



**MERAM  
TIP FAKÜLTESİ**

**T.C.**

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

**BEHÇET TANISI ALAN HASTALARIN PATERJİ POZİTİF VE  
NEGATİF ALANLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. SELAMİ AYKUT TEMİZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA  
2020**



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

**BEHÇET TANISI ALAN HASTALARIN PATERJİ POZİTİF VE  
NEGATİF ALANLARININ HİSTOPATOLOJİK OLARAK  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. SELAMİ AYKUT TEMİZ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. ŞÜKRÜ BALEVİ**

**KONYA**  
**2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Şükrü BALEVİ'ne,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve mesleki deneyimleriyle yardımlarını esirgemeyen, çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Recep DURSUN, Doç. Dr. Arzu ATASEVEN, Doç. Dr. Munise DAYE ve Dr. Öğretim Üyesi İlkay ÖZER'e,

Tezimin histopatolojik kısımlarında katkıda bulunan Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan sayın Doç. Dr. Pembe OLTULU ve teknik personele,

Tezimin istatistiksel analizine katkılarından ötürü Sayın Dr. Öğretim Üyesi Sinan İYİSOY'a,

Her biriyle çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatım boyunca sevgi, şefkat ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime,

Sevgisi, sabrı ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşime ve biricik kızıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Değerlendirme Komisyonu'nun 1669 sayılı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.**

**DR. SELAMİ AYKUT TEMİZ**

**ŞUBAT 2020**

## ÖZET

### **Behçet Tanısı Alan Hastaların Paterji Pozitif ve Negatif Alanlarının Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması**

**Dr. Selami Aykut Temiz**

**Uzmanlık Tezi**

**Konya 2020**

#### **Amaç**

Behçet hastalığı, atak ve remisyonlarla kronik bir seyir izleyen, esas patolojisi hemen her organı ve sistemi tutabilen inflamatuvar bir vaskülit tablosudur. Paterji reaksiyonu, hastalık için özgün bir klinik bulgu olup tanı kriterlerinin vazgeçilmez bir elemanıdır. Literatürde yeni tanı Behçet hastalarında negatif paterji testi ile pozitif paterji testinin histopatolojisini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, paterji pozitif ve paterji negatif olan yeni tanı konulan Behçet hastalarımızın, paterji pozitif ve paterji negatif reaksiyon bölgelerinden aldığımız cilt biyopsilerinin histopatolojik bulgularının karşılaştırılması amaçlandı. Behçet hastalığının önemli bir bulgusu olan vaskülitin paterji histopatolojisinde sıklığının araştırılması birincil hedefti.

#### **Gereç ve Yöntem**

Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran ve Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulan 42 paterjisi pozitif, 46 paterjisi negatif olan toplam 88 hasta değerlendirmeye alındı. Çalışmada yer alan hastalarının demografik özellikleri, başvuru şikayeti, aile öyküsü, paterji testi pozitiflik oranı ve direkt immünfloresan işleminin sonuçları not edildi. Paterji testi pozitif ve paterji testi negatif olan hastaların histopatolojilerinde vaskülit mi, vaskülopati mi olduğu tespit edildi ve iltihabi reaksiyon histopatolojik şiddetine göre bir ile üç arasında skorlandı. Histopatolojide perivasküler alandaki nötrofil, lenfosit, eozinofil ve mast hücrelerinin sayımı yapılarak yüzde olarak kaydedildi.

#### **Bulgular**

Çalışmaya katılan 88 Behçet hastasının 45'i kadın, 43'ü erkek hastaydı. Olguların yaş ortalaması  $30,17 \pm 8,65$  idi. Paterji testi pozitif 42 hastanın 23'ünde histopatolojik olarak vaskülit saptanırken, paterji testi negatif 46 hastanın 18'inde histopatolojik olarak vaskülit saptandı. Paterji testi pozitif olanlarda histopatolojisinde vaskülit görülme oranı paterji testi negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ( $p=0,14$ ). Çalışmamızda özellikle erkek cinsiyet ile üveit arasında ilişki sınırda anlamlı ve paterji pozitifliği ile üveit arasında da ilişki anlamlı saptanmamış olmasına rağmen histopatolojide vaskülit görülmesi ile üveit arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,023$ ).

## **Sonuç**

Paterji fenomeninin Behçet hastalığının tanısını koymada sensitiviteyi artırdığı ve gerçek hastaları yakalamadaki başarısının oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Fakat değerlendirmenin sadece klinik olarak yapılması testin yanlış pozitif veya yanlış negatif yorumlanması riskini doğurmaktadır. Çalışmamızdan yola çıkan sonuçlarla histopatolojinin paterji testinin klinik olarak şüphe oluşturan ve özellikle negatif paterji testi olan olgularda klinik değerlendirmeye katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Belki de paterji testinin gerçek değeri bu yaklaşımla daha iyi anlaşılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, paterji fenomeni, histopatoloji, direkt immünfloresan

## **ABSTRACT**

### **Histopathological Comparison of Pathergy Positive and Negative Areas of Newly Diagnosed Behçet Patients**

**Dr. Selami Aykut Temiz**

**Master Thesis**

**Konya 2020**

## **Objective**

Behçet's disease is an inflammatory vasculitis which has a chronic course with attacks and remissions and its main pathology can involve almost every organ and system. Pathergy reaction is a unique clinical finding for the disease and is an indispensable element of the diagnostic criteria. In the literature, there is no study comparing the histopathology of negative pathergy test and positive pathergy test in newly diagnosed Behçet's patients. In our study, we aimed to compare the histopathological findings of skin biopsies obtained from pathergy positive and pathergy negative reaction sites of newly diagnosed Behçet's patients who are pathergy positive and pathergy negative. The primary goal was to investigate the frequency of vasculitis, which is an important finding of Behçet's disease, in the pathergy histopathology.

## **Materials and Methods**

A total of 88 patients, 42 of whom were pathergy positive and 46 whom were pathergy negative who were admitted to the outpatient clinic of Skin and Venereal Diseases and diagnosed as Behçet's disease according to the International Study Group criteria were included in the study. Demographic characteristics, presenting complaints, family history, pathergy test positivity rate and results of direct immunofluorescence procedure of the patients included in the study were noted. The histopathology of patients with positive and negative pathergy tests revealed vasculitis or vasculopathy and the inflammatory reaction was scored between one and three according to the histopathological severity. In the histopathology, neutrophils, lymphocytes, eosinophils and mast cells in the perivascular area were counted and recorded as a percentage.

## **Results**

Of the 88 Behçet patients who participated in the study, 45 were female and 43 were male. The mean age of the cases was  $30.17 \pm 8.65$  years. Vasculitis was detected histopathologically in 23 of 42 patients who were positive for pathergy test and vasculitis was detected histopathologically in 18 of 46 patients who were negative for pathergy test. The rate of vasculitis in histopathology of those who were positive for pathergy test was not statistically different than those of those with negative pathergy test ( $p=0,14$ ). In our study, although the relationship between male gender and uveitis was significant at the

border and the relationship between pathergy positivity and uveitis was not found to be significant, a significant relationship was found between vasculitis and uveitis in histopathology ( $p=0,023$ ).

