



**MERAM
TIP FAKÜLTESİ**

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA KLİNİK AKTİVASYON İLE
CRP/ALBÜMİN VE FİBRİNOJEN/ALBÜMİN ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. BEGÜM IŞIK

UZMANLIK TEZİ

**KONYA
2022**

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BEHÇET HASTALIĞINDA KLİNİK AKTİVASYON İLE
CRP/ALBÜMİN VE FİBRİNOJEN/ALBÜMİN ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. BEGÜM İŞİK

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ŞÜKRÜ BALEVİ

KONYA 2022

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan ve tez çalışmam süresince her zaman bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr.Şükrü BALEVİ'ye; asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen, bana rol model olan ve eğitimimde büyük emeği olan değerli hocalarım Prof.Dr.Recep DURSUN'a, Prof.Dr.Arzu ATASEVEN'e, Doç.Dr.Munise DAYE'ye, Doç.Dr.İlkay ÖZER'e, Dr.Öğr.Üyesi Selami Aykut TEMİZ'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında beraber çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize teşekkür ederim.

Her daim dostluklarını hissettiğim kardeşlerim Dr.Esra ERASLAN AYDEMİR ve Dr. Merve ASLAN AKDOĞAN'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman desteklerini hissettiğim sevgili anneme ve babama sonsuz şükranlarımı sunarım.

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Değerlendirme Komisyonu'nun 2021/3210-2022/3666 sayılı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

DR. BEGÜM IŞIK

MART 2022

ÖZET

Behçet Hastalığında Klinik Aktivasyon İle Crp/Albümin Ve Fibrinojen/Albümin Arasındaki İlişki

Dr. Begüm Işık

Uzmanlık Tezi

Konya 2022

Amaç

Behçet hastalığı etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik, ataklarla seyreden küçük, orta ve büyük tüm damarları tutabilen bir sistemik vaskülit tablosudur. Behçet hastalığı remisyon ve ataklarla seyretmesi nedeniyle hastalık aktivitesini tek bir belirteçle değerlendirmek mümkün değildir. Hastalık aktivitesi ile korele, hızlı, kolay uygulanabilir belirteçlere ihtiyaç vardır. Literatürde Behçet hastalığı aktivitesi ile CRP/albumin(CAO) ve Fibrinojen/albumin(FAO) ilişkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda, aktif Behçet hastaları, inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubunun CRP/albumin ve Fibrinojen/albumin değerleri karşılaştırılarak bu değerlerin Behçet hastalığı aktivitesiyle ilişkisini ve Behçet hastalarını sağlıklı erişkinlerden ayırt etmedeki üstünlüğünü değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmadaki esas amacımız Behçet hastalığı aktivitesi ile CRP/albumin ve Fibrinojen/albumin değerlerinin korelasyonunu ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı almış aktif veya inaktif dönemde takip edilen 18 yaş ve üzeri 62 hasta prospektif olarak dahil edildi. Kontrol grubuna aynı polikliniğe inflamatuvar olmayan dermatolojik lezyonlar ile başvuran bilinen kronik bir hastalığı olmayan yaş, cinsiyet, VKİ uyumlu 18 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerden oluşan 28 kişi dahil edildi. Çalışmada yer alan olguların demografik özellikleri, aile öyküsü, Behçet hastalığı klinik bulguları, başvuru esnasındaki hastalık aktiviteleri ile Behçet hastalarından ve kontrol grubundan alınan kan sonuçları kaydedildi. Başvuru anındaki numunelerden hemogram, CRP,

fibrinojen, albümin ve rutin kontrol amaçlı alınan örnekler değerlendirildi. Behçet hastalarının başvuru esnasındaki hastalık aktivitesi BDCAF göre belirlendi. Total indeks skoru 0-12 arasında hesaplandı, 4 ve 4'ten yüksek skorlar aktif, 4'ten düşük skorlar inaktif kabul edilerek 2 gruba ayrıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan olguların 62'si Behçet hastaları ve 28'i kontrol grubuydu. Behçet hastalarının 30'u aktif ve 32'si inaktif dönemdeydi. Olguların yaş ortalaması $38,62 \pm 10,48$ idi. Behçet hastalarındaki ortalama CAO seviyesi ($0,218 \pm 0,400$), kontrol grubundaki CAO seviyesine ($0,049 \pm 0,045$) kıyasla anlamlı yüksek saptandı ($p=0,015$). Aktif Behçet hastalarının CAO değeri, kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0,013$). Ancak diğer grupların CAO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Behçet hastalarındaki ortalama FAO seviyesi ($7,471 \pm 2,413$) kontrol grubundaki FAO seviyesine ($5,623 \pm 1,261$) kıyasla anlamlı yüksek saptandı ($p=0,001$). Aktif ve inaktif Behçet hastalarının FAO değeri, kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,020$). Ancak aktif ve inaktif Behçet hastalarının FAO değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Eritema nodozum benzeri lezyonu ve artriti olan Behçet hastalarında bu bulguları olmayanlara kıyasla CAO değerinde anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,024$, $p=0,006$). Eritema nodozum benzeri lezyon ve artrit görülen Behçet hastalarında CAO değeri daha yüksek bulundu. Oral ülser ve artriti olan Behçet hastalarında bu bulguları olmayanlara kıyasla FAO değerinde anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0,015$, $p=0,038$). Oral ülser ve artrit görülen Behçet hastalarında FAO değeri daha yüksek bulundu.

Sonuç

Behçet hastalığının tanısını koymak ve aktivitesini belirleyebilmek için kullanılan çok çeşitli laboratuvar parametreleri bulunmaktadır. Bazıları Behçet hastalığının belirli klinik bulgularıyla ilişkilendirilirken bazıları da aktif hastalık döneminde yükselmektedir. Klinisyene yardımcı spesifik bir parametre olmaması tanı ve tedavide gecikmelere yol açmaktadır. Çalışmamızda kolay, hızlı hesaplanabilir, ucuz ve tedavi altındaki hastalarda dahi yol gösterici olabilecek CRP/albümin ve Fibrinojen/albümin değerlerinin hastalık tanısında ve aktivitesindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, CRP/albümin, Fibrinojen/albümin, Klinik aktivasyon

ABSTRACT

The Relationship Between Clinical Activation and CRP/Albumin and Fibrinogen/Albumin in Behçet's Disease

Dr. Begum Isik

Master Thesis

Konya 2022

Objective

Behçet's disease is a chronic, relapsing systemic vasculitis of unknown etiology that can involve all small, medium and large vessels. Since Behçet's disease progresses with remissions and attacks, it is not possible to evaluate disease activity with a single marker. There is a need for rapid, easily applicable markers that correlate with disease activity. There is no study in the literature investigating the relationship between Behçet's disease activity and CRP/albumin (CAO) and Fibrinogen/albumin (FAO). In our study, we aimed to compare the CRP/albumin and Fibrinogen/albumin values of active Behçet's patients, inactive Behçet's patients and the control group, and to evaluate the relationship of these values with Behçet's disease activity and their superiority in distinguishing Behçet's patients from healthy adults. Our main aim in the study is to reveal the correlation between Behçet's disease activity and CRP/albumin and Fibrinogen/albumin values.

Materials and Methods

62 patients aged 18 years and over, who applied to the Dermatology and Venereal Diseases outpatient clinic and were diagnosed with Behçet's disease according to the criteria of the International Working Group, were included in the study, in the active or inactive period. The control group included 28 healthy volunteers aged 18 years and over, who did not have a known chronic disease, who applied to the same polyclinic with non-inflammatory dermatological lesions, and were matched for age, gender, and BMI. Demographic characteristics, family history, clinical findings of Behçet's disease, disease activities at the time of admission, and blood results from Behçet's patients and the control group were recorded. Hemogram, CRP, fibrinogen, albumin and routine control samples were evaluated from the samples at the time of application. Disease activity of Behçet's patients at admission was

determined according to BDCAF. Total index score was calculated between 0-12, scores higher than 4 and 4 were considered active, and scores lower than 4 were considered inactive and divided into 2 groups.

Results

Of the cases included in the study, 62 were Behçet's patients and 28 were in the control group. 30 of Behçet's patients were active and 32 were inactive. The mean age of the cases was 38.62 ± 10.48 years. The mean CAO level in Behçet's patients (0.218 ± 0.400) was found to be significantly higher than the CAO level in the control group (0.049 ± 0.045) ($p=0.015$). The CAO value of active Behçet's patients was higher than the control group ($p=0.013$). However, no statistically significant difference was found between the CAO values of the other groups ($p>0.05$). The mean FAO level in Behçet's patients ($7,471 \pm 2,413$) was found to be significantly higher than the FAO level in the control group ($5,623 \pm 1,261$) ($p=0,001$). The FAO value of active and inactive Behçet's patients was higher than the control group ($p=0.001$; $p=0.020$, respectively). However, no statistically significant difference was found between the FAO values of active and inactive Behçet's patients ($p>0.05$). There was a significant difference in CAO value in Behçet's patients with erythema nodosum-like lesion and arthritis compared to those without these findings ($p=0.024$, $p=0.006$, respectively). CAO value was found to be higher in Behçet's patients with erythema nodosum-like lesion and arthritis. A significant difference was found in the FAO value in Behçet's patients with oral ulcers and arthritis compared to those without these findings ($p=0.015$, $p=0.038$, respectively). The FAO value was found to be higher in Behçet's patients with oral ulcer and arthritis.

Conclusion

There are a wide variety of laboratory parameters used to diagnose Behçet's disease and to determine its activity. Some of them are associated with certain clinical findings of Behçet's disease, while others increase during active disease. The lack of a specific parameter that helps the clinician causes delays in diagnosis and treatment. In our study, we aimed to investigate the role of CRP/albumin and Fibrinogen/albumin values in the diagnosis and activity of the disease, which is easy, fast to calculate, inexpensive and can be a guide even in patients under treatment.

Keywords: Behçet's disease, CRP/albumin, Fibrinogen/albumin, Clinical activation

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
KISALTMA VE SİMGELER.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. BEHÇET HASTALIĞI	2
2.2. TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ	2
2.3. ETYOPATOGENEZ	3
2.3.1. Genetik Teori	4
2.3.2. İnfeksiyöz Teori	7
2.3.3. İmmünolojik Teori	8
2.3.4. Koagülasyon İlişkili Teori	10
2.4. KLİNİK BULGULAR.....	11
2.4.1 Mukokutanöz Bulgular	11
2.4.2. Organ ve Sistem Bulguları	14
2.5. HİSTOPATOLOJİ.....	17
2.6. LABORATUAR BULGULARI.....	17
2.7. TANI.....	18
2.8. HASTALIK AKTİVİTE BELİRTEÇLERİ.....	20
2.9. TEDAVİ	21
2.9.1. Topikal Ajanlar	21
2.9.2. Sistemik Tedavi	22
2.10. CRP/ALBÜMİN ORANI	24
2.11. FİBRİNOJEN/ALBÜMİN ORANI.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR.....	61
8.EKLER.....	76

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri	19
Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2014)	20
Tablo 3: Katılımcı Grupların Dağılımı.....	29
Tablo 4: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	31
Tablo 5: Gruplara Göre Yaşların Değerlendirilmesi	31
Tablo 6: Gruplara Göre Cinsiyetlerin Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 7: Gruplara Göre Vücut Kitle İndeksi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 8: Laboratuvar Bulgularının Dağılımı	34
Tablo 9: Hasta Grupların Özelliklerinin Değerlendirilmesi	35
Tablo 10: Hasta Grupta Cinsiyete Göre Klinik Bulguların Değerlendirilmesi.....	38
Tablo 11: Hasta Grupta Klinik Bulgulara Göre CAO ve FAO Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	39
Tablo 12: Cinsiyet, Ek Hastalık, Yaşa Göre CAO ve FAO Ölçümlerinin Değerlendirilmesi .	40
Tablo 13: Hasta ve Kontrol Grupların Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	42
Tablo 14: Hasta Gruplar ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulgularına İlişkin Değerlendirmeler.....	45
Tablo 15: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre CAO ve FAO Ölçümleri İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları.....	49
Tablo 15a: Hasta ve Kontrol Grupları ile CAO ve FAO (Kesme Değerleri) Ölçümleri İlişkisi	49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Çalışmaya katılan grupların dağılımı.....	30
Şekil 1a: Çalışmaya katılan grupların dağılımı	30
Şekil 2: Çalışmaya katılan grupların yaş dağılımı	32
Şekil 3: Çalışmaya katılan grupların cinsiyet dağılımı	33
Şekil 4: Klinik bulguların dağılımı.....	37
Şekil 5: Behçet hastası ve kontrol grubunun CAO ölçümleri dağılımı.....	43
Şekil 6: Behçet hastası ve kontrol grubunun FAO ölçümleri dağılımı	44
Şekil 7: Gruplara göre CAO ölçümleri dağılımı	47
Şekil 8: Gruplara göre FAO ölçümleri dağılımı.....	48
Şekil 9: Gruplara göre CAO ve FAO düzeylerine ilişkin ROC eğrisi	51

KISALTMA VE SİMGELER

α:	Alfa
ANA:	Anti nükleer antikor
APC:	Antijen sunan hücre
ASO:	Antistreptolizin O
AT :	Antitrombin
BH:	Behçet hastalığı
BDCAF:	Behçet Hastalığı Mevcut Aktivite Formu
β:	Beta
CD:	Cluster of differentiation
CRP:	C-reaktif protein
DİF:	Direkt immünfloresan
DVT:	Derin ven trombozu
δ :	Delta
eNOS:	Endotelyal nitrik oksit sentaz
ERAP 1:	Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1
EN :	Eritema nodozum
ESH:	Eritrosit sedimantasyon hızı
FMF :	Ailesel Akdeniz Ateşi
γ:	Gamma
HLA:	İnsan lökosit antijen
HSP:	Isı şok proteinleri

HSV-1:	Herpes simpleks virüs-1
ICAM-1:	İnterselüler adezyon molekülü-1
IFN:	İnterferon
Ig:	İmmünglobulin
IL:	İnterlökin
IL-1R :	İnterlökin 1 reseptörü
MEFV geni:	Ailevi akdeniz ateşi hastalığı geni
MIC-A:	MHC klas 1 ilişkili gen A
MHC:	Majör histokompatibilite kompleks
NF-κB:	Nükleer Faktör kappa B
NK:	Natural killer
NO:	Nitrik oksit
NOD2:	Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı 2
Prof. Dr.:	Profesör Doktor
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
S.:	Streptokok
SNP:	Tek nükleotid polimorfizmi
SSS :	Santral sinir sistemi
Th:	T yardımcı
TLR:	Toll benzeri reseptör
TM	Trombomodulin
TNF:	Tümör nekrozis faktör
TNFAIP3:	Tümör nekrozis faktör α -uyarılabilir protein 3

tPA : Doku plazminojen aktivatörü

TxA2 : Tromboksan A2

VKI : Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet Hastalığı İlk kez 1937 yılında Türk dermatolog Prof.Dr.Hulusi Behçet tarafından hipopiyonlu üveitin eşlik ettiği oral ve genital ülserlerle ilişkili bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu buluş 1947'de Cenevre'de yapılan Uluslararası Tıp Kongresi'nde 'Morbus Behçet' olarak isimlendirilmiştir. Sonra yapılan çalışmalarda Behçet hastalığının vasküler, artiküler, gastrointestinal, nörolojik, ürogenital, pulmoner ve kardiyak tutulumu olan multisistemik bir hastalık olduğu gösterilmiştir.

Behçet hastalığı tanısında kullanılacak spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından detaylı bir anamnez ve klinik muayene ile hastalık tanısı konulur. Günümüzde en sık tercih edilen 1990 yılında Uluslararası Behçet Çalışma grubunun oluşturduğu tanı kriterleridir.

Behçet hastalığı remisyon ve ataklarla seyretmesi nedeniyle hastalık aktivitesini tek bir belirteçle değerlendirmek mümkün değildir. Hastalık aktivitesi ile korele, hızlı, kolay uygulanabilir belirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla kullanılan Behçet hastalığı mevcut aktivite formu(BDCAF) , klinik semptomları detaylı bir şekilde içeren pratik ve kolay uygulanabilir bir materyaldir. Literatürde hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) , C-reaktif protein(CRP) , Nötrofil/lenfosit oranı gibi bir çok parametre kullanılmıştır ancak spesifik belirteçler olan CRP/albumin, Fibrinojen/albumin oranlarının hastalık aktivitesi ile olan ilişkisine dair bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda CRP/albumin, Fibrinojen/albumin oranlarının aktif, inaktif Behçet hastalarında ve kontrol grubunda karşılaştırılması, bu oranların klinik bulgular ve hastalık aktivitesiyle ilişkisinin saptanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı (BH) etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik, ataklarla seyreden küçük, orta ve büyük tüm damarları tutabilen bir sistemik vaskülit tablosudur(1). Behçet hastalığı tekrarlayan oral aft, genital ülserler, cilt lezyonlarının (eritema nodozum benzeri lezyonlar ve papülopüstüler lezyonlar) yanı sıra oküler, genitoüriner, nörolojik ve gastrointestinal sistem, eklem tutulumu ile karakterizedir(2).

Behçet hastalığının tanısını net koymak için yararlanılabilecek laboratuvar ve histopatolojik kriter bulunmamaktadır bu nedenle tanıda öykü ve klinik semptomlar fayda sağlar. Tedavi yaklaşımı ise semptomlara yöneliktir(3).

2.2. TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığı ile ilgili ilk bilgiler 4000 yıl öncesinde Hipokrat'ın oral ve genital bölgede ülserler, gözde sekresyonlar saptadığı tariflerine dayanır(4). Hipokrat'tan sonra 1772'de Janin, 1895'te Neumann, 1906'da Reis, 1908'de Blüthe, 1920'de Gilbert, 1922'de Planner ve Remenowsky, 1923'te Weve gibi birçok araştırmacı semptomlarla ilgili ortak bulgular paylaşmıştır(4). Etiyolojide tüberküloz, sifiliz, stafilokok gibi birçok ajan sorumlu tutulsa da net bir sebep ortaya konulmamıştır(4,5). İlk kez 1937 yılında Türk dermatolog Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından hipopiyonlu üveitin eşlik ettiği oral ve genital ülserlerle ilişkili bir hastalık olarak tanımlanmıştır(6). Bu buluş 1947'de Cenevre'de yapılan Uluslararası Tıp Kongresi'nde 'Morbus Behçet' olarak isimlendirilmiştir(7). Sonra yapılan çalışmalarda BH'nin vasküler, artiküler, gastrointestinal, nörolojik, ürogenital, pulmoner ve kardiyak tutulumu olan multisistemik bir hastalık olduğu gösterilmiştir(8).

Hayatını tıbbı adanmış ünlü Türk dermatolog Hulusi Behçet 20 Şubat 1889 tarihinde İstanbul'da doğmuştur (9). Hulusi Behçet 1937'de Deri ve Frengi Hastalıkları Kliniği Arşivi kurarak Türk tıbbına büyük katkıları olan bir çalışma ortaya koymuştur. Hulusi Behçet 1933 üniversite reformunda profesörlüğe atanmış, 1939 da ise Ordinaryüs ünvanını almıştır. Deri ve

Zührevi Hastalıklar kürsüsü başkanlığını ölümüne kadar sürdürmüştür(10).Ek olarak Prof.Dr Hulusi Behçet deri layşmanyazı (şark çıbanı) ‘çivi belirtisi’ni tanımlamış, incir dermatiti, arpa uyuzları gibi konularda çalışmalar yapmıştır(11,12).

Behçet hastalığının prevalansı tarihi ‘İpek Yolu’ üzerinde bulunan Akdeniz ülkeleri, Uzakdoğu ve Orta Asya’da sık bildirilmiştir(13). Hastalık, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde nadir görülür(14). Prevalansı 20-420/100.000 ile en çok Türkiye’de görülürken, İran’da 80/100.000, Irak’ta 17/100.000, Birleşik Krallık’ta 0.64/100.000’dir(15). Behçet hastalığının insidansı prevalansına göre daha az çalışılmış olmasına rağmen Kore’de 3.97/100.000, Japonya’da 0.75/100.000 , Almanya’da 1.0/100.000, İtalya’da 0.24/100.000, İsveç’te 0.20/100.000 , Polonya’da 0.05/100.000 olarak tahmin edilmektedir(16). Bu değerlere göre en yüksek insidans Kore’ye ait iken Almanya’daki yükseklik hastaların çoğunluğunun Türk kökenli olmasına bağlanmıştır(16). Hastalık başlangıç yaşı ülkelere göre farklılık göstermesine rağmen genellikle yaşamın 2-3. dekadında ortaya çıkar(17). Ortalama başlangıç yaşı Asya ülkelerinde 19.9-35.7, Afrika’da 26.2-31.7, Avrupa’da 20.8-33 olarak gözlemlenmiştir(17). Jüvenil başlangıçlı BH’de ise ortalama başlangıç yaşı 4.87-12.3’dir ve kadın-erkek dağılımı eşittir(18).

Behçet hastalığı yetişkinlerde kadın-erkek dağılımı eşit olmakla beraber erkek hastalarda daha şiddetli olma eğilimindedir(19). Yapılan bir çalışmada BH’de saptanan oküler ve vasküler sistem tutulumunun, follikülit, papülopüstüler lezyon gibi cilt lezyonlarının ve paterji test aktivitesinin erkek hastalarda daha sık ; eklem tutulumu, eritema nodozum benzeri lezyonların ve genital ülserin kadın hastalarda daha sık gözlemlenmiştir(20). Erkek cinsiyet, oküler ve vasküler tutulum kötü prognostik kriterlerdir(21).

2.3. ETYOPATOGENEZ

Hastalığın etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına karşın bugün için patogenezi genetik(HLA) ve epigenetik faktörler (mikroRNA polimorfizmi), enfeksiyöz ajanlar(viral, bakteriyel), immünolojik faktörler ve çevresel faktörler gibi kompleks mekanizmalar suçlanmaktadır(22). Behçet hastalığı ile otoinflamatuvar, otoimmün ve

spondiloartropatik hastalıklar arasında benzerlik görülmektedir ancak tek başına bir alt gruba dahil edilememektedir(23). Patogenezde esas olarak HLA-B51 (İnsan Lökosit Antijeni) genetik yapısına sahip kişilerde, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıtının değişmesi sonucu çeşitli tetikleyici faktörlerle inflamatuvar sitokinler artışı görülmektedir(24).

2.3.1. Genetik Teori

Behçet hastalığı gelişiminde genetik faktörler hazırlayıcı rol oynamaktadır. Behçet hastalığının Eski İpek Yolu üzerindeki ülkelerde sık görülmesi, HLA-B51 pozitifliği, Lübnan ve Türklerde sık iken Almanlarda nadir görülmesi gibi etnik farklılıklar, HLA, non HLA ve kromozomlardaki belli bölgelere yerleşim, juvenil başlangıçlı olgular, tek yumurta ikizlerinde sık görülmesi patogenezde yer alan genetik teori ile açıklanabilir(25,26).

HLA ve HLA İlişkili Genler

Behçet hastalığı ile ilgili ilk genetik teori HLA bölgesinde bildirilmiştir(27). Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC) sınıf 1 genleri olan HLA-A ve HLA-B ile BH arasında kuvvetli ilişkili olduğu bulunmuştur(28). Hastalık ile en kuvvetli ilişki ise HLA-B allelinin bir alt tipi olan HLA-B51 de saptanmıştır(28). HLA-B51, 6. kromozomun 21.kısa kolu üzerinde bulunan MHC tarafından kodlanır(29). HLA-B51 pozitifliği Türkiye'nin de dahil olduğu Akdeniz, Ortadoğu ve Doğu Asya ülkelerini içeren popülasyonda %20-25 görülürken, BH'de ise % 50-80 görülmektedir(30). Yapılan çalışmada HLA-B51 pozitifliğinin BH'deki genetik altyapıya katkısı %12-19 olarak belirlenmiştir, ki bu durum diğer genetik faktörlerin de önemli rol oynadığını gösterir(31). HLA-B51 taşıyıcılığı BH riskini Güney Avrupa'da 7.20 kat artırırken, Kuzey Amerika'da 2.35 kat artırmıştır. Tüm dünyada ise ortalama 5.78 kat risk artışı bulunmuştur(32). HLA-B51 güçlü etkisine ek olarak HLA-A26, HLA-B15, HLA-B57, HLA-B27 birlikteliği ile BH riski artırırken, HLA-A03 VE HLA-B49 birlikteliği BH'den koruyucu rol üstlenmiştir(33). Yapılan bir çalışmada HLA-B51 pozitifliğinin kutanöz bulgular (oral ülser, genital ülser ve follikülit), oküler tutulumu ve paterji pozitifliği ile yüksek derecede, gastrointestinal sistem tutulum ile düşük derecede ilişkili olduğu bulunmuştur(34). Kutanöz ve oküler tutulumun HLA-B51 ilişkilendirilmesi HLA-B51'in nötrofil fonksiyonları üzerindeki etkisinden kaynaklanmıştır(34). Literatürde HLA-B51'in erken başlangıçlı üveit ile ve HLA-A26'nın posterior üveit ile görülme sıklığının arttığı bildirmiştir(35).

