmalara göre daha düşük bildirmişlerdir (131, 209). Görüldüğü üzere, araştırmamızdaki vasküler tutulum sıklığı, Türkiye'den bildirilen %3.6-32 arasında yer almaktadır. Ülkemizdeki bu bildirimlerde JBH başlangıç ve tanı yaşının çok farklı yaşlarda alınmış olması da etkili olabilir.

Araştırmamızda JBH'lerde görüntüleme ve diğer yöntemlerle kanıtlanmış nörolojik tutulum %5 oranında saptandı. Juvenil Behçet Hastalarında nörolojik tutulum sıklığını Karıncaoğlu %7.2 ve Atmaca %3.6 sıklığında bizim çalışmalarımıza yakın bildirirken (131, 138), Çirkinoğlu %18, Sungur %12.9, Gezgin-Yıldırım %9 oranında ve bizimkinden daha yüksek sıklıkta bildirilmiş oranlar mevcuttu (142, 146, 208). Türkiye'den yapılan çalışmaların çoğuna göre çalışmamızda JBH'lerde nörolojik tutulum oranı daha düşük bulundu.

Juvenil Behçet Hastalarında 1 hastada (%0.6) akciğer tutulumu saptandı. Literatürde JBH'lerde akciğer tutulumunu Sungur %1.6, Tuğal-Tutkun %2.7 ve Treudler %4 ile araştırmamıza göre daha yüksek sıklıkta bildirmiştir (134, 142, 143). Ancak bu çalışmalarda

pulmoner vasküler sistem tutulumunun da akciğer tutulumuna alınıp alınmadığı belirtilmediğinden bizim %0.6 verimizle karşılaştırılamamıştır.

Araştırmamızda JBH'lerde epididimit veya epididimoorşit sıklığı %2.5 olarak saptandı. Literatürde JBH'lerde epididimit sıklığını araştırmalarında Sarıca ve ark %3.1, Gezgin-Yıldırım %4 olarak belirtmiştir (129, 208). Bu sıklıklar çalışmamıza nispeten yakın oranlardır.

Juvenil Behçet Hastalarında paterji testi pozitiflik oranını %58.1 bulduk. Juvenil Behçet Hastalarında paterji pozitifliğini Çirkinoğlu %50, Sungur %46.8, Atmaca %45.5 ve Gezgin-Yıldırım %19 ile çalışmamızdakine göre çok düşük oranlar bildirmişlerdir (131, 142, 146, 208). Butbul-Aviel ve arkadaşları, Türkiye ve İsrail'den JBH'leri kıyasladığı çalışmasında paterji pozitifliğini Türk hastalarda %27.3, İsrailli hastalarda %23.1 sıklığında saptamış ve istatistiksel fark bulmamıştır (137). Butbul-Aviel, tüm JBH'lerde paterji pozitifliği %26.9 sıklığında bildirmiştir. Kliniğimizden Sarıca ve ark. JBH'lerde paterji pozitifliğini %80 olarak bildirdikleri önceki dönem çalışmalarına göre düşünüldüğünde ve aynı klinikte test tekniğinde değişiklik olmadığı da dikkate alındığında, JBH'lerde paterji testi pozitifliğinde düşüş saptandığı rahatlıkla söylenebilir (129).

Juvenil Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 testi %42.2 sıklığında saptandı. Literatürde Türkiye'de yapılan çalışmalarda JBH'lerde HLA-B5/B51 pozitifliğini Butbul-Aviel Türk hastalarda %68.3, Çirkinoğlu %50, Gezgin-Yıldırım %58 ve Sungur %25.8 oranında bildirmiştir (137, 142, 146, 208). Kliniğimizde Sarıca ve ark. JBH'lerde HLA-B5 pozitifliğini %79.6 sıklığında saptamışlardır (129). Araştırmamızdaki sıklık ise bu çalışmaların çoğundan düşük saptandı.

Juvenil Behçet Hastalarında aile hikayesi oranı %18.2 bulundu. Ailede birinci derece akrabada Behçet hastalığı sıklığı %11.3, ikinci derecede %4.4 ve üçüncü derecede %2.5 idi. Literatürde JBH'lerde aile anamnezi sıklığı farklı oranlarda bildirilmiştir. Juvenil Behçet Hastalarında aile anamnezi oranını Karıncaoğlu %19, Sota %17.2, Nanthapisal birinci derece akrabalarda %17 olarak saptamıştır (136, 138, 145). Bu sıklıklar, çalışmamızdaki sıklığa yakın olmakla beraber aile anamnezini daha yüksek oranlarda bildiren araştırmalar da mevcuttur. Örneğin, Gezgin-Yıldırım ve Butbul-Aviel çalışmalarında, JBH'lerde aileselliği sırasıyla %35 ve %26.3 sıklığında bildirmiştir (137, 208). Bu çalışmalardaki aile anamnezinde yakınlık derecesi de sonucu etkilemiş olacağından bu özelliğin bilinmesi sıklık oranlarını yorumlamakta etkili olacaktır.

Juvenil Behçet Hastalarında klinik özelliklerin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; mukokutan bulgulardan papülopüstüler lezyonlar erkek hastalarda (%80.3), kadın hastalara (%59.2) göre **(p=0.006)**, sistem tutulumlarında göz tutulumu erkek hastalarda (%36.1) kadın hastalara (%16.3) göre **(p=0.005)**, vasküler tutulum, erkek hastalarda (%19.7) kadın hastalara (%3.1) göre ileri derece anlamlı oranda yüksek saptandı **(p<0.001)**. Literatürde Kone-Paut Türkiye, Fransa, İran ve Suudi Arabistan'dan 86 JBH'yi içeren çalışmasında, nekrotik follikülit, üveit, retinal vasküliti erkek hastalarda kadınlara göre istatistiksel anlamlı yüksek bildirmiştir. Yine aynı araştırmacı vasküler komplikasyonların erkek JBH'lerde daha sık saptandığını belirtmiştir (210). Çalışmamızda da göz ve vasküler tutulumun erkek JBH'lerde daha fazla görülmesi, Kone-Paut'un çalışmasıyla uyumlu bulundu. Atmaca ve ark. ise araştırmasında göz tutulumunun erkek JBH'lerde (%48.7), kadın JBH'lere (%20.3) göre yüksek olması önceki bildirimlerle uyumlu iken; genital ülseri kadın JBH'lerde (%95.7), erkek JBH'lere göre (%61) daha yüksek bildirmiştir. Bu çalışmada vasküler ve nörolojik tutulumların tamamı erkek JBH'lerde görülmüştür (131). Araştırmamızda ise genital ülser ve nörolojik tutulumda cinsiyete göre istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Bizim çalışmamızda göz ve vasküler tutulumun erkek JBH'lerde daha yüksek oranda görülmesi Atmaca'nın sonuçları ile uyumlu bulundu. Kone-Paut, genital ülseri kadın JBH'lerde, göz ve vasküler tutulumu erkek JBH'lerde daha sık bildirmiştir **(p<0.05)**. Bu çalışmada, erkek JBH'lerde kadın JBH'lere göre posterior üveit, retinal vaskülit, papilödem, bilateralite ve venöz tromboz daha yüksek oranda bulunmuştur (147). Bu çalışmada göz ve vasküler tutulumun erkek JBH'lerde fazla olması bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. İngiltere'de Makmur JBH'lerde genital ülser sıklığını kadın JBH'lerde erkek JBH'lere göre istatistiksel anlamlı yüksek bildirirken, diğer mukokutan ve sistemik tutulumlar açısından ise iki cins arasında fark görülmemiştir (135). İtalya'dan Sota 64 JBH'nin klinik tutulumlarını cinsiyete göre karşılaştırmış, sadece non-spesifik gastrointestinal bulguların kadın JBH'lerde erkek JBH'lere göre daha fazla olduğunu belirtip diğer bulgularda fark saptamamıştır (145). Araştırmamızda biz JBH'lerde gastrointestinal tutulumu hiç saptamadık.

Juvenil Behçet Hastalarında paterji pozitifliğini cinsiyete göre irdelediğimizde, erkek hastalarda (%74.1) kadınlara (%48.9) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti **(p=0.003).** Juvenil Behçet Hastalarında paterji cevabının cinsiyet açısından mukokutan ve sistem tutulum ilişkisi saptanmadı. Literatürde de JBH'lerde paterji cevabı ve klinik tutulum ilişkisi ile ilgili bir veri bulunamadı. Ancak erkek JBH'lerde paterji pozitifliğinin daha sık görülmesi, BH'lerde

tüm yaş gruplarını kapsayan çalışmalarda belirtilen paterji cevabının erkek BH'lerde daha fazla görülmesi bilgisi ile uyumlu bulundu (5, 161, 206).

Juvenil Behçet hastalarında HLA-B5/B51 ile cinsiyet ilişkisi saptanmadı. Göz tutulumu ise HLA-B5/B51 pozitif hastalarda (%33.3), negatif hastalara göre (%8.1) göre anlamlı derecede yüksekti **(p=0.011)**. Literatürde, Behçet hastalığında HLA-B5/B51 ile göz tutulumu ilişkisi bildirilmiştir (38, 207). Araştırmamızda İBH ve EBH için böyle bir ilişki saptanmaması, literatürde bildirilen HLA-B5/B51 pozitifliği ile göz tutulum riskinde artışın belirli bir yaş grubuna mı sınırlı olduğu sorusuna yol açtı.

Juvenil Behçet Hastalarında Behçet hastalığının en sık görülen başlangıç bulgusu oral afttı (%84.1). İkinci sırada genital ülser (%5.8), üçüncü sırada göz tutulumu (%3.6) hastalığın ilk başlangıç semptomu olarak görüldü. Atmaca juvenillerde başlangıç semptomunu, %98.2 oranında oral ülser, %1.8 oranında genital ülser olarak bildirmiştir (131). Genital ülserin sıklığı daha az olsa da başlangıç semptomu olarak ikinci sırada olması bizim araştırmamızı da destekler bir veridir. Karıncaoğlu ise hastalığın başlangıç semptomunu %86 oral aft, %8.4 göz tutulumu, %6 genital ülser ve %3.6 eritema nodozum olarak bildirmiştir (138). Çalışmamızla karşılaştırıldığında Karıncaoğlu'nun çalışmasında göz tutulumu başlangıç semptomu olarak daha sık bulunmuş, Sungur ise başlangıç semptomu olarak %82.2 oral ülser, %14.5 sıklıkta üveit bildirmiştir (142). Bu çalışmada da bizim verimize göre göz tutulumu başlangıç semptomu olarak çok daha yüksek oranda saptanmıştır.

Juvenil Behçet Hastalarında mukokutan ve sistem tutulumlarının görüldüğü yaşlar incelendiğinde, araştırmamızda oral aftın 13 (IQR:10-15) yaşında başladığı saptandı. Kone-Paut ve ark. 12 ülkeden hastaları içeren çok merkezli araştırmasında, doğrulanmış JBH'lerde oral aft başlangıç yaşını 8.74±4.21 yıl olarak bildirmiştir. Bu yaş, bizim elde ettiğimiz 13 yaştan çok daha erken bir yaştır (147). Çalışmamızda JBH'lerde genital ülser başlama yaşı 15 (IQR:13-16) bulundu. Kone-Paut genital ülser başlangıç yaşını 11.23±4.32 yaş olarak vermektedir. Bu veri de bizim araştırmamızdakine göre daha erken bir yaştır. Papülopüstüler lezyonlar ve eritema nodozumun ortaya çıkış yaşını biz 16 yaş olarak saptadık. Kone-Paut deri bulgularının başlama yaşını 10.36±4.30 yaş olarak saptamıştır.

Juvenil Behçet Hastalarında sistem tutulumlarını dikkate aldığımızda; eklem tutulumu araştırmamızda 16 (IQR:15-20) yaşında ortaya çıkmışken Kone-Paut'un çalışmasında 10.02±3.79 yaşında, göz tutulumu bizim araştırmamızda 16 (IQR:14-18) yaşında başlarken, Kone-Paut'un araştırmasında ise 10.94±3.62 olarak bildirilmiştir. Vasküler tutulum

araştırmamızda 17 (IQR:16-23) yaşında başlarken, Kone-Paut'un çalışmasında 11.26±3.89 yaşında başlamıştı. Nörolojik tutulum ise bizim çalışmamızda 17 (IQR:13-21) yaşında ortaya çıkarken Kone-Paut'un araştırmasında 10.95±3.95 yaşında ortaya çıkmıştı (147). Araştırmamızda JBH'lerdeki mukokutan, eklem, göz, vasküler ve nörolojik tutulumlar 13-17 yaş aralığında görülürken, Kone-Paut'ta ise bu yaş sınırını 8-11 arasında vermektedir. Kone-Paut araştırmasında hastalık başlangıç yaşını, Avrupalı JBH'lerde ortalama 6.84±4.66 yaş, Avrupa dışındaki hastalarda ise 9.12±3.67 yaş olarak bulup Avrupalı hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha erken yaşta hastalığın başladığı yorumunu yapmıştır. Coğrafi koşullar, genetik, enfeksiyonlara maruziyet gibi bölgesel farklılıklar JBH'lerde hastalık tutulumlarının daha geç ya da daha erken oluşmasında etkili faktörler olabilir.