### **Conclusion**

It is known that pathergy phenomenon increases the sensitivity in the diagnosis of Behçet's disease and its success in catching real patients is quite high. However, only clinical evaluation of the test poses the risk of false positive or false negative interpretation of the test. Based on the results of our study, we think that pathergy test of histopathology will contribute to the clinical evaluation in cases with suspicious clinical pathergy test and especially in cases with negative pathergy test. Perhaps the true value of the pathergy test can be better understood with this approach.

**Keywords:** Behcet's disease, pathergy phenomenon, histopathology, direct immunofluorescence

## İÇİNDEKİLER

|                                              |      |
|----------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                               | iii  |
| ÖZET .....                                   | iv   |
| ABSTRACT .....                               | v    |
| İÇİNDEKİLER.....                             | viii |
| TABLolar DİZİNİ.....                         | xi   |
| RESİMLER DİZİNİ .....                        | xii  |
| KISALTMA VE SİMGELER .....                   | xiii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                        | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                      | 2    |
| 2.1. BEHÇET HASTALIĞI .....                  | 2    |
| 2.2. TARİHÇE.....                            | 2    |
| 2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....                      | 3    |
| 2.4. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ .....            | 4    |
| 2.4.1. Genetik Faktörler .....               | 4    |
| 2.4.2. İnfeksiyöz Faktörler.....             | 7    |
| 2.4.3. İmmunolojik Faktörler.....            | 8    |
| 2.4.4. Endotel ve Pıhtılaşma Faktörleri..... | 11   |
| 2.5. KLİNİK BULGULAR .....                   | 12   |
| 2.5.1. Deri ve Mukoza Tutulumu .....         | 12   |
| 2.5.2. Sistemik Tutulum .....                | 14   |
| 2.6. LABORATUVAR BULGULARI.....              | 16   |
| 2.7. HİSTOPATOLOJİ.....                      | 17   |
| 2.8. TANI VE AYIRICI TANI.....               | 17   |
| 2.9. PROGNOZ .....                           | 19   |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.10. TEDAVİ .....                                                              | 19 |
| 2.11. PATERJİ TESTİ.....                                                        | 21 |
| 2.11.1. Paterji Testinin Histopatolojisi .....                                  | 22 |
| 2.11.2. Paterji Testinin Uygulanması .....                                      | 23 |
| 2.11.3. Paterji Testinin Değerlendirilmesi .....                                | 24 |
| 2.11.4. Paterji Testinin Önemi .....                                            | 24 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                        | 26 |
| 4. BULGULAR.....                                                                | 28 |
| 4.1. Klinik bulguların cinsiyet ve paterji testi ile ilişkisi.....              | 28 |
| 4.2. Histopatolojik bulguların paterji testi ve klinik bulgularla ilişkisi..... | 33 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                               | 40 |
| 5.1. Klinik bulguların cinsiyet ve paterji testi ile ilişkisi.....              | 40 |
| 5.2. Histopatolojik bulguların paterji testi ve klinik bulgularla ilişkisi..... | 43 |
| 6. SONUÇ.....                                                                   | 46 |
| 7. KAYNAKLAR.....                                                               | 49 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri.....                                  | 18 |
| Tablo 2 Behçet hastalığı tanısı konulan hastaların paterji testi özellikleri .....                   | 30 |
| Tablo 3 Klinik bulgular ile cinsiyet ilişkisi .....                                                  | 32 |
| Tablo 4 Klinik bulgular ile paterji testi ilişkisi.....                                              | 33 |
| Tablo 5 Histopatolojik olarak vaskülit saptanması ile klinik bulgular arasındaki ilişki .....        | 35 |
| Tablo 6 Direkt immünfloresan depolanma tipleri sıklığı .....                                         | 36 |
| Tablo 7 DİF bulguları ile klinik bulgular arasındaki ilişki.....                                     | 37 |
| Tablo 8 Histopatolojide perivasküler hücre yüzdeleri ile paterji ve vaskülit arasındaki ilişki ..... | 38 |

## RESİMLER DİZİNİ

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Resim 1 Paterji testi pozitifliğinde görülen eritemli papül.....   | 29 |
| Resim 2 Paterji testinde püstül .....                              | 29 |
| Resim 3 Paterji testi histopatolojisi .....                        | 30 |
| Resim 4 Paterji testi histopatolojisinde vaskülit.....             | 34 |
| Resim 5 Paterji testi histopatolojisinde inflamasyon şiddeti ..... | 39 |



## KISALTMA VE SİMGELER

|                             |                                         |
|-----------------------------|-----------------------------------------|
| <b>ABD:</b>                 | Amerika Birleşik Devletleri             |
| <b>AECA:</b>                | Anti vasküler endotel hücre antikorları |
| <b><math>\alpha</math>:</b> | Alfa                                    |
| <b>AOPP:</b>                | Advanced oxidation protein product      |
| <b>ANA:</b>                 | Anti nükleer antikor                    |
| <b>BH:</b>                  | Behçet hastalığı                        |
| <b><math>\beta</math>:</b>  | Beta                                    |
| <b>C:</b>                   | Kompleman                               |
| <b>CD:</b>                  | Cluster of differentiation              |
| <b>CRP:</b>                 | C-reaktif protein                       |
| <b>DİF:</b>                 | Direkt immünfloresan                    |
| <b>DVT:</b>                 | Derin ven trombozu                      |
| <b>eNOS:</b>                | Endotelyal nitrik oksit sentaz          |
| <b>ERAP 1:</b>              | Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1   |
| <b><math>\gamma</math>:</b> | Gamma                                   |
| <b>HLA:</b>                 | İnsan lökosit antijen                   |
| <b>HSP:</b>                 | Isı şok proteinleri                     |
| <b>HSV:</b>                 | Herpes simpleks virüs                   |
| <b>KIR:</b>                 | Killer inhibitör reseptör               |
| <b>ICAM-1:</b>              | İnterselüler adezyon molekülü-1         |
| <b>IFN:</b>                 | İnterferon                              |

|                                 |                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Ig:</b>                      | İmmünglobulin                       |
| <b>IL:</b>                      | İnterlökkin                         |
| <b>IVIG:</b>                    | İntravenöz imünoglobilin            |
| <b>MCP-1:</b>                   | Monosit Kemotaktik Protein-1        |
| <b>MEFV geni:</b>               | Ailevi akdeniz ateşi hastalığı geni |
| <b>MIC-A:</b>                   | MHC klas 1 ilişkili gen A           |
| <b>MHC:</b>                     | Majör histokompatabilite kompleks   |
| <b>mRNA:</b>                    | Mesajcı RNA                         |
| <b>NK:</b>                      | Naturel killer                      |
| <b>NO:</b>                      | Nitrik oksit                        |
| <b>Prof. Dr.:</b>               | Profesör Doktor                     |
| <b>PCR:</b>                     | Polimeraz zincir reaksiyonu         |
| <b>S.:</b>                      | Streptokok                          |
| <b>Th:</b>                      | T yardımcı                          |
| <b>TNF:</b>                     | Tümör nekrozis faktör               |
| <b>TNF-<math>\alpha</math>:</b> | Tümör nekrozis faktör alfa          |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı; ilk kez 1937’de Profesör Doktor (Prof. Dr.) Hulusi Behçet tarafından oral, genital ülserler ve göz bulgularından oluşan klinik bir triad olarak tarif edilmiş ve viral bir sebep ileri sürülmüştür. 1947’de Cenevre Uluslararası Dermatoloji Kongresi’nde ‘Morbus Behcet’ olarak kabul edilmiştir. Bu tarihten sonra hastalık üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış ve zamanla hastalığın nörolojik, intestinal, lökomotor, kardiyopulmoner ve ürogenital semptomlara yol açabilen sistemik vaskülitik bir hastalık olduğu saptanmıştır. Patogenezi tam aydınlatılamamış olan hastalığın immunolojik mekanizmalarla tetiklenmiş bir vaskülit olduğu kabul edilir.