Diğer MHC Sınıf 1 antijenleri gibi HLA-B51 de doğal öldürücü(NK) ve sitotoksik T lenfositlere endojen peptid sunulmasında rol oynar(36). Endojen proteinler, proteazların aracılığıyla sitoplazmada parçalanır ve meydana gelen peptitler endoplazmik retikuluma taşınır(36). Endoplazmik retikuluma taşınan peptidler, endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) ve ERAP2 enzimleri tarafından MHC-I bağlanması için uygun uzunlukta kesilirler(36). Tek nükleotid polimorfizmleri(SNP) içeren ERAP-1 enzimiyle BH arasında ilişki saptanmıştır(37). HLA-B51 pozitif kişilerde Asp575Asn ve Arg725Gln'yi kodlayan ERAP1 geninin SNP'leri, artmış BH riskiyle ilişkili bulunmuştur(37). Meydana gelen polimorfizmlerin HLA-B51'e bağlanan peptitleri değiştirerek hastalık riskini arttırdığı düşünülmektedir(37).

Hastalığa yatkınlık sağlayan ve oldukça fazla polimorfizm gösteren bir diğer gen ise HLA-B'nin yakınında yer alan ve MHC sınıf I ailesine benzeyen MHC sınıf I zincirle ilgili gen A (MIC-A)dır(38). Isı şoku proteinleri(HSP) tarafından düzenlenen MICA geni, fibroblast, gastrointestinal epitel hücreleri, endotel hücreleri ve monositlerde eksprese edilir(39). Stresle aktive olan MICA geni NK hücreler, CD8 T hücreleri ve $\gamma\delta$ T hücreleri tarafından tanınır. MICA polipeptit zincirindeki aminoasit modifikasyonlarının NK ile T hücrelerine bağlanma isteğini değiştirdiğini ve NK ile T hücre yanıtı üzerinde farklılıklar meydana getirerek otoimmün yanıtı tetiklediği belirtilmiştir. MICA geninin HLA-B'ye kromozomal yakınlığı, bağışıklık hücreleri ile yakın etkileşimi, stres ile indüklenen HSP ile artışı BH ile yakın ilişkisini açıklamaktadır(40).

İnterlökin İlişkili Genler

Behçet etyopatogenezinde rol alan immünsüpresif etkili İnterlökin(IL)-10 , ağırlıklı olarak Th2 hücreleri olmak üzere makrofajlar, dendritik hücreler, sitotoksik T hücreleri, B lenfositleri, monositler ve mast hücreleri tarafından sentezlenir(41). IL-10 monositler ve makrofajlardan Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF- α), IL-1b, IL-6, IL-8, İnterferon gama (IFN- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve monosit/makrofajların antijen sunucu görevini inhibe eder. Aynı zamanda B hücre apoptozunu önlerken, çoğalma ve farklılaşmasını artırır, NK hücrelerinin sitotoksik fonksiyonlarını destekler(42). Yapılan çalışmalarda IL-10 geninin promotör bölgesindeki en önemli SNP'lerden 3 tanesi olan -1082A>G (rs 1800896), -819T>C (rs 1800871) ve -592A>C (rs 1800872) 'nin patolojik düzeyde IL-10 salınımı yaparak dengeyi

antienflamatuar yönden proinflamatuvar yöne doğru değiştirerek BH'ye yatkınlık sağladığı düşünülmüştür(43).

Behçet hastalığına duyarlılığı arttıran genlerden bir diğeri ise IL-12'dir. Aktive makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından sentezlenen IL-12 hücrel immünitenin düzenlenmesinde rol oynar. Th1 yapımını uyarırken Th2 alt grup yapımını baskılar. IL-12, IFN- γ yapımını ve NK toksisitesini uyarır(44). Th1 aracılı inflamasyonun esas sitokini olan IL-12 düzeyi artışının idiyomatik ve BH üveitinde rolü olduğu ve aktif üveitin takibinde kullanılabileceği gösterilmiştir(45). IL-12, IL-12A geninin kodladığı IL-12p35 ve IL-12B geninin kodladığı IL-12p40 olmak üzere 2 alt birimden oluşur(46,47). Yapılan bir çalışmada IL-12A genine yakın yerleşim gösteren rs17810546 geninde meydana gelen SNP'nin BH'ye yatkınlığı arttırdığı gösterilmiştir(48). IL-12 Reseptörü(IL-12R) , iki alt birimden (IL-12R β 1 ve IL-12R β 2) oluşur(49). 19.Kromozomda bulunan IL12RB1 geni IL-12R- β 1 alt birimini, 1.kromozomda bulunan IL12RB2 geni ise IL-12R- β 2 alt birimini kodlar(49). Genom araştırma ile ilgili yapılan çalışmalarda IL12RB2 gen lokusuna yakın birkaç SNP'nin (rs12119179, rs1495965 ve rs924080 gibi) Behçet hastalığı ile anlamlı ilişkisi tanımlanmıştır(49).

Behçet hastalığında düzeyi artan ve patogeneizde rolü olan bir diğeri sitokin ise IL-23'tür. Makrofaj ve dendritik hücreler tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokin olan IL-23, TGF- β ve IL-6 varlığında Th17 hücrelerinden IL-17 salınımını indükler(50). Yapılan çalışmalarda aktif üveiti olan BH'lerde IL-23 ve IL-17 düzeylerinin yükseldiği ortaya konulmuştur(51). IL-12 sinyalleri IL-12R β 1 ve IL-12R β 2 ; IL-23 sinyalleri IL-12R β 1 ve IL-23R aracılığıyla hücreye iletilir(52). IL-23R'nin Japonlarda yapılan bir çalışmada p.Gly149Arg, Türklere p.Arg381Gln ile ilişkili SNP'si saptanmıştır(53). Bir başka çalışmada IL-23R ve IL-12R β 2 kodlayan genlerin arasında yer alan bölgede bir SNP rs 1495965 , SNP rs 924080 belirlenmiştir(54,55).

İnflamasyon ve Otoimmünite İle İlişkili Genler

BH ve Ailesel Akdeniz Ateşi(FMF) görülme sıklığı Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde daha yüksektir. Yapılan araştırmalarda BH ve FMF'nin ortak patofizyolojik özelliklere sahip olduğu , FMF'den sorumlu gen olan Ailevi akdeniz ateşi hastalığı geni (MEFV) de BH

patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir(56). MEFV geninde en sık mutasyona uğrayan genler ise E148Q, M694V, M680I ve V726A olarak bildirilmiştir(57).

İnflamasyonla ilgili bir diğer önemli gen Tümör nekrozis faktör α -uyarılabılır protein 3(TNFAIP3)'tür. TNFAIP3, TNF- α , toll benzeri reseptör (TLR), interlökin 1 reseptörü (IL1R), nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı 2 (NOD2)yi içeren Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B) sinyal yolunun temel düzenleyicisi olan ubikuitin modifiye edici enzim A20'yi kodlar(58). Bu enzim NF- κ B sinyal yolunu güçlü bir şekilde inhibe eder. Yapılan bir çalışmada Çinli ve Japon hastalarda TNFAIP3 SNP'lerinin uyarılmasından sonra mononükleer hücrelerden artan IL-1 β , IL-6 ve TNF salınımı meydana gelerek BH için risk oluşturduğu gösterilmiştir(59). Bu çalışmada Çin Halkında TNFAIP3'ün SNPleriyle(rs9494885 ile güçlü, rs10499194 ve rs7753873ile zayıf) BH arasında genom düzeyinde ilişki tanımlanmıştır(58).

Yapılan çalışmalarda MHC kompleksine ek olarak BH ile ilişkili diğer genler ve gen polimorfizmleri arasında IRF8, REL, TLR4, NOD1,2, CCR1/CCR3, GIMAP1,2,4, KLRC4, STAT4, NCOA5, FOXP3, PSORS1C1, FUT2, UBAC2, SUMO4, ADO-EGR2, CEBPB-PTPN1, pıhtılaşma faktörü V, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) ve JPKL-CNTN5 bulunur(60,61).

2.3.2. İnfeksiyöz Teori

Virüs ve bakteriler BH gelişiminde rol oynamaktadır(61). Ancak BH'li hastaların lezyonlarından alınan tekrarlayan örneklerde hiçbir mikroorganizma izole edilmemiştir. Herpes simpleks virüsü 1 (HSV-1) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile Behçet hastalarının kan lenfositlerinde, genital ve bağırsak ülser örneklerinde saptanmıştır(62). Yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında hepatit B sıklığı artmış olarak bulunurken hepatit A, B, C ve E ile BH arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir(63). Parvovirüs B19'un BH patogenezindeki yeriyle ilgili çelişkili sonuçlar bulunmakla beraber yapılan bir çalışmada eritema nodozum, folliküler olmayan papülopüstüler lezyonlar ve paterji reaksiyonu gibi ülseratif olmayan BH lezyonlarında Parvovirüs B19 DNA sı artmış olarak bulunmuştur(64). BH etyopatogenezinde Varisella zoster virüsü, Sitomegalovirüs, İnsan immün yetmezlik virüsü rol aldığına dair çalışmalar olsa da net bir ilişki tanımlanmamıştır (63).

Behçet hastalığının en erken bulgusu olan ve hastalık ortaya çıkmadan da meydana gelen oral ülserler, oral mikrobiyal floranın hastalık patogenezi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir(65). Behçet hastalığı ile en çok ilişkilendirilen Streptokoklardır. Oral ülserlerin tonsillit ve diş tedavileri sonrası artması, penisilin gibi antibakteriyel tedavilerle gerilemesi Streptokokal enfeksiyonların etkili olduğunun göstergesidir(66). Yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla Behçet hastalarının oral florasındaki *Streptococcus sanguis* miktarının artmış olduğu saptanmıştır(67). Bir başka çalışmada ise *S. sanguis* serotiplerinin Behçet hastalarında proinflatuar sitokinleri artırdığı izlenmiştir(68). Ek olarak bir çalışmada Behçet hastalarına *S. sanguis* antijenlerinin deri yoluyla verilmesinden sonra BH semptomlarının alevlendiği ve tüm Behçet hastalarının *S. sanguis*'a karşı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık cevabı oluşturduğu gözlemlenmiş bu nedenle etyolojide Streptokok türleri suçlanmıştır(69). *S. sanguis* haricinde tetikleyici rol oynayan diğer bakteriler *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus salivarius*, mikobakteri türleri, *Borrelia burgdorferi*, *Helicobacter pylori*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus*'tur(70,71,72). BH etyolojisinde tek bir mikroorganizma etken olarak gösterilmemiş olup enfeksiyöz ajanların ortak moleküler mekanizmalardan faydalanarak anormal immün yanıtı tetiklediği düşünülmektedir. Böylece enfeksiyöz ajan görülmediği durumlarda bile bu benzerlik immün yanıtı değiştirdiği için anormal cevap görülebilmektedir(72,73).

2.3.3. İmmünolojik Teori

Behçet hastalığı patogenezinde immün aracılı mekanizmalar önemli rol oynamaktadır. Hastalık temelde enfeksiyöz ajanlar ve HSP adı verilen antijenler genetik açıdan yatkın bireylerde anormal T ve B hücre cevabı oluşturur. Ek olarak artan nötrofil aktivasyonu ve proinflatuar sitokin salınımı endotelial hasarı tetikleyerek organ ve sistem tutulumları meydana gelir(74).

HSP, ökaryotik ve prokaryotik canlıların hücre membranında bulunan vücuda stres yaratan koşullarda (anoksi, travma, ağır metal toksikasyonu vb.) sentezlenen spesifik antijenik protein ailesidir. Mikobakteriler ve Streptokoklarda bulunan 65 kDa ağırlığındaki HSP ile insanlarda bulunan 60 kDa ağırlığındaki mitokondriyal HSP arasında moleküler benzerlikler bulunmaktadır(75). Benzerliğe bağlı meydana gelen çapraz reaksiyon sonucu kendi kendine aktive olan T hücrelerinin çoğalması tetiklenerek BH'deki otoimmün cevabın ortaya çıktığı düşünülmektedir(76). Ek olarak HSP60, doğal bağışıklığın temel parçalarından olan antijen sunan hücrelerin(APC) üzerinde bulunan Toll-benzeri reseptör(TLR)2 ve 4 tarafından tanınır.

APC tarafından parçalanıp Th1 hücrelerine sunulan HSP 60 peptidleri, abartılı Th1 farklılaşmasına ve artmış inflamatuvar sitokin salınımına sebep olur(77).

İmmün etyolojideki ana başlatıcı faktör dış(bakteri ve virüs) ve iç(HSP vb.) uyarıların $\alpha\beta$ T ve $\gamma\delta$ -T hücrelerindeki kontrolsüz uyarımı tetiklemesidir. Uyarılan T hücre bir yandan CD40–CD154 bağlantısı ile monositleri aktive ederken bir diğer yandan aktive monositlerle birlikte nötrofil hiperaktivasyonunu sağlayarak IL-8, IL-17, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri artırır. Yapılan bir çalışmada Behçet hastalık aktivasyon göstergesi olarak kullanılan hücresel bağışıklık elemanı olan Th1 ve ilişkili sitokinler (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF-a ve IFN- γ) artmış olarak saptanmıştır(78). Th2'nin ise BH patogenezindeki rolü ile ilişkili tartışmalar çelişkilidir. Bir çalışmada aktif Behçet hastalarında Th2 hücreleri tarafından artmış IL-4, IL-10 ve IL-13 sitokin salınımı tespit edilmiştir(44). Bir başka çalışmada ise Th2'ye bağlı IL-4 cevabının azalmış olduğu gösterilmiştir(79). Ek olarak bazı yayınlarda CD8 T lenfositlerinin azaldığını, bazılarında ise CD8 T lenfosit arttığını ve buna bağlı olarak dolaşımdaki CD4/CD8 oranının azaldığı gösterilmiştir(80). Özetle Th2'nin hastalık progresyonunu azalttığı saptanmış ancak aktif hastalıkta baskın Th1 cevabına rağmen tam iyileşme evresinde baskın yanıtın Th2 yönünde olmaması Th1/Th2 arasındaki dengesiz yanıtı destekler nitelikte görülmüştür(81).

Hümmoral bağışıklığın temel elemanı olan antijene özgü antikor yanıtı üreten B hücreleri, antijen sunan hücre görevi üstlenerek CD4+ T hücrelerini aktive eder(82). B hücreleri Behçet hastalığı patogenezinin önemli bir komponentidir. Yapılan çalışmalarda aktif BH'de farklılaşmış B hücrelerinin kendiliğinden immünglobulin(Ig) ürettiği izlenmiş, total B hücre sayısı normal olmakla beraber dış antijenlere kuvvetli bir antikor yanıtı önleyen , CD13, CD33, CD80 gibi aktivasyon belirteçleri ve CD45RO hafıza belirtecine sahip kusurlu B hücre sayısı artmıştır(83,84). Poliklonal B hücre aktivasyonu sonucu meydana gelen antijen-antikor komplekslerinin BH'ye bağlı organ tutulumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesi ile uyumsuz olarak serum IgA seviyesi artarken, aktif hastalıkta serum IgG ve IgD seviyesi artmış olarak bulunmuştur(85).

Behçet hastalığı, patogeneizde T hücreler tarafından kontrol edilen nötrofil temelli doğal bağışıklık yanıtın hakim olduğu multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır(86). Kanda en çok

bulunan lökosit olan nötrofiller mikroorganizmalara karşı ilk savunmada rol oynar. Nötrofiller kemotaksis, fagositoz, degranülasyon ile protein salınımı, reaktif oksijen türevlerinin ve sitokin salınımını sağlar(87). Behçet hastalığı patogenezinde nötrofil fonksiyonlarındaki anormallikler rol oynamaktadır. Th1 aktivasyonu sonrası artan IL-8, INF- γ ve TNF- α , Th17 hücreleri ve IL-18 üretimi nötrofillerde aşırı aktivasyon meydana getirir. Behçet hastalarında nötrofil aktivasyonunun artışı sonucu reaktif oksijen hücre üretimi ve buna bağlı oksidatif stres artar(88).

NK hücreler de lenfositler ve nötrofiller gibi BH patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Doğal bağışıklık üyesi bir lenfosit olan NK hücreleri sitotoksik aktiviteye sahiptir ve immün cevapta düzenleyici rol oynar. Bazı çalışmalarda Behçet hastalarında NK hücrelerinin sayıca artmasına rağmen sitotoksik fonksiyonlarında azalma saptanmıştır. Ancak yeni gelişmeler NK hücre sayısının organ tutulumuna bağlı olarak değişiklik gösterdiğini ortaya koymuştur. BH patogenezinde Th1 aracılı IFN- γ ve IL-12 sentezinin NK hücre artışında rolü bulunmaktadır. NK hücrelerinin NK1 ve NK2 olmak üzere 2 alt tipi bulunur. BH aktif fazında NK1 alt tipiyle Th1 benzeri, remisyon fazında NK2 alt tipiyle Th2 benzeri görev üstlenir(89).

Behçet hastalığının otoinflamatuar ve otoimmün hastalıklara benzeyen ortak noktaları bulunmaktadır bu nedenle ne tam olarak otoinflamatuar ne de otoimmün hastalık alt başlığında irdelenebilir. BH'de ANA (Anti nükleer antikor) pozitifliğinin, kadın cinsiyet baskınlığının ve diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik olmaması otoimmün hastalıklara benzemediğini; MHC I (HLA B51) ile beraberliği, tedavide T hücre baskılayıcı siklosporin gibi T hücre baskılayıcı ajanlara olumlu yanıt vermesi otoimmün hastalıklara benzediğini gösterir. Bir diğer taraftan nötrofil ve sitokin aktivasyonunun artışı, tekrarlayan remisyon ve aktivasyonlarla seyretmesi, proinflamatuar sitokinlerin aşırı artışı, yüksek titrede spesifik otoantikorların bulunmaması BH'nin otoinflamatuar karakterde olduğunu destekler niteliktedir. BH, klinik, histopatolojik ve etyopatogeneizde yer alan tüm bu özelliklerle daha çok otoinflamatuar hastalık kategorisinde kabul edilmektedir(90,91).

2.3.4. Koagülasyon İlişkili Teori

Behçet hastalığı inflamasyonun tetiklediği özellikle venöz tutulumla seyreden trombozlarla karakterizedir. Behçet hastalığında meydana gelen kronik inflamasyon ile hücrelerin (trombosit, lökosit) aktivasyonu, proinflamatuar sitokin salınımı, antioksidan

kapasitenin azalıp reaktif oksijen türevlerinin artması endotel hasarına sebep olur. Sağlam bir endotel prokoagülan ve antikoagülan sistem arasında denge sağlarken, hasarlı endotelde bu denge bozulmuştur. Literatürde çelişkili sonuçlar bulunmasına karşın bilindiği kadarıyla BH’de endotel hasarı sonucu ortaya çıkan ve hastalık aktivasyonu ile ilişkilendirilen subendotelyal kollajen, doku faktörü (TF), von Willebrand faktörü (vWF), adezyon molekülleri (E-selektin, P-selektin), tromboksan A2 (TxA2), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), trombosit aktivatör faktörü (PAF) gibi prokoagülan faktörler aktive olurken; prostasiklin (PGI2), nitrik oksit (NO), trombomodulin(TM), doku plazminojen aktivatörü (t-PA), doku faktör yolu inhibitörü (TFPI) gibi antikoagülan moleküllerin aktivitesi azalarak tromboza yatkınlık meydana gelir. Ek olarak BH’de Faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonlarının tromboza yatkınlık sağlamada rolü olduğu düşünülmüştür. Aynı zamanda artan FVIII, FIX, lipoprotein (a), homosistein düzeyleri de prokoagülan aktiviteyi desteklemektedir(92,93).

2.4. KLİNİK BULGULAR

Behçet hastalığı zaman zaman sadece mukokutanöz bulgularla seyrederken zaman zaman ölümcül organ tutulumuna yol açan geniş bir klinik spektrumla karşımıza çıkar. Aynı zamanda BH klinik tutulumu bölgesel ve etnik farklılıklar göstermektedir(94).

2.4.1 Mukokutanöz Bulgular

Mukokutanöz lezyonlar BH’nin en sık ve en erken görülen bulgusudur. Behçet hastalığı mukokutanöz bulguları tekrarlayan oral aftöz ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit ve derin ven trombozudur(DVT) (95).

Tekrarlayan oral aftöz lezyonlar

Behçet hastalığı tanı kriterleri içinde yer alan, hastaların hemen hemen hepsinde bulunan oral aftöz lezyonlar tekrarlayıcı ve ağrılı karakterdedir. En az yılda 3 taneden fazla görülür. Oral mukozaya uygulanan diş tedavileri gibi girişimlerden veya bölgesel travmalardan sonra meydana gelen ağrılı, üstü kirli sarı yalancı bir membranla kaplı etrafı kırmızı bir halo ile çevrili bir ülserdir(96). Daha çok minör formda görülmekle beraber sırasıyla azalan sıklıkta major ve herpetiform özellikte ülseler de görülebilir. Hastaların %80’inde görülen minör ülseler (<10 mm) 7-14 gün içerisinde iz bırakmaksızın iyileşirler. Major ülseler(>10 mm), minörlere göre daha derin ve ağrılı olup ortalama 10-40 gün içerisinde skar bırakarak iyileşirler. Birleşme

eğiliminde olan sayıca birden çok görülen herpetiform ülserler (1-3 mm) ise skar bırakarak iyileşirler(97,98). Oral aftöz ülserler daha çok bukkal mukoza, dil, diş etinde daha az sıklıkla damak, bademcik ve farinkste yerleşir(98). Tekrarlayıcı oral aftöz ülser ayırıcı tanısı BH haricinde travma, tekrarlayan aftöz stomatit (RAS), herpes simpleks ve el-ayak ağız hastalığı gibi enfeksiyonlar , mukokutanöz hastalık (liklen planus, eritema multiforme), otoimmün büllöz hastalık (pemfigus), fiks ilaç erüpsiyonu düşünülebilir. Tekrarlayıcı oral aftöz ülser görülen sistemik hastalıklar ise sistemik lupus eritematozus, MAGIC sendromu, Reiter sendromu, Sweet sendromu, demir ve vitamin eksiklikleri (B12, folik asit) ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır(özellikle Crohn hastalığında). Behçet hastalığında görülen tekrarlayıcı oral aftlar ile RAS'takiler arasında net ayırım yapmak klinik olarak zordur bu nedenle oral aft ile başvuran hastaların takip edilmesi ve ek semptomlar tariflemesi halinde BH açısından değerlendirilmesi önerilmektedir(96).

Genital lezyonlar

Tekrarlayıcı oral aftöz ülserlerden sonra ikinci en sık görülen genital ülserler klinik görünüm olarak oral ülserlere benzemekle beraber daha az ağrılı, derin ve büyük skar bırakmaya meyillidir. Erkeklerde en sık tutulan bölge skrotum daha az sıklıkta glans penistir(99). Kadınlarda ise en sık labia majörde görülmekle birlikte vajinal tutulumu ikincil mesane ve üretrada fistüller meydana gelebilir. Dermatolojik muayenede aktif genital ülser olmasa dahi skar görülmesi BH tanısı için önem taşımaktadır(97).

Papülopüstüler lezyonlar

Papülopüstüler lezyonlar hastaların %50-96'sında görülen BH'nin en yaygın kutanöz tutulumudur(95). Lezyonlar başlıca yüz, ekstremiteler ve gövdede görülür, başlangıçta papüler formdadır kısa süre içerisinde steril püstüllere dönüşür. Anatomik lokalizasyon benzerliği nedeniyle özellikle adölesan dönemde papülopüstüler lezyonlar akne vulgaris ile karışabilir. Yüz bölgesi harici folliküler olmayan lezyonlar daha çok BH'de görülmekle beraber net bir ayırım yapılamadığı için kimi araştırmacılar papülopüstüler lezyonların tanı kriterleri arasında yer almaması gerektiğini kimisi de histopatolojik tanı ile desteklenmesi gerektiğini düşünmektedir(100). Bazı çalışmalarda papülopüstüler lezyonların androjen seviyeleri ile uyumlu olarak erkeklerde daha fazla görüldüğü belirtilmiştir(101).

Eritema nodozum benzeri lezyonlar

Eritema nodozum benzeri lezyonlar hastaların %15-78'sinde görülen ağrılı, hassas eritemli nodüllerdir. Daha çok kadınlarda, sıklıkla alt ekstremitede daha az oranda üst

ekstremitelerde, kalça, boyun ve yüzde görülür(95). Bu lezyonlar tekrarlayıcı karakterdedir ve ülser formasyonu geliştirmeksizin, 1-2 hafta içerisinde kendiliğinden skar bırakmadan hiperpigmentasyonla iyileşirler(96). Eritema nodozum benzeri lezyon ,başka hastalıklarda görülen eritema nodozuma(EN) klinik benzerlikler barındırması nedeniyle ayırıcı tanı için histopatolojik değerlendirme yardımcı olabilmektedir. Histopatolojik değerlendirmeye göre klasik EN’de vaskülitin eşlik etmediği lenfosit ağırlıklı septal pannikülit izlenirken, eritema nodozum benzeri lezyonda ise nötrofil nekrobiyozis ve lökositoklazi gibi vaskülit bulgularının görüldüğü nötrofil ağırlıklı lobüler pannikülit tablosu hakimdir(102). Yapılan bir çalışmada eritema nodozum benzeri lezyonun yüzeysel tromboflebit gelişimini öngördürebileceği düşünülmüştür. Ayrıca bir başka çalışma da eritema nodozum benzeri lezyon varlığının BH’nin gastrointestinal tutulumuna işaret edebileceğini ileri sürmüştür(103).