Juvenil Behçet Hastalarında başlangıç semptomundan mukokutan ve sistem tutulumuna kadar geçen süreler incelendiğinde; oral aftı 2 yıl içinde genital ülser, 3 yıl içinde göz tutulumu izledi. Vasküler ve nörolojik tutulum ise 5 yıldan sonra görüldü. Literatürde, JBH'lerdeki sistem tutulumlarına kadar geçen süre ile ilgili bir veriye rastlanmadı. Genel Behçet hastalığı serilerinde literatürde göz tutulumunun hastalığın erken döneminde, vasküler ve nörolojik tutulumun da daha geç dönemde (5 yıldan sonra) ortaya çıktığı bilinmektedir (5, 22). Bu açıdan, araştırmamızda JBH'lerde saptanan bu sürelerin, genel verilere uyumlu olduğunu düşünüyoruz.

Araştırmamızın asıl amacı olan İBH'leri kontrol grupları ile kıyasladığımızda;

İleri Yaş Behçet Hastaları, EBH'ler ile cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmadı. Literatürde de Ghembaza ve Tsai'nin araştırmalarında da erken ve geç başlangıçlı olgularda cinsiyet yönünden fark olmadığı bildirilmiş (7, 123) ki bu, araştırmamızla uyumlu bir bulgu idi.

Başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre İBH'lerde 5 (0-44) yıl iken, EBH'lerde 2 (0-30) yıl bulundu **(p<0.001)**. İleri Yaş Behçet Hastaları ile EBH'ler arasındaki bu anlamlı fark, yaşa bağlı olarak ortaya çıkan organizma cevabının da yavaş olduğu ile izah edilebilir mi sorusunu akla getirmektedir. İleri Yaş Behçet Hastalarının bazılarında ilk semptom juvenil veya erişkin dönemde başlamaktadır. Hastaların, tanı kriterlerini erişkin yaş ya da ileri yaşta doldurmasını etkileyen faktörler ise bilinmemektedir. Genetik, enfeksiyonlar ve stres gibi faktörlerle ilişki rol oynayabilir. Bunun yanı sıra, oral aft, genital ülser, eritema nodozum gibi mukokutan bulgularda etkili olan kolşisin tedavisinin, bu hastalarda, Behçet hastalığının oluşmasını etkileyip hastalığın daha ileri yaşlarda ortaya çıkmasına neden olması da bir olasılıktır (211, 212).

Hastalık süresi (tanı kriterlerini doldurduğu yaştan en son muayeneye kadar geçen süre) İBH'lerde 5 (0-31) yıl, EBH'lerde 7 (0-41) yıl olarak İBH'lerde daha kısa idi **(p=0.001)**. Erişkin yaşta tanı alan hastalarda, ileri yaşta tanı alanlara göre hastalık süresinin uzun olması beklenen bir bulguydu.

İleri Yaş Behçet Hastalarında takip süresini 15 (0-371) ay, EBH'lerde 30.5 (0-390) ay olarak saptadık ve İBH'ler ile EBH'ler arasında takip süresi açısından fark yoktu.

İleri Yaş Behçet Hastaları, EBH'ler ile mukokutan ve sistemik tutulum açısından karşılaştırıldığında, oral aft her iki grubun da tamamında vardı. Genital ülser İBH'lerde %69.9 iken EBH'lere %86.3 olarak bulundu **(p<0.001)**. Aradaki anlamlı farklılık İBH'lerin lehine bir veri olarak değerlendirildi. Araştırmamızdaki iki grup arasında diğer mukokutan, eklem, göz, vasküler ve nörolojik tutulum açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Weinberger ve ark. 40 yaş sonrasında ilk semptomu başlayan hastaları geç başlangıçlı olarak adlandırdıkları çalışmalarında geç başlangıç ve erişkin yaş gruplarının oral aft, genital ülser, eklem, göz, vasküler ve nörolojik tutulum açısından benzer olduğunu, deri lezyonlarının erişkin başlangıçlı grupta daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı araştırıcılar, bu çalışmada hastalık şiddeti açısından da iki grup arasında fark saptamamışlardır (121). Tsai ve arkadaşlarının çalışmasında ise ISG kriterlerini 40 yaş ve sonrasında dolduran hastalar geç başlangıçlı kabul edilmiş, erişkin ve ileri yaş hastalar arasında oral aft, genital ülser, deri lezyonları, artrit/artralji, nörolojik tutulum ve üveit açısından fark saptanmamıştır. Bu iki çalışmada da genital ülser sıklığı hariç bizim araştırmamızla uyumlu veriler elde edilmiştir. Ülkemizden bildirilen bir çalışma ise hastalık başlangıcı 40 yaş sonrasında olan hastaları, 40 yaş altında başlayanlarla karşılaştırmış, genital ülser ve oküler tutulum oranı hastalık başlangıcı 40 yaş altında olan hastalarda daha yüksek bulunmuş, diğer mukokutan ve sistem tutulumlar arasında fark bildirilmemiş idi (5). Genital ülserin İBH'lerde daha az görülmesi çalışmamızı destekler bir veri idi. Ryu ilk semptomları 40 yaş üzerinde başlayan hastaları, 40 yaş altındakilerle karşılaştırmış; nörolojik tutulumu, 40 yaş üzerinde olan hastalarda daha sık saptamıştır (127). Ghembaza ve ark. ise hastalık semptomu 30 yaş ve altında başlayanlar (erken başlangıçlı) ile, 30 yaş üzerindekileri (geç başlangıçlı) karşılaştırmış; intermediate, posterior ve panüveit, erken başlangıçlı hastalarda geç başlangıçlılara göre daha sık görülmüştür. Diğer mukokutan ve sistemik tutulumlar açısından fark saptamamıştır (123). Güzelant-Özköse ise ISG kriterlerini 40 yaş ve üzerinde dolduran hastaları geç başlangıçlı, 15-30 yaş arasında dolduranları ise klasik başlangıçlı olarak adlandırmış, geç başlangıçlılarda, klasik başlangıçlılara göre eritema nodozumun daha az görüldüğünü, diğer mukokutan, eklem, vasküler, göz, nörolojik ve gastrointestinal tutulum

açısından iki grup arasında fark olmadığını bildirmiştir (125). Başka bir araştırmacı, ilk semptomu 40 yaşından sonra başlayan hastaları geç başlangıçlı olarak adlandırıp erken başlangıçlı hastalarla karşılaştırmış, geç başlangıçlılarda erken başlangıçlılara göre follikülit, oküler tutulum ve panüveitin daha az görüldüğünü, intestinal tutulumun (özellikle intestinal ülser) ise daha sık görüldüğünü bildirmiştir (126). Farklı ülkelerden farklı BH serileri bildirilmiş olsa da hemen hemen erişkin ve ileri yaşta görülen hastalık semptomları aynı idi. Literatürlerdeki ortak nokta bizim çalışmamızda olduğu gibi ileri yaşta genital ülserin az görüldüğü yönünde idi. Bizim çalışmamızda İBH ve EBH'lerde göz tutulumu açısından fark bulunmazken literatürde bu yönde değişik veriler sunulmuştu. Sungur daha selim seyreden anterior üveitin, İBH'lerde (73.1%) en sık görüldüğünü, bunu panüveit (19.2%) ve skleroüveitin (7.7%) takip ettiğini, anterior üveitin yaşla beraber artıp panüveitin yaşla beraber azaldığını ve prognozun iyi olduğunu bildirmiştir (124). Hazırolan İBH'lerde anterior üveitin daha sık görüldüğünü ve prognozunun iyi olduğunu (128), tersine Çıtırık ise ileri yaş hastalarda en sık panüveitin (68.7%), sonra posterior (25%) ve anterior üveitin (6.2%) görüldüğünü belirtip hastaların %50'sinde görme keskinliğinin düzelmediğini bildirmiştir (122). Sarıcaoğlu ve ark. da 9 hastalık serilerinde, oküler (33.3%) ve nörolojik tutulumlu (%22.2%) hastaların ve immunsupresif tedavi ihtiyacı olduğunu belirtip ileri yaşta Behçet hastalığının selim seyretmediğini saptamıştır (6). Bizim araştırmamızda hastalarımızın göz tutulum ayrıntısı dikkate alınmadı, bu sebeple göz tutulum şekli ve hastalardaki prognoz konusunda daha ileri bir yorum yapmadık. Ancak gerek araştırmamızda gerek literatürdeki karşılaştırmalı serilerde göz tutulum oranı açısından İBH ile EBH'ler arasında fark olmadığı görülmektedir.

İleri Yaş Behçet Hastaları, EBH ile paterji cevabı açısından karşılaştırıldığında, paterji pozitifliği iki grupta benzerdi (p=0.998). Literatüre bakıldığında, Ghembaza, Güzelant-Özköse, Ryu, Tsai, Weinberger ve ark. da İBH'ler ile EBH'lerde paterji pozitifliği açısından bizim çalışmamızda olduğu gibi fark saptamamışlardır (7, 121, 123, 125, 127).

Araştırmamızda İBH'ler, EBH'ler ile HLA-B5/B51 taşıyıcılığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark saptanmadı. Weinberger HLA-B5 taşıyıcılığını geç başlangıçlı grupta daha yüksek bulmuşken (121), Ghembaza ve Ryu ise araştırmalarında İBH'ler ve EBH'lerde HLA-B5/B51 pozitifliği açısından çalışmamıza benzer şekilde fark saptamamışlardır (123).

Araştırmamızda aile hikayesi sıklığı, İBH'lerde EBH'lere göre daha düşük saptandı **(p=0.006)**. İstatistiksel olarak bu farkın özellikle birinci derece akrabalıktan kaynaklandığı görüldü. Literatürde, İBH'ler ile EBH'lerdeki aile anamnezi sıklığını karşılaştıran bir araştırma

bulunamadı. İleri Yaş Behçet Hastalarında ailede Behçet hastalığı anamnezinin daha az olması, İBH'lerde hastalığın ortaya çıkışında genetik faktörlerin daha geri planda rol aldığını, çevresel ve diğer faktörlerin daha fazla ön planda etkin olduğunu düşündürmektedir.

Cinsiyet açısından İBH ve EBH'ler, sistem tutulumları ve mukokutan lezyonlar açısından karşılaştırıldığında, genital ülser kadın İBH'lerde, kadın EBH'lere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu **(p<0.001)**. Güzelant-Özköse araştırmasında, klasik başlangıçlı kadın hastalar ile geç başlangıçlı kadın hastalar arasında genital ülser açısından, bizim çalışmamızdan farklı bir sonuç elde etmiş, her iki grupta aynı tutulum oranını bulmuş (125). Araştırmamızda kadın İBH'lerin yaş ortalamasının 63.22±9.6 yıl olduğu göz önüne alındığında, hastalar postmenopozal dönemdeydi. Güzelant çalışmasında, BH'lerin %25'inde premenstrual dönemde genital ülserde alevlenme bildirmiştir (213). Oh ve ark. ise oral aft, genital ülser, eritema nodozumları olan ve premenstrual alevlenme gösteren bir BH'de, kombine oral kontraseptif kullanımı sırasında remisyon gözlemlemiştir (214). İki araştırmacı da Behçet hastalığındaki premenstrual alevlenmeyi, östrojen ve progesteronun ani düşüşü ile açıklamışlardır (213, 214). Bu açıdan, araştırmamızdaki çoğu postmenopozal olan kadın İBH'lerde genital ülserin daha az görülmesi, bu hastaların postmenopozal evrede, hormonların etkin olmaması ile açıklanabilir.

Eritema nodozum sıklığı erkek İBH'lerde, erkek EBH'lere göre anlamlı düşük idi **(p<0.05)**. Kadın hastalarda ise yaşa bağlı eritema nodozum sıklığında farklılık saptanmadı. Güzelant-Özköse de çalışmasında, eritema nodozum sıklığını geç başlangıçlı erkek hastalarda, klasik başlangıçlı erkek hastalara göre bizim çalışmamızda olduğu gibi daha düşük saptamıştır (125). Kadın hastalarda farklılık görülmeyip erkek hastalarda bu farkın görülmesi, testosteron ilişkili olabilir. Testosteronun BH'lerde nötrofil aktivasyonu ve T hücre cevabında değişiklikler yaparak hastalık patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (215). Eritema nodozum lezyonlarında yaşa bağlı olarak erkeklerde testosteronda azalma, eritema nodozum sıklığındaki azalma ile ilişkili olabilir mi diye düşündürüyor.