Behçet hastalığına spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı, öykü ve tipik klinik bulgulara dayanılarak yapılmaktadır. Tanı kriterlerinden en fazla kullanılanı 1990 yılında tanımlanmış olan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleridir.

Hastalık için özgün bir klinik bulgu olan paterji reaksiyonu tanı kriterlerinin vazgeçilmez bir elemanıdır. Hastaların ön kol fleksör yüz derilerine 20 Gauge künt enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya pikür yapılarak uygulanması önerilmektedir. Reaksiyonun oluşabilmesi için, iğnenin dermise kadar inecek derinlikte ve 45 derecelik açı ile uygulanması gerekmektedir. Uygulama yapıldıktan 24-48 saat sonra pikür bölgesinde eritemli bir papül veya püstülün oluşması pozitif olarak kabul edilir. Endürasyon olmaksızın eritem oluşumu pozitif olarak kabul edilmez.

Paterji reaksiyonunun histopatolojisi hakkında tartışmalar vardır. Bazı yazarlar mik infiltrasyon olduğunu iddia ederken, diğerleri lökositoklastik vaskülit ile nötrofilik infiltrasyonun birlikteliği şeklinde rapor ederler. Literatürde yeni tanı Behçet hastalarında negatif paterji testi ile pozitif paterji testinin histopatolojisini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda paterji pozitifliği olan ve paterji negatifliği olan yeni tanı koyduğumuz Behçet hastalarımızı iki gruba ayırarak paterji pozitif ve paterji negatif reaksiyon bölgelerinden aldığımız cilt biyopsilerinin histopatolojik bulgularının karşılaştırılması ve klinik bulgular ile ilişkisinin saptanması amaçlandı. Paterji pozitif ve paterji negatif olgularda, Behçet hastalığının önemli bir bulgusu olan vaskülitin paterji histopatolojisinde sıklığının araştırılması da planlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. BEHÇET HASTALIĞI**

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral aft, genital ülser, oküler inflamasyonun yanı sıra eklem, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyopulmoner ve ürogenital sistem tutulumlarının görüldüğü multisistemik inflamatuvar vaskülitik bir hastalıktır (1). Hastalık atak ve remisyonlarla seyreden kronik bir seyir izler, esas patolojisi hemen her organı ve sistemi tutabilen vaskülit tablosudur (2).

Behçet hastalığının tanısı Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterleri esas alınarak konulur (3). Behçet hastalığında görülen inflamasyonun temel özelliğinden biri minör travma sonrası görülen doku hiperreaktivitesi ve aşırı duyarlılık cevabı olan paterji fenomenidir (4). Behçet hastalığı tanısında kullanılan dört minör kriterden birisi olan paterji fenomeni, diğer kriterlerden daha objektif olması sebebiyle ayrılmaktadır.

### **2.2. TARİHÇE**

Behçet hastalığı semptomlarına benzer şikayetleri olan vakaların tanımlanması milattan önceye hipokrat tıbbına kadar dayanmaktadır (5). Fakat bu semptomları bildiren araştırmacılar bu bulguları tüberküloz, sifiliz, sepsis ve bakteriyel nedenlere dayandırmışlardır (5). İlk kez 1937 yılında bir Türk dermatolog olan Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından; tekrarlayan oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklitten oluşan ayrı bir hastalık olarak tanımlanmış ve kaynağının ağız kaynaklı viral bir neden olabileceğini söylemiştir (6). 1947'de İsviçre Cenevre'de yapılan Uluslararası Dermatoloji Kongresi'nde 'Morbus Behcet' (Behçet hastalığı) olarak kabul edilmiştir (7). Sonraki yıllarda yurt içi ve yurt dışı pek çok araştırmacının yayınladıkları vaka serileri ve çalışmaları ile hastalık hakkında daha çok bilgi sahibi olunmuştur.

Hulusi Behçet 20 Şubat 1889 tarihinde İstanbul'da doğmuştur (8). Türk akademisinde profesör ünvanını alan ilk kişidir. 1939'da ordinaryüs profesör unvanını almıştır (7). Prof. Dr. Hulusi Behçet dermatolojide Behçet hastalığı dışında deri layşmanyazı (şark çıbanı), gale (uyuz) ve incir dermatiti de dahil olmak üzere pek çok konuyu ayrıntılı bir şekilde incelemiş ve özgün tanımlama ve buluşlar ortaya koymuştur (8).

### 2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Behçet hastalığı dünyanın her yerinde bildirilmiş olmakla beraber başta Uzak Doğu, Orta Asya ve Akdeniz ülkelerini içeren eski İpek Yolu üzerindeki ülkelerde daha sık görülmektedir (9). Türkiye hastalığın dünya üzerinde en sık (8-42/10.000) görüldüğü ülkelerden birisidir (10). BH'nin ipek yolu boyunca sık görülmesi, gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin birlikteliğine işaret etmektedir.

Behçet hastalığı en sık 20 ila 40 yaş aralığında görülmektedir ve hastalarda ortalama başlangıç yaşı 29 bulunmuştur (11). Hastalığın çocukluk çağında ve ileri yaşlarda ortaya çıkışı daha nadirdir. Hastalık en sık sporadik olarak görülür. Ailesel BH olguları genellikle daha erken yaşlarda görülür. Aile öyküsü Türk hastaların %8'inde pozitifken, Japonlarda %2-3 arasındadır (12).

Başlangıçta BH'nin hastane verilerine dayanan araştırmalarda erkek hastalarda daha sık olduğu bildirilse de, son yıllarda yapılan araştırmalar hastalığın her iki cinsiyette de eşit olarak görüldüğünü göstermektedir (6). Cinsiyet hastalığın hem klinik bulgularını hem de prognozunu etkilemektedir. Erkek olgularda papülopüstüler lezyonlar, oküler bulgular, nörolojik tutulum, pulmoner tutulum, paterji pozitifliği ve tromboflebit daha sık görülürken; kadın olgularda genital ülser, eritema nodozum ve artralji daha sık görülmektedir (7). Bununla birlikte hastalığın genç erkeklerde daha şiddetli bir klinik izlediği bilinmektedir (8).