Yüzeysel Tromboflebit ve Derin ven trombozu

Yüzeysel tromboflebit BH seyrinde genelde alt ekstremitelerde görülen lineer uzanım gösteren ağrılı, hassasiyet gösteren eritemli nodüllerle karakterizedir ve hastaların %10-20’sinde görülen lezyonlardır(95). Daha çok erkeklerde görülür ve vena saphena magna etkilenir(98). EN ile klinik olarak karışabileceğinden ultrason ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Aynı zamanda erkeklerde sık görülmesi ve büyük damar tutulumu yüzeysel tromboflebiti düşündürürken, kadın cinsiyet ve eşlik eden oral ve genital ülserasyonların varlığı EN’yi desteklemektedir(104). Lezyonun ilerleyici karakterinden ötürü yakın takibi gerekmektedir aksi halde tutulan venede tüm segmentler etkilenerek venöz obliterasyon meydana gelebilir. Ekstremitelerde yüzeysel tromboflebit olan Behçet hastalarında derin ve sistemleri ilgilendiren venöz tutulum açısından dikkatli olunmalıdır(97). Yapılan bir çalışmada yeni gelişen yüzeysel tromboflebit olgularının yüksek ESR ve CRP ile ilişkili olduğu bulunmuştur(105). Alt ekstremitelerde Derin ven trombozu (DVT) daha çok iliak, femoral ve popliteal veni kapsar(104). Ayrıca yapılan bir çalışmada DVT daha çok erkeklerde ve paterji pozitifliği ile beraber görülür(106).

Ekstragenital ülserler

Ekstragenital ülserler Behçet hastalarının çok az bir kısmında (%3) görülen oral mukoza ve genital bölge dışındaki yerlerde oluşan, aftöz ülserler benzeri derin, keskin sınırlı, etrafi kırmızı bir halka ile çevrili tabanında sarı membran içeren ve skar bırakarak iyileşen ülserlerdir(96,98). Esas olarak uyluk iç yüzeyinde ve kıvrım bölgelerinde (aksilla, kasık) , daha az sıklıkta ise boyun, meme altı, perianal, bacak ve ayaklarda görülür ve lezyonlar tekrarlayıcı özellik gösterir(98).

Paterji testi

Paterji, küçük bir iğne travmasının ardından meydana gelen doğal bağışık sisteminin spesifik olmayan, abartılı yanıtını gösteren bir testtir(99). İntradermal travmadan 24-48 saat sonra eritematöz papül veya püstül varlığı testin pozitif olduğunu gösterir(98). Paterji pozitifliği kadınlara kıyasla erkeklerde daha fazladır(96). Paterji testi pozitifliği bölgesel farklılıklar (%6-71) göstermekle birlikte en çok Uzakdoğu ve Akdeniz ülkelerindeki Behçet hastalarında(%60-70) gözlenmiştir(97). Test pozitifliği BH'nin aktif fazda olduğunu destekler(96). Paterji pozitifliği sadece BH'de değil, pyoderma gangrenozum, Sweet sendromu ve eritema elevatum diutinum gibi nötrofilik dermatozlarda da görülmektedir(100). Ayrıca test sonucu paterji testinin uygulanma biçimine, uygulanacak bölgenin dezenfeksiyonu gibi birçok değişkene bağlı olarak değişiklik gösterebileceğinden bazı araştırmacılar paterji alanından elde edilecek histopatolojik verilerle daha doğru değerlendirme yapılabileceğini düşünmektedir(97). Yapılan bir çalışmada paterji pozitif ve negatif BH'den alınan histopatolojik örneklerde her iki grupta da vaskülit pozitifliği saptanmış ,vaskülit pozitifliği olanlarda üveit sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Ek olarak paterji pozitif alanlar negatiflerle kıyaslandığında lenfosit infiltrasyonunun artmış olduğu, vaskülit pozitif alanlarda eozinofil hakimiyetine rastlandığı belirtilmiştir. Bu durum özellikle paterji testi negatif olup kliniği BH düşündüren olgularda paterji histopatolojisinin önemi vurgulamaktadır(107).

2.4.2. Organ ve Sistem Bulguları

Göz bulguları

Behçet hastalığının göz tutulumu hastaların %30-70'inde görülür ve görme kaybıyla sonuçlanabilir. Göz tutulumu erkeklerde daha sık ve şiddetli görülmektedir(108). Semptomlar hastalığın başlangıcından 2-3 yıl sonra ortaya çıkan, 2-4 hafta süren tekrarlayıcı ataklarla karakterizedir(109). Hastalık sıklıkla bilateral, granüloamatöz olmayan anterior, posterior ya da her iki segmentin de(panüveit) etkilendiği kronik üveit ile prezente olur(99). Bilateral tutulum ve tekrarlama riski her iki cinsiyette de benzer olmakla beraber, kötü prognozla ilişkili olan panüveit erkeklerde sık görülmektedir(108). Behçet hastalarının üçte birinde görülen hipopiyonlu anterior üveit BH'nin patognomonik göz bulgusudur. Kötü prognoz göstergesi olan hipopiyonlu anterior üveitin ciddi retinal vaskülit gelişiminin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir(104). Gözde diğer tutulum şekilleri iridosiklit, sklerit, keratit, vitreus kanaması, retinal ven tıkanıklığı, retinal neovaskülarizasyonu, retinal vaskülit ve optik nörit şeklindedir(72,108).

Eklem bulguları

Eklem tutulumu Behçet hastalarının yaklaşık %16-93'ünde görülür ve %16, 5'u eklem bulguları ile tanı alır(96,109). Sıklıkla diz, el ve ayak bilekleri, dirseklerde deformasyona ve erozyona sebep olmayan oligoartrit şeklinde prezente olur(108). Eklem tutulumu artrit, artralji ve sinovit olarak görülür. Şikayetlerin gerilemesi günler veya haftalar sürebilir ancak tekrarlayıcı karakterdedir(96).

Nörolojik sistem bulguları

Santral sinir sistem(SSS) tutulumu hastaların yaklaşık %5-10'unda görülür. Önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan SSS tutulumu BH tanısı aldıktan sonraki 5 yıl içerisinde özellikle de erkeklerde ortaya çıkar(96). Periferik sinir sistemine kıyasla ağırlıklı olarak SSS tutulumu izlenmiştir. Nöro-Behçet hastalarının %80'inde beyin sapı, spinal kord ve hemisferlerin etkilendiği parankimal tutulum görülürken; %20'sinde ise arteriyel vaskülit , aseptik menenjit ve dural sinüs trombozu ile seyreden parankim dışı tutulum mevcuttur(108). BH'ye bağlı parankimal tutulumun en sık görünümü meningoensefalit olarak karşımıza çıkar ve davranış bozuklukları, hafıza kayıpları, deliryum, demans, apati, mani, uykusuzluk gibi birçok nörolojik sistem bulgusu meydana gelebilir. Baş ağrısı, kranial sinir paralizi ve bilinç bulanıklığının görüldüğü sinüs ven trombozu en sık parankim dışı tutulumdur. Her iki tutulumda da venöz ağırlıklı küçük damar vaskülit'i görülmektedir(109).

Kardiyak sistem bulguları

Behçet hastalığının kardiyak tutulumu oldukça nadirdir. Literatürde kardiyak tutulum ile ilişkili miyokardit, perikardit, kapak lezyonları, intrakardiyak tromboza rastlanmıştır(96). İntrakardiyak tromboz sıklıkla pulmoner tutulum ile ilişkilidir, genç erkeklerde görülür ve en sık sağ ventrikülü tutar(104).

Vasküler sistem bulguları

Behçet hastalığı küçük, orta ve büyük çaplı tüm arter ve venleri tutan, hastaların yaklaşık %1.8–33'ünü etkileyen sistemik bir vaskülit'tir(96). Vasküler tutulum daha çok erkeklerde görülür ve BH'de venöz sistem tutulumu arteriyel sistem tutulumuna göre ağırlıktadır(104). Behçet hastalığının en sık venöz sistem tutulumu hastalık tanısından 2-3 yıl sonra ortaya çıkan alt ekstremitenin venöz trombozu iken takiben ikinci en sık prezentasyonu bacakların ön yüzünde görülen subkutan nodüllerle karakterize eritema nodozum benzeri olan yüzeysel tromboflebit şeklindedir(2,109). Venöz sistemi ilgilendiren diğer trombozlar süperior ve

inferior vena kava, supra-hepatik(Budd-Chiari), splenik, portal , mezenterik, dural sinüs, juguler, subklavian, aksiller ve iliak damarlarda görülebilir(96).

Arteriyel tutulum sıklıkla pulmoner ve karotis arterlerde anevrizma ile ortaya çıkar(109). Ayrıca BH'ye bağlı periferik arter (popliteal, iliak ve femoral) tutulumu da izlenebilir(96). Behçet hastalarının %1'inde görülen pulmoner arter anevrizması yüksek mortalite ile ilişkilidir(72). Süperior ve inferior vena kava, Budd-Chiari, dural sinüs, pulmoner arteriyel anevrizma tutulumu kötü prognoz göstergesidir(108).

Pulmoner sistem bulguları

Pulmoner sistem tutulumu hastaların yaklaşık %0.7-7'sinde görülür ve erkeklerde daha siktir. BH pulmoner sistemde vaskülit, emboli, fibrozis, plörit ve enfeksiyona yol açsa da bulgular temelde vaskülit kaynaklıdır. Pulmoner sistem tutulumu sonucunda anevrizma, tromboz, kanama, plevral efüzyon, enfarktüs ve fibrozis görülebilir. BH'de venöz sistem, arteriyel sisteme göre daha çok etkilenmesine rağmen hemoptizi ile prezente olan pulmoner arter anevrizması önemli bir mortalite nedenidir(96).

Gastrointestinal sistem bulguları

Terminal ileum, çekum ve kolonda ülserlerle prezente olan BH'nin gastrointestinal tutulumu bölgesel farklılıklar göstermektedir(104). Gastrointestinal tutulum Orta Asya'da %15-45 , ülkemizde % 0-5 gözlenmiştir(96). Behçet hastalığı bu bölgede karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma gibi semptomlara sebep olabilir(2). Anatomik lokalizasyon ve eşlik eden semptomların benzerliği nedeniyle ayırıcı tanıda inflamatuvar bağırsak hastalıkları(özellikle Crohn) düşünülmelidir(72). Her iki hastalık mukozal ülserasyonlarla seyretmektedir ancak BH'de oval şekilli , Crohn hastalığında ise segmental tutulum ile seyreden longitudinal ülserler izlenir(96). Özellikle Crohn hastalığında görülen granülom yapısı BH ayırıcı tanısında önemli bir rol oynar(72). Behçet hastalarında ileoçekal bölge tutulumuna bağlı perforasyon önemli bir mortalite nedenidir(109).

Genitoüriner sistem bulguları

Behçet hastalığında nadir de olsa tekrarlayan orşit ve epididimit atakları görülebilir. Günler ve haftalar sürebilen epididimit atakları ağrılı veya ağrısız şişliklerle seyrederken, her iki testis tutulumu ile ortaya çıkan orşit ataklarında ağrı şiddetlidir. Behçet hastalığının renal

tutulumu çok nadir görülmekle birlikte tutulumu bağı olarak hematüri, proteinüri ve piyüri görülmektedir(96).

2.5. HİSTOPATOLOJİ

Behçet hastalığının klinik tutulumuna ait ortak histopatolojik bulgusu vaskülit ile uyumludur. Lezyonlarda perivasküler lenfosit, monosit ve nötrofil infiltrasyonu izlenmektedir(109). Oral ve genital ülserlerde farklı oranlarda lenfosit, makrofaj ve nötrofil infiltratı izlenirken, eritema nodozum benzeri lezyonda nötrofil ağırlıklı, SSS'de perivasküler lenfositler infiltrasyon mevcuttur. Deri bulgularının erken evresinde nötrofilden zengin, ileri evresinde ise lenfositten zengin infiltrasyon bulunmuştur(96).

Yapılan bir çalışmada paterji uygulanan alanlardan alınan direkt immünfloresan(DİF) örneklemede vaskülit izlenen hastalarda anlamlı şekilde DİF pozitifliği bulunmuştur. Ayrıca DİF pozitif hastalarda farklı oranlarda perivasküler ve bazal Ig M ve C3 depolanması saptanmıştır(107).

2.6. LABORATUAR BULGULARI

Behçet hastalığına ait spesifik bir laboratuvar belirteci yoktur. Hastaların bir kısmında kronik hastalık anemisi ve nötrofil baskın lökositöz gözlenmiştir(109). Spesifik olmayan inflamatuvar belirteçlerden CRP ve ESH normal veya artmış olabilir bu nedenle bu belirteçlerle hastalık aktivitesi arasında doğrudan ilişki kurmak zordur. Yapılan bir çalışmada yüksek CRP'nin yüzeysel tromboflebit, yeni gelişen eritema nodozum ve eklem tutulumu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir(15). Bir başka çalışmada ise aktif oral ve genital ülser, SSS tutulumu ve göz bulguları varlığında CRP ve ESH'de değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir. Behçet hastalığında romatoid faktör, ANA ve anti-nötrofil sitoplazmik antikor gibi otoantikorlar negatifken, serum Ig artmış olarak bulunabilir(72). Bazı çalışmalarda aktif hastalık döneminde neopterin, Anti-Streptolizin O(ASO), α 1-antitripsin, α 2-makroglobulin, β 2-mikroglobulin ve miyeloperoksidaz gibi belirteçlerde artış gözlenmiştir(80). Hematolojik parametrelerle BH arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada nötrofil/lenfosit oranı ve RDW'deki artışın hastalık aktivitesi ile pozitif ilişkisi olduğu, platelet/lenfosit oranının nöro-Behçet'te, monosit/platelet oranının üveitte arttığı gösterilmiştir(110). Bir çalışmada aktif dönemde P-selektin, I-selektin ve L-selektinin, üveit atağı sırasında ise çözünebilir ICAM-1'in arttığı belirtilmiştir. Vasküler

ataklarda ise plazma TM, TxA2 , vWF artarken; prostasiklin, NO ve t-PA aktivatörü düzeyi ve antitrombin (AT)-3 düzeylerinde de düşüş gözlenmiştir. Yine proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-1 β , IL-2, sIL-2R41,42, IL-643, IL-8, IL-12'nin Behçet aktivasyonu sırasında arttığı belirtilmiştir(111).

Tüm bu testler hastalık tanısında ve aktivasyonunda klinisyene yardımcı olmakla beraber kesin sonuca götürmemektedir. Klinik şüphe taşıyan olgularda ileri tetkik amaçlı sensitivitesi ve spesifitesi yüksek, ucuz, ulaşılabilir markerlara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.7. TANI

Behçet hastalığı tanısında kullanılacak spesifik bir laboratuvar bulgusu olmadığından detaylı bir anamnez ve klinik muayene ile hastalık tanısı konulur. Bu durum için birçok farklı kriter geliştirilmiştir. İlki 1946'da Curth, 1969'da Hewitt ve Mason & Barnes, 1971'de Hewitt, 1972'de Japon araştırmacılar, 1974'te Hubault ve Hamza, 1974'te O'Duffy kriterlerini sundular ancak hiçbiri üzerinde görüş birliği oluşturulamadı(99). Ardından 1990 yılında Uluslararası Behçet Çalışma grubu(International Study Group,ISG) tarafından yeni kriterler geliştirildi. Bu kritere göre tekrarlayan oral aft varlığında tekrarlayan genital ülserasyon, oküler lezyonlar, kutanöz lezyonlar ve pozitif paterji testi bulgularından ikisinin varlığında BH tanısı konulmaktadır(112). Tablo 1'de bu kriterlere yer verilmiştir.

Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri

Tekrarlayan oral ülserasyon	Hekim veya hasta tarafından gözlemlenen ve yılda en az üç kez tekrarlayan minör/majör aftöz veya herpetiform ülser
Oral afta ek olarak aşağıdaki kriterlerden en az ikisi:	
Tekrarlayan genital ülserasyon	Hekim veya hasta tarafından gözlenen aftöz ülser veya skar
Göz lezyonları	Ön/arka üveit, biyomikroskopi ile vitreusta hücre saptanması veya retinal vaskülit
Kutanöz lezyonlar	Hekim veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum, psödofolikülit veya papülopüstüller lezyonlar veya kortikosteroid almayan postadölesan hastalarda gözlenen akneiform nodüller
Pozitif paterji testi	Uygulamadan 24-48 saat sonra hekim tarafından yorumlanır

Uluslararası çalışma grubu kriterlerinin sensitivitesi (%86.2) düşük, spesifitesi (97.5) yüksek olduğundan bu kriterlere göre bazı hastaların tanısı atanabiliyordu(15). Bu nedenle 2014 yılında kriterler güncellenip (Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri ,ICBD) vasküler ve sinir sistemi tutulumu eklenerek oral aft, genital ülser ve göz tutulumuna iki puan; cilt lezyonları, damar tutulumu ve sinir sistemi bulgularına birer puan verildi(113). Tablo 2’de bu kriterlere yer verilmiştir. Hasta dört veya daha fazla puanla BH olarak değerlendirilir. Revizyon sonrası kriterlerin sensitivitesi %93,9 ve spesifitesi %92,1 olarak saptanmıştır(66). Ancak günümüzde halen en sık tercih edilen Uluslararası çalışma grubu kriterleridir. Hastalar tüm kriterleri karşılıyor olsa bile ortak klinik bulgular barındırması nedeniyle BH ayırıcı tanısında yer alan diğer hastalıklar düşünülmelidir. Ek olarak her atakta semptomların dört dördlük ortaya çıkmasını beklemeyiz bu nedenle hastayı bütüncül olarak ele almalı ve semptomların birbiriyle ilişkili olup olmadığını doğru bir biçimde değerlendirmeliyiz(15).

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (2014)

Belirti/ bulgular	Puan
Oral aftöz lezyonlar	2
Genital aftöz lezyonlar	2
Oküler lezyonlar	2
Cilt lezyonları	1
Nörolojik belirtiler	1
Vasküler belirtiler	1
Pozitif paterji testi(isteğe bağlı)	1

2.8. HASTALIK AKTİVİTE BELİRTEÇLERİ

Farklı kliniklerde karşımıza çıkan, dalgalı bir seyir gösteren, spesifik bir laboratuvar ve histopatolojik bulgusu olmayan BH'nin hastalık aktivitesini belirlemek için çeşitli formlar geliştirilmiştir. İlk olarak 1984 yılında Yazıcı ve ark. tarafından Türk Behçet hastalığı aktivite indeksi, ardından 1991 yılında Davatchi ve ark. İran Behçet hastalığı dinamik aktivite indeksi, 1993'te Avrupa Behçet Hastalığı Aktivasyon indeksi geliştirildi. 1991 ve 1993 yıllarından geliştirilen belirteçler 1999 yılında Behçet Hastalığı Mevcut Aktivite Formu (BDCAF) olarak birleştirildi. Bu forma göre son 4 hafta içerisinde mukokutanöz , eklem, gastrointestinal sistem, göz, sinir sistemi, vasküler sistem bulguları değerlendirilmiş ve hastalara yüz ifadesi içeren görsel skalalar uygulanmıştır. Ardından 2003 yılında hastalığın hem klinik hem de laboratuvar parametrelerini içeren Japon Behçet Hastalığı Aktivite indeksi yayınlanmıştır. Güncel pratikte

klirik aktiviteyi gösteren net bir laboratuvar bulgusu olmadığı için klinik özelliklerin detaylı değerlendirildiği BDCAF tercih edilmektedir(111).

2.9. TEDAVİ

Multisistemik tutulum ile seyreden BH tedavisinde amaç semptomları azaltmak, organ hasarlarını önlemektir. Tedavi seçimi hastalığın şiddetine ve süresine , yaşa, cinsiyete, tutulan organa göre değişiklik göstermekte ve multidisipliner yaklaşım hedeflenmektedir(61, 108, 109).

2.9.1. Topikal Ajanlar

Oral ve genital ülser tedavisinin erken döneminde ağrıyı azaltmak ve iyileşmeyi hızlandırmak adına topikal kortikosteroidler kullanılmaktadır(114). Topikal kortikosteroidler krem, jel, merhem, solüsyon ve orabase®(triamcinolon) şeklinde uygulanabilir(61). Ek olarak büyük lezyonların tedavisinde 5-10 mg/ml intralezyonel triamsinolon tercih edilebilir. Aynı zamanda topikal kortikosteroidler üveit tedavisinde göz damlası olarak kullanıma uygundur(114). Potent kortikosteroidlerin(klobetazol propionate) genital ülser tedavisinde kullanımı faydalı olmakla beraber dermal atrofi riski açısından dikkatli olunmalıdır(109). BH tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlar mikroorganizmaları azaltan ve sekonder bakteriyel enfeksiyon riskini önleyen antiseptik ve antimikrobiyal içeriklidir(114). Listerine® gargara, klorheksidin jel ve triklosanın oral ülsere bağlı ağrı şiddetini ve süresini azalttığı gösterilmiştir(61). Ek olarak oral bir antibiyotik olan tetrasiklin(5 ml su içinde 250 mg kapsül çözünerek yutmadan önce günde dört kez ağız içinde 2 dakika süreyle çalkalanır) ve minosiklin oral aftların tedavisinde kullanılacak diğer ajanlardır. Antienflamatuar ajanlardan Amlexanox %5 'lik formun merhem olarak oklüzyonu oral aftın küçülmesinde ve ağrının azalmasında ; Prostaglandin E2 (0.3 mg) jelin günde 2 kez uygulanması ise yeni aft çıkışını önlemede etkili olduğu gösterilmiştir(61). Topikal antienflamatuar olan benzydamin hidroklorür ve topikal anestezi olan jel- merhem formundaki lidokain %2-5, mepivakain %1,5, tetrakain %0,5-1 ve gümüş nitratın lezyonu küçülmediği ancak oral ülsere bağlı ağrıyı azalttığı saptanmıştır(61,114). Oral ve genital mukozayı kaplayarak lezyonlar üzerinde koruyucu bir etkisi olan sükralfat (günde 4 kez , 1 g/ 5ml) lezyonun iyileşme süresinde kısalma, ağrıyı azaltma ve lezyon sıklığını azaltma gibi etkileri mevcuttur(114). Yapılan bir araştırmada topikal kortikosteroidlerin yanı sıra genital ülser tedavisinde topikal pimekrolimusun ağrıyı azalttığı ve lezyon iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür. Oral aftöz lezyonlar için bu belirtilen ajanlara ek

olarak oral hijyene dikkat edilmeli ve asitli, baharatlı, tuzlu yiyeceklerden uzak durulmalıdır(61). Eritema nodozum benzeri lezyon tedavisinde ise istirahat, uygun oral analjezik tedavisine ek olarak topikal olarak borik asit ve alüminyum asetat gibi pansumanlar kullanılabilir. Topikal tedaviler genellikle sistemik tedavilere yardımcı olarak kullanılır(114).

2.9.2. Sistemik Tedavi

Kolşisin

Nötrofil kemotaksisini inhibe eden kolşisin, BH'nin mukokutanöz ve eklem tutulumunda ön planda tercih edilecek ajandır. Bazı gastrointestinal(bulantı, kusma, ishal) ve hematolojik yan etkileri olan kolşisinin önerilen dozu 1.0-2.0 mg/gündür(80). Kolşisinin mukokutanöz ve eklem bulgularında yetersiz kaldığı durumlarda tedaviye benzetin penisilin (1.2 MU/3 hafta) eklenebilir(114). Oral ülserlerde önerilen doz 0.6-1 mg(günde iki veya üç kez)dır(99). Ayrıca tekrarlayan göz tutulumun tedavisinde siklosporine ek olarak kolşisin kullanılabilir(109).

Sistemik kortikosteroid

Behçet hastalığının atakları sırasında sıklıkla önemli bir antienflamatuvar ajan olan sistemik steroid tedavisine başvurulur. Özellikle göz, nörolojik ve vasküler ataklarda ana tedaviye ek önemli bir yardımcı ajandır(109). Önerilen doz üç gün art arda günde kez 1 gr intravenöz metilprednizolon ve daha sonra 1 mg/kg/gün oral prednizolon kademeli olarak azaltılacak şekildedir(61). Yapılan bir çalışmada düşük doz kortikosteroid(her üç haftada bir kez 40 mg) uygulaması sonrası mukokutanöz lezyonlardan sadece eritema nodozum benzeri lezyonun gerilediği diğer bulgularda fark saptanmadığı gözlemlenmiştir(114). Kortikosteroidlerin uzun dönem yan etkileri(göz içi basıncı artışı, katarakt,gastrointestinal ülserasyon, hipertansiyon, diabetes mellitus, elektrolit anormallikleri, osteoporoz), akut inflamasyonda etkili olup nükslerde başarısız olmaları sebebiyle BH tedavisinde diğer ajanlarla kombinasyon tedavisi ve kortikosteroidlerin yüksek doz başlanıp kademeli doz azaltımı önerilir(108).

Azatioprin

Önemli bir antimetabolit , hücrel ve hümoral immünite üzerinde etkili bir ajan olan azatioprin, oküler hastalığın kontrolünde en etkili tedavi ajanıdır(99,114). Eklem ve mukokutanöz bulgular üzerinde de etkili olan bu ajanın önerilen dozu 2.5 mg/kg/gün'dür(61,108). Aynı zamanda gastrointestinal ve nörolojik tutulumda etkili bir alternatif ajan olduğu gözlemlenmiştir(61). Miyelotoksik, immünsüpresif ve hepatotoksik yan etkileri olan bu ajandan etkili yanıt elde edilebilmesi üç ay sürmektedir(61,114).

Dapson

Nötrofil kemotaksisini inhibe eden ve antioksidan özellik gösteren dapsonun mukokutanöz lezyonlar için önerilen dozu 100 mg/gündür(99). Antienflamatuar ve antienfektif özellik gösteren dapson, lepra ve dermatitis herpetiformis gibi farklı dermatozlarda da kullanılmaktadır(72). Dapson tedavisiyle oral ülser sayısı ve boyutunda azalma, genital ülserler ve kutanöz lezyonlarda iyileşme gözlenmiştir. Dapsonun bilinen en sık yan etkileri methemoglobinemi ve agranülositozdur(109).