Göz tutulumu sıklığı erkek İBH'lerde (%16.3) erkek EBH'lere (%33.7) göre ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu **(p=0.003)**. Güzelant-Özköse de araştırmasında göz tutulum sıklığını, geç başlangıçlı erkek hastalarda, klasik başlangıçlı erkek hastalara göre bizim çalışmamızla da örtüşen şekilde daha düşük saptamıştır. Ancak bu araştırmada, şiddetli göz tutulum sıklığında iki grup arasında fark görülmemiştir (125).

Araştırmamızda morbidite ve mortaliteye sebep olabilen nörolojik ve vasküler tutulum açısından, kadın ve erkek hastalarda her iki grup arasında (İBH-EBH) farklılık saptanmadı. Literatürde, bizim elde ettiğimiz bu veri desteklenmektedir (125).

Çalışmamızda İBH ve EBH'lerde hastalığın başlangıç lezyonu karşılaştırıldığında, oral aft her iki grupta da en sık görülen başlangıç semptomuydu. Damar tutulumu hariç diğer mukokutan ve sistem tutulumu ile başlama açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Vasküler tutulum ilk belirti olarak İBH'lerde % 2.4 oranında ve EBH'lere (%0.3) göre anlamlılık sınırındaydı **(p=0.052).** Ishido ve ark. Japonya'da 6627 BH'nin ilk kaydı sırasındaki sistem tutulumlarını incelediği araştırmasında; vasküler, göz ve eklem tutulumlarının ileri yaşta başvuran hastalarda genç hastalara göre daha sık olduğunu bildirmiştir (216). Çalışmamızda İBH'lerde ilk semptomu damar tutulumu olan 4 hastanın tamamının tutulumu derin ven trombozu şeklindeydi ve hastalardan biri hariç üçü 40 yaş üzerindeydi. Bu açıdan, İBH'lerde, hastalığın erken döneminde, özellikle ilk semptom vasküler tutulum olabilir. İleri yaş hastaların, Behçet hastalığının başka bir bulgusu olmasa bile, derin ven trombozunda, Behçet hastalığının etiyolojide düşünülmesi hem derin ven trombozu tedavisi hem de İBH'nin diğer tutulumları konusunda dikkatli olunması açısından uyarıcı olmalıdır.

İki grup arasında başlangıç semptomundan sistem tutulumuna kadar geçen süreleri karşılaştırdığımızda, İBH'lerde, EBH'lere göre oral aftın **(p=0.024)**, genital ülserin **(p<0.001)** ve eritema nodozumun **(p=0.043)** daha geç ortaya çıktığını saptadık. Papülopüstüler lezyonlar da İBH'lerde daha geç dönemde görülmesine rağmen fark, istatistiksel anlamlı değildi. İleri Yaş Behçet Hastalarında hastalığın çoğunlukla oral aft veya genital ülser ile başladığı düşünüldüğünde, ikinci mukokutan tutulumun ortaya çıkması EBH'lere göre daha geç dönemde olmaktadır. Göz tutulumunun İBH'lerde ortalama 10 yıl, EBH'lerde ortalama 5 yıl sonra ortaya çıktığını saptadık **(p=0.007)**. Genel olarak, literatürde BH'lerde göz tutulumunun, hastalığın erken dönemlerinde olması beklenmektedir (22, 70). Behçet hastalığının en sık görüldüğü yaş aralığı olan 20-40 yaşları için gözlenen bu durumun, çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre Behçet hastalığının daha geç ortaya çıktığı ileri yaş hastalar için geçerli olmadığı görülmektedir. Nörolojik tutulum da İBH'lerde (12.6 yıl) EBH'lere (9.17 yıl) göre daha geç ortaya çıkmasına rağmen aradaki fark anlamlı bulunmadı. Vasküler tutulum ise İBH'lerde (ortalama 5.54 yıl), EBH'lere (ortalama 8.73 yıl) göre daha erken görüldü ancak fark yine anlamlı değildi. Araştırmamızdan elde ettiğimiz bu verilere göre, İBH'lerde EBH'lere göre hastalık bulgularının ortaya çıkması ve hastalığın tanı kriterlerini tamamlaması için daha uzun süre gerekmektedir.

Araştırma grubundaki İBH ve EBH'lerde görülen ek hastalıklar karşılaştırıldığında; İBH'lerde kardiyovasküler hastalıklar **(p<0.001)** ve endokrinolojik hastalıklar **(p=0.025)** EBH'lere göre anlamlı oranda yüksekti. Daha önce de bahsedildiği gibi, İBH'lerde kardiyovasküler hastalıklardan en sık hipertansiyon %77.8 görüldü. Hipertansiyonun artan yaş ile prevalansı artmaktadır ve 60 yaş üzerinde %60-70 sıklığında görülmektedir (200). İleri Yaş Behçet Hastalarında endokrin hastalıklar içinde %70 diabetes mellitus, %30 ise tiroid hastalığı mevcuttu. Erişkin Behçet Hastalarında ise endokrinolojik hastalıkları %45 diabetes mellitus, %50 hastada tiroid hastalığı oluşturdu ve 1 hastada erken menopoz saptandı. Diyabeti olan BH'lerde hangi tip diyabet olduğu bilinmemekle beraber, yaş itibariyle hastaların tip 2 diyabeti olduğu düşünüldüğünde, İBH'lerde EBH'lere göre daha sık görülmesi beklenen bir durumdu. Çünkü tip 2 diabetes mellitus için yaş risk faktörü olup, artan yaşla beraber tip 2 diyabet prevalansı artmaktadır (217, 218).

İleri Yaş Behçet Hastalarının bölgelere dağılımı sıklık sırasıyla, %44.6 Karadeniz, %24.3 Doğu Anadolu, %14.1 İç Anadolu, %6.2 Marmara, %4.5 Güneydoğu Anadolu, %4 Akdeniz ve %1.1 Ege bölgesiydi. Erişkin Behçet Hastalarının ise bölgelere göre dağılımı %42.9 Karadeniz, %19 Doğu Anadolu, %15.3 İç Anadolu, %10.1 Marmara, %6.6 Güneydoğu Anadolu, %2.6 Akdeniz ve %2.6 Ege bölgesiydi. İleri Yaş Behçet Hastaları ile EBH'ler köken aldıkları coğrafi bölgelere göre karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel bir fark görülmedi. Bu da BH'nin ortaya çıkış yaşı açısından ülkemizin bölgeleri arasında fark olmadığını gösterebilir.

İleri Yaş Behçet Hastaları diğer bir kontrol grubu olan Juvenil Behçet Hastaları ile demografik ve klinik bulgular açısından karşılaştırıldı. Cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek/kadın oranı İBH'lerde 0.89, JBH'lerde 0.62 olarak saptandı ve iki grup arasında fark anlamlı değildi. Literatürde, araştırmamızdaki gruplara yakın olarak sadece Hamzaoui ve arkadaşlarının 20 yaş altı ve 40 yaş üzerindeki BH'leri karşılaştırdığı çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmada, erkek/kadın oranı 20 yaş altında 2.1 ve 40 yaş üzerinde 1.9 oranında erkek baskınlığında saptanmış olsa da iki grup arasında fark bulunmamış (194). Kliniğimizde Sarıca ve ark. erkek kadın oranını 1.16, Karıncaoğlu 0.84 olarak bildirmişlerdir (129, 138).

İleri Yaş Behçet Hastalarında başlangıç semptomundan kriterlerin tamamlandığı yaşa kadar geçen süre (5 yıl), JBH'lere göre (2 yıl) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu **(p<0.001)**. Literatürde bu süre açısından İBH ve JBH'lerin doğrudan karşılaştırıldığı bir yayın bulunmadı. Literatürdeki JBH'ler ile EBH'lerin karşılaştırıldığı çalışmalar incelendiğinde ise Treudler ve arkadaşlarının çalışmasında, juvenil hastalarda bu sürenin, erişkinlere göre daha uzun olduğu saptanmıştı (134). Karıncaoğlu ve arkadaşlarının araştırmasında ise juvenil ve

erişkin başlangıçlı hastalar arasında fark bulunmamıştır (138). Araştırmamızda JBH ve EBH'ler doğrudan karşılaştırılmamakla beraber, bu sürenin, JBH'lerde olduğu gibi EBH'lerde de İBH'lere göre anlamlı derecede kısa olması, başlangıç semptomundan sonra Behçet hastalığının diğer bulgularının ortaya çıkmasının ileri yaş hasta grubunda daha yavaş olduğunu göstermektedir.

Hastalık süresi JBH'lerde 7 (0-44) yıl ile İBH'lere (5 yıl) göre daha uzun bulundu **(p=0.047).** Hastalık süresinin JBH'lerde daha uzun olması bu hastaların hastalık kriterlerini daha erken doldurup daha erken takibe girmeleri ile ilişkili olabilir. Takip süresi de JBH'lerde 24 ay, İBH'lerde 15 ay olmasına rağmen, fark istatistiksel anlamlı değildi.

İleri Yaş Behçet Hastaları ile JBH'ler mukokutan ve sistem tutulumları açısından karşılaştırıldığında, İleri Yaş Behçet Hastalarında genital ülser oranı (%69.9), JBH'lere (%89.3) göre istatistiksel olarak ileri düzeyde düşük bulundu **(p<0.001)**. Diğer mukokutan, eklem, vasküler, göz ve nörolojik tutulum açısından İBH ile JBH arasında fark saptanmadı. Hamzaoui 20 yaş altı (Birinci grup) ve 40 yaş üzerindeki (İkinci grup) BH'leri karşılaştırdığı çalışmasında, iki grup arasında genital ülser açısından fark saptamamış fakat birinci grupta dediği juvenillerle ikinci grup dediği ileri yaş hastalarda, deri tutulumu; psödofollikülit, vena kava trombozunu daha fazla görürken, ileri yaşta juvenillere göre eklem tutulumu daha sık saptanmıştır. Diğer tutulumlar için fark görülmemiştir (194). Kliniğimizden Bozkurt'un tez çalışmasında mukokutan ve sistemik tutulum iki grup arasında karşılaştırılmış, JBH'lerde İBH'lere göre sistemik tutulum daha sık görülmesine rağmen istatistiksel fark saptanmamıştır (160). Literatürdeki diğer çalışmalar genellikle JBH ve EBH'lerin karşılaştırılması şeklinde planlanmış; Krause araştırmasında juvenil hastalarda genital ülser ve vasküler trombozu daha düşük oranda saptarken, nörolojik tutulum, nonspesifik gastrointestinal semptomlar ve artraljiyi ise daha sık bulmuştur (132). Başka bir araştırıcı üveitli juvenil ve erişkin hastaların karşılaştırdığı bir çalışmada genital ülser oranını juvenil hastalarda anlamlı oranda düşük bulmuştur (219). Karıncaoğlu'nun çalışmasında ise juvenil hastalarda erişkin başlangıçlı hastalara göre nörolojik ve gastrointestinal tutulum daha sık saptanmıştır (138). Makmur JBH'lerde artrit ve gastrointestinal tutulumu fazla sıklıkta bulurken, EBH'lerde göz, deri ve vasküler tutulumun daha sık olduğunu bildirmiştir (135). Sota, 16 yaşın altında semptom başlangıcı olanlar juvenil kabul edilerek iki grup arasında klinik tutulum açısından fark saptamamış, juvenil başlangıçlılarda majör organ tutulum riskinin azaldığını belirtmiştir (145). Bu çalışmadaki hastalardan bazılarının erişkin yaş grubuna girdiği göz önüne alındığında, doğal

olarak yorum farklılıkları ortaya çıkacaktır. Bizim çalışmamızda ise sadece genital ülser oranının İBH'lerde anlamlı düşük olduğu bulundu.

Araştırmamızda İBH'ler ile JBH'ler arasında paterji cevabı açısından fark saptanmadı. Hamzaoui iki grup arasında fark saptamamıştır (194). Krause juvenil ve erişkin hastaları karşılaştırdığı çalışmalarında pozitif paterji sıklığını iki grupta benzer bulmuştur (132). Karıncaoğlu pozitif paterji oranını juvenil başlangıçlı BH'lerde %37.3, erişkin başlangıçlı BH'lerde %38.2 saptayıp benzer oranlarda bulmuştur (138). Sarıca ve ark. ise JBH'lerde paterji pozitifliğini %80 sıklığında saptamıştır (129).

Araştırmamızda HLA-B5/B51 açısından İBH ve JBH'ler arasında fark saptanmadı. Hamzaoui İBH ve JBH'lerde HLA-B51 pozitifliğini benzer sıklıkta bildirirken (194), Sota, juvenil ve erişkin Behçet hastalarını karşılaştırdığı araştırmasında, juvenil hastalarda HLA-B51 taşıyıcılığını erişkin hastalara göre daha düşük saptamıştır (145). Kliniğimizde Sarıca ve ark. JBH'lerde HLA-B5 pozitifliğini %79.6 oranında belirtmiştir (129).