Behçet hastalığının kliniği ve seyri coğrafik bölgelere göre de farklılık göstermektedir. Gastrointestinal tutulum Japonya ve Kore'de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (13,14). Paterji pozitifliği Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdenizli hastalarda, HLA B51 pozitifliği ise Orta Doğu ve Uzak Doğu hastalarda daha sık görülmektedir (15-16).

ABD ve Hawai’de yaşayan Japonlarda BH sıklığı kendi ülkelerine göre belirgin derecede azalmıştır (17). Almanya’da yaşayan Türklerde ise BH görülme sıklığı Türkiye ile karşılaştırılabilir oranlarda (77.3/100 000) bulunmuştur (18).

## **2.4. ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ**

Behçet hastalığı etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen sistemik bir vaskülitir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde infeksiyöz, çevresel faktörlerin tetiklemesiyle immunoinflamatuar yanıt sonucu geliştiği kabul edilmektedir (19).

Kendine özgü immun aracılı inflamatuvar özelliklerinin olması, proinflamatuvar sitokinlerin artışı, patojenik otoimmun T ve B hücre yanıtının olmaması ve tekrarlayıcı ataklar şeklinde seyretmesi nedenleriyle BH’nin kazanılmış, multifaktöriyel otoinflamatuvar bir hastalık olduğu ileri sürülmektedir (20,21).

İnflamatuar hastalıkları sınıflandıran bir çalışmada BH monogenik otoinflamatuvar ve otoimmun hastalıklar içinde ‘miks patern hastalığı’ olarak sınıflandırılmıştır (22). Sonuç olarak BH etiopatogenezinde doğal ve adaptif immun yanıt elemanları birlikte rol oynamaktadır.

### **2.4.1. Genetik Faktörler**

Behçet hastalığının belli bir coğrafyada (Uzak Doğu, Orta Asya ve Akdeniz ülkelerini içeren eski İpek Yolu üzerindeki ülkelerde) daha sık görülmesi ve bazı etnik gruplarda daha fazla görülmesi genetik yatkınlık hipotezini akla getirmiştir (23). Mendelyan kalıtım görülmemekle birlikte BH’de ailesel kümelenmenin görülmesi belirgin bir genetik komponentin mevcudiyetini gösterir (12).

Özel coğrafik dağılım göstermesi, ailesel vakaların varlığı, HLA B51 ile ilişkisi, immun yanıt genlerinde polimorfizm varlığı BH gelişiminde genetiğin önemi için kanıt oluşturmaktadır (24). Behçet hastalığının patogenezinde rol oynadığı düşünülen HLA B51, MIC-A, TNF gibi genler major histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesinde yer almaktadır (25). Ayrıca MHC bölgesi dışında yer alan IL-1, faktör V, ICAM-1, KIR, eNOS ve MEFV gibi genlerin de BH patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (26).

### **HLA B51**

Majör Histokompatibilite Kompleksi (MHC), HLA (Human Leukocyte Antigen) olarak da adlandırılan ve 6. Kromozomun kısa kolunda bulunan bir bölgedir. Burada bulunan ve birbiriyle yakın ilişki gösteren genler, antijenlerin immunolojik olarak tanınması ve diğer immunolojik işlevlerde görev alan moleküllerin kodlanmasını sağlar (27). HLA B51, BH patogenezinde patojenik peptidlerin hem sitotoksik T (CD8+) hücrelerine hem de doğal öldürücü NK hücrelerine sunulmasında görev almaktadır (28).

Behçet hastalığı ile HLA B51 ilişkisi toplumlarda ortalama %60-80 arası sıklıkta tespit edilmiştir. İlginç bulgu olarak eski İpek Yolu boyunca Behçet hastalığının yoğun dağılımında bulunduğu ülkelerde HLA B51 pozitifliği insidansı fazladır (29). HLA B51 pozitif bireylerde normal popülasyona göre BH gelişme riski 5.78 kat artarken; ek olarak Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1 (ERAP 1) polimorfizmi homozigot olan bireylerde bu riskin yaklaşık 11 kat arttığı gösterilmiştir (30). ERAP 1, HLA B51'in antijen bağlanma özelliklerini (peptit taşıyıcılığı, bağlanma afinitesini) değiştirmektedir (31).

Behçet hastalığı için bilinen en güçlü genetik duyarlılık faktörüdür ve prognostik marker olarak düşünülmektedir, BH'nin şiddetli klinik formlarıyla da ilişkili olabilir (32). HLA B51 pozitifliği varlığında genital ülser, oküler ve deri tutulumunun daha yüksek olduğu, gastrointestinal sistem tutulumunun ise daha düşük olduğu bildirilmiştir (33).

### **TNF geni**

TNF sitokini inflamasyonla seyreden hastalıklarda önemli rol alan bir proinflamatuvar sitokindir. TNF- $\alpha$ -1031 T/C gen polimorfizminin, BH patogenezi ile ilişkili olduğu

düşünülmektedir (34).

### **MIC-A geni**

Epitel hücrelerinde ısı şok proteinleri tarafından regüle edilen MIC-A geni, antijen sunumunda ve T hücre fonksiyonlarında rol oynar (35). Bu gen ilk olarak Japon Behçet hastalarında gösterilmiş daha sonra BH’de daha yüksek oranda pozitif saptanan MIC-A 009 alleli tanımlanmıştır (36).

### **İnterlökin-1 geni**

IL-1, TNF gibi akut ve kronik inflamasyonda rol alan önemli sitokinlerden biridir (37). Bu sitokinin işlevleri ile BH arasında ilişki olduğu konusunda birçok veri mevcuttur. IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12 başta olmak üzere birçok sitokin geni polimorfizmleri ile BH arasında ilişki kuran yayınlar mevcuttur (37,38).

### **ICAM-1 geni**

19. Kromozomda yer alan tek bir gen tarafından kodlanır, aktive vasküler endotel yüzeyinde eksprese olur. Son yıllarda bu genin multipl skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları ve BH ile ilişkisi bildirilmiştir (39,40).

### **Faktör V geni**

1. Kromozomda yer alan Faktör V geninin Behçet hastalarında mutasyonu saptanmıştır (41). Ayrıca bu mutasyonun vasküler komplikasyonlar ve venöz tromboz riskiyle ilişkisi bildirilmiştir (41,42).

### **Killer inhibitör reseptör (KIR) geni**

NK hücrelerinde ve KIR geni ekspresyonundaki defektin BH ile ilişkisi gösterilmiştir (43).

### **Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) geni**

Nitrik oksit (NO), eNOS tarafından l-argininden sentezlenir. Behçet hastalığında atak dönemlerinde serum NO düzeylerinde azalma gözlenmiştir (44). Düşük NO düzeyleri BH’nin vaskülitik doğası ve tromboz ile ilişkilendirilmektedir.

### **Ailevi akdeniz ateşi hastalığı (MEFV) geni**

Ailevi akdeniz ateşi hastalığı ve BH benzer epidemiyolojik özelliklere sahiptir. Son yıllarda MEFV genindeki dört mutasyonun Behçet hastalarında kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu mutasyonların hastalığa yatkınlık ve şiddetli vasküler formlarda rol oynadığı bildirilmiştir (45,46). Fakat bu teze karşı MEFV geni ile BH ilişkisinin olmadığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar da mevcuttur (47,48).