Siklofosfamid

Alkileyici bir ajan olan siklofosfamid , BH'ye bağlı şiddetli nörolojik tutulum(vasküler ve parankimal) ve arteryal anevrizmalarda ve venöz trombozlarda tercih edilmektedir, göz tutulumunda kullanımı önerilmemektedir(61). İnfertilite, miyelosupresyon, pulmoner fibrozis, hemorajik sistit, malignensi riski nedeniyle sistemik steroidlerle kombine edilmesi önerilmektedir(109).

Siklosporin A

Siklosporin A ,T lenfosit inhibisyonu yapan immünsüpresif etkili bir kalsinörin inhibitörüdür(72,114). Siklosporin A dirençli göz tutulumunun sıklığının azalmasında ve oral-genital ülserde etkilidir(109). Önerilen doz 3-5 mg/kg/gün'dür(61). Nörotoksik, hepatotoksik, nefrotoksik yan etkilerinden dolayı nöro-Behçet hastalarının tedavisinde önerilmemektedir(61,108). Etkili bir ajan olan siklosporin tedavisi sırasında yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır.

Talidomid

Glutamik asit türevidir olan, nötrofil göçünü ve TNF'yi inhibe eden talidomid immünomodülatör bir ajandır(108). Talidomid başta oral ve genital ülserler, papülopüstüler lezyonlarda olmak üzere nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumunda etkilidir. Önerilen doz orogenital ülserlerde 100 mg/gün, gastrointestinal sistem bulgularında 300 mg/gündür(61). Yapılan bazı çalışmalarda talidomid tedavisi sonrası eritema nodozum benzeri lezyon lezyonlarda artış saptanmıştır(99). Teratojenite, periferik nöropati, baş dönmesi gibi yan etkileri olması nedeniyle talidomid tedavide ilk seçenek ilaç değildir(108).

Pentoksifilin

Behçet hastalığına bağlı oral ve genital lezyonların tedavisinde tercih edilen pentoksifilin, TNF inhibitörü bir ajandır(109). Periferik vasküler hastalık tedavisinde kullanılan

pentoksifilin antioksidan ve nötrofil aracılı hasarı önleyici etkisi bulunmaktadır(72). Önerilen doz günde üç kez 400 mg şeklindedir(61).

Mikofenolat mofetil

Mikofenolat mofetil inozin monofosfat inhibitörü, hümmoral ve hüccresel fonksiyonları baskılayan bir ajandır(114). BH'nin nörolojik ve göz tutulumunda etkili iken, mukokutanöz bulgular üzerinde yararı gösterilmemiştir(99).

İnterferon-alfa

Antiviral ve immünomodulatör etkisi olan IFN-alfa, BH mukokutanöz ve eklem bulgularının tedavisinde etkilidir(109). Önerilen doz haftada 3 kez 3-9 milyon ünitedir. Tedavinin yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar, lökopeni, trombositopeni bulunur(108).

Metotreksat

Folat analogu olan metotreksatın (7,5-20mg/hafta dozlarda) kullanımı göz , şiddetli mukokutanöz ve merkezi sinir sistemi tutulumunda etkili olduğu gösterilmiştir. Kemik iliği baskılanması, hepatotoksisite, nefrotoksisite, mukozit gibi yan etkileri bulunan metotreksatın gebelik ve emzirme döneminde kullanımı uygun değildir(114).

Behçet hastalığının klinik bulgularının tedavisinde infliksimab, adalimumab ve etanercept gibi anti-TNF; Gevokizumab ve kanakinumab, anakinra gibi Anti-IL-1 ; tosiluzumab gibi Anti-IL-6; rituksimab (anti-CD20 antikoru), daklizumab (anti-CD25 antikoru), alemtuzumab (anti-CD52 antikoru) gibi ajanlar kullanılmaktadır(61).

2.10. CRP/ALBÜMİN ORANI

CRP

C-reaktif proteini , 1930 yılında yapılan bir araştırma sırasında kalsiyum varlığında *Streptococcus pneumoniae*'nin hücre duvarından elde edilen C-polisakkaritine bağlanan bir protein olarak tanımlanmıştır. Omurgalı ve bazı omurgasız canlılarda benzer CRP molekülü bulunmaktadır. Pentraksin ailesinden olan CRP, beş özdeş bağdan oluşan ve plazmada yüksek miktarda bulunan inflamatuvar bir akut faz proteindir(115). IL-6, IL-1 ve TNF- α gibi artan inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatositlerdeki CRP gen transkripsiyonu artar ve plazma

CRP seviyesi yükselir. Çoğunlukla hepatositlerde sentezlenen ve kana verilen CRP'nin yarı ömrü normal koşullar altında 19 saattir. Hepatositler dışında renal endotel, vasküler düz kas, monosit ve nötrofiller tarafından da sentezlendiği belirtilmiştir(116). Enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda, kardiyak patolojilerde, travma, malignite gibi durumlarda CRP artmaktadır. Ortalama CRP değeri yaşa, cinsiyete göre değişmekle beraber yaklaşık 0.8 mg/L'dir ve inflamatuvar bir uyaran ile CRP 24-72 saat içerisinde 500-1000 kat artış gösterebilir. CRP akut inflamasyonda C1q'yu aktive ederek klasik kompleman yoluyla mikroorganizmaların bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını ve fagosite edilmesini sağlar. CRP hem kompleman aktivasyonu hem de ve Ig G'nin Fc kısmına bağlanarak hücrel bağışıklık ilişkili yolları başlatır. İnflamasyon ve enfeksiyonun bir göstergesi olan CRP, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Salmonella enterica*, *Streptococcus pneumoniae* gibi ajanlara karşı koruyucudur(115). CRP adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, endotelial NO salınımının azalmasını, monosit kemoatraktan protein-1 aktivasyonunu sağlayarak lökositlerin endotele adezyonuna yardımcı olur. Böylece koroner endotel hasarı tetiklenerek aterosklerotik plak oluşumu sonucu kardiyak patolojiler meydana gelmektedir, bu nedenle ateroskleroz belirteci olarak kullanılmaktadır(115,116).

ALBÜMİN

Serum albümini plazmada en çok bulunan ve plazma onkotik basıncının belirlenmesinde rol oynayan bir proteindir. Albümin yağ, birçok endojen(yağ asitleri, safra tuzları) ve ekzojen(ilaçlar) ajan için taşıyıcı rol üstlenir. Ek olarak reaktif oksijen radikallerinin üretimini azaltarak antioksidan özellik gösterir(117). Albümin hepatositlerdeki endoplazmik retikulumdan günde 12-25 g salgılır. Erişkinlerde yaklaşık 120 g albümin bulunur ancak bunun çok az bir kısmı karaciğerde (2 g), diğerleri ekstrasvasküler alanda bulunmaktadır. Ekstrasvasküler alandaki albüminin bir kısmı deri, kas gibi dokulara bağlıdır(118,119). Yarılanma ömrü 15 gün olan albüminin esas kaynağı karaciğerdir ve artan ihtiyacı karşılamak üzere albümin sentezi artmaktadır. Yetişkin bir insanın kanında albümin değeri 3.5–5.0 g/dl'dir(119). Albümin süperailisi(α -fetoprotein, D vitamini bağlayıcı protein, afamin) içinde yer alan albümin geni 4.kromozomun uzun kolunda yer alır ve tek kopya genden oluşan bu dört genin her iki alleli de ifade edilmektedir. 585 aminoasitli tek bir peptitten oluşan ve molekül ağırlığı 66.5 kDA olan albümin, her birinde 2 alt parça barındıran 3 homolog yapıdan oluşmaktadır(118).

Bir negatif akut faz reaktanı olan albümin kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları, sepsis, kanser ve hemoraji gibi durumlarda azalmaktadır. İnflamasyonun albümin sentezini azaltıp ,yıkımını artırdığını ve transkapiller kaçışa neden olduğu gösterilmiştir(119). Albüminin kanser, iskemi, ciddi akut graft-versus-host hastalığı ve glisemik kontrol gibi yakın takip gerektiren durumda bir belirteç olarak rol aldığı belirtilmiştir(118).

CRP/ albümin oranının (CAO) birçok otoimmün, kardiyovasküler hastalıkta ve septik koşullarda hastalık aktivitesini ve prognozunu gösteren sensitif bir marker olarak rol oynadığı belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada üveit varlığında CRP yüksekliğinin her zaman saptanamayacağı belirtilmiştir. Ancak CAO'ın BH'ye bağlı üveit varlığını ayırt etmede önemli bir görev üstlendiği görülmüştür(120).

CAO oranının , BH haricinde akut pankreatit, pankreatik kanser, şiddetli uyku apnesi, sepsis prognozunun tayininde önemli bir belirteçtir(121-124). Ancak BH'nin klinik bulguları ve CAO oranı arasındaki ilişkiyi ortaya koyan yeterli yayın bulunmamaktadır.

2.11. FİBRİNOJEN/ALBÜMİN ORANI

Fibrinojen plazmada yaklaşık 2.5 g/L konsantrasyonda bulunan, hemostaz, yara iyileşmesi, inflamasyon, anjiyogenezde görev alan fibröz bir proteindir. Fibrinojen A α , B β ve γ olmak üzere 3 alt birimden oluşan bir glikoproteindir. Moleküler ağırlığı 340 Da'dır. Fibrinojen sentezini sağlayan genler 4.kromozomda bulunur. Glukokortikoid, deksametazon gibi hormonlar fibrinojen sentezini artırırken , östrojen fibrinojen sentezini azaltır. Bir pozitif akut faz reaktanı olan fibrinojen inflamatuvar durumlarda 2-12 kat artar. Plazma fibrinojeninin esas kaynağı hepatositlerdir. Hepatositlerde günde 1.7–5.0 g fibrinojen sentezi yapılır. İnsan fibrinojeninin büyük bir kısmı plazmada bulunur ama aynı zamanda trombositlerde, lenf düğümlerinde ve interstisyel sıvıda da bulunur. Fibrinojen yarı ömrü 3-5 gündür. Patolojik koşullarda akciğer ve bağırsaktan epitel hücrelerinden de fibrinojen salınımı meydana gelir(125).

Önemli bir akut faz belirteci olan Fibrinojen/albümin(FAO) oranı sistemik inflamatuvar yanıtı, beslenme durumunu, kanser ve birçok hastalık prognozunu tayin etmede önemli bir belirteçtir(126). Yapılan bir çalışmada bir spondiloartropati olan ankilozan spondilit hastalık aktivitesi ile FAO arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(127). Literatürde BH ile FAO arasındaki ilişkiyi araştıran herhangi bir yayın bulunmamaktadır.

BH tanısında ve takibinde spesifik bir laboratuvar belirteci yoktur bu nedenle özellikle hastalık aktivitesinin belirlenmesinde bir indikatör olabilecek CAO ve FAO oranının ucuz, hızlı ve kolay ulaşılabilir bir parametre olmasından kaynaklı günlük pratikte klinisyene yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine Haziran 2021 – Ekim 2021 tarihleri arasında başvuran Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine(ISG) göre Behçet hastalığı tanısı almış aktif veya inaktif dönemde takip edilen 18 yaş ve üzeri 62 hasta prospektif olarak dahil edildi. Kontrol grubuna aynı polikliniğe inflamatuvar olmayan dermatolojik lezyonlar ile başvuran bilinen kronik bir hastalığı olmayan yaş, cinsiyet, VKİ uyumlu 18 yaş ve üzeri sağlıklı gönüllülerden oluşan 28 kişi dahil edildi. Yaşı 18 altında olan bireyler, inflamatuvar parametrelerde değişikliğe neden olabilecek gebelik, diyabetes mellitus, karaciğer, böbrek, tiroid hastalığı, sistemik diğer bağ dokusu hastalığı, tümör, nörolojik hastalık, alkol bağımlılığı olan hasta ve gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi. Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2021/3210 ve 2022/3666 sayılı kararı ile onaylandı. Hasta ve kontrol gruplarına katılım ve bilgilendirme formu imzalatıldı (Bkz. Ek 1).

Tüm hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, hastalık tanı yaşı, semptomların başlama yaşı, ailede Behçet hastalığı öyküsü, HLA-B51 sigara-alkol kullanımı, boy-kilo, ek hastalıkları ve Behçet hastalığı için kullandığı ilaçları sorgulandı. Detaylı kan basıncı ölçümü, fizik ve dermatolojik muayene yapıldı. Behçet hastaları oral aft, genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyon, papülopüstüler lezyonlar, artrit, artralji, üveit, vasküler tutulum, nörolojik tutulum ve gastrointestinal tutulum açısından sorgulandı (Bkz. Ek 2). Behçet hastalarının başvuru

esnasındaki hastalık aktivitesi BDCAF göre belirlendi (Bkz. Ek 3). Buna göre son 1 ay içerisinde baş ağrısı, oral ülser, genital ülser, eritem, deri püstülleri, artrit, artralji, bulantı/kusma/karın ağrısı, diyare/ rektal kanama ,santral sinir sistemi, göz tutulumu ve büyük damar tutulumundan her biri için hastaya 1'er puan verildi. Total indeks skoru 0-12 arasında hesaplandı. Behçet hastaları 4 ve 4'ten yüksek skorlar aktif, 4'ten düşük skorlar inaktif kabul edilerek 2 gruba ayrıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden gece açlığını takiben alınan örnekler Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hematoloji ve Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Biyokimyasal parametreler Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında, Abbott Architect c8000 marka cihaz kullanılarak elde edildi. Hematolojik parametreler ise Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi hematoloji laboratuvarında bulunan Mindray BC 6200 cihazı kullanılarak yapıldı. Hastaların başvuru anındaki numunelerden hemogram, CRP, fibrinojen, albumin ve rutin kontrol amaçlı alınan örnekler değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi, Çarpıklık-Basıklık testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınınmıştır. Normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Independent t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way Anova Test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni test; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn test kullanıldı. Nitel verilerin

karşılaştırmalarında Pearson Chi-Square Testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. CAO ve FAO değişkenleri için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

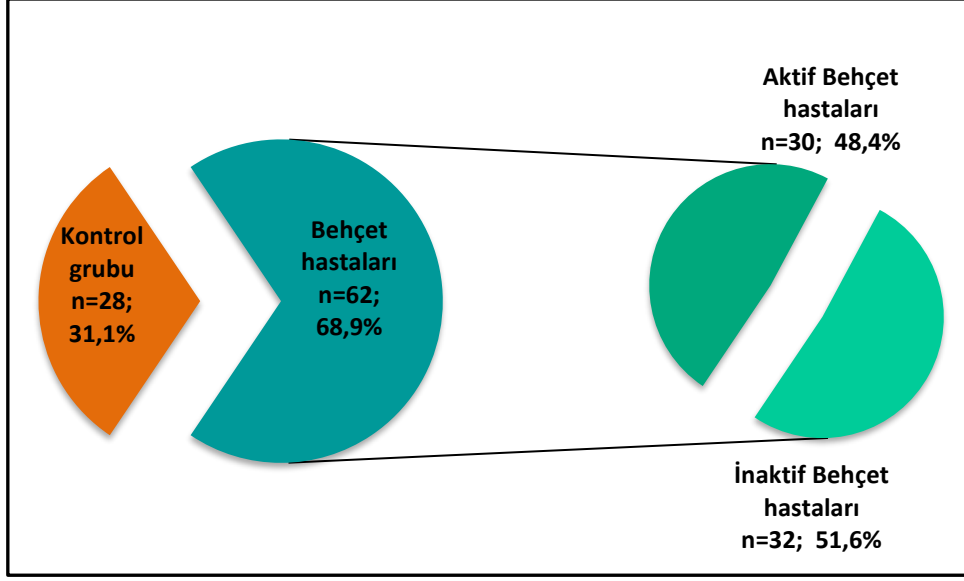
4.BULGULAR

Çalışma Haziran 2021 – Ekim 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinde %46,7'si (n=42) kadın, %53,3'ü (n=48) erkek olmak üzere toplam 90 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 63 arasında değişmekte olup, ortalama $38,62\pm 10,48$ yıldır.

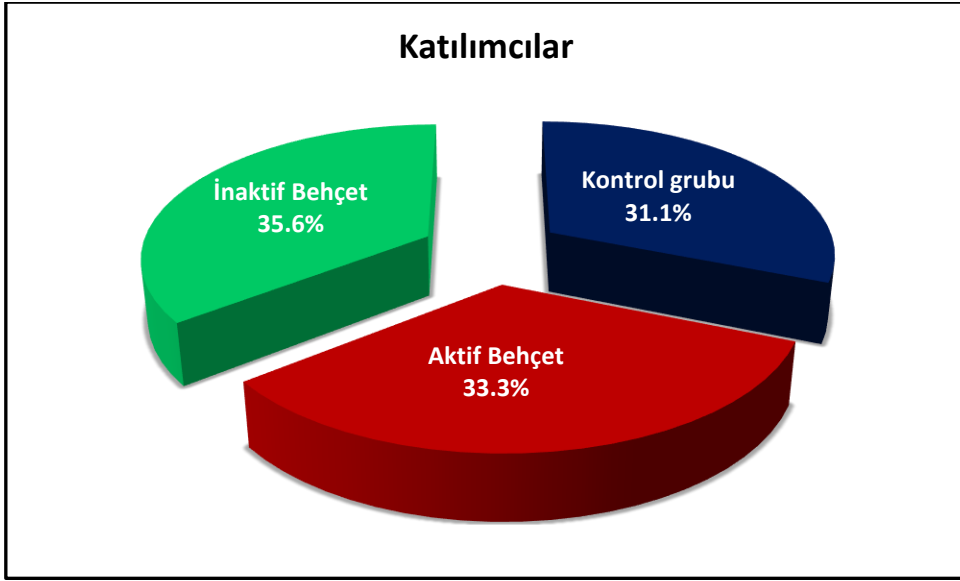
Tablo 3: Katılımcı Grupların Dağılımı

	n	%
Katılımcılar		
Kontrol grubu	28	31,1
Behçet hastaları	62	68,9
Aktif Behçet	30	33,3
İnaktif Behçet	32	35,6

Çalışmaya alınan olguların %68,9'u (n=62) Behçet hastaları ve %31,1'i (n=28) kontrol grubudur. Behçet hastalarının %48,4'ü (n=30) aktif Behçet hastaları ve %51,6'sı (n=32) inaktif Behçet hastalarıdır.



Şekil 1: Çalışmaya katılan grupların dağılımı



Şekil 1a: Çalışmaya katılan grupların dağılımı

Tablo 4: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Dağılımı

		Toplam katılımcılar (n=90)	Behçet Hastaları (n=62)	Aktif Behçet Hastaları (n=30)	İnaktif Behçet Hastaları (n=32)	Kontrol Grubu (n=28)
Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	18-63 (40)	18-63 (40)	18-63 (40)	20-62 (40,5)	22-45 (36,5)
	Ort±Ss	38,62±10,48	39,74±11,67	37,60±12,63	41,75±10,49	36,14±6,71
Cinsiyet; n (%)	Kadın	42 (46,7)	30 (48,4)	15 (50,0)	15 (46,9)	12 (42,9)
	Erkek	48 (53,3)	32 (51,6)	15 (50,0)	17 (53,1)	16 (57,1)
VKİ (kg/m²)	Min-Mak (Medyan)	18,8-41,4 (25,1)	18,8-41,4 (24,6)	19,9-29,8 (23,9)	18,8-41,4 (25,6)	19,5-38,3 (26,8)
	Ort±Ss	26,06±4,37	25,60±4,40	24,09±2,31	27,02±5,37	27,09±4,20

Gruplara yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi ölçümleri Tablo 2’de görülmektedir.

Tablo 5: Gruplara Göre Yaşların Değerlendirilmesi

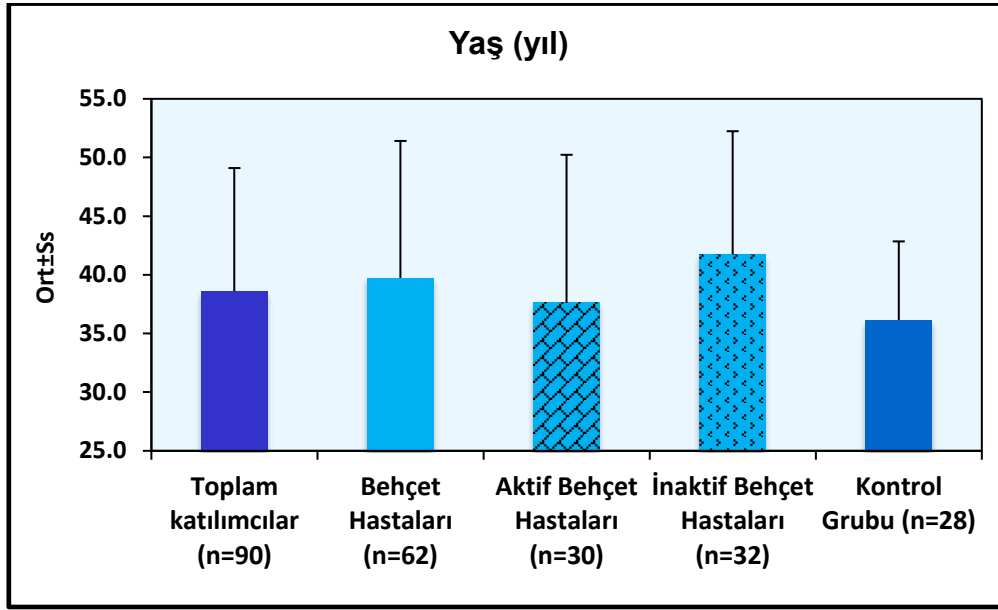
	Yaş (yıl)			p _{1,4}	p _{2,3,4}
	n	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss		
Toplam katılımcılar	90	18-63 (40)	38,62±10,48		
¹ Behçet Hastaları	62	18-63 (40)	39,74±11,67	^a 0,069	^c 0,094
² Aktif Behçet Hastaları	30	18-63 (40)	37,60±12,63		
³ İnaktif Behçet Hastaları	32	20-62 (40,5)	41,75±10,49		
⁴ Kontrol Grubu	28	22-45 (36,5)	36,14±6,71		

^aIndependent Samples t Test

^cOneway Anova Test

Behçet hastaları ve kontrol grubu olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,069; p>0,05).

Aktif-İnaktif Behçet ve kontrol grubu olguların yaşları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,094; p>0,05).



Şekil 2: Çalışmaya katılan grupların yaş dağılımı

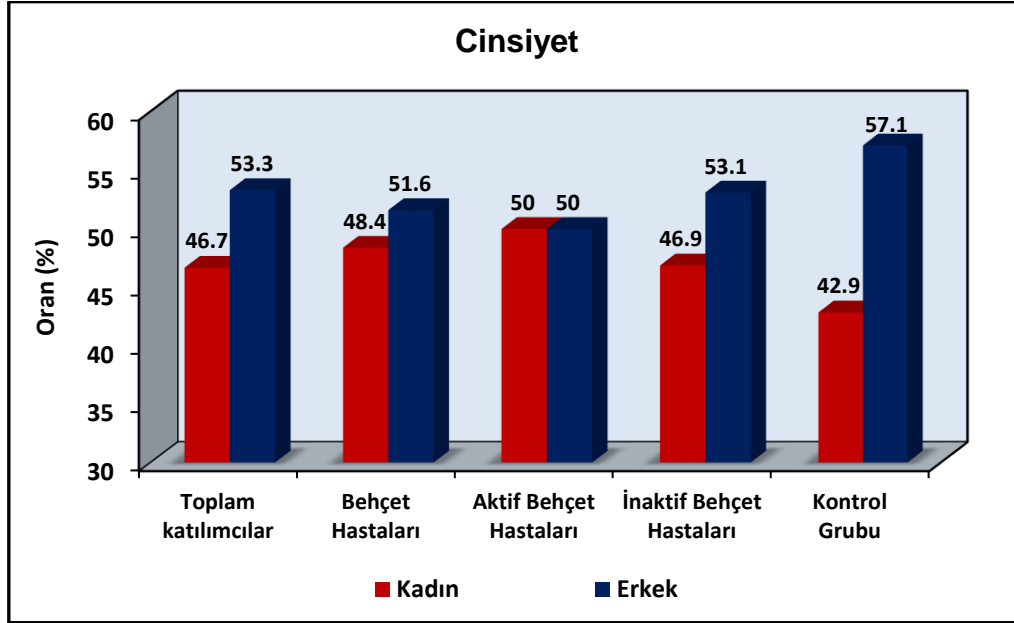
Tablo 6: Gruplara Göre Cinsiyetlerin Değerlendirilmesi

	Cinsiyet			p _{1,4}	p _{2,3,4}
	n	Kadın	Erkek		
Toplam katılımcılar	90	42 (%46,7)	48 (%53,3)		
¹ Behçet Hastaları	62	30 (%48,4)	32 (%51,6)	°0,626	°0,862
² Aktif Behçet Hastaları	30	15 (%50,0)	15 (%50,0)		
³ İnaktif Behçet Hastaları	32	15 (%46,9)	17 (%53,1)		
⁴ Kontrol Grubu	28	12 (%42,9)	16 (%57,1)		

°Pearson Chi-Square Test

Behçet hastaları ve kontrol grubu olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,626; p>0,05).

Aktif-İnaktif Behçet ve kontrol grubu olguların cinsiyet dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,862$; $p>0,05$).