İleri Yaş Behçet Hastalarında aile anamnezi sıklığı %12 ve JBH'lere göre (%18.2) daha düşük tespit edildi **(p=0.047)**. Özellikle bu fark birinci derece akrabalıktan kaynaklandı. Literatürde JBH'ler ile EBH'lerin karşılaştırıldığı araştırmalarda JBH'lerde aile anamnezi sıklığının EBH'lere göre daha sık olduğu bildirilmiştir (134, 138, 141). Kliniğimizde Bozkurt tez çalışmasında aile anamnezi sıklığını İBH'lerde %8.1, JBH'lerde %13.6 saptamış ama fark istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (160). Araştırmamızdaki İBH ve JBH'ler arasında görülen bu farkın, JBH'lerdeki aile anamnezi oranındaki yükseklikten kaynaklandığı düşünülebilir ancak aile anamnezi sıklığının İBH'lerde EBH'lere göre de düşük saptanması, bu farkın daha çok, İBH'lerdeki aile anamnezi sıklığının daha düşük olmasından kaynaklandığını düşündürtmektedir.

İleri Yaş Behçet Hastalarının mukokutan ve sistemik tutulumları JBH'ler ile cinsiyet açısından karşılaştırıldığında; genital ülser sıklığı, kadın İBH'lerde %63.9, kadın JBH'lerde %91.8 oranında bulundu **(p<0.001)**. Bu sonuç ileri düzeyde anlamlı farklı idi. Genital ülser sıklığında kadın hastalar arasında görülen bu farklılığın menstrüasyona bağlı hormonal değişikliklerden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü. Juvenil Behçet Hastalarında genital ülser görülme yaşının 15 (IQR:13-16) olarak saptanması da bu görüşü destekler nitelikteydi. Eritema nodozum sıklığı ise kadın İBH'lerde (%60.8), kadın JBH'lere (%38.8) göre anlamlı yüksek saptanırken **(p=0.002)** aksine, eritema nodozum sıklığı erkek İBH'lerde %30.2, erkek JBH'lerde ise %50.8 oranı ile anlamlı düşük bulundu **(p=0.012)**. Göz tutulum sıklığı erkek

İBH'lerde %16.3, erkek JBH'lerde %36.1 ile erkek İBH'lerde istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı **(p=0.006)**. Literatürde İBH ile JBH'lerdeki sistem tutulumlarını cinsiyet açısından karşılaştıran bir çalışma bulunamadı.

Araştırmamızda İBH'ler başlangıç lezyonu açısından JBH'ler ile karşılaştırıldığında fark bulunmadı. Literatürde Karıncaoğlu juvenil başlangıçlı BH'ler ve erişkin başlangıçlı BH'leri karşılaştırmış, başlangıç semptomu olarak genital ülser erişkin grupta daha sık görülmüştür (138). Literatürde İBH ve JBH'leri başlangıç lezyonu açısından doğrudan karşılaştıran bir araştırma bulunamadı.

Çalışmamızda İBH'ler ve JBH'lerde başlangıç semptomundan mukokutan ve organ tutulumuna kadar geçen süreler karşılaştırıldığında; İBH'lerde başlangıç lezyonundan oral aft oluşumuna kadar geçen süre 1.09±0.26 yıl, JBH'lerde ise 0.15±0.48 yıl olarak bulundu **(p<0.001)**. İlk lezyondan genital ülser oluşumuna kadar geçen süre İBH'lerde, JBH'lere (ortalama 2.37±0.24 yıl) göre anlamlı oranda uzun bulundu **(p<0.001)**. Diğer mukokutan ve eklem tutulumu da İBH'lerde JBH'lere göre daha geç ortaya çıkmakla beraber fark istatistiksel anlamlı değildi. İlk semptomdan göz tutulumuna kadar geçen süre ise İBH'lerde ortalama 10.28±2.13 yıl, JBH'lerde ortalama 3.29±0.59 yıl ve ileri yaşta göz tutulumu JBH'lere göre çok daha geç dönemde görülüyordu **(p=0.002)**. Sistem tutulumları açısından sadece vasküler tutulum İBH'lerde (5.54 yıl) JBH'lere (6.67 yıl) göre daha erken dönemde saptandı ancak yine fark istatistiksel anlamlı bulunmadı.

İleri Yaş Behçet Hastalarında ilk semptomdan tanı kriterlerini tamamlayana kadar geçen sürenin de (5 yıl) JBH ve EBH'ye göre uzun olması ve yukarıda bahsedildiği şekilde damar tutulumu hariç diğer tutulumların EBH ve JBH'ye göre daha geç ortaya çıkması, ileri yaş Behçet hastalığında hastalık seyrinin daha yavaş olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak İBH'lerde mortalite ve morbiditeye sebep olan göz, damar, nörolojik tutulumların diğer iki yaş grubundan farklılık göstermemesi ileri yaş grubunda yavaş ama riskli bir seyir olduğu sonucuna bizi götürmektedir.

İleri Yaş Behçet Hastaları ve Juvenil Behçet Hastalarında görülen ek hastalıklar karşılaştırıldığında; kardiyovasküler hastalıklar **(p<0.001)**, endokrinolojik hastalıklar **(p<0.001)**, kas-iskelet sistemi hastalıkları **(p=0.003)** ve maligniteler **(p=0.032)** İBH'lerde JBH'lere göre sık görüldü. Bunun aksine, hematolojik hastalıklar İBH'lerde hiç görülmezken, JBH'lerde %2.5 sıklığında bulundu **(p=0.046)**. Kardiyovasküler hastalıklardan hipertansiyon; kas-iskelet sistemi hastalıklarından osteoartrit, osteoporoz ve disk herniasyonunun yaşla

beraber prevalansı artmaktadır (182, 200-202). Bu açıdan bu hastalıkların İBH'lerde JBH'lere göre yüksek saptanması beklenen bir bulguydu. İleri Yaş Behçet Hastalarında saptanan maligniteler ise bazal hücreli karsinom, meme, mide, tiroid ve uterus kanseriydi. Juvenil Behçet Hastalarında ise malignite saptanmadı. Literatürde BH'lerde yaş gruplarına göre malignite sıklığı ile ilişkili veri bulunamadı. Ancak Wang ve ark. meta-analizinde BH'lerde hematolojik malignite ve tiroid kanserinde artış saptamışlardır (220). Bu veriye rağmen araştırmamızda her üç grupta da hematolojik malignite görülmedi, bir hastamızda tiroid kanseri saptandı.

İleri Yaş Behçet Hastaları ve JBH'ler köken açısından TÜİK'in 7 bölge sistemine göre karşılaştırıldığında bölgeler arasında istatistiksel fark saptanmadı. Ancak JBH'lerin %15.3'ü İBH'lerin ise %6.2'si Marmara Bölgesi kökenliydi. Bu da hastalığın daha erken ortaya çıkışında çevresel faktörlerin rolünü destekleyebilir mi diye yorumlandı.

Sonuç olarak İleri Yaş Behçet Hastalığı genital ülser dışında diğer mukokutan ve sistemik tutulum riskleri açısından Erişkin ve Juvenil Behçet Hastalığıyla benzer görünmektedir. İleri Yaş Behçet Hastalığında vasküler tutulum hariç hastalık bulgularının ortaya çıkması, Erişkin ve Juvenil Behçet Hastalığına göre çok daha yavaştır. Bu sebeple, İBH'lerde EBH ve JBH'lere göre özellikle göz tutulumunun daha geç dönemde ortaya çıkması bu hastalarda uzun süreli takibin önemini göstermektedir.

VI. SONUÇ

1. Araştırma grubundaki 700 hastada kadın/erkek oranı 1.1, hastalığın başlangıç yaşı 22 yaş (2-62), tanı kriterlerini doldurma yaşı ise 27 yaş (7-70), hastalık süresi 6 yıl (0-44) ve takip süresi 24 ay (0-390) idi.

2.Araştırma grubundaki 700 hastada erkeklerde kadınlara göre papülopüstüler lezyonlar **(p<0.001)**, göz tutulumu **(p=0.003)**, vasküler tutulum **(p<0.001)** ve paterji pozitifliği **(p<0.001)** daha sık bulunurken, eritema nodozum kadın BH'lerde erkeklere göre fazla saptandı **(p<0.001)**. Genital ülser kadın BH'lerde erkeklere göre istatistiksel anlamlılık sınırında bulundu **(p=0.05)**.

3.Behçet hastalarında en sık görülen başlangıç semptomu oral afttı. İlk ortaya çıkan klinik bulguların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında, oral aft kadın BH'lerde erkek BH'lere göre daha sık görülürken **(p=0.014)**; papülopüstüler lezyon **(p=0.001)** ve vasküler tutulum **(p=0.011)** erkek BH'lerde kadın BH'lere göre yüksek sıklıkta idi.

4. Araştırma grubundaki 700 hastada en sık görülen ek hastalıklar; deri enfeksiyonları (%9.7), kardiyovasküler hastalıklar (%9.1), kas-iskelet sistemi hastalıkları (%9.1), deri hastalıkları (%8.6) ve nörolojik hastalıklar (%7.3) olarak bulundu.

5.Araştırma grubundaki 700 hastanın ek hastalıkları cinsiyete göre incelendiğinde; deri enfeksiyonları erkek BH'lerde kadın BH'lere göre yüksek saptanırken **(p<0.001)**, kas-iskelet sistemi hastalıkları **(p=0.007)**, nörolojik hastalıklar **(p=0.003)**, endokrinolojik hastalıklar **(p<0.001)** ve maligniteler **(p=0.051)** ise kadın BH'lerde erkeklere göre daha sık görüldü.

6.İleri Yaş Behçet Hastalarının 4100 hasta içindeki oranı %4.7, 700 hasta içindeki oranı ise %26.1 idi.

7.Araştırmamızda İBH'lerin %53'ü kadın, %47'si erkekti. Erkek/kadın oranı 0.89 olarak saptandı.

8. İleri Yaş Behçet Hastalarında ilk başlangıç semptom yaşı 41 yaş (10-62), kriterleri doldurma yaşı 46 yaş (42-70), hastalık süresi 5 yıl (0-31), takip süresi 15 ay (0-371) olarak bulundu. Başlangıç bulgusundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre 5 yıl (0-44) olarak saptandı.

9. İleri Yaş Behçet Hastalarında mukokutan tutuluma bakıldığında; oral aft %99.5, genital ülser %69.9, papülopüstüler lezyon %64.5 ve eritema nodozum %46.4 sıklığında görüldü.

10.Araştırmamızda İBH'lerde sistemik tutulumlardan artrit %21.3, göz tutulumu %20.2, vasküler tutulum %13.1, nörolojik tutulum %3.3, akciğer tutulumu %0.5, gastrointestinal tutulum %0.5 ve epididimoorşit %0.5 oranında saptandı.

11.İleri Yaş Behçet Hastalarında paterji testi pozitifliği %61.8, HLA-B5/B51 pozitifliği %54.2 olarak bulundu.

12.Araştırmamızda İBH'lerde aile hikayesi sıklığı %12 olarak bulundu. Behçet hastalığı bulunma oranı birinci derece akrabalarda %3.8, ikinci derece akrabalarda %6.6 ve üçüncü derece akrabalarda %1.6 idi.

13. Eritema nodosum kadın İBH'lerde **(p<0.001)**; genital ülser **(p=0.059)** ve vasküler tutulum erkek İBH'lerde **(p=0.003)** daha sıktı.

14.İleri Yaş Behçet Hastalarında paterji pozitifliği açısından cinsiyetler arasında istatistiksel fark bulunmadı.

15.İleri Yaş Behçet Hastalarında paterji testi negatif sonuçlananlarda pozitif sonuçlananlara göre göz tutulumu **(p<0.001)** ve vasküler tutulum **(p=0.009)** daha sık görüldü.

16.İleri Yaş Behçet Hastalarında HLA-B5/B51 varlığı ile cinsiyet ilişkisi saptanmadı.

17.İleri Yaş Behçet Hastalarında HLA-B5/51 pozitif olanlarda, negatif olanlara göre eritema nodozum daha sık saptandı **(p=0.015)**.

18.İleri Yaş Behçet Hastalarında en sık başlangıç semptomu oral aft idi (%78.2). Bunu %6.5 sıklıkla genital ülser takip etti.

19.Araştırmada İBH'lerde mukokutan ve sistem tutulum yaşları incelendiğinde; oral aft 42, artrit ve nörolojik tutulum 44, vasküler tutulum 45, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyonlar 46 ve göz tutulumu 48 yaşında görüldü.