#### **2.4.2. İnfeksiyöz Faktörler**

Behçet hastalığının patogenezindeki mikrobiyal faktörlerin rolüne dair ilk görüşler Dr. Hulusi Behçet tarafından belirtilmiş ve sonrasında araştırılmaya devam edilmiştir (6).

BH'nin düşük sosyoekonomik düzeye sahip kalabalık toplumlarda prevalansının yüksek olması etiyolojide infeksiyöz etkenlerin olabileceğini düşündürmüştür. Yine BH'nin sık görüldüğü ülkelere göç eden İngilizlerde hastalığın daha fazla görüldüğü saptanmıştır (49). Bugüne kadar Streptokok türleri, Borellia burgdorferi, Parvovirüs B19, Herpes simpleks virüs (HSV) 1 ve HSV 2, Hepatit A-B-C-E gibi patojenlerin BH'nde patogenezi araştırılmıştır (5). Bu patojenlerin arasında muhtemel bağlantısı gösterilebileni HSV-1 dir (50).

#### **Viral Etiyoloji**

İlk olarak 1937'de Prof. Dr. Hulusi Behçet kendi hastalarının ülserlerinde gördüğü inklüzyon cisimcikleri nedeniyle viral etiyojiden bahsetmiştir (1,6). Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre serumda daha yüksek düzeyde HSV-1 antikorları ve dolaşımda HSV-1 antijeni içeren immunkompleksler saptanmıştır (51).

Son yıllarda HSV DNA periferik kandaki monositlerde, intestinal ülserlerde ve genital ülserlerden alınan biyopsi örneklerinde saptanmıştır (52,53). Fakat oral ülserlerde HSV-1 DNA'sı gösterilememiştir (54). Ek olarak Anti HSV immunitésinin normal popülasyonda da sık olduğu ve Behçet hastalarında antiviral tedavi etkinliği ile ilgili bilgiler az ve

çelişkili olduğu bilinmektedir (53). Sonuç olarak, BH'nin doğrudan HSV enfeksiyonu ile gelişmediği, ancak viral antijenlerin etkisiyle oluşan immün disregülasyona bağlı olabileceği düşünülmektedir (55).

### **Bakteriyel Etiyoloji**

Behçet hastalarında, streptokokal deri testlerine aşırı duyarlılık yanıtının varlığı, yüksek tonsillit prevalansı, hastaların ağız floralarında atipik streptokok türlerinin baskınlığı ve antibakteriyel (benzatin penisilin gibi) tedaviden yarar sağlandığını gösteren son çalışmalar streptokokların (S.) BH'de olası rolünü düşündürmüştür (5,55). En çok hastaların ağız floralarında baskın olan *S. sanguis* ve *S. oralis* öne sürülmüştür ve hastaların serum ve oral mukozalarında streptokokal antijenler ve antistreptokokal antikorların sık olduğu bulunmuştur (56). *S. sanguis*'in (65-kDa) ısı şok proteininin patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

### **2.4.3. İmmunolojik Faktörler**

Behçet hastalığında doğal ve kazanılmış immünitede çok sayıda bozukluk saptanmıştır (1). BH'nin temelinde T hücrelerin yapısından, salgıladıkları sitokinlere, apoptotik belirteçlerden adezyon moleküllerine kadar immün sistemle ilgili pek çok bozukluk olduğu düşünülmektedir (9).

### **Isı Şok Proteinleri (HSP, Stres Proteinleri)**

Isı Şok Proteinleri (HSP) enfeksiyonlar, travma, ısı, ultraviyole B, hipoksi, soğuk ve sitotoksik prostoglandinler gibi streslerle indüklenebilen tüm hücrelerde hücre membranında bulunan immunreaktif proteinlerdir (57). HSV, bazı streptokok ve mikobakteri türlerinin ürettikleri HSP ile insan HSP arasında benzerlikler saptanmıştır. Bu benzerlik çeşitli viral ve bakteriyel ajanların ürettikleri HSP'nin insanlarda otoimmün inflamatuvar reaksiyonu tetiklediği gösterilmiştir (58). Sonuç olarak enfeksiyöz ajanların

ürettikleri HSP'nin insan dokularına benzer özellikleri nedeniyle BH'de rolü olan otoinflamatuar mekanizmaları başlatabileceği düşünülmektedir (59,60).

### **Hücrel İmmunité**

Hem doğal hem de kazanılmış immüitenin varlığını göstermek açısından paterji reaksiyonu önemli bir bulgudur (4). İlk 4 saat içinde oluşan reaksiyon vaskülit olmaksızın hızlı nötrofil birikimini gösterir, 48 saat sonra ise dermiste yoğun T hücre ve monosit/makrofaj aktivasyonu meydana gelir (61).

### **T-hücreleri**

Behçet hastalığında periferik kanda ve dokuda artmış T lenfosit aktivasyonu saptanmıştır. BH immünopatogenezinde T hücrel immün mekanizmaların majör rol oynadığı ve Behçet hastalarında periferik kanda azalmış CD4+ T hücreleri ile birlikte artmış CD8+ T hücreleri olduğu gösterilmiştir (62).

BH'de Th1 ve Th2 lenfosit dengesinde bozulma gösterilmiş, T hücrelerinden salınan Th1 ve Th2 sitokinler üzerinde yapılan çalışmalarda Th1 sitokinlerinin BH'de daha ön planda olduğu ortaya konulmuştur. Özellikle aktif hastalıkta güçlü Th1 immün yanıtı oluşmaktadır (63).

### **B-hücreleri**

BH'de B lenfosit aktivasyonu ile poliklonal olarak immünglobulin düzeylerinde artış saptanmıştır (64). BH'de toplam B lenfosit sayısında artış yokken, immünglobulin (Ig) G salgılayan B hücre sayısı ve hafıza B hücrelerinin sayısında hastalığın aktif dönemlerinde artış gösterilmiştir (65). IgA düzeyleri artmış bulunurken, IgG ve IgD düzeylerinin aktif hastalıkta arttığı saptanmıştır.

## **Nötrofiller**

Nötrofili ile birlikte seyreden lökositoz ve lezyonlarda bulunan nötrofilik infiltrasyon Behçet hastalığında görülen önemli bir antitedir. Ek olarak, Behçet hastalarında nötrofillerde artmış kemotaksis ve fagositoz, artmış süperoksit sentezi ve lizozomal enzimlerin artmış miktarda üretilmesi saptanmıştır (64).

Behçet hastalarında oksidatif stresin başlıca kaynağı olan nötrofil aktivasyonunu değerlendirmek için protein oksidasyon ürünlerinden biri olan advanced oxidation protein product (AOPP) düzeyi araştırılmış ve aktif hastalarda daha belirgin olmak üzere Behçet hastalarında plazma myeloperoksidaz ve AOPP düzeyi kontrollere göre artmış bulunmuştur (66). Bu bulgular BH patogenezinde nötrofil aktivasyonun önemli rolü olduğunu göstermiştir. Behçet hastalarında artmış nötrofil aktivasyonu hastalarda görülen doku hasarından da sorumlu tutulmaktadır. Nötrofilleri hedef alan kolşisin gibi tedavilerin semptomların düzelmesinde etkili olmasının açıklaması bu hipotezledir (67).