Şekil 3: Çalışmaya katılan grupların cinsiyet dağılımı

Tablo 7: Gruplara Göre Vücut Kitle İndeksi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	VKİ (kg/m ²)			p _{1,4}	p _{2,3,4}
	n	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss		
Toplam katılımcılar	90	18,8-41,4 (25,1)	26,06±4,37		
¹ Behçet Hastaları	62	18,8-41,4 (24,6)	25,60±4,40	^a 0,135	^e 0,009**
² Aktif Behçet Hastaları	30	19,9-29,8 (23,9)	24,09±2,31		p _{3,4} > p ₂
³ İnaktif Behçet Hastaları	32	18,8-41,4 (25,6)	27,02±5,37		
⁴ Kontrol Grubu	28	19,5-38,3 (26,8)	27,09±4,20		

^aIndependent Samples t Test

^eOneway Anova Test

**p<0,01

Behçet hastaları ve kontrol grubu olguların VKİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,135$; $p>0,05$).

Aktif-İnaktif Behçet ve kontrol grubu olguların VKİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar

sonucunda; Aktif Behçet grubu olguların VKİ ölçümleri, İnaktif Behçet ve kontrol grubu olgulardan daha düşüktür (sırasıyla p=0,021; p=0,023; p<0,05). İnaktif Behçet ve kontrol grubu olguların VKİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 8: Laboratuvar Bulgularının Dağılımı

n=90	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Glikoz	64,4-123,4 (92,4)	91,24±10,57
Üre	12,3-47,7 (27)	27,51±8,16
Kreatin	0,5-1,2 (0,8)	0,81±0,18
Ürik asit	2,1-8,9 (4,9)	4,96±1,21
Total kolesterol	61,5-261,8 (174,2)	168,64±36,02
Trigliserit	36,6-376,1 (106,1)	133,07±69,88
HDL	14,5-74,5 (44,6)	44,96±11,20
LDL	31,2-164,1 (99,9)	101,28±30,06
Albumin	30,2-53,1 (46,3)	45,78±3,41
AST	8,5-32 (17,6)	17,44±4,84
ALT	5,1-53,7 (16,9)	19,01±9,78
Total bilirubin	0,2-2 (0,5)	0,56±0,27
Direkt bilirubin	0,1-2,9 (0,2)	0,26±0,32
TSH	0,3-5 (1,4)	1,74±1,04
CRP	0,2-92,8 (2,7)	7,07±13,81
Sedimentasyon	2-109 (7)	12,79±14,35
Fibrinojen	189-604 (278)	311,36±89,45
Hemoglobin	9,3-17,6 (14,8)	14,45±1,81
WBC	4,3-19,1 (7,2)	7,61±2,24
Nötrofil	2,3-14,5 (4,3)	4,64±1,78
Lenfosit	0,8-4,7 (2,2)	2,30±0,75
Platelet	105-540 (251,5)	257,02±68,03
Monosit	0,2-1 (0,5)	0,47±0,16
RDW	12,3-21,2 (13,7)	14,16±1,73
MPV	8,2-12,9 (10)	10,08±1,07
PCT	0,1-0,5 (0,3)	0,26±0,06
PDW	11,7-17,2 (16,2)	16,08±0,59
CAO	0,004-2,044 (0,061)	0,165±0,341
FAO	3,863-14,245 (6,169)	6,896±2,284

Laboratuvar bulgularının dağılımı Tablo 8’de görülmektedir.

Tablo 9: Hasta Grupların Özelliklerinin Değerlendirilmesi

		Toplam (n=62)	Aktif Behçet (n=30)	İnaktif Behçet (n=32)	p
Tanı yaşı (yıl)	Min-Mak (Medyan)	13-56 (27,5)	14-51 (27)	13-56 (30,5)	^a0,246
	Ort±Ss	29,81±10,71	28,17±10,32	31,34±11,01	
Semptom başladığı yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	10-52 (26)	10-40 (21,5)	13-52 (29,5)	^a0,029*
	Ort±Ss	27,13±10,45	24,17±9,60	29,91±10,59	
Hastalık süresi (yıl)	Min-Mak (Medyan)	1-35 (8,5)	1-24 (8,5)	1-35 (9)	^b0,899
	Ort±Ss	9,94±7,15	9,40±5,88	10,44±8,23	
Sistolik tansiyon	Min-Mak (Medyan)	100-140 (120)	100-140 (120)	110-135 (120)	^a0,683
	Ort±Ss	118,16±6,87	118,53±8,25	117,81±5,38	
Diastolik tansiyon	Min-Mak (Medyan)	60-110 (80)	60-110 (80)	60-90 (80)	^a0,858
	Ort±Ss	77,82±7,44	78,00±8,57	77,66±6,35	
Ek hastalık; n (%)	Yok	51 (82,3)	24 (80,0)	27 (84,4)	^c0,652
	Var	11 (17,7)	6 (20,0)	5 (15,6)	
	Hiperlipidemi	2 (18,2)	0 (0)	2 (40,0)	
	Astım	2 (18,2)	0 (0)	2 (40,0)	
	KAH	1 (9,1)	1 (16,7)	0 (0)	
	Hipertansiyon	4 (36,4)	3 (50,0)	1 (20,0)	
	FMF	2 (18,2)	2 (33,3)	0 (0)	
Aile öyküsü; n (%)	Yok	49 (79,0)	24 (80,0)	25 (78,1)	^c0,856
	Var	13 (21,0)	6 (20,0)	7 (21,9)	
HLA-B51; n (%)	Negatif	42 (67,7)	20 (66,7)	22 (68,8)	^c0,861
	Pozitif	20 (32,3)	10 (33,3)	10 (31,3)	
•Kullanılan ilaçlar; n (%)	Kolşisin	52 (83,9)	27 (90,0)	25 (78,1)	^d0,304
	Sistemik kortikosteroid	16 (25,8)	10 (33,3)	6 (18,8)	^e0,190
	Azatioprin	30 (48,4)	17 (56,7)	13 (40,6)	^e0,207
	İnfliksımab	5 (8,1)	3 (10)	2 (6,3)	^d0,667
	Siklosporin	2 (3,2)	1 (3,3)	1 (3,1)	^d1,000
	Adalimumab	4 (6,5)	1 (3,3)	3 (9,4)	^d0,613
	Salazoprin	1 (1,6)	1 (3,3)	0 (0)	^d0,484
	Warfarin	3 (4,8)	2 (6,7)	1 (3,1)	^d0,607
	Siklofosamid	1 (1,6)	0 (0)	1 (3,1)	^d1,000
	Aspirin	1 (1,6)	0 (0)	1 (3,1)	^d1,000
	Rivaroksaban	1 (1,6)	1 (3,3)	0 (0)	^d0,484
Sigara kullanımı; n (%)	İçmiyor	46 (74,2)	22 (73,3)	24 (75,0)	^c0,881
	İçiyor	16 (25,8)	8 (26,7)	8 (25,0)	
Alkol kullanımı; n (%)	İçmiyor	62 (100)	30 (100)	32 (100)	-
Oral ülser; n (%)		40 (64,5)	28 (93,3)	12 (37,5)	^c0,001**
Genital ülser; n (%)		20 (32,3)	19 (63,3)	1 (3,1)	^c0,001**
Papülopüstüler lezyon; n (%)		28 (45,2)	21 (70,0)	7 (21,9)	^c0,001**
Enbl; n (%)		12 (19,4)	11 (36,7)	1 (3,1)	^c0,001**
Artrit; n (%)		19 (30,6)	18 (60,0)	1 (3,1)	^c0,001**
Artralji; n (%)		34 (54,8)	25 (83,3)	9 (28,1)	^c0,001**
Gis tutulumu; n (%)		-	-	-	-
Vasküler tutulum; n (%)		3 (4,8)	3 (10,0)	0 (0)	^d0,107
Göz tutulumu; n (%)		6 (9,7)	5 (16,7)	1 (3,1)	^d0,099
Sinir sistemi tutulumu; n (%)		1 (1,6)	0 (0)	1 (3,1)	^d1,000

^aIndependent Samples t Test

^bMann Whitney U Test

*p<0,05

^cPearson Chi-Square Test

^dFisher's Exact Test

**p<0,01

•Birden çok ilaç kullanımı görülmektedir

Behçet hastası olguların tanı yaşları 13 ile 56 arasında değişmekte olup, ortalama 29,81±10,71 yıldır; semptomların başladığı yaşları ise 10 ile 52 arasında değişmekte olup, ortalama 27,13±10,45 yıldır. Hastalık süreleri 1 ile 35 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 9,94±7,15 yıldır.

Behçet hastası olguların sistolik kan basıncı ölçümleri 100 ile 140 arasında değişmekte olup, ortalama 118,16±6,87 ve diastolik kan basıncı ölçümleri 60 ile 110 arasında değişmekte olup, ortalama 77,82±7,44'dür.

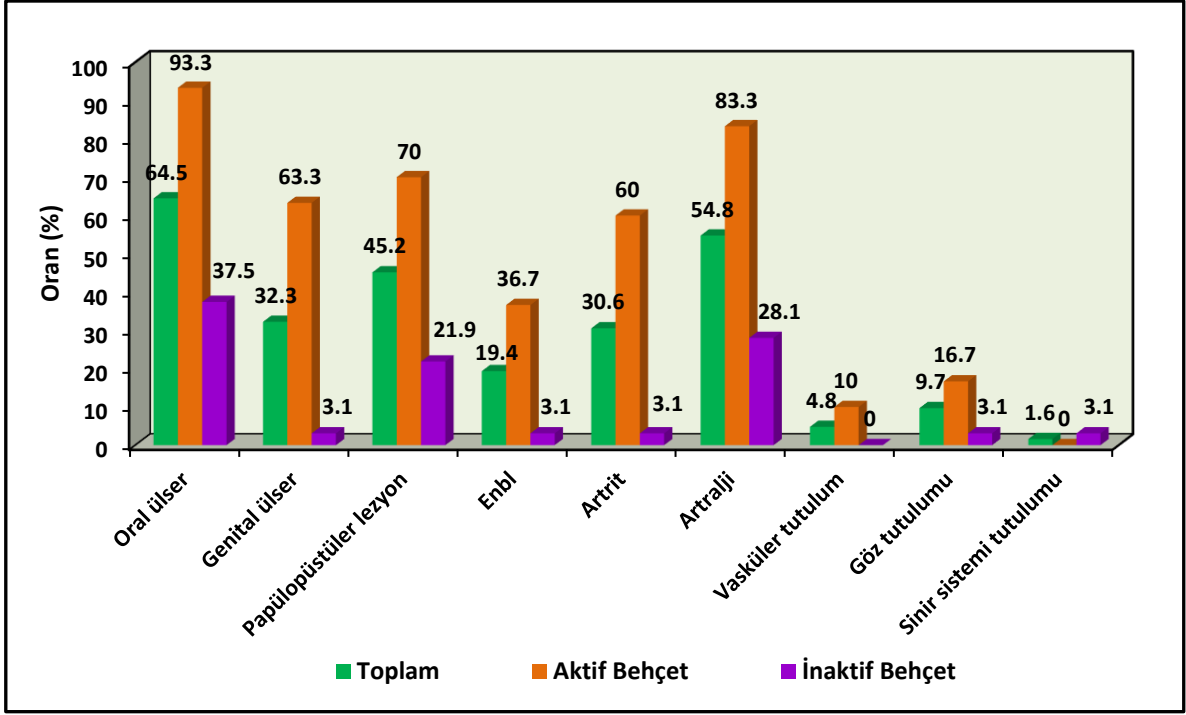
Behçet hastası olguların %82,3'ünde (n=51) ek hastalık görülmezken, %17,7'sinde (n=11) ek hastalık görülmektedir. Olguların 2'sinde hiperlipidemi, 2'sinde astım, 1'inde koroner arter hastalığı, 4'ünde hipertansiyon, 2'sinde FMF görülmektedir. Olguların %21,0'inde (n=13) aile öyküsü saptanmıştır.

Behçet hastası olguların %67,7'sinin (n=42) HLA-B51 sonucu negatif iken, %32,3'ünün (n=20) pozitifdir.

Kullanılan ilaçlar incelendiğinde; %83,9'unda (n=52) Kolşisin, %25,8'inde (n=16) Sistemik kortikosteroid, %48,4'ünde (n=30) Azatioprin, %8,1'inde (n=5) İnfliksımab, %3,2'sinde (n=2) Siklosporin,%6,5'inde (n=4) Adalimumab, %1,6'sında (n=1) Salazoprin, %4,8'inde (n=3) Warfarin, %1,6'sında (n=1) Siklofosfamid, %1,6'sında (n=1) Aspirin ve %1,6'sında (n=1) Rivaroksaban kullanımı görülmektedir.

Behçet hastası olguların %25,8'inde (n=16) sigara kullanımı görülürken, alkol kullanan olgu bulunmamaktadır.

Behçet hastası olguların %64,5'inde (n=40) oral ülser, %32,3'üne (n=20) genital ülser, %45,2'sinde (n=28) papülopüstüler lezyon, %19,4'ünde (n=12) eritema nodozum benzeri lezyon, %30,6'sında (n=19) artrit, %54,8'inde (n=34) artralji, %4,8'inde (n=3) vasküler tutulum, %9,7'sinde (n=6) göz tutulumu ve %1,6'sında (n=1) sinir sistemi tutulumu saptanmıştır.



Şekil 4: Klinik bulguların dağılımı

Aktif ve inaktif Behçet gruplarının tanı yaşları ve hastalık süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); aktif Behçet grubunda hastalık görülme yaşının daha inaktif Behçet grubuna göre düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,029$; $p<0,05$).

Aktif ve inaktif Behçet gruplarının Sistolik ve Diastolik tansiyon ölçümleri arasında, ek hastalık ve aile öyküsü görülme oranları, kullandıkları ilaçların oranları, sigara ve alkol kullanım oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Aktif ve inaktif Behçet gruplarda oral ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum benzeri lezyon, artrit, artralji görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$); aktif Behçet grubunda bu bulguların görülme oranı, inaktif Behçet grubundan daha yüksektir.

Aktif ve inaktif Behçet gruplarda vasküler tutulum, göz tutulumu ve sinir sistemi tutulumu görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$)

Tablo 10: Hasta Grupta Cinsiyete Göre Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

		Cinsiyet		p
		Kadın (n=30)	Erkek (n=32)	
n=62		n (%)	n (%)	
Oral ülser	Yok	8 (26,7)	14 (43,8)	^c 0,160
	Var	22 (73,3)	18 (56,3)	
Genital ülser	Yok	17 (56,7)	25 (78,1)	^c 0,071
	Var	13 (43,3)	7 (21,9)	
Papülopüstüler lezyon	Yok	18 (60)	16 (50)	^c 0,429
	Var	12 (40)	16 (50)	
Eritema nodozum benzeri lezyon	Yok	25 (83,3)	25 (78,1)	^c 0,604
	Var	5 (16,7)	7 (21,9)	
Artrit	Yok	20 (66,7)	23 (71,9)	^c 0,657
	Var	10 (33,3)	9 (28,1)	
Artralji	Yok	12 (40)	16 (50)	^c 0,429
	Var	18 (60)	16 (50)	
Vasküler tutulum	Yok	28 (93,3)	31 (96,9)	^d 0,607
	Var	2 (6,7)	1 (3,1)	
Göz tutulumu	Yok	27 (90)	29 (90,6)	^d 1,000
	Var	3 (10)	3 (9,4)	
Sinir sistemi tutulumu	Yok	29 (96,7)	32 (100)	^d 0,484
	Var	1 (3,3)	0 (0)	

^cPearson Chi-Square Test^dFisher's Exact Test

Hasta grupta cinsiyete göre oral ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum benzeri lezyon, artrit, artralji, vasküler tutulum, göz tutulumu ve sinir sistemi tutulumu görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 11: Hasta Grupta Klinik Bulgulara Göre CAO ve FAO Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		CAO			FAO	
		Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	
Oral ülser	Yok	22	0,005-0,687 (0,05)	0,12±0,19	3,86-10,47 (6)	6,45±1,67
	Var	40	0,004-2,044 (0,08)	0,27±0,47	4,43-14,25 (7,6)	8,03±2,59
	p		0,085		0,015*	
Genital ülser	Yok	42	0,005-2,044 (0,08)	0,18±0,35	3,86-13,03 (6,7)	7,25±2,17
	Var	20	0,004-2,02 (0,07)	0,30±0,49	4,64-14,25 (7,4)	7,93±2,87
	p		0,729		0,479	
Papüloüstüler lezyon	Yok	34	0,005-1,027 (0,07)	0,16±0,24	3,86-14,25 (7,3)	7,53±2,29
	Var	28	0,004-2,044 (0,08)	0,28±0,53	4,43-14,11 (6,5)	7,40±2,60
	p		0,697		0,606	
Eritema nodozum benzeri lezyon	Yok	50	0,004-0,742 (0,06)	0,14±0,19	3,86-14,25 (6,6)	7,22±2,31
	Var	12	0,021-2,044 (0,14)	0,55±0,76	5,24-14,11 (7,8)	8,50±2,67
	p		0,024*		0,121	
Artrit	Yok	43	0,005-2,02 (0,06)	0,14±0,32	3,86-14,11 (6,7)	6,98±2,05
	Var	19	0,004-2,044 (0,19)	0,40±0,50	5,2-14,25 (8,1)	8,57±2,84
	p		0,006**		0,038*	
Artralji	Yok	28	0,004-2,02 (0,08)	0,21±0,42	3,86-14,11 (7)	7,20±2,31
	Var	34	0,005-2,044 (0,07)	0,23±0,39	4,43-14,25 (7,2)	7,70±2,50
	p		0,471		0,396	
Göz tutulumu	Yok	56	0,004-2,044 (0,07)	0,22±0,41	3,86-14,11 (7,2)	7,39±2,25
	Var	6	0,013-0,669 (0,13)	0,19±0,24	4,43-14,25 (7)	8,27±3,79
	p		0,703		0,739	

^bMann Whitney U Test

*p<0,05

**p<0,01

Behçet hastalarında oral ülser varlığına göre CAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Behçet hastalarında oral ülser varlığına göre FAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,015; p<0,05); oral ülser görülenlerin FAO ölçümleri daha yüksektir.

Behçet hastalarında genital ülser varlığına göre CAO ve FAO ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Behçet hastalarında papülopüstüler lezyon varlığına göre CAO ve FAO ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Behçet hastalarında eritema nodozum benzeri lezyon varlığına göre CAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,024$; $p<0,05$); eritema nodozum benzeri lezyon görülenlerin CAO ölçümleri daha yüksektir. Behçet hastalarında eritema nodozum benzeri lezyon varlığına göre FAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Behçet hastalarında artrit varlığına göre CAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$); artrit görülenlerin CAO ölçümleri daha yüksektir. Behçet hastalarında artrit varlığına göre FAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,038$; $p<0,05$); artrit görülenlerin FAO ölçümleri daha yüksektir

Behçet hastalarında artralji varlığına göre CAO ve FAO ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Behçet hastalarında göz tutulumu varlığına göre CAO ve FAO ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 12: Cinsiyet, Ek Hastalık, Yaşa Göre CAO ve FAO Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

			CAR		FAR	
			Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)	Ort±Ss
Cinsiyet	Kadın	42	0,004-2,02 (0,05)	0,16±0,34	3,95-14,25 (6,6)	7,36±2,40
	Erkek	48	0,005-2,044 (0,06)	0,17±0,35	3,86-13,03 (5,9)	6,49±2,12
	p		^b0,610		^b0,037*	
Ek hastalık	Yok	51	0,004-2,044 (0,07)	0,23±0,43	3,86-14,25 (7,2)	7,55±2,52
	Var	11	0,005-0,639 (0,12)	0,15±0,18	5,2-10,92 (6,5)	7,12±1,89
	p		^b0,719		^b0,876	
Sigara kullanımı	Yok	46	0,004-2,044 (0,06)	0,25±0,45	3,86-14,25 (6,9)	7,43±2,58
	Var	16	0,008-0,687 (0,08)	0,14±0,17	5,03-11,36 (7,4)	7,58±1,93
	p		^b0,584		^b0,530	
Yaş (yıl)	r			†0,182		†0,213
	p			0,086		0,043*

^bMann Whitney U Test

[†]r: Spearman's Korelasyon Katsayısı

* $p < 0,05$

Cinsiyete göre olguların CAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). Cinsiyete göre olguların FAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,037$; $p < 0,05$); kadınların FAO ölçümleri, erkeklerden daha yüksektir.

Ek hastalık varlığına göre olguların CAO ve FAO ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Olguların yaşları ile CAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Olguların yaşları ile FAO ölçümleri arasında pozitif yönlü (yaş arttıkça, FAO ölçümü de artan) istatistiksel olarak anlamlı zayıf ilişki saptanmıştır ($r = 0,213$; $p = 0,043$; $p < 0,05$). Sigara kullanımına göre olguların CAR ve FAR ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Tablo 13: Hasta ve Kontrol Grupların Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

n=90	Behçet hasta grubu	Kontrol grubu	p
	(n=62)	(n=28)	
	Ort±Ss (Medyan)	Ort±Ss (Medyan)	
Glikoz	91,72±11,42 (92,8)	90,16±8,46 (90,1)	^a0,519
Üre	28,10±8,62 (27,8)	26,25±7,03 (26,2)	^a0,324
Kreatin	0,78±0,17 (0,8)	0,87±0,19 (0,9)	^a0,022*
Ürik asit	4,82±1,20 (4,9)	5,27±1,18 (5,6)	^a0,106
Total kolesterol	164,11±34,52 (161,7)	178,50±37,86 (176,8)	^a0,080
Trigliserit	131,12±62,16 (112)	137,30±85,44 (97,4)	^a0,701
HDL	43,88±10,35 (44,6)	47,30±12,75 (44,7)	^a0,182
LDL	100,17±29,33 (98)	103,71±32,02 (103,1)	^a0,609
Albümin	45,15±3,55 (45,6)	47,17±2,64 (46,7)	^a0,009**
AST	17,17±4,71 (17,3)	18,03±5,17 (17,8)	^a0,438
ALT	18,10±9,27 (15,9)	21,04±10,72 (19)	^a0,188
Total bilirubin	0,55±0,30 (0,5)	0,58±0,22 (0,6)	^b0,358
Direkt bilirubin	0,23±0,15 (0,2)	0,31±0,51 (0,2)	^b0,754
TSH	1,71±1,08 (1,4)	1,82±0,97 (1,8)	^b0,461
CRP	9,23±16,15 (3,4)	2,27±2,12 (1,6)	^b0,019*
Sedimentasyon	14,06±15,93 (8)	9,96±9,68 (6)	^b0,202
Fibrinojen	332,82±94,03 (324,5)	263,82±54,75 (263)	^a0,001**
Hemoglobin	14,25±1,78 (14,3)	14,88±1,82 (15,3)	^a0,127
WBC	7,96±2,48 (7,9)	6,85±1,33 (6,8)	^a0,007**
Nötrofil	4,92±1,94 (4,7)	4,03±1,15 (4)	^a0,008**
Lenfosit	2,35±0,84 (2,2)	2,19±0,48 (2,2)	^a0,236
Platelet	262,56±74,04 (255)	244,75±51,41 (248,5)	^a0,252
Monosit	0,49±0,17 (0,5)	0,42±0,11 (0,4)	^a0,039*
RDW	14,48±1,91 (14,1)	13,46±0,93 (13,2)	^b0,001**
MPV	10,02±1,05 (10)	10,21±1,10 (10)	^a0,446
PCT	0,26±0,07 (0,3)	0,25±0,05 (0,3)	^a0,406
PDW	16,03±0,68 (16,1)	16,18±0,32 (16,2)	^a0,271
CAO	0,218±0,400 (0,07)	0,049±0,045 (0,03)	^b0,015*
FAO	7,471±2,413 (7,2)	5,623±1,261 (5,6)	^b0,001**

^aIndependent Samples t Test^bMann Whitney U Test

*p<0,05

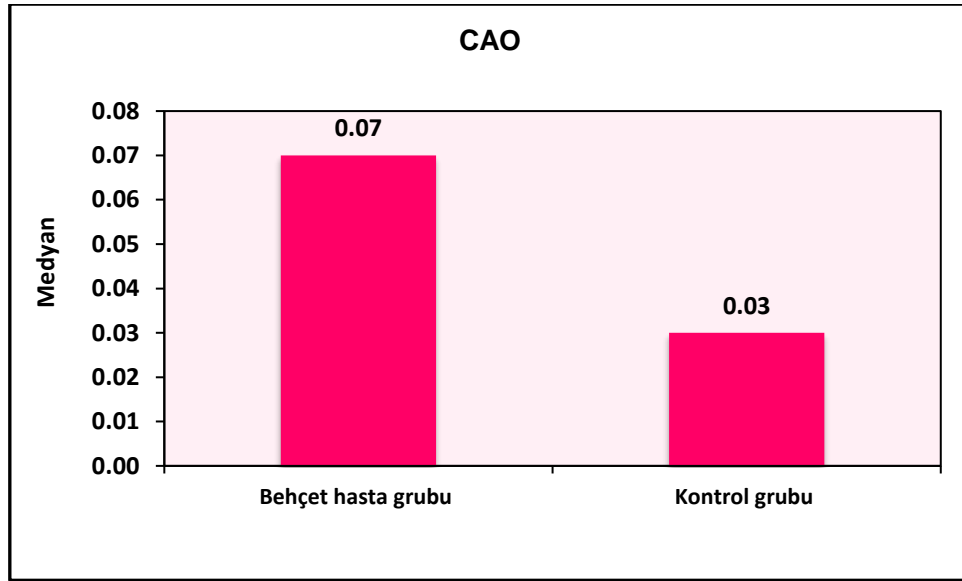
**p<0,01

Behçet hastaları ve kontrol grubu olguların Glikoz, Üre, Ürik asit, Total kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL, AST, ALT, Total bilirubin, Direkt bilirubin, TSH, İnsülin, Sedimentasyon, Hemoglobin, Lenfosit, Platelet, MPV, PCT, PDW ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Behçet hastası ve kontrol grubu olguların Albümin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,009$; $p<0,01$); Behçet hastası grubun Albümin ölçümleri, kontrol grubundan daha düşüktür.