20.İleri Yaş Behçet Hastalarında başlangıç semptomundan diğer tutulumlara kadar süreler incelendiğinde; oral aft 1.09±0.26 yıl, genital ülser 7.56±0.84 yıl, papülopüstüler lezyon 6.41±0.84 yıl, eritema nodozum 7.45±1.02 yıl, artrit 6.27±1.52, göz tutulumu 10.28±2.13, vasküler tutulum 5.54±1.64 yıl ve nörolojik tutulum 12.6±6.19 yıl sonra ortaya çıktı.

21. İleri Yaş Behçet Hastalarında en sık görülen ek hastalıklar kardiyovasküler hastalık %19.7, kas-iskelet sistemi hastalığı %13.7, deri enfeksiyonları %11.5, endokrinolojik hastalık %10.9

ve gastrointestinal sistem hastalıklarıydı (%10.4). Kas-iskelet sistemi hastalıkları **(p=0.013)** ve endokrinolojik hastalıklar **(p<0.001)** kadın İBH'lerde, erkeklere göre daha sık görüldü.

22.İleri Yaş Behçet Hastalarının bölgelere dağılımı %44.6 Karadeniz, %24.3 Doğu Anadolu, %14.1 İç Anadolu, %6.2 Marmara, %4.5 Güneydoğu Anadolu, %4 Akdeniz ve %1.1 Ege bölgesi olarak saptandı.

23.Erişkin Behçet Hastalarının 4100 hasta içindeki sıklığı %8.7 saptandı. Yedi yüz hastada içindeki oranı %51.1 idi.

24.Araştırmamızdaki EBH'lerin %48.6'sı kadın, %51.4'ü erkekti. Erkek/kadın oranı 1.06 idi.

25.Erişkin Behçet Hastalarında ilk başlangıç semptom yaşı 22 yaş (5-40), kriterleri doldurma yaşı 27 yaş (17-41), hastalık süresi 7 yıl (0-41) ve takip süresi 30.5 ay (0-390) olarak bulundu. Başlangıç bulgusundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre 2 yıl (0-30) olarak saptandı.

26.Erişkin Behçet Hastalarında oral aft %100, genital ülser %86.3, papülopüstüler lezyon %71.2, eritema nodozum %53.4, artrit %22.1, göz tutulumu %27.1, vasküler tutulum %12, nörolojik tutulum %4.5, akciğer tutulumu %0, gastrointestinal tutulum %0 ve epididimoorşit %0.6 sıklığında saptandı.

27.Erişkin Behçet Hastalarında paterji testi %61.9'unda pozitif sonuçlandı. HLA-B5/B51 hastaların %59.2'sinde saptandı.

28.Erişkin Behçet Hastalarında aile hikayesi %15.9 oranında saptanırken, %11.5 sıklığında birinci derece, %4.2 sıklığında ikinci derece ve %0.3 sıklığında üçüncü derece akrabada Behçet hastalığı anamnezi alındı.

29.Erişkin Behçet Hastalarında kadınlarda erkeklere göre genital ülser **(p<0.001),** eritema nodozum **(p=0.001)** daha sık saptanırken, erkek EBH'lerde kadın EBH'lere göre göz tutulumu **(p=0.004)** ve vasküler tutulum **(p<0.001)** daha sık görüldü. Nörolojik tutulum sıklığı da erkek EBH'lerde kadın EBH'lere göre istatistiksel anlamlılık düzeyinde yüksek saptandı **(p=0.053)**.

30.Erkek EBH'lerde paterji pozitifliği kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı **(p=0.024)**.

31.Erişkin Behçet Hastalarında paterji testi pozitif hastalarda, negatif hastalara göre genital ülser, anlamlı derecede daha düşüktü **(p=0.008)**.

32.Erişkin Behçet Hastalarında HLA-B5/51 ile cinsiyet dağılımı arasında cinsler arasında farklılık bulunmadı.

33.Erişkin Behçet Hastalarında eritema nodozum, HLA-B5/B51 pozitif hastalarda (%57), negatif hastalara göre (%39.1) daha sık saptandı **(p=0.027)**.

34.Erişkin Behçet Hastalarında en sık başlangıç semptomu oral afttı ve ikinci sıklıkta papülopüstüler lezyonlar görüldü.

35.Araştırmada EBH'lerde mukokutan ve sistem tutulum yaşları incelendiğinde; oral aft 23, genital ülser, papülopüstüler lezyon, artrit, göz ve nörolojik tutulum 27, eritema nodozum 28 ve vasküler tutulum 30 yaşında görüldü.

36.Erişkin Behçet Hastalarında başlangıç semptomundan diğer tutulumlara kadar süreler incelendiğinde; oral aft 0.53±0.10 yıl, genital ülser 4.61±0.34 yıl, papülopüstüler lezyon 5.28±0.41 yıl, eritema nodozum 5.43±0.47 yıl, artrit 5.71±0.76, göz tutulumu 5.13±0.68, vasküler tutulum 8.73±1.07 yıl ve nörolojik tutulum 9.17±2.27 yıl sonra ortaya çıktı.

37.Erişkin Behçet Hastalarında ek hastalık olarak en sık deri enfeksiyonları (%9.5), nörolojik hastalıklar (%9.2), kas-iskelet sistemi hastalıkları (%8.9), deri hastalıkları (%7.8) ve kardiyovasküler hastalıklar (%6.7) saptandı.

38.Erişkin Yaş Behçet Hastalarında ek hastalıklarından nörolojik hastalıklar **(p=0.011)** endokrinolojik hastalıklar **(p<0.001)** ve maligniteler **(p=0.026)** kadın hastalarda erkek hastalara göre daha sık görüldü. Deri enfeksiyonu ise erkek hastalarda kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu **(p=0.019)**.

39. Erişkin Behçet Hastalarının köken aldıkları coğrafi bölgeler, %42.9 Karadeniz, %19 Doğu Anadolu, %15.3 İç Anadolu, %10.1 Marmara, %6.6 Güneydoğu Anadolu, %2.6 Akdeniz ve Ege bölgesi olarak bulundu.

40.Juvenil Behçet Hastalarının 4100 hasta içindeki sıklığı %3.9, 700 hastadaki oranı %22.7 olarak bulundu.

41.Araştırmamızda JBH'lerin %61.6'sı kadın, %38.4'ü erkekti. Erkek-kadın oranı 0.62 bulundu.

42. Juvenil Behçet Hastalarında ilk başlangıç semptom yaşı 13 yaş (2-16), kriterleri doldurma yaşı 15 yaş (7-16), hastalık süresi 7 yıl (0-44), takip süresi 24 ay (0-290) olarak bulundu.

Başlangıç bulgusundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre 2 yıl (0-12) olarak saptandı.

43.Juvenil Behçet Hastalarında oral aft %100, genital ülser %89.3, papülopüstüler lezyon %67.3, eritema nodozum %43.4, artrit %20.1, göz tutulumu %23.9, vasküler tutulum %9.4, nörolojik tutulum %5, akciğer tutulumu %0.6, gastrointestinal tutulum %0 ve epididimoorşit %2.5 sıklığında saptandı.

44.Juvenil Behçet Hastalarında paterji testi pozitiflik oranını %58.1, HLA-B5/B51 oranı ise %42.2 idi.

45.Juvenil Behçet Hastalarında aile hikayesi %18.2 oranında bulunurken, ailede birinci derece akrabada Behçet hastalığı sıklığı %11.3, ikinci derecede %4.4 ve üçüncü derecede %2.5 olarak saptandı.

46.Juvenil Behçet Hastalarında mukokutan ve sistem tutulumları açısından; papülopüstüler lezyonlar **(p=0.006)**, göz tutulumu **(p=0.005)** ve vasküler tutulum **(p<0.001)** erkek hastalarda kadın hastalara göre yüksek saptandı.

47.Juvenil Behçet Hastalarında paterji pozitifliği erkek hastalarda, kadınlara göre yüksekti **(p=0.003)**.

48.Juvenil Behçet Hastalarında paterji cevabı ile mukokutan ve sistem tutulum ilişkisi saptanmadı.

49. Juvenil Behçet hastalarında HLA-B5/B51 ile cinsiyet ilişkisi saptanmadı.

50. Juvenil Behçet hastalarında, göz tutulumu HLA-B5/B51 pozitif hastalarda, negatif hastalara göre anlamlı derecede yüksekti **(p=0.011)**.

51.Araştırmamızda JBH'lerde en sık görülen başlangıç bulgusu oral aftı (%84.1), ikinci sırada genital ülser (%5.8) takip etti.

52.Araştırmada JBH'lerde mukokutan ve sistem tutulum yaşları incelendiğinde; oral aft 13, genital ülser 15, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum, artrit ve göz tutulumu 16, vasküler tutulum ve nörolojik tutulum 17 yaşında görüldü.

53.Juvenil Behçet Hastalarında başlangıç semptomundan diğer tutulumlara kadar süreler incelendiğinde; oral aft 0.15±0.48 yıl, genital ülser 2.37±0.24 yıl, papülopüstüler lezyon

4.33±0.54 yıl, eritema nodozum 5.53±0.80 yıl, artrit 6.69±1.28, göz tutulumu 3.29±0.59, vasküler tutulum 6.67±1.68 yıl ve nörolojik tutulum 6.43±1.76 yıl sonra ortaya çıktı.

54. Juvenil Behçet Hastalarında en sık görülen ek hastalıklar; deri hastalıkları (%11.9), deri enfeksiyonları (%8.2), gastrointestinal sistem hastalıkları (%6.3), solunum yolu hastalıkları (%5), nörolojik hastalıklar (%5) olarak saptandı.

55.Juvenil Behçet Hastaları aile orijinleri ve yaşadıkları bölgelere göre incelendiğinde; %48'i Karadeniz Bölgesi, %15.3'ü Doğu Anadolu Bölgesi ve Marmara Bölgesi, %12'si İç Anadolu Bölgesi, %4.7'si Güneydoğu Anadolu Bölgesi, %2.7'si Akdeniz Bölgesi ve %2'si Ege Bölgesi kökenliydi.

56. İleri Yaş Behçet Hastaları ve EBH'ler arasında cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

56.Başlangıç semptomundan kriterlerin doldurulduğu yaşa kadar geçen süre İBH'lerde 5 (0-44) yıl iken, EBH'lerde 2 (0-30) yıl bulundu. Bu fark İBH'lerde EBH'lere göre ileri derecede anlamlı uzun bulundu **(p<0.001)**.

57. Hastalık süresi İBH'lerde 5 (0-31) yıl, EBH'lerde 7 (0-41) yıl olarak saptandı. İleri Yaş Behçet Hastalarında hastalık süresi EBH'lere göre daha kısaydı **(p=0.001)**. Takip süresi açısından İBH'ler ve EBH'ler arasında fark saptanmadı.

58.İleri Yaş Behçet Hastaları ve EBH'ler arasında, genital ülser dışında diğer mukokutan, eklem, göz, vasküler ve nörolojik tutulum açısından fark saptanmadı. Genital ülser, İBH'lerde (%69.9) EBH'lere (%86.3) göre daha seyrek görüldü **(p<0.001)**.

59.İleri Yaş Behçet Hastaları, EBH'ler ile paterji cevabı ve HLA-B5/B51 taşıyıcılığı açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında fark yoktu.

60.Aile hikayesi sıklığı, İBH'lerde (%12) EBH'lere (%15.9) göre daha düşük idi **(p=0.006)**.

61.Mukokutan ve sistem tutulumları cinsiyete göre değerlendirildiğinde; genital ülser kadın İBH'lerde, kadın EBH'lere göre **(p<0.001)**, eritema nodozum sıklığı erkek İBH'lerde, erkek EBH'lere göre **(p<0.05)**, göz tutulumu sıklığı erkek İBH'lerde erkek EBH'lere göre ileri düzeyde anlamlı düşük bulundu **(p=0.003)**.

62.Başlangıç bulguları açısından vasküler tutulum hariç, İBH ve EBH'lerde fark saptanmadı. Vasküler tutulum ilk belirti olarak İBH'lerde %2.4 oranında ve EBH'lere (%0.3) göre anlamlılık sınırında yüksek saptandı **(p=0.052)**.

63.Başlangıç semptomundan organ tutulumuna kadar geçen süreler karşılaştırıldığında, İBH'lerde, EBH'lere göre oral aft **(p=0.024)**, genital ülser **(p<0.001)**, eritema nodozum **(p=0.043)** ve göz tutulumu **(p=0.007)** daha geç dönemde ortaya çıktı.

64.Araştırma grubundaki İBH ve EBH'lerde görülen ek hastalıklar karşılaştırıldığında; kardiyovasküler hastalıklar İBH'lerde %19.7, EBH'lerde %6.7 sıklığında bulundu **(p<0.001)**. İkinci sırada endokrinolojik hastalıklar İBH'lerde (%10.9), EBH'lere göre (%5.6) daha sık saptandı **(p=0.025)**.