## **Humoral İmmünite**

Behçet hastalarında serum IgA düzeyleri artmış bulunurken, tükürükte IgA salgısı düşük bulunmuştur. Lokal IgA eksikliğinin antijenik uyarıların vücuda girişi için açık kapı oluşturabileceği düşünülmektedir (55,68).

## **NK hücreleri**

NK (Natural killer) hücreleri, apoptozis yolu ile hedef hücrelerin öldürülmesinin yanı sıra inflamasyonun erken dönemlerinde IFN-gama ve IL-4 gibi çeşitli sitokinler salgılayarak immün yanıtın regülasyonunda etki göstermektedir. NK hücrelerinin BH'de dolaşımında sayısının arttığı fakat fonksiyonlarının belirgin ölçüde azaldığı görülmüştür (69).

## **Behçet Hastalığı ve Otoimmünite**

Behçet hastalığı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmemekle birlikte hastalığın patogeneğinde otoimmün mekanizmaların yeri olduğu bilinmektedir. Ancak diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik göstermemesi, kadın hakimiyetinin olmaması ve ANA gibi otoantikorların bulunmaması nedeniyle otoimmün hastalıklar grubunda tanımlanamayacağı ileri sürülmüştür (19). İmmünite bozukluğunun olduğu, tekrarlayan inflamasyon atakları ve belirgin bir otoimmün patolojinin yokluğu ile seyreden otoinflamatuvar hastalıklar grubunda olması gerektiği görüşü hakimdir (19).

### **2.4.4. Endotel ve Pıhtılaşma Faktörleri**

Behçet hastalığı rekürren vaskülit, venöz trombüsler ve arteriyel anevrizmalar gibi çok çeşitli vasküler lezyonların eşlik ettiği bir hastalıktır (70).

BH'de endotel gelişen immunolojik hasar nedeniyle primer hedef gibi gözükmemektedir ancak endotel hücre disfonksiyonu hastalıktaki immün sistem bozukluklarına da bağlı olabilir (71). Vasküler endotel hücre antikorları (AECA; antivascular endothelial cell antibody) değişik çalışmalarda %17-50 arasında pozitif olarak saptanmıştır. Ek olarak Faktör V leiden ve protrombin gen mutasyonları da artmış olarak saptanmıştır (71). Son yıllarda gündemde olan bir diğer konu da Behçet hastalarında homosistein yüksekliği ve trombotik olaylarla ilişkisidir (72).

Sonuç olarak; BH altta yatan genetik yatkınlık zemininde çeşitli çevresel faktörlerin ve mikroorganizmaların rol oynadığı ve bağışıklık sisteminin karmaşık dengesinin bozulması sonucunda oluşan multisistemik inflamatuvar vaskülitik bir hastalıktır.

## 2.5. KLİNİK BULGULAR

Behçet hastalığı klinik bulguları hastalar arasında, farklı coğrafik bölgelerde ve hastalığın farklı dönemlerinde oldukça değişkenlik gösterir (73). BH süresi ve sıklığı tahmin edilemeyen remisyon ve alevlenmeler gösterir (74).

### 2.5.1. Deri ve Mukoza Tutulumu (Mukokutanöz Tutulum)

Behçet hastalığında mukokutanöz bulgular arasında oral ve genital ülserler, eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar, ekstragenital ülserler ve tromboflebit yer alır (75).

#### Oral aftöz ülserler

Majör kriter olan aftöz stomatit, hastaların neredeyse %100'ünde görülmektedir. Ancak %1 kadar hastada oral aft olmaksızın BH'nin diğer bulguları saptanabilmektedir (76). Sağlıklı popülasyonda da oral aft sık görüldüğünden tanı için hassaslığı düşük bir kriterdir (73).

Oral aftöz ülserler genellikle hastalığı ilk bulgusu olup, tanı kriterlerinin tamamlanmasından yıllar önce görülmeye başlamasına rağmen, sıklık ve şiddeti diğer bulguların da ortaya çıkmasıyla beraber artar. Bu ülserler eritemli papül şeklinde başlar, yaklaşık 48 saat sonra yüzeyden hafifçe çökük bir hal alır ve üzeri sarı-beyaz psödomembranla kaplanır ve en son ağrılı ülsere dönüşürler (75). Lezyonun histopatolojisinde nekrotik materyal görülen nonspesifik bir ülser vardır, vaskülit bulguları hafif ve orta derecededir (77).

BH'de oral aftöz lezyonlar diğer oral aft yapan hastalıklara göre fazla sayıda ve ağrılı olmalarına rağmen görüntü ve lokalizasyon bakımından pek ayırt edilemezler (78). Daha önce Rekürren aftöz stomatit tanısı almış hastaların bazılarının da (%52,2) zaman içinde BH tanısı aldığı da unutulmamalıdır (79).

## **Genital ülserler**

Değişik toplumlarda yaklaşık %57-93 arasında görülmektedir (74). Genital lezyonlar oral lezyonlara göre daha nadir olmasına rağmen daha büyük, ağrılı, düzensiz sınırlara sahip ve skar bırakma eğilimindedirler. Bu genital skarların aktif ülser olmasa dahi muayenede saptanması tanısal açıdan önemlidir (73). Erkeklerde en sık skrotumda (%90), kadınlarda ise en sık labiumlarda görülürler. Lezyonların genital herpes ülserlerinden ayırımı için viral kültür, direk floresan antikor boyama veya PCR inceleme gerekli olabilir (74).

## **Papülopüstüler lezyonlar**

Mukozal lezyonlardan sonra BH' nin en sık görülen deri tutulumudur. Minör kriterler arasında da yer alan papülopüstüler lezyonlar erkeklerde daha sık olmakla beraber hastaların %28-96'sında görülür (80). Bu lezyonlar artriti olan ve paterji testi pozitif olan hastalarda daha sık bildirilmiştir (81). Folikülosentrik yerleşime sahip olmamalarına rağmen, akneiform papülopüstüller akne vulgaris lezyonları ile karışabilmektedir. Alpsoy ve ark. arada kalınan durumlarda histopatolojinin kullanılabileceğini belirtmişlerdir (81).

## **Eritema nodozum benzeri lezyonlar**

Eritema nodozum benzeri lezyonlar kadınlarda daha sıktır ve çalışmalarda %15-78 oranında saptanmıştır (82). Lezyonlar sıklıkla bacak ve uylukta yerleşir.

Bu lezyonlar sistemik hastalıkların seyrinde görülen eritema nodozuma klinik olarak benzemekle beraber histopatolojik olarak farklıdır, onun için de eritema nodozum benzeri lezyonlar olarak tanımlanırlar. Histopatolojisinde klasik eritema nodozumun aksine vaskülit ve vasküler reaksiyon ön plandadır (83).