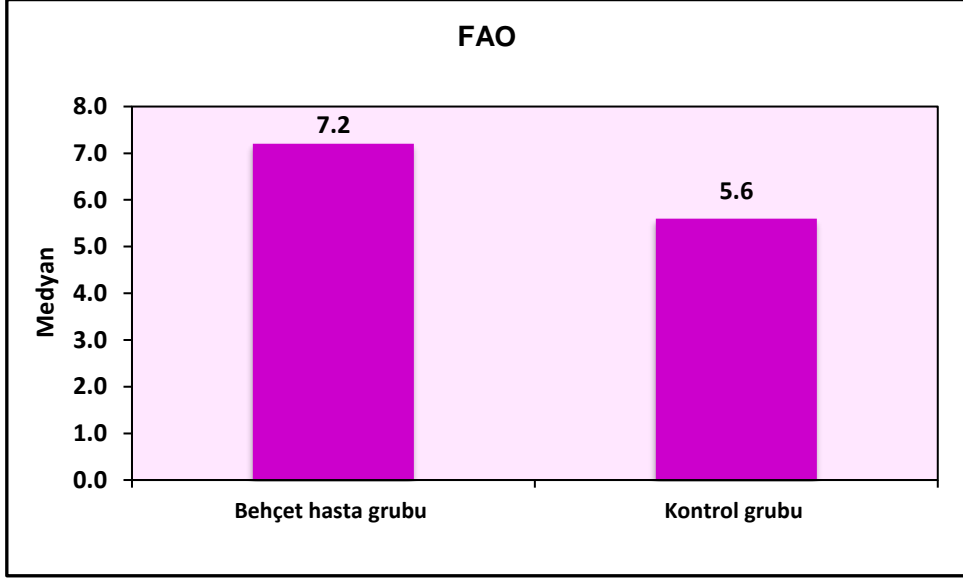
Behçet hastası ve kontrol grubu olguların CRP, fibrinojen, WBC, nötrofil, monosit, RDW ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 13); Behçet hastası grubun CRP ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir.

Behçet hastası ve kontrol grubu olguların CAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,015$; $p<0,05$); Behçet hastası grubun CAO ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir.



Şekil 5: Behçet hastası ve kontrol grubunun CAO ölçümleri dağılımı

Behçet hastası ve kontrol grubu olguların FAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$); Behçet hastası grubun FAO ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir.



Şekil 6: Behçet hastası ve kontrol grubunun FAO ölçümleri dağılımı

Tablo 14: Hasta Gruplar ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulgularına İlişkin Değerlendirmeler

n=90	Aktif Behçet grubu (n=30)	İnaktif Behçet grubu (n=32)	Kontrol grubu (n=38)	p
	Ort±Ss (Medyan)	Ort±Ss (Medyan)	Ort±Ss (Medyan)	
Glikoz	92,21±12,60 (93,2)	91,27±10,37 (92,7)	90,16±8,46 (90,1)	^e 0,765
Üre	28,76±8,94 (30)	27,45±8,39 (27)	26,25±7,03 (26,2)	^e 0,506
Kreatin	0,77±0,19 (0,7)	0,79±0,15 (0,8)	0,87±0,19 (0,9)	^e 0,062
Ürik asit	4,64±1,16 (4,5)	4,98±1,23 (4,9)	5,27±1,18 (5,6)	^e 0,147
Total kolesterol	155,85±36,96 (159,1)	171,6±30,84 (176,2)	178,5±37,86 (176,8)	^e 0,049*
Trigliserit	133,12±72,11 (97,4)	129,31±52,68 (118,7)	137,30±85,44 (97,4)	^e 0,909
HDL	40,85±10,60 (40,7)	46,63±9,45 (48,1)	47,30±12,75 (44,7)	^e 0,052
LDL	93,20±25,92 (96,2)	106,48±31,17 (99,1)	103,71±32,02 (103,1)	^e 0,200
Albümin	44,21±4,27 (44,8)	46,03±2,47 (46,8)	47,17±2,64 (46,7)	^e 0,003**
AST	17,55±4,51 (17,5)	16,82±4,93 (17,3)	18,03±5,17 (17,8)	^e 0,624
ALT	18,57±9,62 (17,1)	17,66±9,07 (14,1)	21,04±10,72 (19)	^e 0,395
Total bilirubin	0,57±0,35 (0,5)	0,54±0,24 (0,5)	0,58±0,22 (0,6)	^f 0,647
Direkt bilirubin	0,24±0,21 (0,2)	0,22±0,07 (0,2)	0,31±0,51 (0,2)	^f 0,770
TSH	1,88±1,20 (1,4)	1,55±0,95 (1,3)	1,82±0,97 (1,8)	^f 0,337
CRP	14,04±21,39 (4,3)	4,73±6,49 (3)	2,27±2,12 (1,6)	^f 0,023*
Sedimentasyon	19,37±20,75 (13)	9,09±6,63 (6)	9,96±9,68 (6)	^f 0,016*
Fibrinojen	351,4±109,86 (335,5)	315,41±73,89 (310)	263,82±54,75 (263)	^e 0,001**
Hemoglobin	13,88±1,93 (13,8)	14,60±1,58 (14,9)	14,88±1,82 (15,3)	^e 0,088
WBC	8,11±2,88 (7,9)	7,81±2,07 (7,7)	6,85±1,33 (6,8)	^e 0,080
Nötrofil	5,11±2,40 (4,7)	4,74±1,39 (4,6)	4,03±1,15 (4)	^e 0,060
Lenfosit	2,31±0,86 (2,2)	2,40±0,84 (2,3)	2,19±0,48 (2,2)	^e 0,553
Platelet	253,93±82,1 (241,5)	270,66±65,89 (259)	244,75±51,41 (248,5)	^e 0,327
Monosit	0,51±0,20 (0,5)	0,48±0,15 (0,5)	0,42±0,11 (0,4)	^e 0,085
RDW	14,71±2,22 (14,2)	14,27±1,58 (14,1)	13,46±0,93 (13,2)	^f 0,005**
MPV	9,92±1,13 (10)	10,12±0,98 (10,2)	10,21±1,10 (10)	^e 0,570
PCT	0,25±0,07 (0,2)	0,27±0,06 (0,3)	0,25±0,05 (0,3)	^e 0,270
PDW	15,92±0,90 (16,1)	16,14±0,36 (16,2)	16,18±0,32 (16,2)	^e 0,193
CAO	0,338±0,534 (0,09)	0,105±0,144 (0,06)	0,049±0,045 (0,03)	^f 0,018*
FAO	8,070±2,834 (7,4)	6,909±1,809 (6,52)	5,623±1,261 (5,6)	^f 0,001**

^eOneway Anova Test

^fKruskal Wallis Test

*p<0,05

**p<0,01

Gruplara göre olguların Glikoz, Üre, Kreatin, Ürik asit, Trigliserit, HDL, LDL, AST, ALT, Total bilirubin, Direkt bilirubin, TSH, İnsülin, Hemoglobulin, WBC, Nötrofil, Lenfosit, Platelet, Monosit, MPV, PCT, PDW ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Gruplara göre olguların Total kolesterol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,049$; $p<0,05$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; aktif Behçet grubunun Total kolesterol ölçümleri, kontrol grubundan daha düşüktür ($p=0,049$; $p<0,05$). Diğer grupların Total kolesterol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre olguların Albümin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; aktif Behçet grubunun Albümin ölçümleri, kontrol grubundan daha düşüktür ($p=0,002$; $p<0,01$). Diğer grupların Albümin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

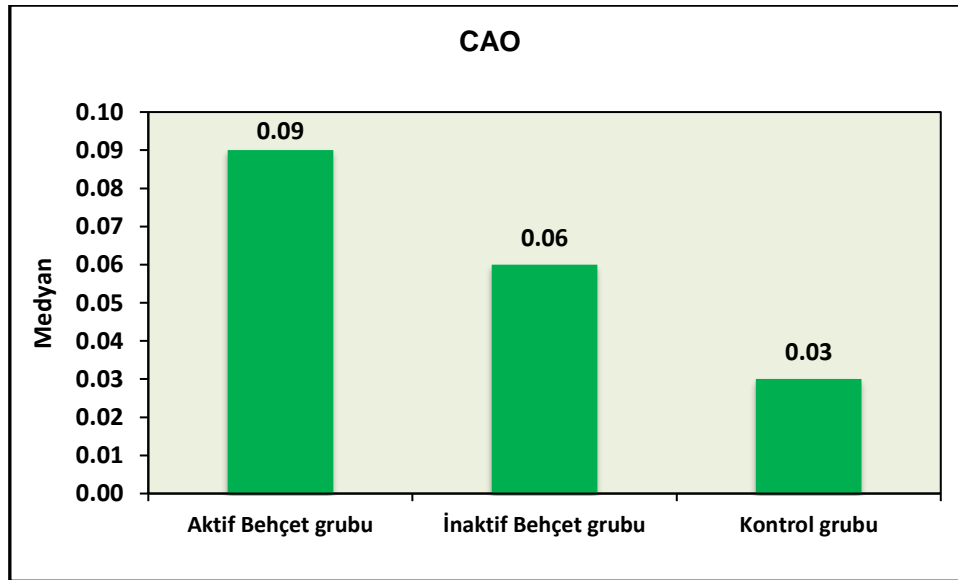
Gruplara göre olguların CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,023$; $p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; aktif Behçet grubunun CRP ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ($p=0,018$; $p<0,05$). Diğer grupların CRP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre olguların Sedimentasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,016$; $p<0,05$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; aktif Behçet grubunun Sedimentasyon ölçümleri, inaktif Behçet ve kontrol gruplarından daha yüksektir (sırasıyla $p=0,010$; $p=0,017$; $p<0,05$). İnaktif Behçet ve kontrol gruplarının Sedimentasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre olguların Fibrinojen ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; aktif ve inaktif Behçet gruplarının Fibrinojen ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,008$; $p<0,01$). Aktif ve inaktif Behçet gruplarının Fibrinojen ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

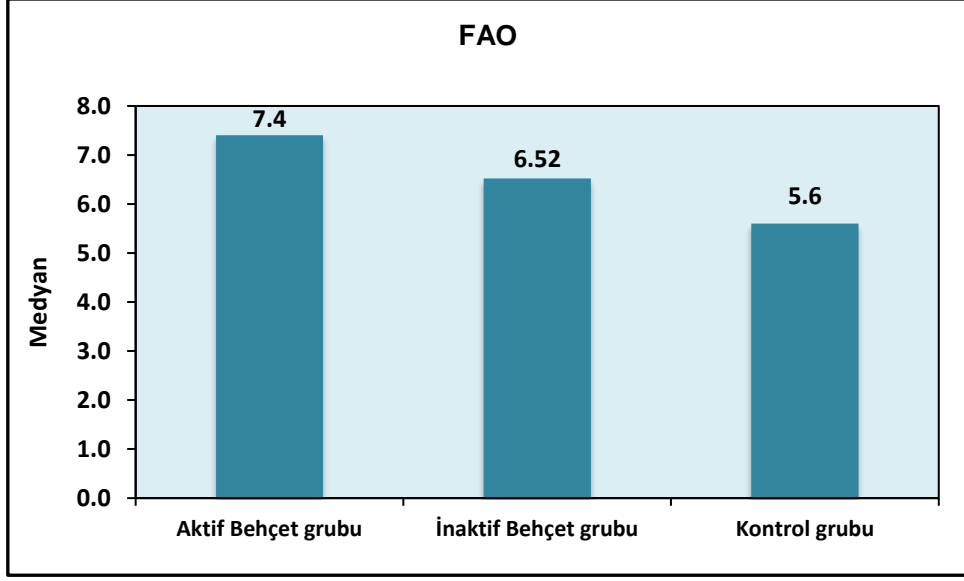
Gruplara göre olguların RDW ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,005$; $p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; aktif ve inaktif Behçet gruplarının RDW ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir (sırasıyla $p=0,018$; $p=0,009$; $p<0,05$). Aktif ve inaktif Behçet gruplarının RDW ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre olguların CAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,018$; $p<0,05$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; aktif Behçet grubunun CAO ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir ($p=0,013$; $p<0,05$). Diğer grupların CAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 7: Gruplara göre CAO ölçümleri dağılımı

Gruplara göre olguların FAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; aktif ve inaktif Behçet gruplarının FAO ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksektir (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,020$; $p<0,05$). Aktif ve inaktif Behçet gruplarının FAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 8: Gruplara göre FAO ölçümleri dağılımı

Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre CAO ve FAO Ölçümleri İçin Cut off Noktası Belirleme

Hasta ve kontrol gruplarına göre olguların CAO ve FAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p < 0,05$) ve Behçet hastası grubu olguların CAO ve FAO ölçümleri yüksek bulunmuştu (Tablo 11).

Bu anlamlılıktan yola çıkarak CAO ve FAO ölçümleri için cut off noktası hesaplanması düşünüldü. Gruplara göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 15: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre CAO ve FAO Ölçümleri İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları

	Diagnostic Scan				ROC Eğrisi			p
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Pozitive Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer	Alan	95% Güven Aralığı	
CAO	\geq 0.051	64,52	64,29	80,00	45,00	0,660	0,549-0,771	0,015*
FAO	\geq 6.0	67,74	60,71	79,25	45,95	0,749	0,645-0,853	0,001* *

**p<0,01 *p<0,05

Tablo 15a: Hasta ve Kontrol Grupları ile CAO ve FAO (Kesme Değerleri) Ölçümleri İlişkisi

		Kontrol grubu		Behçet hasta grubu		p
		n	%	n	%	
CAO	< 0.051	18	64,3	22	35,5	0,011*
	\geq 0.051	10	35,7	40	64,5	
FAO	< 6	17	60,7	20	32,3	0,011*
	\geq 6	11	39,3	42	67,7	

Pearson Chi-Square Test *p<0,05

Hasta ve kontrol gruplarına göre CAO için cut off belirleme

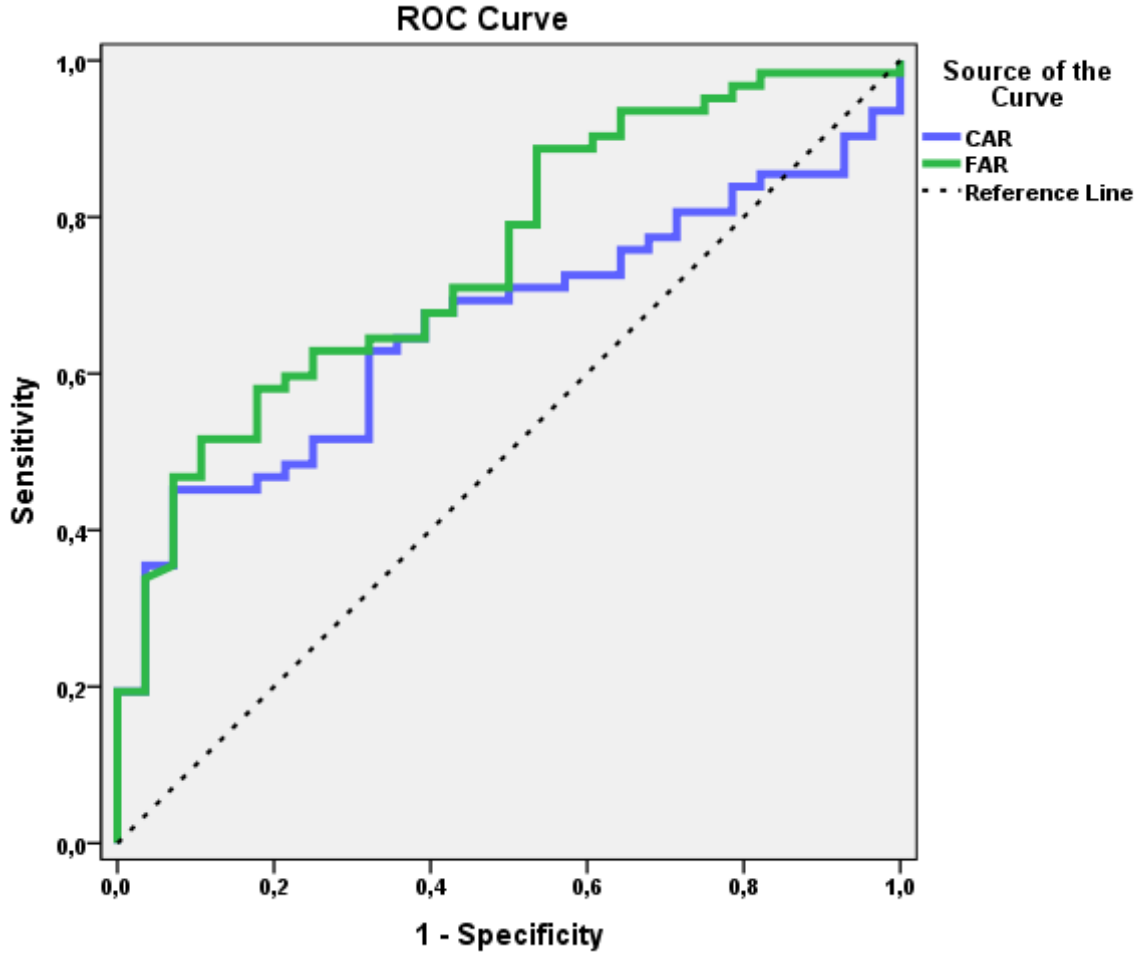
Gruplara göre CAO için cut off noktası 0,051 ve üzeri olarak saptanmıştır. CAO ölçümünün 0,051 kesme değeri için; duyarlılık %64,52; özgüllük %64,29; pozitif kestirim değeri %80,00; negatif kestirim değeri %45,00 ve doğruluk %64,44'dür. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %66,0 standart hatası %5,7 olarak saptanmıştır (Tablo 13).

Gruplar ile CAO düzeyinin 0,051 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$). CAO düzeyi 0,051 ve üzeri olan olgularda Behçet görülme riski 3,273 kat fazladır. CAO için ODDS oranı 3,273 (%95 CI: 1,289-8,310)'dir (Tablo 13a).

Hasta ve kontrol gruplarına göre FAO için cut off belirleme

Gruplara göre FAO için cut off noktası 6 ve üzeri olarak saptanmıştır. FAO ölçümünün 6 kesme değeri için; duyarlılık %67,74; özgüllük %60,71; pozitif kestirim değeri %79,25; negatif kestirim değeri %45,95 ve doğruluk %65,56'dır. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %74,9 standart hatası %5,3 olarak saptanmıştır (Tablo 13).

Gruplar ile FAO düzeyinin 6 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$). FAO düzeyi 6 ve üzeri olan olgularda Behçet görülme riski 3,245 kat fazladır. FAO için ODDS oranı 3,245 (%95 CI: 1,285-8,198)'dir (Tablo 13a).



Şekil 9: Gruplara göre CAO ve FAO düzeylerine ilişkin ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Behçet Hastalığı kronik, tekrarlayan ataklarla karakterize, deri, mukoza, eklem, damar, sinir sistemi, gastrointestinal sistem gibi heterojen tutulum ile karşımıza çıkan multisistemik bir vaskülitir. Hastalık 1937 yılında ilk kez Prof.Dr.Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Behçet hastalığı bireylerde ve hastalığın değişik dönemlerinde farklı seyretmektedir bu nedenle birçok tanısal kriter oluşturulmuştur, içlerinde sensitivite ve spesifitesi en yüksek olan Uluslararası çalışma grubu kriterleridir(128). Tanı kriterlerinin yanı sıra hastalık aktivasyonunu belirlemede yol gösterici formlardan birisi de BDCAF' dir.

Behçet hastalığının aktivitesini belirlemede net bir klinik ve laboratuvar bulgusu olmaması nedeniyle yardımcı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu testlerden en sık kullanılan iki tanesi akut faz yanıtının göstergeleri olan ESH ve CRP'dir. Yapılan çalışmalarda hastalık aktivasyonu ile ESH ve CRP arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır(105). BH tanısını ve aktivitesini erken dönemde belirlemek ileride meydana gelecek komplikasyonları önler. Ayrıca BH'de altta yatan inflamasyonun erken dönemde tespiti etkili bir tedavi sağlar. Bu amaçla spesifik, kolay hesaplanabilir, ucuz ve yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda akut inflamasyon göstergesi olan CRP ve fibrinojen ile negatif akut faz reaktanı olan albümin ele alınmıştır. Çalışmamız CRP'nin albümine bölünmesiyle edilen CAO ve fibrinojenin albümine bölünmesiyle elde edilen FAO değerinin BH aktivitesi ile ilişkisini, klinik olarak arada kaldığımız durumlarda BH'yi sağlıklı kişilerden ayırmadaki önemini değerlendirmeyi amaçlanmıştır. Literatürde Behçet hastalığı ile CAO ve FAO ilişkisine yönelik çalışma mevcut değildir. Bu çalışma literatüre yeni bilgiler katmak bakımından oldukça önemlidir.

Epidemiyolojik çalışmalarda Behçet hastalığının 20-40 yaşlarda görüldüğü ancak 30'lu yaşlarda başladığı ve yaş ilerledikçe aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir(128,129). Bizim çalışmamızda ise hastaların tanı konulduğunda yaş ortalaması $29,81 \pm 10,71$, muayene sırasındaki yaş ortalaması $39,74 \pm 11,67$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $36,14 \pm 6,71$ olarak hesaplandı. Melikoğlu ve ark. tarafından Behçet hastalarının tanı konulduğundaki yaş ortalaması $26,10 \pm 7,07$, güncel muayene sırasındaki yaş ortalaması $34,68 \pm 9,71$ olarak bulunmuştur(130). Çalışmamız Behçet hastalarının tanı ve güncel muayene sırasındaki yaş ortalamaları açısından değerlendirildiğinde literatürle uyumlu bulundu. Ayrıca gruplar tek tek

değerlendirildiğinde aktif Behçet hastalarının tanı konulduğundaki yaş ortalaması $28,17 \pm 10,32$, inaktif Behçet hastalarının tanı konulduğundaki yaş ortalaması ise $31,34 \pm 11,01$ olarak hesaplandı. Melikoğlu ve ark. tarafından Behçet hastalığı aktivitesinin 20 yaşın altında Behçet hastalığı tanısı alan kişilerde ileri yaşta tanı alanlara kıyasla daha şiddetli olduğu belirtilmiştir(130). Çalışmamızda erken yaşta tanı alan hastaların hastalıklarının daha aktif seyrettiği, daha ileri yaşlarda tanı alanların ise inaktif olduğu görülmüştür. Bu da literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde erken tanı alan hastalarda hastalığın daha şiddetli seyretmesi hipotezini destekler niteliktedir.

Behçet hastalarının cinsiyet dağılımı literatürde farklılık göstermektedir. Türsen ve ark. tarafından 1.03 (E/K) ile kadın ve erkeklerde eşit görüldüğü, Davatchi ve ark. tarafından 1.26 (E/K) ile erkeklerde kadınlardan hafif oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir(131,132). Çalışmamızda ise 1.06 (E/K) ile kadın ve erkeklerde neredeyse eşit olarak saptandı. Bu durum dahil edilen sayının kısıtlı olması ve bölgesel farklılıklarla ilişkilendirildi. Ayrıca çalışmamızda Behçet hastalığı aktivitesinin cinsiyetler arası fark göstermediği bulundu. Allı ve ark. tarafından erkeklerde Behçet hastalığı aktivitesinin kadınlara kıyasla artmış olduğu tespit edilmiştir(133). Literatürden farklı olarak Behçet hastalığı aktivitesinin çalışmamızda cinsiyet farklılığı göstermemesi dahil edilen sayının azlığı, hastaların tedavi altında olması ve güncel muayene yaşının ileri olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızda Behçet hastalarının %64,5'inde oral aft, % 32,3'ünde genital ülser, %45,2 papülopüstüler erüpsiyon, % 19,4'ünde eritema nodozum benzeri lezyon, % 30,6'sında artrit, % 54,8'inde artralji, % 9,7'sinde üveit, % 4,8'inde vasküler tutulum, % 1,6'sında sinir sistemi tutulumu saptandı. Türsen ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise hastaların %100'ünde oral aft, %88,1'inde genital ülser, %54'ünde papülopüstüler erüpsiyon, %47.6'sında eritema nodozum benzeri lezyon, %11,6'sında eklem tutulumu, %29,1'nde göz tutulumu, %7'sinde vasküler tutulum, %2,3'ünde sinir sistemi tutulumu saptanmıştır(131). Neves ve ark. ise %100'ünde oral aft, % 92,5'inde genital ülser, %59,4'ünde papülopüstüler erüpsiyon, % 49,1'inde eritema nodozum benzeri lezyon, % 35,8'inde eklem tutulumu, %47,2'sinde üveit, % 16'sında vasküler tutulum, % 17,9'unda sinir sistemi tutulumu saptamıştır(134). Bizim

çalışmamızda en sık bulgu oral aft idi ayrıca eklem tutulumu ve papülopüstüler lezyonlar literatür ile uyumlu iken, diğer klinik bulgular literatürden farklı bulundu. Hastaların tedavi altında değerlendirilmesi ve hasta popülasyonunun sınırlı sayıda olmasının bu sonucu doğurduğu düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda gastrointestinal tutulum saptanmaması toplumumuzda gastrointestinal tutulum sıklığının nadir görülmesinden kaynaklandığı düşünüldü. Ek olarak aktif ve inaktif Behçet hastalarındaki bulgular karşılaştırıldığında oral ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum benzeri lezyon, artrit, artralji görülme oranlarının aktif Behçet hastalarında daha fazla olduğu görüldü. Vasküler tutulum, göz tutulumu ve sinir sistemi tutulumu görülme oranları aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında farklılık göstermemekteydi bu durum çalışmaya katılan hasta sayısının az ve hastaların tedavi altında olmasının yanı sıra bu bulguların daha az görülmesiyle ilişkilendirildi.