65.İleri Yaş Behçet Hastaları ile EBH'ler köken aldıkları coğrafi bölgelere göre karşılaştırıldığında iki grup arasında fark bulunmadı.

66.İleri Yaş Behçet Hastaları, JBH'ler ile cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında fark saptanmadı.

67.İleri Yaş Behçet Hastalarında başlangıç semptomundan kriterlerin tamamlandığı yaşa kadar geçen süre 5 yıl, JBH'lere göre (2 yıl) istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu **(p<0.001)**.

68.Hastalık süresi JBH'lerde, İBH'lere göre daha uzun bulundu **(p=0.047)**. Takip süresi karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı.

69.İleri Yaş Behçet Hastalarında (%69.9) genital ülser sıklığı, JBH'lere (%89.3) göre istatistiksel ileri düzeyde düşük bulundu **(p<0.001)**. Diğer mukokutan, eklem, vasküler, göz ve nörolojik tutulum açısından İBH ile JBH arasında fark saptanmadı.

70.Paterji pozitifliği ve HLA-B5/B51 taşıyıcılığı İBH ve JBH'lerde benzer saptandı.

71.İleri Yaş Behçet Hastalarında aile anamnezi sıklığı JBH'lere göre daha düşüktü **(p=0.047)**.

72.Genital ülser sıklığı, kadın İBH'lerde kadın JBH'lere göre daha düşük saptandı **(p<0.001)**. Eritema nodozum sıklığı ise kadın İBH'lerde, kadın JBH'lere göre anlamlı yüksekti **(p=0.002)**. Eritema nodozum sıklığı erkek İBH'lerde %30.2, erkek JBH'lerde ise %50.8 oranı ile anlamlı düşük idi **(p=0.012)**. Göz tutulum sıklığı erkek İBH'lerde erkek JBH'lere göre düşük saptandı **(p=0.006)**.

73. İleri Yaş Behçet Hastaları başlangıç lezyonu açısından JBH'ler ile karşılaştırıldığında fark bulunmadı.

74.İleri Yaş Behçet Hastaları ve JHB'lerde başlangıç semptomundan mukokutan ve organ tutulumuna kadar geçen süreler karşılaştırıldığında; İBH'lerde başlangıç lezyonundan oral aft **(p<0.001)**, genital ülser **(p<0.001)** ve göz tutulumuna **(p=0.002)** kadar geçen süreler JBH'lere göre uzundu.

75.Kardiyovasküler hastalıklar **(p<0.001)**, endokrinolojik hastalıklar **(p<0.001)**, kas-iskelet sistemi hastalıkları **(p=0.003)** ve maligniteler **(p=0.032)** İBH'lerde JBH'lere göre sık görüldü. Hematolojik hastalıklar İBH'lerde hiç görülmezken, JBH'lerde %2.5 sıklığında bulundu **(p=0.046)**.

76.İleri Yaş Behçet Hastaları ve JBH'ler köken açısından karşılaştırıldığında bölgeler arasında fark saptanmadı.

VII. KAYNAKLAR

1. Behçet H. Über rezidivirende, aphtöse, durch ein virus verursachte geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol Wochenschr 1937; 105: 1152-57.
2. Yazici Y, Hatemi G, Bodaghi B, Cheon JH, Suzuki N, Ambrose N, et al. Behcet syndrome. Nat Rev Dis Primers 2021; 7(1): 67.
3. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol 2003; 42(10): 803-6.
4. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis 1984; 43(6): 783-9.
5. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karincaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. Br J Dermatol 2007; 157(5): 901-6.
6. Saricaoglu H, Karadogan SK, Bayazit N, Yucel A, Dilek K, Tunali S. Clinical features of late-onset Behcet's disease: report of nine cases. Int J Dermatol 2006; 45(11): 1284-7.
7. Tsai J, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Late-onset Behcet's disease does not correlate with indolent clinical course: report of seven Taiwanese patients. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22(5): 596-600.
8. Can M, Direskeneli H. Behçet Hastalığında Kas, İskelet Sistemi ve Damar Tutulumu. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2009; 43: 54-60.
9. McGonagle D, Aydin SZ, Gul A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behcet disease. Nat Rev Rheumatol 2015; 11(12): 731-40.
10. Saylan T. Life story of Dr. Hulusi Behcet. Yonsei Med J 1997; 38(6): 327-32.
11. Jensen T. Sur les ulcérations aphteuses de la muqueuse de la bouche et de la peau génitale combinées avec les symptômes oculaires (=Syndrôme Behçet). Acta Dermatol Venereol 1941; 22: 64-79.
12. Jensen T. Ulcerous haemorrhagic colitis associated with Behçet’s syndrome. Ugeskrift För Laeger 1941; 106: 176-80.
13. Berlin C. Behçet’s syndrome with involvement of central nervous system. Report of a case, with necropsy, of lesions of the mouth, genitalia and eyes; review of the literature. Arch Dermatol Syphil (Chicago) 1944; 49: 227-33.
14. Ephraim H. Triple symptom complex of Behçet: report of a case. Arch Derm Syphilol 1944; 50: 37-8.
15. Alpsoy E. Behçet Hastalığı. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2009; 43: 21-3.
16. Feigenbaum A, Kornblueth W. Behcet's disease as manifestation of a chronic septic condition connected with a constitutional disorder, with a report of four cases. Acta Med Orient 1946; 5: 139-51.
17. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. Nat Rev Rheumatol 2018; 14(2): 107-19.
18. Alpsoy E. Behcet'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.
19. Cho SB, Cho S, Bang D. New insights in the clinical understanding of Behcet's disease. Yonsei Med J 2012; 53(1): 35-42.
20. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabal IM, Yazganoglu KD, Disci R, Erzengin D, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. Int J Dermatol 2006; 45(8): 919-21.
21. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. Int J Dermatol 2003; 42(5): 346-51.

22. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 2003; 82(1): 60-76.
23. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behcet's disease. Arthritis Rheum 2010; 62(9): 2806-12.
24. Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behcet's Syndrome. Drugs 2012; 72(17): 2223-41.
25. Örmeci N. Behçet Hastalığında Gastrointestinal Tutulum. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2009; 43: 65-8.
26. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogenezde Güncel Bilgiler. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2009; 43: 32-8.
27. Kose AA. Direct immunofluorescence in Behcet's disease: a controlled study with 108 cases. Yonsei Med J 2009; 50(4): 505-11.
28. Lee S, Bang D, Cho YH, Lee ES, Sohn S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. Arch Dermatol Res 1996; 288(4): 179-83.
29. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers. Lancet 1982; 2(8312): 1356-61.
30. Isogai E, Ohno S, Takeshi K, Yoshikawa K, Tsurumizu T, Isogai H, et al. Close association of streptococcus sanguis uncommon serotypes with Behcet's Disease. Bifidobacteria and Microflora 1990; 9: 27-41.
31. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis 2001; 60(11): 996-1002.
32. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, Bacanli A, Alpsoy E. Relationship between periodontal findings and Behcet's disease: a controlled study. J Clin Periodontol 2007; 34(6): 485-91.
33. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, et al. Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(8): 1028-33.
34. Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, Pay S, Kose O, Erdem H, et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in behcet's disease: a prospective clinical study. J Oral Pathol Med 2009; 38(5): 410-5.
35. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum 2009; 61(10): 1287-96.
36. Mizuki N, Inoko H, Ando H, Nakamura S, Kashiwase K, Akaza T, et al. Behcet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B* 5101. Am J Ophthalmol 1993; 116(4): 406-9.
37. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M, Messini H, Papademetropoulos M, Giziaki E, et al. HLA-B*5101 in Greek patients with Behcet's disease. Hum Immunol 1998; 59(4): 250-5.
38. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. Rheumatology (Oxford) 2012; 51(5): 887-900.
39. Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al. Genetics of Behcet disease inside and outside the MHC. Ann Rheum Dis 2010; 69(4): 747-54.
40. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behcet's disease. Nat Genet 2010; 42(8): 698-702.
41. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, et al. TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. Br J Dermatol 2006; 155(2): 350-6.

42. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. Nat Genet 2013; 45(2): 202-7.
43. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. Arthritis Rheum 1999; 42(9): 1967-74.
44. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. Scand J Rheumatol 2002; 31(4): 205-10.
45. Ekinci NS, Alpsoy E, Karakas AA, Yilmaz SB, Yegin O. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behcet's disease. J Invest Dermatol 2010; 130(8): 2136-8.
46. Hou S, Liao D, Zhang J, Fang J, Chen L, Qi J, et al. Genetic variations of IL17F and IL23A show associations with Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Ophthalmology 2015; 122(3): 518-23. 20141115.
47. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Houman H. CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(5 Suppl 42): S71-8.
48. Ahmadi M, Yousefi M, Abbaspour-Aghdam S, Dolati S, Aghebati-Maleki L, Eghbal-Fard S, et al. Disturbed Th17/Treg balance, cytokines, and miRNAs in peripheral blood of patients with Behcet's disease. J Cell Physiol 2019; 234(4): 3985-94.
49. Song GG, Choi SJ, Ji JD, Lee YH. Toll-like receptor polymorphisms and vasculitis susceptibility: meta-analysis and systematic review. Mol Biol Rep 2013; 40(2): 1315-23.
50. Kim J, Im CH, Kang EH, Lee EY, Lee YJ, Park KS, et al. Mannose-binding lectin gene-2 polymorphisms and serum mannose-binding lectin levels in Behcet's disease. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(2 Suppl 53): S13-7.
51. Kallel A, Ben Salem T, Hammami MB, Said F, Jemaa R, Houman MH, et al. Association of systemic beta-defensin-1 and -20G/A DEFB1 gene polymorphism with Behcet's disease. Eur J Intern Med 2019; 65: 58-62.
52. Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, et al. Bifidobacteria Abundance-Featured Gut Microbiota Compositional Change in Patients with Behcet's Disease. PLoS One 2016; 11(4): e0153746. 20160422. doi: 10.1371/journal.pone.0153746.
53. Consolandi C, Turroni S, Emmi G, Severgnini M, Fiori J, Peano C, et al. Behcet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. Autoimmun Rev 2015; 14(4): 269-76.
54. Fortune F, Walker J, Lehner T. The expression of gamma delta T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behcet's syndrome. Clin Exp Immunol 1990; 82(2): 326-32.
55. Seyahi E, Gjoni M, Durmaz ES, Akbas S, Sut N, Dikici AS, et al. Increased vein wall thickness in Behcet disease. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord 2019; 7(5): 677-84.e2. 20190215. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.11.006.
56. Sertoglu E, Omma A, Yucel C, Colak S, Sandikci SC, Ozgurtas T. The relationship of serum VEGF and sVEGFR-1 levels with vascular involvement in patients with Behcet's disease. Scand J Clin Lab Invest 2018; 78(6): 443-9.
57. Khan E, Ambrose NL, Ahnstrom J, Kiprianos AP, Stanford MR, Eleftheriou D, et al. A low balance between microparticles expressing tissue factor pathway inhibitor and tissue factor is associated with thrombosis in Behcet's Syndrome. Sci Rep 2016; 6: 38104.
58. Le Joncour A, Martos R, Loyau S, Lelay N, Dossier A, Cazes A, et al. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behcet's disease. Ann Rheum Dis 2019; 78(9): 1274-82.
59. Alpsoy E, Bozca BC, Bilgic A. Behcet Disease: An Update for Dermatologists. Am J Clin Dermatol 2021; 22(4): 477-502.

60. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2009; 43: 42-7.
61. Main DM, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behcet's disease. Br J Rheumatol 1992; 31(11): 767-70.
62. Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behcet's disease. Clin Exp Dermatol 2009; 34(6): e208-12. 20090617. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03384.x.
63. Mat MC, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behcet's syndrome: a prospective study. Int J Dermatol 2006; 45(5): 554-6.
64. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behcet's patients. Int J Dermatol 1998; 37(11): 839-42.
65. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997; 38(6): 423-7.
66. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behcet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. Ann Rheum Dis 2001; 60(11): 1074-6.
67. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. Yonsei Med J 2007; 48(4): 573-85.
68. Azizlerli G, Ozarmagan G, Ovul C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behcet's disease: extragenital ulcerations. Acta Derm Venereol 1992; 72(4): 286.
69. Cho KH, Shin KS, Sohn SJ, Choi SJ, Lee YS. Behcet's disease with Sweet's syndrome-like presentation--a report of six cases. Clin Exp Dermatol 1989; 14(1): 20-4.
70. Özyazgan Y. Behçet Hastalığında Göz Tutulumu. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2009; 43: 48-53.
71. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol 2004; 138(3): 373-80.
72. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. J Rheumatol 1992; 19(3): 402-10.
73. Ozguler Y, Hatemi G, Cetinkaya F, Tascilar K, Hamuryudan V, Ugurlu S, et al. Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behcet's syndrome. Rheumatology (Oxford) 2020; 59(4): 799-806.
74. Akdag Kose A, Kayabali M, Sarica R, Kaymaz R, Azizlerli G. The clinical outcome and treatment in Behcet's disease with deep vein thrombosis. Adv Exp Med Biol 2003; 528: 495-501.
75. Uygunoglu U, Siva A. Nervous system involvement in Behcet's syndrome. Curr Opin Rheumatol 2019; 31(1): 32-9.
76. Akman-Demir G. Behçet Hastalığında Nörolojik Tutulum. Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol 2009; 43: 61-4.
77. Altiparmak MR, Tanverdi M, Pamuk ON, Tunc R, Hamuryudan V. Glomerulonephritis in Behcet's disease: report of seven cases and review of the literature. Clin Rheumatol 2002; 21(1): 14-8.
78. Dilsen N, Konice M, Aral O, Erbengi T, Uysal V, Kocak N, et al. Behcet's disease associated with amyloidosis in Turkey and in the world. Ann Rheum Dis 1988; 47(2): 157-63.
79. Cho YH, Jung J, Lee KH, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical features of patients with Behcet's disease and epididymitis. J Urol 2003; 170(4 Pt 1): 1231-3.
80. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, Boiardi L, Pipitone N, Salvarani C. Behcet's disease and cardiovascular involvement. Lupus 2005; 14(9): 723-6.
81. Demirkesen C, Tuzuner N, Mat C, Senocak M, Buyukbabani N, Tuzun Y, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. Am J Clin Pathol 2001; 116(3): 341-6.

82. Gündüz O. Histopathological Evaluation of Behcet's Disease and Identification of New Skin Lesions. Patholog Res Int 2012; 2012: 209316. 20111018. doi: 10.1155/2012/209316.
83. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memisoglu HR, Basaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behcet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(5): 521-4.
84. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. Lancet 1990; 335(8697): 1078-80.
85. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's D. The International Criteria for Behcet'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.
86. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. Clin Exp Med 2004; 4(1): 10-20.
87. Muftuoglu AU, Yazici H, Yurdakul S, Tuzun Y, Pazarli H, Gungen G, et al. Behcet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. Int J Dermatol 1986; 25(4): 235-9.
88. Melikoglu M, Topkarci Z. Is there a relation between clinical disease activity and acute phase response in Behcet's disease? Int J Dermatol 2014; 53(2): 250-4.
89. Ozoran K, Duzgun N, Tutkak H, Gurler A, Tokgoz G. Fibronectin and circulating immune complexes in Behet's disease. Rheumatol Int 1996; 15(6): 221-4.
90. Lee YH, Song GG. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume and platelet-to-lymphocyte ratio in Behcet's disease and their correlation with disease activity: A meta-analysis. Int J Rheum Dis 2018; 21(12): 2180-7.
91. Karadağ R, Koca C, Totan Y, Yağcı R, Aydın M, Karadağ A, 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. Turkish Journal of Medical Sciences 2010; 40(1): 57-62.
92. Vitale A, Rigante D, Lopalco G, Brizi MG, Caso F, Franceschini R, et al. Serum amyloid-A in Behcet's disease. Clin Rheumatol 2014; 33(8): 1165-7.
93. Uzkeser H, Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Uyanik MH. Antistreptolysin O levels in patients with Behcet's Disease. Eurasian J Med 2011; 43(3): 169-72.
94. Aygunduz M, Bavbek N, Ozturk M, Kaftan O, Kosar A, Kirazli S. Serum beta 2-microglobulin reflects disease activity in Behcet's disease. Rheumatol Int 2002; 22(1): 5-8.
95. Kutlay A. Behçet hastalığında serum elafin düzeylerinin hastalık aktivitesi ve sistemik tutulum ile ilişkisinin kontrollü bir çalışması (uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi, 2020.
96. Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease. Mediators Inflamm 2002; 11(2): 87-93.
97. Haznedaroglu E, Karaaslan Y, Buyukasik Y, Kosar A, Ozcebe O, Haznedaroglu C, et al. Selectin adhesion molecules in Behcet's disease. Ann Rheum Dis 2000; 59(1): 61-3.
98. Verity DH, Wallace GR, Seed PT, Kanawati CA, Ayesh I, Holland-Gladwish J, et al. Soluble adhesion molecules in Behcet's disease. Ocul Immunol Inflamm 1998; 6(2): 81-92.
99. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. J Korean Med Sci 2002; 17(3): 371-4.
100. Davatchi F AM, Shahram F, Jamshidi A, Gharibdoost F, Chams C. Iran Behçet's disease dynamic activity measure. Abstracts of the XIIth European Congress of Rheumatology. 1991; 32: 134 (abstract FP10–00).
101. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behcet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(8): 728-33.

102. Fani MM, Ebrahimi H, Pourshahidi S, Aflaki E, Shafiee Sarvestani S. Comparing the Effect of Phenytoin Syrup and Triamcinolone Acetonide Ointment on Aphthous Ulcers in Patients with Behcet's Syndrome. Iran Red Crescent Med J 2012; 14(2): 75-8.
103. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behcet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Dermatol 1999; 135(5): 529-32.
104. Hatemi G, Yurttas B, Kutlubay Z, Cote T, Derkunt S, Yazici Y, et al. Pentoxifylline gel for oral ulcers in patients with Behçet's Syndrome [abstract]. 2019 ACR/ARP Annual Meeting. Arthritis Rheumatol 2019; 71 (suppl 10).
105. Addy M, Carpenter R, Roberts WR. Management of recurrent aphthous ulceration. A trial of chlorhexidine gluconate gel. Br Dent J 1976; 141(4): 118-20.
106. Liu J, Zeng X, Chen Q, Cai Y, Chen F, Wang Y, et al. An evaluation on the efficacy and safety of amlexanox oral adhesive tablets in the treatment of recurrent minor aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, unparallel multicenter clinical trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102(4): 475-81.
107. Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol 1978; 7(6): 376-82.
108. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). J Clin Periodontol 1996; 23(8): 778-81.
109. Chams-Davatchi C, Barikbin B, Shahram F, Nadji A, Moghaddassi M, Yousefi M, et al. Pimecrolimus versus placebo in genital aphthous ulcers of Behcet's disease: a randomized double-blind controlled trial. Int J Rheum Dis 2010; 13(3): 253-8.
110. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis 2018; 77(6): 808-18.
111. Maiberger M, Nunley J, Wolverton S. Other systemic drugs. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, editors. Dermatology. Elsevier; 2018: pp. 2278-95.
112. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. Dermatology 1996; 192(2): 125-8.
113. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. Arthritis Rheum 1996; 39(12): 2062-5.
114. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. J Dermatol 2002; 29(5): 267-79.
115. Atienza-Mateo B, Martin-Varillas JL, Grana J, Espinosa G, Moriano C, Perez-Sandoval T, et al. Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behcet's disease. A national multicentre study of 51 cases in clinical practice. Clin Exp Rheumatol 2020; 38 Suppl 127(5): 69-75.
116. De Luca G, Cariddi A, Campochiaro C, Vanni D, Boffini N, Tomelleri A, et al. Efficacy and safety of apremilast for Behcet's syndrome: a real-life single-centre Italian experience. Rheumatology (Oxford) 2020; 59(1): 171-5.
117. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1998; 128(6): 443-50.
118. de Merieux P, Spitler LE, Paulus HE. Treatment of Behcet's syndrome with levamisole. Arthritis Rheum 1981; 24(1): 64-70.
119. Azizlerli G, Sarica R, Kose A, Ovul C, Kavala M, Kayabali M, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet's disease. Dermatology 1996; 192(3): 239-41.

120. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, Ozgurel Y, Ermis O, Yazar S, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. Arch Dermatol 2002; 138(4): 467-71.
121. Weinberger A, Klein T, Krause I. Clinical and genetic characteristics of late-onset Behcet's disease. Adv Exp Med Biol 2003; 528: 99-101.
122. Citirik M, Berker N, Songur MS, Ozkan SS, Zilelioglu O. Ocular manifestations of late-onset behcet disease. Ophthalmologica 2011; 225(1): 21-6.
123. Ghembaza MEA, Lounici A. Relationship between age at onset and clinical characteristics of Behcet's disease. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 2018; 27(4): 175-7.
124. Sungur G, Hazirolan D, Hekimoglu E, Kasim R, Duman S. Late-onset Behcet's disease: demographic, clinical, and ocular features. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010; 248(9): 1325-30.
125. Güzelant Özköse G. Geç başlangıçlı Behçet hastalığı. Seyahi E, editör. Behçet Hastalığı. Türkiye Klinikleri 2020; 1.Baskı: 85-8.
126. Zou J, Luo D, Shen Y, Guan JL. Characteristics and phenotype heterogeneity in late-onset Behcet's syndrome: a cohort from a referral center in China. Clin Rheumatol 2021; 40(6): 2319-26.
127. Ryu HJ, Seo MR, Choi HJ, Baek HJ. Clinical phenotypes of Korean patients with Behcet disease according to gender, age at onset, and HLA-B51. Korean J Intern Med 2018; 33(5): 1025-31.
128. Hazirolan D, Sungur G, Duman S. Demographic, clinical, and ocular features in patients with late-onset Behcet disease. Ocul Immunol Inflamm 2012; 20(2): 119-24.
129. Sarica R, Azizlerli G, Kose A, Disci R, Ovul C, Kural Z. Juvenile Behcet's disease among 1784 Turkish Behcet's patients. Int J Dermatol 1996; 35(2): 109-11.
130. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. Yonsei Med J 1997; 38(6): 411-22.
131. Atmaca L, Boyvat A, Yalcindag FN, Atmaca-Sonmez P, Gurler A. Behcet disease in children. Ocul Immunol Inflamm 2011; 19(2): 103-7.
132. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, et al. Childhood Behcet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(5): 457-62.
133. Al Mosawi ZS, Madan W, Fareed E. Pediatric-onset Behcet disease in Bahrain: report of nine cases and literature review. Arch Iran Med 2012; 15(8): 485-7.
134. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC. Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behcet disease in Germany. Dermatology 1999; 199(1): 15-9.
135. Makmur EL, Myers SH, Hanns L, Haskard DO, Brogan P, Ambrose N. Comparing the clinical profile of adults and children with Behcet's syndrome in the UK. Clin Exp Rheumatol 2019; 37 Suppl 121(6): 48-51.
136. Nanthapisal S, Klein NJ, Ambrose N, Eleftheriou D, Brogan PA. Paediatric Behcet's disease: a UK tertiary centre experience. Clin Rheumatol 2016; 35(10): 2509-16.
137. Butbul Aviel Y, Batu ED, Sozeri B, Aktay Ayaz N, Baba L, Amarilyo G, et al. Characteristics of pediatric Behcet's disease in Turkey and Israel: A cross-sectional cohort comparison. Semin Arthritis Rheum 2020; 50(3): 515-20.
138. Karincaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behcet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol 2008; 58(4): 579-84.
139. Hu YC, Yang YH, Lin YT, Wang LC, Yu HH, Lee JH, et al. Clinical manifestations and anti-TNF alpha therapy of juvenile Behcet's disease in Taiwan. BMC Pediatr 2019; 19(1): 232.
140. Gallizzi R, Pidone C, Cantarini L, Finetti M, Cattalini M, Filocamo G, et al. A national cohort study on pediatric Behcet's disease: cross-sectional data from an Italian registry. Pediatr Rheumatol Online J 2017; 15(1): 84.