## **Tromboflebit**

Değişik toplumlarda BH seyrinde tromboflebit sıklığının %7-60 arasında olduğu bildirilmiştir. Venöz sistem en çok (%88) etkilenen sistem, tromboflebit de en çok (%47,3) meydana gelen hastalıktır (84). Eritemli derinin altında venöz yapı palpasyonda sert ip

benzeri şekilde saptanır. Subkutan venöz yapılar dışında nadiren beyin, karaciğer ve akciğer venöz yapıları da etkilenebilmektedir (85).

### **Derin ven trombozu**

Behçet hastalığında venöz sistem en sık etkilenen vasküler yapı olup, en sık alt ekstremitte venleri etkilenmektedir. Behçet hastalığında görülen derin ven trombozu (DVT) genç erkeklerde gelişmeye eğilimlidir ve prognozu klasik DVT' ye göre daha kötüdür (84).

Sweet benzeri lezyonlar, ekstragenital ülserler, kutanöz vaskülitik lezyonlar, piyoderma gangrenozum benzeri lezyonlar, abseler, palpabl purpuralar, akral purpurik papülonodüller ve pannikülit benzeri lezyonlar da BH seyrinde görülebilen diğer deri lezyonlarıdır (86,87). Sonuç olarak, tıptaki birçok gelişmeye rağmen, Behçet hastalığının tanısı halen klinik bulgular ile mümkün olmaktadır ve bu bulguların en sık görülenleri mukokutanöz olanlarıdır.

## **2.5.2. Sistemik Tutulum**

### **Göz tutulumu**

Behçet hastalığındaki en önemli morbidite sebebi olan oküler tutulum hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Göz tutulumu genellikle hastalık başlangıcından sonra ilk 4-5 yıl içerisinde (88). Özellikle genç erkek hastalarda daha sık ve daha şiddetli tutulum görülür ve körlükle sonuçlanabilir, yine bu hasta grubunda daha çok arka segmenti tutma eğilimindedir. Posterior üveit en karakteristik oküler bulgudur. Anterior üveit, hipopiyon, sekonder glokom, katarakt, konjonktivit, sklerit, keratit, vitröz kanama ve optik nörit de görülebilir (89-90). Retinal vaskülit gözlenmesi ciddi tutulum lehinedir.

## **Kas ve iskelet sistemi tutulumu**

Hastaların %50'sine yakınında artrit ya da artralji şeklinde eklem tutulumu vardır. Monoartrit veya poliartrit şeklinde kendini gösterebilir ve eklem harabiyetine yol açmadan düzelir. En sık tutulan eklem dizdir, daha sonra sırasıyla el ve ayak bileği gibi eklemler tutulur (91). BH'de artrit tekrarlayıcı, kendiliğinden iyileşen, uzun remisyonlar görülen bir seyir gösterir.

## **Nörolojik sistem bulguları**

BH'de nörolojik tutulum ile ilgili farklı oranlar bildirilmekle birlikte ortalama %9-10 oranında görülmektedir (92). Nöro-behçet olgularının %75'inde subakut meningoensefalit ile karakterize parenkimal tutulum gözlenir. Ek olarak akut meningo-ensefalit, kraniyal ve periferik sinir tutulumları, beyin sapı lezyonları ve piramidal veya ekstrapiramidal belirtiler görülebilir (93). BH'de nörolojik tutulum kötü prognoz göstergesidir.

## **Kardiyopulmoner sistem tutulumu**

Behçet hastalığında kardiyak tutulum nadirdir, olgu sunumları şeklinde rapor edilen vakalar vardır (94). Kardiyopulmoner sistemde büyük arterlerde anevrizmal veya oklüzif değişiklikler, koroner arterit, kapak hastalıkları, miyokardit ve tekrarlayan ventriküler aritmiler görülebilmektedir.

Pulmoner BH sıklığı %1-18 arasındadır ve en sık mortalite nedenlerinden biridir (95). BH'de pulmoner tutulumun en sık tipi Pulmoner arter anevrizmasıdır (96). BH'de torako-pulmoner sistemin en sık bulguları, yüz, kol ve boyunda şişme, öksürük ve hemoptizidir (95).

## **Gastrointestinal sistem tutulumu**

Özellikle inflamatuvar barsak hastalıklarıyla karışabilen karın ağrısı veya kanama gibi belirtilere sebep olabilen Behçet hastalığında gastrointestinal sistem tutulum sıklığı, coğrafik olarak farklı dağılım göstermektedir (97). Türkiye'de %2,8 olan sıklık, İngilterede

%38-52 olarak saptanmıştır (98). Yine Japonya'da %60 oranında gastrointestinal tutulum görülmektedir (99).

BH gastrointestinal sistemde en çok ileoçekal bölgeyi etkilemekle birlikte, transvers ve çıkan kolonda ve özefagusta ülser ve perforasyonlara yol açabilir (97). En sık görülen semptomlar karın ağrısı, ishal, kanama ve kilo kaybıdır. Chron hastalığı ile gastrointestinal Behçet hastalığını ayırmada histopatolojide granülom oluşumu Chron lehinedir (98). Karaciğer tutulumu en sık Budd-Chiari sendromu şeklindedir (100).

### **Genitoüriner sistem tutulumu**

Behçet hastalığında renal tutulum oldukça nadir görülmektedir (101). En sık tutulum şekilleri, klinik olarak önem taşımayan asemptomatik hematüri ve proteinüridir. Ayrıca BH'de %5-10 hastada epididimit görülebilmektedir (102).

## **2.6. LABORATUVAR BULGULARI**

Behçet hastalığının tanısında spesifik bir laboratuvar tetkiki saptanamamıştır. Fakat pratikte Behçet hastaları irdelenirken, hastalığa bağlı organ tutulumlarının saptanması, ayırıcı tanıda yer alan hastalıkların dışlanması, veya hastaların takibinde ilaç toksisitelerinin belirlenebilmesi amacı ile laboratuvar tetkiklerinin yapılması kaçınılmazdır (103).

Hastalarda hafif düzeyde kronik hastalık anemisi görülebilmektedir. Hastalığın aktif dönemlerinde nötrofil lökositozu, sedimantasyon, C-reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz belirteçlerinde artış görülebilmektedir. Fakat burada atlanmaması gereken nokta akut faz belirteçlerinin hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişki göstermemesidir. Örneğin aktif oküler ve nörolojik tutulumlu olgularda bile akut faz reaktanlarında artış saptanmayabilir (103).

Serum immünglobulinlerinde ve C9 daha belirgin olmak üzere serum komplemanlarında artış gözlenebilir. Behçet hastalığına özgü bir otoantikör (romatoid faktör, antinükleer

antikor, antikardiyolipin ve antinötrofil sitoplazmik antikör vs.) mevcut değildir (103).

## 2.7. HİSTOPATOLOJİ

Kütanöz lezyonlardaki nötrofilik vasküler reaksiyon dermis ve subkutan dokuda yerleşen kan damarlarını etkileyebilir. Nötrofilik infiltrasyona eşlik eden eritrosit ekstrasvazasyonu ve lökositoklazi çoğunlukla değişmez bulgulardır (104).

Papülopüstüler lezyonların histopatolojisi için steril, vaskülit olmaksızın nötrofilik infiltrasyon ve lökositoklazinin eşlik ettiği görüşü hakimdir (105).