Çalışmamızda cinsiyet ile klinik bulguların ilişkisi açısından bakıldığında kadınların %73,3'ünde oral aft, %43,3'ünde genital ülser, %40'ında papülopüstüler lezyon, %16,7'sinde eritema nodozum benzeri lezyon, %33,3'ünde artrit, %60'ında artralji, %6,7'sinde vasküler tutulum, %10'unda göz tutulumu, %3,3'ünde SSS tutulumuna; erkeklerin ise %56,3'ünde oral aft, %21,9'unda genital ülser, %50'sinde papülopüstüler erüpsiyon, %21,9'unda eritema nodozum benzeri lezyon, %28,1'inde artrit, %50'sinde artralji, %3,1'inde vasküler tutulum, %9,4'ünde göz tutulumuna rastlandı. Türsen ve ark. kadınların %100'ünde oral aft, %91'inde genital ülser, %48,3'ünde papülopüstüler lezyon, %49,8'inde eritema nodozum benzeri lezyon, %11,8'inde eklem tutulumuna, %2,1'inde vasküler tutulum, %19,8'inde göz tutulumu, %1,3'ünde SSS tutulumuna; erkeklerin %100'ünde oral aft, %85,6'sında genital ülser, %59,5'inde papülopüstüler lezyon, %45,5'inde eritema nodozum benzeri lezyon, %11,3'ünde eklem tutulumuna, %11,7'sinde vasküler tutulum, %38,1'inde göz tutulumu, %3,3'ünde SSS tutulumuna rastlamıştır. Literatürde genital ülser ve eritema nodozum benzeri lezyon kadınlarda; papülopüstüler lezyonlar, göz tutulumu, vasküler tutulum ve nörolojik tutulum erkeklerde daha sık rastlanmıştır(131). Çalışmamızda papülopüstüler lezyon ve eritema nodozum benzeri lezyon hariç tüm klinik bulgular kadınlarda daha sık görülmüştür. Literatürle ortaya çıkan bu farklılığın sebebi her iki cinsiyetteki Behçet hastalarının yaş ortalamasının ileri ve tedavi altında olmasıyla ilişkilendirildi. Ek olarak hastalık aktivitesinin yaş ilerledikçe azalmasının bu sonucu ortaya çıkardığı düşünüldü.

Behçet hastalığının belirli kalıtım biçimi yoktur ancak bölgesel farklılıklar içermekle beraber ortaya çıkmasında ailesel yatkınlığın rolü gösterilmiştir(135). Akkoç tarafından yapılan bir derlemede ailesel yatkınlığın Türk (%18,2), Koreli (%15,4) ve İsraili (%13,2) hastalarda Orta Asya kökenlilere göre daha fazla olduğu gözlemlendi(16). Bizim çalışmamızda ailesel yatkınlık literatür ile uyumlu olarak %21 olarak bulundu. Ayrıca Salmaninejad ve ark. tarafından hastalığa yatkınlık sağlayan en önemli genetik faktörlerden biri olan HLA-B51 BH'de %50-80 sıklıkta saptanmıştır(30). Bizim hastalarımızda ise HLA-B51 sıklığı % 32,3 olarak bulundu, literatüre göre daha az sıklıkta görülmüş olması dahil edilen hasta sayısı ile ilişkilendirildi.

Behçet hastalarının %83,9'u kolşisin, %48,4'ü azatioprin %25,8'i sistemik kortikosteroid, %8,1'i infliksimab, %6,5'inde (n=4) adalimumab , %4,8'inde (n=3) warfarin, %3,2'si siklosporin , %1,6'sı salazoprin, %1,6'sı siklofosfamid, %1,6'sı aspirin ve %1,6'sı rivaroksabanı farklı dozlarda kullanmaktaydı. Çoğunlukla aktif Behçet hastalarının inaktif Behçet hastalarına göre ilaç kullanım yüzdelerinin fazla olduğu görüldü ancak kullanılan ilaçların iki grup arasındaki hastalık aktivitesine belirgin bir etki yaratmadığı gözlemlendi ve tedavinin kesilmesinin hastalık aktivitesini olumsuz etkileyeceğinden çalışmaya tedavi altındaki hastalar alındı.

Kontrol grubu ve Behçet hastaları birlikte değerlendirildiğinde ortalama VKİ $26,06 \pm 4,37$ bulundu ve bu değer fazla kilolu kategorisinde yer almaktaydı(136). Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde Behçet hastalarının ortalama VKİ'si $25,60 \pm 4,40$, kontrol grubunun ortalama VKİ'si ise $27,09 \pm 4,20$ olup her iki grup da fazla kilolu kategorisinde yer almaktadır. Cebeci ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada BH'de VKİ $24,41 \pm 3,06$ olarak bulunmuştur(137). Bizim çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir. Obezite ile kronik inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişki saptanmıştır ancak Koca ve ark. BH'de obezite prevalansını normal popülasyona göre düşük bulmuştur(138). Bizim çalışmamızda da benzer olarak 62 Behçet hastası içerisinde 9 kişi obez ($VKİ \geq 30$) olarak saptandı. Ek olarak gruplar tek tek incelendiğinde aktif Behçet hastalarının ortalama VKİ'si $24,09 \pm 2,31$, inaktif Behçet hastalarının ise $27,02 \pm 5,37$ olduğu görüldü. Aktif Behçet hastalarının inaktif Behçet hastalarına kıyasla daha düşük VKİ'ye sahip olması Behçet hastalığında kronik inflamasyonu tetikleyen obeziteden bağımsız nedenlerin hastalık aktivasyonuna katkı sağladığını düşündürdü.

Çalışmamızda Behçet hastalarının sistolik tansiyon ortalaması $118,16 \pm 6,87$, diastolik tansiyon ortalaması ise $77,82 \pm 7,44$ saptandı. Bu değerler ile Behçet hastaları normotansif olarak değerlendirildi. Aktif Behçet hastalarının ortalama sistolik ve diastolik tansiyonları sırasıyla $118,53 \pm 8,25$, $78,00 \pm 8,57$ iken ; inaktif Behçet hastalarının ise $117,81 \pm 5,38$, $77,66 \pm 6,35$ olarak birbirlerine benzer bulundu. Hastaların 4'ünde hipertansiyon mevcuttu. Ayrıca hastaların 2'inde astım, 2'sinde hiperlipidemi, 2'sinde FMF hastalığı, 1'inde koroner arter hastalığı görüldü. Karanfil ve ark. hipertansif hastalarda(tekrarlayan 2 ve üzeri ölçümlerde sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) CAO'yu yüksek bulmuştur(139). Çalışmamızda hipertansiyonu olan Behçet hastaları normotansif aralıkta olup CAO'yu etkilemediğini varsayabiliriz. Ayrıca Duan ve ark. FAO'nun koroner arter hastalığının şiddetini belirlemede ve Rencüzoğulları ve ark. ise CAO'nun stent restenozununun göstergesi olarak prognostik bir öneme sahip olduğu saptamıştır(140,141). Ancak çalışmamızda koroner arter hastalığı olan Behçet hastasının kardiyak hastalığı stabil seyretmekteydi bu nedenle koroner arter hastalığının FAO ve CAO değerlerini etkilemediğini varsaydık.

Literatürde Behçet hastalarının tam kan sayımı ve biyokimyasal değerleriyle ilişkili birçok çalışmaya yer verilmiştir. Bu çalışmalarda CRP, sedim, lökosit, nötrofil, monosit, platelet, lenfosit, RDW gibi değerler yer almıştır. Cheng ve ark. CRP, lökosit, nötrofil, RDW değerlerinin Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek bulmuştur(sırasıyla $P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.001$, $P < 0.001$)(142). Çalışmamızda Behçet hastalarında kontrol grubuna göre CRP, lökosit, nötrofil, monosit, RDW değerleri yüksek saptandı(sırasıyla $p=0,019$, $p=0,007$, $p=0,008$, $p=0,039$, $p=0,001$). Ayrıca Aksoy ve ark. CRP, ESH ve RDW'nin Behçet hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ($p < 0.05$) ek olarak aktif Behçet hastalarını inaktif Behçet hastalarından ayırt etmede kullanışlı bir belirteç olabileceklerini belirtmiştir(143). Çalışmamızda ise aktif Behçet hastalarında CRP ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0,018$) ancak diğer ikili gruplar arasında korelasyon bulunmadı($p > 0,05$). Yine aktif Behçet hastalarında ESH değeri, inaktif Behçet hastaları ve kontrol grubundan daha yüksek bulundu(sırasıyla $p=0,010$; $p=0,017$) ancak inaktif Behçet ve kontrol gruplarının arasında korelasyon bulunmadı($p > 0,05$). Ek olarak aktif ve inaktif Behçet hastalarının RDW değeri, kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla $p=0,018$; $p=0,009$) ancak aktif ve inaktif Behçet hastalarının RDW değeri arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$).

Behçet hastalığında tanı koydurucu bir laboratuvar parametresi olmaması nedeniyle hem tanıda hem de hastalık aktivitesinin tespitinde günümüze kadar birçok belirteç kullanmıştır. Parsae ve ark.tarafından yapılan çalışmada akut inflamasyonun göstergesi CRP'nin hem aktif BH'yi hem de aktif vasküler tutulum olan BH'leri öngörmeye etkin olduğu gösterilmiştir(144). CRP'nin hem hastalık aktivitesi ile hem de BH'ye bağlı klinik semptomlarla ilişkisi farklılık göstermektedir. Müftüoğlu ve ark. tarafından hastalık aktivitesi ile CRP arasında hafif-orta dereceli artış ve CRP ile eritema nodosum ve tromboflebit arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir(145). Ek olarak Davatchi her atakta CRP seviyelerinde artış görülmediğini belirtmiştir(146). Çalışmamızda aktif Behçet hastalarında CRP $14,04 \pm 21,39$, inaktif Behçet hastalarında CRP $4,73 \pm 6,49$, kontrol grubunda CRP $2,27 \pm 2,12$ olduğu görüldü. Aktif Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu($p=0,018$). Çalışmamız literatürde hastalık aktivitesi ve CRP artışı arasındaki pozitif korelasyonu destekler nitelikte bulundu. Yani CRP değeri Behçet hastalığının aktif dönemini kontrol gruplarından ayırt etmede değerliken aktif Behçet hastalığını inaktif Behçet hastalığından ayırt etmede başarısız olduğu saptandı. Ancak İnflamasyonun erken belirteci olan CRP sadece Behçet hastalığında değil, enfeksiyonlar, miyokard infarktüsü, venöz tromboembolizm gibi birçok hastalıkta da yükselmektedir(147). Bu nedenle CRP'nin hastalık aktivasyonu ve BH'nin klinik bulgularına spesifik bir belirteç olmadığı düşünülmektedir.

Albumin de CRP'den farklı olarak negatif akut faz reaktanıdır ve akut inflamasyonda albumin anti-inflamatuar ve koruyucu özellik gösterir(148). İnflamasyonla beraber albumin seviyelerinde azalma görülür(149) Atas ve ark. tarafından özellikle GİS tutulumu olan BH'de malabsorbsiyona bağlı albumin düşüşü gözlenmiştir. Ayrıca BH'deki kronik inflamasyona ve albumin katabolizmasının artışına bağlı hipoalbuminemi beklenmektedir. Ancak malnütrisyon gibi durumlardan etkilenmesi nedeniyle albuminin BH'ye spesifik bir belirteç olmadığı düşünülmüştür(150). Hou ve ark. aktif Behçet hastalarının inaktif Behçet hastalarına kıyasla daha düşük albumin seviyelerine sahip olduğunu saptanmıştır($p=0$)(151). Çalışmamızda albumin değerleri aktif Behçet hastalarında $44,21 \pm 4,27$, inaktif Behçet hastalarında $46,03 \pm 2,47$ ve kontrol grubunda $47,17 \pm 2,64$ olarak belirlendi ve aktif Behçet hastalarının düşük albumin seviyelerine sahip oluşu literatür bilgisi ile uyumluydu. Ayrıca aktif Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu($p=0,002$) ancak aktif Behçet hastaları ile inaktif Behçet hastaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). CRP'ye benzer şekilde albumin

değeri de Behçet hastalığının aktif dönemini kontrol gruplarından ayırmada değerliyen aktif Behçet hastalığını inaktif Behçet hastalığından ayırmada başarısız olduğu düşünöldü.

Fibrinojen bir pozitif akut faz reaktandır ve inflamasyonla beraber fibrinojen seviyelerinde artış görölür(149). Bir plazma proteini olan fibrinojen, Fernández-Bello ve ark.tarafından trombotik süreç içermeyen BH ile yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur(152). Akarsu ve ark. fibrinojen seviyesini aktif Behçet hastalarında inaktif Behçet hastaları ve kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuştur(153). Çalışmamızda fibrinojen değeri aktif Behçet hastalarında $351,4\pm 109,86$, inaktif Behçet hastalarında $315,41\pm 73,89$ ve kontrol grubunda $263,82\pm 54,75$ olduğu göröldü. Aktif ve inaktif Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu(sırasıyla $p=0,001$; $p=0,008$) ancak aktif Behçet hastaları ve inaktif Behçet hastaları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,002$). Fibrinojen değeri Behçet hastalığının aktif ve inaktif dönemini ayırmada başarısızken kişinin Behçet hastası olup olmadığı konusunda klinisyene yol gösterici olabileceğı düşünöldü.

Çalışmamızda BH ve kontrol grubu karşılaştırıldığında CAO düzeyleri Behçet hastalarında anlamlı bir şekilde yüksek saptandı($p=0,015$). Aktif BH , inaktif BH ve kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde de üç grup ortalaması arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi($p=0,018$). Aktif Behçet grubunun CAO ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0,013$) ancak diğer grupların CAO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Albüminin anti-inflamatuar özellikleri düşünöldüğünde aktif BH'deki yüksek CAO'nun BH'ye bağı artan riskleri göstermede önemli bir belirteç olduğu düşünöldü. Tüm grup beraber değerlendirildiğinde kadınlardaki CAO ortalaması $0,16\pm 0,34$, erkeklerdeki CAO ortalaması $0,17\pm 0,35$ olarak göröldü ancak erkeklerdeki ortalamanın küçük bir farkla daha yüksek olması anlamlı bulunmadı($p>0,05$). Ayrıca tüm gruplarda yaş ve ek hastalığa göre olguların CAO ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Behçet hastalığı klinik bulgularından oral ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyon, artralji ve göz tutulumu varlığında bu bulguları olmayan hastalara kıyasla CAO değeriinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi($p>0,05$). Ancak eritema nodozum benzeri lezyonu ve artriti olan Behçet hastalarında olmayanlara kıyasla CAO değeriinde anlamlı farklılık saptandı(sırasıyla $p=0,024$, $p=0,006$). Eritema nodozum benzeri lezyon ve artrit görölen Behçet hastalarında CAO değeri daha yüksek bulundu.

Keinänen ve ark. tarafından oral skuamöz hücreli karsinomda preoperatif CAO'nun araştırıldığı bir çalışmada sigara içenler, sigara içmeyenlere göre daha yüksek CRP ve albümin değerlerine sahip olsalar da sigaranın bu oran üzerinde herhangi bir etkinliği gözlemlenmemiştir(154). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde CAO ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda BH ve kontrol grubu karşılaştırıldığında FAO düzeyleri Behçet hastalarında anlamlı bir şekilde yüksek saptandı ($p=0,001$). Aktif BH , inaktif BH ve kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde üç grup ortalaması arasında anlamlı farklılık olduğu belirlendi($p=0,001$). Aktif ve inaktif Behçet hastalarının FAO ölçümleri, kontrol grubundan daha yüksekti(sırasıyla $p=0,001$; $p=0,020$) ancak aktif ve inaktif Behçet hastalarının FAO ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Tüm grup beraber değerlendirildiğinde kadınlardaki FAO ortalaması $7,36\pm 2,40$, erkeklerdeki FAO ortalaması $6,49\pm 2,12$ olarak görüldü. Kadınlardaki FAO'nun erkeklerdekine kıyasla daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,037$). Ayrıca tüm gruplarda ek hastalığa göre olguların FAO ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0,05$). Olguların yaşları ile FAO ölçümleri arasında anlamlı zayıf ilişki saptandı ($p=0,043$). Olguların yaşları arttıkça FAO değerlerinin de arttığı görüldü. Behçet hastalığı klinik bulgularından genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum benzeri lezyonu, artralji ve göz tutulumu varlığında bu bulguları olmayan hastalara kıyasla FAO değerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi($p>0,05$). Ancak oral ülser ve artrit olan Behçet hastalarında olmayanlara kıyasla FAO değerinde anlamlı farklılık saptandı(sırasıyla $p=0,015$, $p=0,038$). Oral ülser ve artrit görülen Behçet hastalarında FAO değeri daha yüksek bulundu. Çalışmada gastrointestinal tutulumu olan hasta olmaması, SSS ve vasküler tutulumu olan hastaların sayıca az oluşu nedeniyle CAO ve FAO'nun sistemik tutulum ile ilişkisi değerlendirilemedi.

FAO ile sigara ilişkisini araştıran herhangi bir yayın bulunamamıştır ancak Fröhlich ve ark. tarafından erkeklerde sigaranın sistemik inflamasyon ile ilişkisini araştıran bir çalışmada sigara içen erkeklerde fibrinojenin arttığı ancak albüminle herhangi bir ilişki saptanmadığı gösterilmiştir(155). Çalışmamızda FAO ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Behçet hastalığında CAO ve FAO'nun rolü üzerinde yaptığımız çalışmada Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptamıştık bu durumdan hareket ederek güncel pratiğimizde bu değerlerin anlamlı kesim noktalarını ROC eğrisi ile saptadık. ROC eğrisi 0-1 arasındaki değerlerden oluşmaktadır. Grafik sol eksene doğru yaklaştıkça yani eğri altında kalan arttıkça kullanılan değerlerin hastalığı ayırt etme gücü artmaktadır. CAO için eşik değeri 0,051 ve üzeri , FAO için ise 6 ve üzeri olarak belirlendi. CAO için Behçet hastalığını belirlemede duyarlılık %64,52; özgüllük %64,29 iken; FAO için duyarlılık %67,74; özgüllük %60,71 olarak saptandı. Eğri altında kalan alan CAO için %66,0 iken; FAO için %74,9 olarak bulundu. CAO değeri 0,051 ve üzeri olan olgularda Behçet hastalığı görülme riski 3,273 kat artarken, FAO düzeyi 6 ve üzeri olan olgularda Behçet hastalığı görülme riski 3,245 kat artacağı öngörüldü.

Çalışmamızda CAO ve FAO'nun Behçet hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterdiğini bulduk fakat aktif ve inaktif Behçet hastaları arasında anlamlı fark göstermediğini saptadık bu durumun aktif ve inaktif hastalık ayırımını belirleyen testlerin yetersiz olmasından kaynaklandığını düşündük. Bu nedenle Behçet hastalığı aktivitesini belirlemede yeni kriterlere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

1. Çalışmamız CAO ve FAO ile Behçet hastalığı aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.
2. Behçet hastalarındaki ortalama CAO seviyesi, kontrol grubundaki CAO seviyesine kıyasla anlamlı yüksek saptandı ($p=0,015$). Aktif Behçet hastalarının CAO değeri, kontrol grubundan daha yüksekti.
3. Behçet hastalarındaki ortalama FAO seviyesi, kontrol grubundaki FAO seviyesine kıyasla anlamlı yüksek saptandı ($p=0,001$). Aktif ve inaktif Behçet hastalarının FAO değeri, kontrol grubundan daha yüksekti.
4. CAO'nun aktif Behçet hastalarını kontrol grubundan ayırmada değerli olduğunu ancak inaktif Behçet hastalarını kontrol grubundan ayırmada başarısız olduğu düşünüldü.
5. FAO'nun Behçet hastalarını kontrol grubundan ayırmada değerli olduğunu ancak aktif ve inaktif Behçet hastalarını birbirinden ayırmada başarısız olduğu düşünüldü.
6. FAO Behçet hastalığı ayırıcı tanısında CAO'ya göre daha üstün olduğu düşünüldü.
7. CAO Behçet hastalığı aktivitesini belirlemede FAO'ya göre daha üstün olduğu düşünüldü.
8. Behçet hastalığı klinik bulgularından oral ülser, genital ülser, papülopüstüler lezyon, artralji ve göz tutulumu olan hastalarda bu bulguları olmayan hastalara kıyasla CAO değerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi.
9. Eritema nodozum benzeri lezyonu ve artriti olan Behçet hastalarında bu bulguları olmayanlara kıyasla CAO değerinde anlamlı farklılık saptandı. Eritema nodozum benzeri lezyon ve artrit görülen Behçet hastalarında CAO değeri daha yüksek bulundu.
10. CAO değerinin daha çok Behçet hastalığının deri ve eklem tutulumunu belirlemede önemli bir parametre olduğu düşünüldü.
11. Behçet hastalığı klinik bulgularından genital ülser, papülopüstüler lezyon, eritema nodozum benzeri lezyonu, artralji ve göz tutulumu olan hastalarda bu bulguları olmayan hastalara kıyasla FAO değerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi.
12. Oral ülser ve artriti olan Behçet hastalarında bu bulguları olmayanlara kıyasla FAO değerinde anlamlı farklılık saptandı. Oral ülser ve artrit görülen Behçet hastalarında FAO değeri daha yüksek bulundu.
13. FAO değerinin daha çok Behçet hastalığının mukozal ve eklem tutulumunu belirlemede önemli bir parametre olduğu düşünüldü.

14. Tüm gruplarda yaş, cinsiyet, ek hastalık ve sigara kullanımı ile CAO değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
15. FAO kadınlarda, erkeklere kıyasla daha yüksek bulundu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı.
16. Tüm gruplarda ek hastalık ve sigara kullanımı ile FAO değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
17. Tüm gruplarda yaş ile FAO değerleri arasında anlamlı zayıf ilişki saptandı ($p=0,043$). Yaş arttıkça FAO değerlerinin de arttığı görüldü.
18. Çalışmamızda Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla CRP, lökosit, nötrofil, monosit, RDW değerlerinde anlamlı farklılık bulundu. Bu durumdan yola çıkarak Behçet hastalığı ayırıcı tanısında CRP, lökosit, nötrofil, monosit, RDW değerlerinin de yol gösterici olabileceği düşünüldü.
19. Behçet hastalığı aktivitesinde CRP ve ESH'nin RDW'ye göre daha belirleyici olduğu düşünüldü.
20. Eğri altında kalan alan FAO'da CAO'ya kıyasla daha fazla olduğu için Behçet hastalığı tanısında FAO'nun daha kullanışlı olduğu düşünüldü. Ancak hasta sayısı arttıkça CAO'nun ile anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.
21. Hasta sayısının planlanandan daha az olması, hastaların kullandıkları ilaçların hem CAO hem de FAO üzerinde etkileri çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleriydi.
22. Çalışmamızın en önemli sonucu, CAO ve FAO'nun Behçet hastalığının tanısında ve tedavi altındaki Behçet hastalarındaki hastalık aktivitesi ile ilgili klinisyene yardımcı olan basit ve kolay hesaplanabilir parametreler olmasıdır.
23. Sonuç olarak hastalığın etyolojisinin bilinmemesi ve hastalığın aktivite ve inaktivite kriterlerine yenilerinin eklenmesi hastalığı değerlendirmede daha ileri gelişmelere neden olacağı açıktır.

7. KAYNAKLAR

1. Alpsoy E, Bozca BC, Bilgic A. Behçet Disease: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2021 Jul;22(4):477-502.
2. Mat MC, Sevim A, Fresko I, Tüzün Y. Behçet's disease as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):435-442.
3. Dursun R, Temiz SA, Özer İ, Daye M, Ataseven A. Management of patients with Behçet's disease during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14063
4. Evreklioglu C. Behçet's disease or Adamantiades-Behçet disease? An evidence-based historical survey. *Med Sci Monit.* 2010;16(6):RA136-RA142.
5. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol.* 1999;17(2):209-106
6. Nieto IG, Alabau JLC. Immunopathogenesis of Behçet Disease. *Curr Rheumatol Rev.* 2020;16(1):12-20.
7. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V. Behçet Sendromu. *Dermatoloji.* Ed Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 913-928.
8. Onder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(2):126-136
9. Saylan T. Life story of Dr. Hulusi Behçet. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):327-332.
10. Yemni O. Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet. *Deri Hast Frengi Arş* 1964; 1: 58-59
11. Uzun S, Baba M, ACAO MA, Memişoğlu HR. The value of the 'Tin-Tack' sign of Hulusi Behçet in the clinical diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology.* 2002; 36(1):20-23.
12. Tüzün Y. Hulusi Behçet, MD: February 20, 1889 to March 8, 1948. *Clin Dermatol.* 2006;24(6):548-550.