141. Mastrolia MV, Bettiol A, Marrani E, Maccora I, Taddei E, Pagnini I, et al. Behcet syndrome in children and adults: discovering similarities and differences by a comparative study. Rheumatology (Oxford) 2023;62(SI2):SI189-95.
142. Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac I, Ozer PA, Yuksel D, Vural ET, et al. Clinical and demographic evaluation of Behcet disease among different paediatric age groups. Br J Ophthalmol 2009; 93(1): 83-7.
143. Tugal-Tutkun I, Urgancioglu M. Childhood-onset uveitis in Behcet disease:a descriptive study of 36 cases. Am J Ophthalmol 2003; 136(6): 1114-9.
144. Vaiopoulos AG, Kanakis MA, Kapsimali V, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG, Zouboulis CC. Juvenile Adamantiades-Behcet Disease. Dermatology 2016; 232(2): 129-36.
145. Sota J, Rigante D, Lopalco G, Emmi G, Gentileschi S, Gaggiano C, et al. Clinical profile and evolution of patients with juvenile-onset Behcet's syndrome over a 25-year period: insights from the AIDA network. Intern Emerg Med 2021; 16(8): 2163-71.
146. Cirkinoglu MS, Demir S, Bilginer Y, Ozen S. Behcet's disease in children: single-center experience. Turk Pediatri Ars 2019; 54(3): 179-84.
147. Kone-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behcet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. Ann Rheum Dis 2016; 75(6): 958-64.
148. Kone-Paut I. Behcet's disease in children, an overview. Pediatr Rheumatol Online J 2016; 14(1): 10.
149. Kramer M, Amer R, Mukamel M, Snir M, Jaouni T, Friling R. Uveitis in juvenile Behcet's disease: clinical course and visual outcome compared with adult patients. Eye (Lond) 2009; 23(11): 2034-41.
150. Hu YC, Chiang BL, Yang YH. Clinical Manifestations and Management of Pediatric Behcet's Disease. Clin Rev Allergy Immunol 2021; 61(2): 171-80.
151. 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.
152. Kim DY, Choi MJ, Cho S, Kim DW, Bang D. Changing clinical expression of Behcet disease in Korea during three decades (1983-2012): chronological analysis of 3674 hospital-based patients. Br J Dermatol 2014; 170(2): 458-61.
153. 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.
154. Uçar D, Özyazgan Y. Behçet hastalığı: Göz tutulumu. Seyahi E, editör. Behçet Hastalığı. Türkiye Klinikleri 2020; 1.Baskı: 35-42.
155. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, et al. Vascular Behcet's syndrome: an update. Intern Emerg Med 2019; 14(5): 645-52.
156. Zeydan B, Uygunoğlu U. Behçet hastalığı:Nörolojik tutulum. Seyahi E, editör. Behçet Hastalığı. Türkiye Klinikleri 2020; 1.Baskı: 54-9.
157. Zhang X, Dai H, Ma Z, Yang Y, Liu Y. Pulmonary involvement in patients with Behcet's disease: report of 15 cases. Clin Respir J 2015; 9(4): 414-22.
158. Cetinel B, Obek C, Solok V, Yaycioglu O, Yazici H. Urologic screening for men with Behcet's syndrome. Urology 1998; 52(5): 863-5.
159. Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behcet's disease in Turkey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(2): 228-9.
160. Bozkurt P. Behçet hastalığı ile diğer dermatolojik ve sistemik hastalıkların birlikteliği; Behçet hastalarında ve birinci derece akrabalarında ek otoimmün hastalık varlığının araştırılması (uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi, 2013.

161. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behcet's disease in the Middle East. Clin Dermatol 1999; 17(2): 209-23.
162. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular manifestations of Behcet's disease in children and adults: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Rheumatol 2021; 39 Suppl 132(5): 94-101.
163. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses 2008; 51 Suppl 4: 2-15.
164. Soy M, İlkit M, Bilgiç İ, Erken E. Behçet hastalarında dermatomikozlar. İnfeksiyon Dergisi 2001; 15(4): 509-11.
165. Agirgol S, Cakir E, Gumus A, Ozturk HN, Akbulut TO, Turkoglu O, et al. Evaluation of the relationship between Behcet's disease and cardiovascular disorders through metabolic function and copeptin. Postepy Dermatol Alergol 2019; 36(5): 609-15.
166. Kirnap M, Calis M, Kaya N, Muhtaroglu S. Is the Behcet's disease a risk factor for osteoporosis and is relation to cytokines? Bratisl Lek Listy 2010; 111(6): 340-4.
167. Tekin NS, Ozdolap S, Sarikaya S, Esturk E, Gumustas S. Bone mineral density and bone turnover markers of patients with Behcet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(1): 25-9.
168. Bicer A, Tursen U, Kaya TI, Ozer C, Camdeviren H, Ikizoglu G, et al. Bone mineral density in patients with Behcet's disease. Rheumatol Int 2004; 24(6): 355-8.
169. Batmaz I, Kara M, Tiftik T, Yildiz M, Cevik R, Ozcakar L. Ultrasonographic Measurement of the Femoral Cartilage Thickness in Patients with Behcet's Disease. West Indian Med J 2014; 63(7): 728-31.
170. Vinokur M, Burkett JG. Headache in Behcet's Disease. Curr Pain Headache Rep 2020; 24(9): 50.
171. Aykutlu E, Baykan B, Akman-Demir G, Topcular B, Ertas M. Headache in Behcet's disease. Cephalalgia 2006; 26(2): 180-6.
172. Yürekli VA, Erturan İ, Şengeze N, Atay İM, Gürler S. Headache frequency and its relation with disease activity in patients with Behçet's disease: a case-control study. Neurol Sci Neurophysiol 2019; 36(2): 98-103.
173. Cakmak SK, Cakmak A, Gul U, Sulaimanov M, Bingol P, Hazinedaroglu MS. Upper gastrointestinal abnormalities and Helicobacter pylori in Behcet's disease. Int J Dermatol 2009; 48(11): 1174-6.
174. Yu Y, Yao X, Liang J, Lu C, Yan T, Lin J. Is Helicobacter pylori associated with Behcet's syndrome? A meta-analysis. Helicobacter 2019; 24(6): e12663. 20191016. doi: 10.1111/hel.12663.
175. Jhaish MSH. İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda takipli Behçet hastalığı, bipolar aftözis, rekürren oral aftöz stomatit ve sağlıklı kişilerdeki Helicobacter pilori birlikteliğinin araştırılması (uzmanlık tezi). İstanbul Üniversitesi, 2014.
176. Yalcin B, Gur G, Artuz F, Alli N. Prevalence of metabolic syndrome in Behcet disease: a case-control study in Turkey. Am J Clin Dermatol 2013; 14(5): 421-5.
177. Lee YB, Lee SY, Choi JY, Lee JH, Chae HS, Kim JW, et al. Incidence, prevalence, and mortality of Adamantiades-Behcet's disease in Korea: a nationwide, population-based study (2006-2015). J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(6): 999-1003.
178. Lee J, Yoo S, Han KD, Han JH, Bang CH, Park Y, et al. Association between metabolic syndrome and Behcet's disease: A nationwide population-based study. J Dermatol 2021; 48(7): 1062-6.
179. Elewski BE, Hughey LC, Marchiony Hunt K, Hay RJ. Fungal disease. In: Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, editors. Dermatology. Elsevier; 2018: pp. 1329-63.
180. Gül Ü. Derinin yüzeyel dermatofit enfeksiyonları. Ankara Med J 2014; 14(3): 107-13.
181. İstatistiklerle Kadın, 2021. Türkiye İstatistik Kurumu, 2022.

182. Kim YK, Kang D, Lee I, Kim SY. Differences in the incidence of symptomatic cervical and lumbar disc herniation according to age, sex and national health insurance eligibility: a pilot study on the disease's association with work. Int J Environ Res Public Health 2018; 15(10).
183. Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: The Position Statement of The North American Menopause Society" Editorial P. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2021; 28(9): 973-97.
184. Stevens-Lapsley JE, Kohrt WM. Osteoarthritis in women: effects of estrogen, obesity and physical activity. Womens Health (Lond) 2010; 6(4): 601-15.
185. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Airola G, Schiapparelli P, Benedetto C. Gender-related differences in migraine. Neurol Sci 2020; 41(Suppl 2): 429-36.
186. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Endocr Rev 2016; 37(3): 278-316.
187. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. J Rheumatol 1988; 15(5): 820-2.
188. Idil A, Gurler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, et al. The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. Ophthalmic Epidemiol 2002; 9(5): 325-31.
189. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, et al. Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(4 Suppl 34): S53-5.
190. Bas Y, Seckin HY, Kalkan G, Takci Z, Onder Y, Citil R, et al. Investigation of Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis frequency: the highest prevalence in Turkey. Balkan Med J 2016; 33(4): 390-5.
191. 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. 20060801.
192. Bang D, Lee JH, Lee ES, Lee S, Choi JS, Kim YK, et al. Epidemiologic and clinical survey of Behcet's disease in Korea: the first multicenter study. J Korean Med Sci 2001; 16(5): 615-8.
193. Zhang Z, He F, Shi Y. Behcet's disease seen in China: analysis of 334 cases. Rheumatol Int 2013; 33(3): 645-8.
194. Hamzaoui A, Jaziri F, Ben Salem T, Said Imed Ben Ghorbel F, Lamloum M, Smiti Khanfir M, et al. Comparison of clinical features of Behcet disease according to age in a Tunisian cohort. Acta Med Iran 2014; 52(10): 748-51.
195. Kutlubay Z, Tuzun Y, Wolf R. The pathergy test as a diagnostic tool. Skinmed 2017; 15(2): 97-104.
196. Krause I, Molad Y, Mitrani M, Weinberger A. Pathergy reaction in Behcet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression. Clin Exp Rheumatol 2000; 18(1): 71-4.
197. Hamzaoui A, Houman MH, Massouadia M, Ben Salem T, Khanfir MS, Ben Ghorbel I, et al. Contribution of Hla-B51 in the susceptibility and specific clinical features of Behcet's disease in Tunisian patients. Eur J Intern Med 2012; 23(4): 347-9.
198. Ksiaa I, Abroug N, Kechida M, Zina S, Jelliti B, Khochtali S, et al. Eye and Behcet's disease. J Fr Ophtalmol 2019; 42(4): e133-e46.
199. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. Brain 1999; 122 (Pt 11): 2171-82.
200. Fagard RH. Epidemiology of hypertension in the elderly. Am J Geriatr Cardiol 2002; 11(1): 23-8.
201. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. Subcell Biochem 2019; 91: 453-76.

202. Xia B, Di C, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. Calcif Tissue Int 2014; 95(6): 495-505.
203. Roberts SE, Morrison-Rees S, Samuel DG, Thorne K, Akbari A, Williams JG. Review article: the prevalence of Helicobacter pylori and the incidence of gastric cancer across Europe. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43(3): 334-45.
204. Ito M, Sugiyama A, Mino M, Kodama M, Nagaoki Y, Abe K, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in the general population evaluated by a resident-register-based epidemiological study. J Gastroenterol 2022; 57(8): 540-6.
205. Sadıç M, Atılgan Hİ, Koca G, Demirel K, Baskın A, Aydınbelge N, et al. Yaşlı populasyonda C14 üre nefes testi ile Helicobacter pilori enfeksiyonu ve demografik değişkenlerin karşılaştırılması. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2016; 49(2): 94-9.
206. Kutlubay Z, Sevim Keçici A. Behçet hastalığı:Deri tutulumu. Seyahi E, editör. Behçet Hastalığı. Türkiye Klinikleri 2020; 1. Baskı: 29-34.
207. Mizuki Y, Horita N, Horie Y, Takeuchi M, Ishido T, Mizuki R, et al. The influence of HLA-B51 on clinical manifestations among Japanese patients with Behcet's disease: A nationwide survey. Mod Rheumatol 2020; 30(4): 708-14.
208. Gezgin Yildirim D, Bakkaloglu SA, Hasanreisoglu M, Buyan N. Disease activity and outcomes in juvenile Behcet's disease: 10 years' experience of a single centre. Clin Exp Rheumatol 2020; 38 Suppl 127(5): 105-11.
209. Borlu M, Uksal U, Ferahbas A, Evereklioglu C. Clinical features of Behcet's disease in children. Int J Dermatol 2006; 45(6): 713-6.
210. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, et al. Clinical features of Behcet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. J Pediatr 1998; 132(4): 721-5.
211. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Colchicine versus placebo in Behcet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. Mod Rheumatol 2009; 19(5): 542-9.
212. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. Arthritis Rheum 2001; 44(11): 2686-92.
213. Guzelant G, Ozguler Y, Esatoglu SN, Karatemiz G, Ozdogan H, Yurdakul S, et al. Exacerbation of Behcet's syndrome and familial Mediterranean fever with menstruation. Clin Exp Rheumatol 2017; 35 Suppl 108(6): 95-9.
214. Oh SH, Kwon JY, Lee JH, Han EC, Bang D. Behcet's disease: remission of patient symptoms after oral contraceptive therapy. Clin Exp Dermatol 2009; 34(5): e88-90.
215. Yavuz S, Akdeniz T, Hancer V, Bicakcigil M, Can M, Yanikkaya-Demirel G. Dual effects of testosterone in Behcet's disease: implications for a role in disease pathogenesis. Genes Immun 2016; 17(6): 335-41.
216. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, et al. Clinical manifestations of Behcet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. Rheumatology (Oxford) 2017; 56(11): 1918-27.
217. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15019.
218. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. Curr Vasc Pharmacol 2020; 18(2): 104-9.
219. Kitaichi N, Miyazaki A, Stanford MR, Iwata D, Chams H, Ohno S. Low prevalence of juvenile-onset Behcet's disease with uveitis in East/South Asian people. Br J Ophthalmol 2009; 93(11): 1428-30.
220. Wang X, Peng Y, Gao J, Han S, Li Y. Risk of malignancy in Behcet disease: a meta-analysis with systematic review. Medicine (Baltimore) 2019; 98(44): e17735.