13. Alpsy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol.* 2016;43(6):620-632.
14. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behçet's disease: a review. *World J Gastroenterol.* 2015;21(13):3801-3812.
15. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):57-65.
16. Akkoç N. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Apr;32(2):261-270
17. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris).* 1999;150(6):488-498.
18. Pain CE. Juvenile-onset Behçet's syndrome and mimics. *Clin Immunol.* 2020;214:108381.
19. Esatoglu SN, Kutlubay Z, UCAO D, et al. Behçet's syndrome: providing integrated CAOe. *J Multidiscip Healthc.* 2017;10:309-319.
20. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, et al. Gender-specific differences in Adamantiades-Behçet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(1):121-133.
21. Daoud F, Rachdi I, Somai M, et al. Epidemiological, clinical, and therapeutic characteristics of Behçet's disease: a monocentric study in Tunisia. *Pan Afr Med J.* 2021;40:13.
22. Mattioli I, Bettioli A, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Emmi G. Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:713052.
23. Leccese P, Alpsy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. *Front Immunol.* 2019;10:1067. Published 2019 May 10. doi:10.3389/fimmu.2019.01067
24. Houman MH, Bel Feki N. Physiopathologie de la maladie de Behçet [Pathophysiology of Behçet's disease]. *Rev Med Interne.* 2014;35(2):90-96.
25. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:137-148.

26. Kaya Tİ. Genetics of Behçet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012;2012:912589.
27. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M: Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1455-8
28. Morton LT, Situnayake D, Wallace GR. Genetics of Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(1):39-44.
29. Gur M, Golcuk M, Gul A, Erman B. Molecular dynamics simulations provide molecular insights into the role of HLA-B51 in Behçet's disease pathogenesis. *Chem Biol Drug Des.* 2020;96(1):644-658
30. Salmaninejad A, Gowhari A, Hosseini S, et al. Genetics and immunodysfunction underlying Behçet's disease and immunomodulant treatment approaches. *J Immunotoxicol.* 2017;14(1):137-151.
31. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):239-240.
32. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1287-1296.
33. Ombrello MJ, Kirino Y, de Bakker PI, Gül A, Kastner DL, Remmers EF. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(24):8867-8872.
34. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5):887-900.
35. Genetic and non-genetic factors affecting the visual outcome of ocular Behçet's disease. Kang EH, Park JW, Park C, Yu HG, Lee EB, Park MH, Song YW. *Hum Immunol.* 2013 Oct; 74(10):1363-7.

36. Guasp P, Barnea E, González-Escribano MF, et al. The Behçet's disease-associated variant of the aminopeptidase ERAP1 shapes a low-affinity HLA-B*51 peptidome by differential subpeptidome processing. *J Biol Chem.* 2017;292(23):9680-9689
37. Giza M, Koftori D, Chen L, Bowness P. Is Behçet's disease a 'class 1-opathy'? The role of HLA-B*51 in the pathogenesis of Behçet's disease [published correction appears in *Clin Exp Immunol.* 2018 Mar;191(3):373]. *Clin Exp Immunol.* 2018;191(1):11-18.
38. Mok J, Bang D, Lee ES, Lee S, Park K. Strong association of MIC-A*009 of extracellular domains and MIC-A*A6 of transmembrane domain in Korean patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:221-224.
39. Park SH, Park KS, Seo YI, et al. Association of MICA polymorphism with HLA-B51 and disease severity in Korean patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci.* 2002;17(3):366-370.
40. Zhang J, Liao D, Yang L, Hou S. Association between Functional MICA-TM and Behcet's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:21033. Published 2016 Feb 15.
41. Afkari B, Babaloo Z, Dolati S, et al. Molecular analysis of interleukin-10 gene polymorphisms in patients with Behçet's disease. *Immunol Lett.* 2018;194:56-61.
42. Sabat R, Grütz G, Warszawska K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(5):331-344.
43. Li XF, Huang ZZ, Hu YY, Niu YM, Cai JW. Association between Interleukin-10 Gene Polymorphisms and Behcet's Disease Susceptibility: Evidence from a Meta-Analysis. *J Immunol Res.* 2020;2020:9382609. Published 2020 Jun 19.
44. Aridogan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S. Serum Levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behçet's disease. *J Dermatol.* 2003;30(8):602-607.
45. Belguendouz H, Messaoudene D, Hartani D, et al. Effet de la corticothérapie sur la production des interleukines 8, 12 et du monoxyde d'azote au cours des uvéites Behçet et idiopathique [Effect of corticotherapy on interleukin-8 and -12 and nitric oxide production during Behçet and idiopathic uveitis]. *J Fr Ophtalmol.* 2008;31(4):387-395.

46. Shimizu J, Kaneko F, Suzuki N. Skewed Helper T-Cell Responses to IL-12 Family Cytokines Produced by Antigen-Presenting Cells and the Genetic Background in Behcet's Disease. *Genet Res Int.* 2013;2013:363859.
47. Li J, Zhang C, Wang JB, et al. Relationship between the IL12B (rs3212227) gene polymorphism and susceptibility to multiple autoimmune diseases: A meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(5):749-756.
48. Kappen JH, Medina-Gomez C, van Hagen PM, et al. Genome-wide association study in an admixed case series reveals IL12A as a new candidate in Behçet disease. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119085.
49. Lin E, Kuo PH, Liu YL, Yang AC, Tsai SJ. Association and Interaction Effects of Interleukin-12 Related Genes and Physical Activity on Cognitive Aging in Old Adults in the Taiwanese Population. *Front Neurol.* 2019;10:1065. Published 2019 Oct 9.
50. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med.* 2011;43(7):503-511.
51. Chi W, Zhu X, Yang P, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(7):3058-3064.
52. Vignali DA, Kuchroo VK. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. *Nat Immunol.* 2012;13(8):722-728. Published 2012 Jul 19.
53. Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(20):8134-8139. doi:10.1073/pnas.1306352110
54. Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(8):703-706.
55. Khaib Dit Naib O, Aribi M, Idder A, et al. Association Analysis of IL10, TNF- α , and IL23R-IL12RB2 SNPs with Behçet's Disease Risk in Western Algeria. *Front Immunol.* 2013;4:342. Published 2013 Oct 21
56. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(1):56-58.

57. Tasliyurt T, Yigit S, Rustemoglu A, Gul U, Ates O. Common MEFV gene mutations in Turkish patients with Behcet's disease. *Gene*. 2013;530(1):100-103.
58. Li H, Liu Q, Hou S, et al. TNFAIP3 gene polymorphisms confer risk for Behcet's disease in a Chinese Han population. *Hum Genet*. 2013;132(3):293-300
59. Perazzio SF, Allenspach EJ, Eklund KK, et al. Behçet disease (BD) and BD-like clinical phenotypes: NF- κ B pathway in mucosal ulcerating diseases. *Scand J Immunol*. 2020;92(5):e12973
60. Deng Y, Zhu W, Zhou X. Immune Regulatory Genes Are Major Genetic Factors to Behcet Disease: Systematic Review. *Open Rheumatol J*. 2018;12:70-85. Published 2018 Jun 29. doi:10.2174/1874312901812010070
61. Bulur I, Onder M. Behçet disease: New aspects. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):421-434.
62. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;27(4):197-217.
63. Hatemi G, Yazici H. Behçet's syndrome and micro-organisms. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(3):389-406.
64. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(2):186-190.
65. Galeone M, Colucci R, D'Erme AM, Moretti S, Lotti T. Potential Infectious Etiology of Behçet's Disease. *Patholog Res Int*. 2012;2012:595380.
66. Mendoza-Pinto C, García-CAOrasco M, Jiménez-Hernández M, et al. Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev*. 2010;9(4):241-245.
67. Yokota K, Hayashi S, Araki Y, et al. Characterization of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behçet's disease. *Microbiol Immunol*. 1995;39(9):729-732
68. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):996-1002.
69. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease--a multicenter study. The Behcet's Disease Research Committee of Japan. *J Rheumatol*. 1989;16(4):506-511.

70. Pay S, Simşek I, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int.* 2007;27(5):417-424
71. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60(9):1903-1922
72. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;18(3):291-311.
73. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasis on the role of immunological aberrations. *Clin Rheumatol.* 2010;29(11):1211-1216
74. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):567-575.
75. Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol.* 1997;14(1):21-32.
76. Lule S, Colpak AI, Balci-Peynircioglu B, et al. Behçet Disease serum is immunoreactive to neurofilament medium which share common epitopes to bacterial HSP-65, a putative trigger. *J Autoimmun.* 2017;84:87-96.
77. Shimizu J, Izumi T, Suzuki N. Aberrant Activation of Heat Shock Protein 60/65 Reactive T Cells in Patients with Behçet's Disease. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:105205.
78. Türsen U. Pathophysiology of the Behçet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012;2012:493015.
79. Houman H, Hamzaoui A, Ben Ghorbal I, Khanfir M, Feki M, Hamzaoui K. Abnormal expression of chemokine receptors in Behçet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *J Autoimmun.* 2004;23(3):267-273.
80. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol.* 2005;50(4):297-350
81. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum.* 1999;42(9):1967-1974.

82. Yoon JY, Lee Y, Yu SL, et al. Aberrant expression of interleukin-10 and activation-induced cytidine deaminase in B cells from patients with Behçet's disease. *Biomed Rep.* 2017;7(6):520-526. doi:10.3892/br.2017.996
83. Ekşioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, et al. Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol.* 1999;26(4):826-832.
84. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5 Suppl 24):S6-S12.
85. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):350-358.
86. Neves FS, Spiller F. Possible mechanisms of neutrophil activation in Behçet's disease. *Int Immunopharmacol.* 2013;17(4):1206-1210.
87. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:2171. Published 2018 Oct 2.
88. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Cacoub P, Saadoun D. New insights into the pathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(10):687-698
89. Kucuksezer UC, Aktas Cetin E, Esen F, et al. The Role of Natural Killer Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2021;12:622306. Published 2021 Feb 25.
90. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: do we oversimplify a complex disorder?. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(12):1461-1465.
91. HedayatFAO A. Behçet's Disease: Autoimmune or Autoinflammatory?. *J Ophthalmic Vis Res.* 2013;8(3):291-293.
92. La Regina M, Gasparyan AY, Orlandini F, Prisco D. Behçet's Disease as a Model of Venous Thrombosis. *Open CAOdiiovasc Med J.* 2010;4:71-77. Published 2010 Feb 23. doi:10.2174/1874192401004020071
93. Butta NV, Fernández-Bello I, López-Longo FJ, Jiménez-Yuste V. Endothelial Dysfunction and Altered Coagulation As Mediators of Thromboembolism in Behçet Disease. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(6):621-628

94. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(2):125-132.
95. Boyvat A. Mucocutaneous manifestations of Behcet's disease. *Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi*. 2009;43(supplement 2):42–47
96. Kokturk A. Clinical and Pathological Manifestations with Differential Diagnosis in Behçet's Disease. *Patholog Res Int*. 2012;2012:690390. doi:10.1155/2012/690390
97. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J*. 2007;48(4):573-585
98. Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsoy E. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:613432. Published 2021 Feb 1.
99. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol*. 2017;92(4):452-464.
100. Gündüz O. Histopathological Evaluation of Behçet's Disease and Identification of New Skin Lesions. *Patholog Res Int*. 2012;2012:209316.
101. Durusoy C, Alpsoy E, Elpek O, Karpuzoglu G. Androgen receptor levels in the sebaceous glands of papulopustular lesions from patients with Behçet's disease and acne vulgaris: a controlled study. *Adv Clin Path*. 2002;6(2):87-93.
102. Demirkesen C, Tüzüner N, Mat C, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(3):341-346.
103. Misago N, Tada Y, Koarada S, Narisawa Y. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's disease: a clinicopathological study of 26 cases. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(6):681-686.
104. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011026.
105. 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):250-254.
106. Houman MH, Ben Ghorbel I, Khiari Ben Salah I, Lamloum M, Ben Ahmed M, Miled M. Deep vein thrombosis in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5 Suppl 24):S48-S50

107. Temiz SA, Balevi S, Oltulu P, Ozer I. Histopathological comparison of pathergy positive and negative areas of newly diagnosed Behçet patients. *Int J Clin Pract.* 2021;75(12):e14994.
108. Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):178-188
109. Tunes R, Santiago M. "Behçet's syndrome: literature review." *Current Rheumatology Reviews* 5.1 (2009): 64-82.
110. Tezcan D, Körez MK, Gülcemal S, Hakbilen S, Akdağ T, Yılmaz S. Evaluation of diagnostic performance of haematological parameters in Behçet's disease. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14638
111. Türsen Ü. "Activation markers in Behçet disease." *TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology* 43.Supp: 2 (2009): 74-86.
112. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990;335(8697):1078-1080.
113. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):338-347.
114. Alpsoy E, Akman A. Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(10):693-702.
115. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754. Published 2018 Apr 13.
116. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem.* 2015;396(11):1181-1197.
117. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med.* 2012;33(3):209-290
118. Kragh-Hansen U, Minchiotti L, Galliano M, Peters T Jr. Human serum albumin isoforms: genetic and molecular aspects and functional consequences. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(12):5405-5417

119. Rozga J, Piątek T, Małkowski P. Human albumin: old, new, and emerging applications. *Ann Transplant*. 2013;18:205-217. Published 2013 May 10.
120. Kim M, Park YG, Park YH. C-reactive protein/albumin ratio as an indicator of disease activity in Behçet's disease and human leukocyte antigen-B27-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(7):1985-1992.
121. Kaplan M, Ates I, Akpınar MY, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(4):424-430.
122. Liu Z, Jin K, Guo M, et al. Prognostic Value of the CRP/Alb Ratio, a Novel Inflammation-Based Score in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(2):561-568.
123. Hizli O, Cayir S, Coluk Y, Kayabasi S, Yildirim G. The novel indicators of moderate to severe sleep apnea: fibrinogen to albumin ratio vs. CRP to albumin ratio. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(3):851-855.
124. Bai M, Wu Y, Ji Z, et al. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in neurocritically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85(12):1299-1307
125. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem*. 2005;70:247-299.
126. Huang L, Mo Z, Zhang L, Qin S, Qin S, Li S. Diagnostic Value of Albumin to Fibrinogen Ratio in Cervical Cancer. *Int J Biol Markers*. 2020;35(2):66-73
127. Liu M, Huang Y, Huang Z, et al. The role of fibrinogen to albumin ratio in ankylosing spondylitis: Correlation with disease activity. *Clin Chim Acta*. 2020;505:136-140
128. Al-Mutawa SA, Hegab SM. Behçet's disease. *Clin Exp Med*. 2004;4(3):103-131.
129. Bettiol A, Prisco D, Emmi G. Behçet: the syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii101-iii107.
130. Melikoğlu MA, Melikoğlu M. The Influence of Age on Behçet's Disease Activity. *Eurasian J Med*. 2008;40(2):68-71.
131. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 2003;42(5):346-351.
132. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):367-373.

133. Alli N, Gur G, Yalcin B, Hayran M. Patient characteristics in Behçet disease: a retrospective analysis of 213 Turkish patients during 2001-4. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):411-418.
134. Neves FS, Caldas CA, Lage LV, Goldenstein-Schainberg C, Gonçalves CR. FAO away from the silk route: demographic and clinical features of Behçet's disease in 106 Brazilian patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28(5):543-546
135. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(8):622-625
136. Sun YQ, Burgess S, Staley JR, et al. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ.* 2019;364:11042.
137. Cebeci Kahraman F, Kayataş K, Savaş Erdoğan S, Onsun N. Do nonobese patients with Behçet's disease have insulin resistance? [published online ahead of print, 2021 Jun 4]. *J Cosmet Dermatol.* 2021;10.1111/jocd.14276
138. Koca SS, Kara M, Özgen M, et al. Low prevalence of obesity in Behçet's disease is associated with high obestatin level. *Eur J Rheumatol.* 2017;4(2):113-117.
139. Karanfil M, Gayretli Yayla K. The association of aortic elasticity properties with novel inflammatory marker CRP /albumin ratio. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(8):780-787.
140. Duan Z, Luo C, Fu B, Han D. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and the presence and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *BMC CAOdiovasc Disord.* 2021;21(1):588.
141. Rencuzogullari I, Karabağ Y, Çağdaş M, et al. Assessment of the relationship between preprocedural C-reactive protein/albumin ratio and stent restenosis in patients with ST-segment elevation myoCAOdial inFAOction. *Rev Port CAOdiol (Engl Ed).* 2019;38(4):269-277.
142. Cheng L, Li L, Liu C, et al. Variation of red blood cell parameters in Behcet's disease: association with disease severity and vascular involvement. *Clin Rheumatol.* 2021;40(4):1457-1464.

143. Aksoy ŞN, Savaş E, Sucu M, Kisacik B, Kul S, Zengin O. Association between red blood cell distribution width and disease activity in patients with Behçet's disease. *J Int Med Res.* 2015;43(6):765-773
144. Parsaei A, Moradi S, Masoumi M, et al. Predictive value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in Behçet's disease activity and manifestations: a cross-sectional study. *BMC Rheumatol.* 2022;6(1):9
145. Müftüoğlu AU, Yazici H, Yurdakul S, et al. Behçet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *Int J Dermatol.* 1986;25(4):235-239.
146. Davatchi F. Behçet's disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(12):2057-2058.
147. Bray C, Bell LN, Liang H, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ.* 2016;115(6):317-321.
148. Zhang DP, Mao XF, Wu TT, et al. The Fibrinogen-to-Albumin Ratio Is Associated With Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease Who Underwent Percutaneous Coronary Intervention. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620933008.
149. Torun A, Çakırca TD, Çakırca G, Portakal RD. The value of C-reactive protein/albumin, fibrinogen/albumin, and neutrophil/lymphocyte ratios in predicting the severity of CoVID-19. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(3):431-436.
150. Ataş N, Babaoğlu H, Demirel E, et al. Use of prognostic nutritional index in the evaluation of disease activity in patients with Behçet's disease. *Eur J Rheumatol.* 2020;7(3):99-104.
151. Hou CC, Guan JL. Risk factors of disease activity in patients with Behçet's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2021;40(4):1465-1471.
152. Fernández-Bello I, López-Longo FJ, Arias-Salgado EG, Jiménez-Yuste V, Butta NV. Behçet's disease: new insight into the relationship between procoagulant state, endothelial activation/damage and disease activity. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:81.
153. Akarsu M, Demirkan F, Ozsan GH, et al. Increased levels of tissue factor pathway inhibitor may reflect disease activity and play a role in thrombotic tendency in Behçet's disease. *Am J Hematol.* 2001;68(4):225-230.

154. Keinänen A, Uttamo J, Marinescu-Gava M, Kainulainen S, Snäll J. Preoperative C-reactive protein to albumin ratio and oral health in oral squamous cell carcinoma patients. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):132.

155. Fröhlich M, Sund M, Löwel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J*. 2003;24(14):1365-1372

8.EKLER

Ek 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

Sayın katılımcımız ;

Sorumlu koordinatör araştırmacısı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğinde Prof. Dr. Şükrü Balevi ve Dr. Begüm Işık olan bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır. Çalışmanın adı 'Behçet Hastalığında Klinik Aktivasyon İle CRP/Albumin ve Fibrinojen/Albümin Arasındaki İlişki'dir. Çalışmayı reddetme veya herhangi bir yerinde ayrılma hakkına sahiptir. Bu durum herhangi bir cezai durum veya sorumluluğa yol açmayacaktır.

Çalışmamıza katılmayı kabul etmeniz halinde yaş, tanı yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, kullanılan ilaçlar, boy, kilo, vücut kitle indeksi, eşlik eden hastalık, komorbidite durumlarınız kaydedilecektir. Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz halinde tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Katılmanızı teklif ettiğimiz çalışma bir araştırma projesidir. Bu araştırma projesinin amacı CRP/Albumin ve Fibrinojen/Albüminin Behçet Hastalığında Klinik Aktivasyonundaki rolüdür. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara bir defaya mahsus olmak üzere kan örnekleri alınacaktır. Çalışmanın size getirebileceği riskler ; kanamanın uzaması, enfeksiyon ve iğne sonrası hafif ağrı olabilir .Kan örneği alındıktan sonra herhangi bir yan etki ile karşılaşmanız durumunda tarafımıza başvurabilirsiniz. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar kimliğiniz açıklanmadan sadece bilimsel amaçlarla yayınlanacaktır. Elde edilen sonuçlar hakkında isterseniz bilgilendirileceksiniz. Bu olur formunun bir örneği size verildikten sonra çalışmaya başlanacaktır. Çalışmamız, hastane ilaç ve tıbbi cihaz komisyonundan izin alınarak gerçekleştirilecektir. Çalışma Prof. Dr. Şükrü Balevi gözetiminde yürütülecektir. Herhangi bir sebeple ulaşmak istediğinizde 0332 223 72 56 / 62 04 numaralı telefondan irtibata geçebilirsiniz.Katılımlınız için teşekkür ederiz

Bu koşullarda;

1) Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine,

3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum. Ek başkaca bir açıklamaya gerek duymadan, hiçbir baskı altında kalmadan ve bilinçli olarak bu araştırmaya katılmayı onaylıyorum.

Tarih:

Katılımcının adı, imzası:

Araştırmacının adı, imzası :

Ek 1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın gönüllü adayı ;

Sizi Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar kliniğinde’de yürütülen “Behçet Hastalığında Klinik Aktivasyon İle CRP/Albumin ve Fibrinojen/Albumin Arasındaki İlişki ” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu form araştırma sorumlusu olarak bizler tarafından size sözel olarak aktarılan bilgilendirmenin yazılı şekli içerilmektedir. Formu imzalamadan önce size sözel olarak da anlatılan aşağıdaki bilgileri birkez de dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, tarafınız ve bilgilendirme esnasında yanınızda olan tanık kişi tarafından imzalanan bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir. Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına da sahiptir. Her iki durumda da hiçbir yaptırıma ve hak kaybına maruz kalmayacağınızı bildirmek isteriz.

Gönüllü olarak katılmanızı teklif ettiğimiz çalışma bir araştırma projesidir. Bu araştırma projesinin amacı CRP/Albumin ve Fibrinojen/Albuminin Behçet Hastalığında Klinik Aktivasyonundaki rolüdür. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara bir defaya mahsus olmak üzere kan örnekleri alınacaktır. Çalışmanın size getirebileceği riskler ; kanamanın uzaması, enfeksiyon ve iğne sonrası hafif ağrı olabilir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da başladıktan sonra herhangi bir zamanda bırakabilirsiniz. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında herhangi bir ceza ya da yararınıza olan hakların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusu ile ilgili araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edilmesi durumunda siz

ya da yasal temsilciniz bilgilendirilecektir. Araştırmanın sonuçları bilimsel ve eğitim amaçları ile kullanılacaktır. Sizden elde edilen tüm bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak, gizli tutulacak, araştırma yayınlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır.

Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırmaya ilişkin bilgilendirme bölümünü okudum ve aşağıda imzası olan ilgili tarafından önce sözlü sonra yazılı olarak bilgilendirildim. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Bu koşullarda;

1) Söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum/kuruluşların erişebilmesine,

3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum. Ek başkaca bir açıklamaya gerek duymadan, hiçbir baskı altında kalmadan ve bilinçli olarak bu araştırmaya katılmayı onaylıyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İletişim Tarih:

İmzası:

Ek 2 :

Behçet Hasta Takip Formu

Adı Soyadı :

Yaşı:

Cinsiyet:

Telefon numarası:

Tarih:

Semptomların başlama yaşı:

Hastalık başlangıç yaşı:

Boy:

Kilo:

VKİ:

Sigara:

Alkol:

Sistolik ve Diastolik Tansiyon:

Sistemik Hastalık :

Aile Öyküsü:

Kullanılan İlaç:

HLA-51:

Güncel Semptomlar

Oral ülser:

Genital ülser:

Papülopüstüler lezyonlar:

Eritema nodozum benzeri lezyon :

Artrit:

Artralji:

Göz tutulumu:

Nörolojik tutulum:

Gastrointestinal sistem tutulumu:

Vasküler tutulum:

Hemogram	ALT	AST	Üre:	Kreatinin:	Ürik asit:
CRP:	Fibrinojen:	Albümin:	Total bilirubin:	Direkt bilirubin:	
WBC:	Nötrofil:	Lenfosit:	Monosit:	MPV:	
RDW:	PDW:	Trigliserid :	Total kolesterol:	HDL:	
LDL:	Sedim:	TSH :	Glukoz:		
CRP/Albümin:		Fibrinojen/Albümin:			

Ek 3: Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF)- 2006

BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

Tarih: _____ İsim: _____ Cinsiyet: _____ E/K
Merkez: _____ Telefon: _____ Doğum tarihi: _____
Ülke: _____ Adres: _____
Klinisyen: _____

HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

Soru: Son 4 haftadır hangi yüz ifadesiyle hastalığınızı tanımlayabilirsiniz (Bir yüzü seçiniz)

😊 😊 😊 😊 😊 😊 😊 😊

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

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

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

GÖZ TUTULUMU
(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

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

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (Intrakranyal Damar Hastalığını İçeren)
(Daha önce hasta tarafından bildirilmemiş veya not edilmemiş sinir sistemi ve majör intrakranyal damarlarla ilişkili yeni bir belirti şeklinde aşağıdaki soruları sorunuz.)

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

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı? Evet Hayır

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (Intrakranyal Vasküler Hastalık Hariç)
(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

Son 4 hafta içinde aşağıdaki belirtilerden birini geçirdiniz mi?	Evet	Hayır	Yeni ise işaretleyin
Belirti			
Göğüs ağrısı			
Nefessizlik			
Kanlı öksürük			

Yüzde ağrı/ışık/renk değişikliği			
Kolda ağrı/ışık/renk değişikliği			
Bacakta ağrı/ışık/renk değişikliği			

Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı? Evet Hayır

KLİNİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığınızı tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.

😊 😊 😊 😊 😊 😊 😊 😊

BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ

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

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