Eritema nodozum-benzeri lezyonların gerçek eritema nodozumdaki ayırımında, lezyondaki fokal lenfositik veya nötrofilik vaskülit alanları dikkat çekicidir (83).

## 2.8. TANI VE AYIRICI TANI

Behçet hastalığında kullanılabilecek ve objektif sonuç verebilen herhangi bir tanısal test olmadığından, tanı halen klinik bulgular ile mümkün olabilmektedir (106).

Bu güne kadar BH tanısı için pek çok kriter tanımlanmıştır. Japon kriterleri (1974), O'Duffy (1974), Chen (1980), Dilsen (1986) kriterleri ve son olarak da Uluslararası Çalışma Grubu (International Study Group - 1990) kriterleri yayınlananlar arasındadır (3,107-110). Uluslararası Çalışma Grubu kriterleri, bunlar arasında en yüksek sensitivite (%92) ve spesifiteye (%97) sahip kriter grubudur ve halen en sık kullanılan kriterdir. Oral afta ek olarak diğer dört kriterden en az ikisinin olması BH tanısı koymak için yeterlidir. Tablo 1'de bu kriterler özetlenmiştir. Özellikle hastalığın yüksek prevalansta görüldüğü bölgelerde bu kriterler daha güvenilirdir. Oral aft ile birlikte diğer bulgulardan birinin varlığında inkomplet BH'den bahsetmek gerekir (111).

**Tablo 1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri**

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tekrarlayan oral aft</b>                                 | Anamnezde saptanan veya doktor tarafından gözlenen yılda en az üç kez olan oral aft                                                                                                                                   |
| <b>Oral afta ek olarak aşağıdaki bulguların en az ikisi</b> |                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Genital ülser</b>                                        | Anamnezde saptanan veya doktor tarafından gözlenen genital ülserasyon veya skatris                                                                                                                                    |
| <b>Göz tutulumu</b>                                         | Ön üveit, arka üveit, vitreusta hücre, retinal vaskülit                                                                                                                                                               |
| <b>Deri lezyonları</b>                                      | Anamnezde saptanan veya doktor tarafından gözlenen papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofolikülit, kortikosteroid tedavisi almayan adolesan çağı geçmiş hastalardaki akneiform lezyonlar |
| <b>Paterji testi pozitifliği</b>                            | 24-48. saatte doktor tarafından okunur (endurasyon olmaksızın eritem oluşumu pozitif olarak kabul edilmez)                                                                                                            |

Behçet hastalığı geniş klinik spektrumu nedeniyle hangi tanı kriteri kullanılırsa kullanılsın her zaman tam tamamlanamayan Behçet hastaları olacağı unutulmamalıdır. Kesin tanı koydurucu bir laboratuvar tetkiki olmadığı sürece tanı tamamen hekimin deneyimine ve klinik değerlendirmesine bağlı olacaktır (106).

Genel prensip olarak tekrarlayıcı ve şiddetli oral aft şikayeti olan her hastanın ayırıcı tanısında Behçet hastalığı düşünülmeli ve araştırılmalıdır. Akne vulgarisin yerleşim yerlerinin dışında gözlenen papülopüstüler lezyonlar veya histopatolojik olarak vaskülit saptanan eritema nodozum benzeri lezyonlar da Behçet hastalığı açısından şüphe uyandırmalıdır. Özellikle oral aft yokluğunda, bir başka organ tutulumu ile ortaya çıkan inkomplet BH olgularında ayırıcı tanı zordur.

Oral aftların ayırıcı tanısında rekürren aftöz stomatit, kompleks aft, herpes simpleks, herpangina, eritema multiforme, inflamatuvar barsak hastalıkları, sistemik lupus eritematozus, fiks ilaç erüpsiyonu, erozif liken planus, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, reiter sendromu gibi hastalıklar sayılabilir. Yine genital ülserlerde genital

herpes, sifiliz, şankroid, lenfogranüloma venerum, eritema multiforme, inflamatuvar barsak hastalıkları ayırıcı tanıda düşünölmelidir (5).

Sweet sendromu ve piyoderma gangrenozum gibi klinik bulgulara ülser artrit ve paterji pozitifliği görölebileceğinden ayırıcı tanıda akla getirilmelidir (112). Nörobeçet olgularında ise multipl skleroz ayırıcı tanıda düşünölmesi gereken en önemli antidedir (113).

## 2.9. PROGNOZ

Behçet hastalığı tekrarlayan atak ve remisyonlarla seyreden kronik bir seyir gösterir. BH özellikle genç erkek hastalarda daha kronik ve ağır bir gidişat gösterir, komplikasyonların görölme riski artar ve agresif tedaviler gerekebilir. Hastalık genellikle genç erişkin dönemde başlar, yaşla beraber hastalık aktivitesi azalır ve komplikasyonların görölme riski de düşer. Genellikle göz tutulumu hastalığın erken evrelerinde görölürken, büyük damar tutulumu ve nörolojik tutulum hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar.

Tedavide disiplinler arası bir yaklaşımla göz ve büyük damar tutulumu gibi geri dönüşümü olmayan komplikasyonlar önlenerek hastalıkla ilgili morbidite ve mortalite oranı en aza indirilebilir. Behçet hastalığının prognozu modern immunsupresif tedavilerle birlikte iyileşmiştir (114).

Hastalığın genel prognozu hasta bazında oldukça değişken olmakla birlikte ciddi mortalite yaratan durumların sıklığı 7 yıllık takiplerde %5'in altında bulunmuştur. Artmış mortalite ile ilişkili en önemli sebepler olarak büyük damar tutulumu, nörolojik tutulum, erkek cinsiyet ve sık atak görölmesi sayılabilir (115).

## 2.10. TEDAVİ

Behçet hastalığında tedavisi tutulum yerleri, cinsiyet, yaş, belirtilerin şiddeti ve hastanın ek hastalıklarına bağılı olarak değişmektedir (116). Tedavide amaç organ hasarının engellenmesi ve yeni tutulumların önlenmesidir. Atak dönemlerinde tedavilerin doz ve

gücü artırılıp remisyon dönemlerinde daha hafif tedavi seçenekleri kullanılarak tedavi ile ilgili komplikasyonlar da en aza indirilmeye çalışılır.

Mukokutanöz tutulum ve eklem tutulumu hayat kalitesini düşüren ancak kalıcı sekel bırakmayan, göz tutulumu, nörolojik tutulum, gastrointestinal tutulum ve vasküler tutulum ise organ fonksiyon kaybına neden olabilen durumlardır.

Kırk yaş altındaki erkeklerde ciddi oküler, pulmoner arteriyel ve nörolojik tutulum riski daha yüksek olduğundan bu hasta grubunun daha dikkatli tedavi ve takip edilmesi gerekir (117). Santral sinir sistemi ve büyük arterlerin tutulduğu durumlarda, tedaviye yanıt daha düşüktür.

Oral veya genital ülserlerde topikal veya intralezyonel kortikosteroid uygulamaları, topikal nonsteroidal antiinflamatuvarlar, topikal sukralfat jel, topikal kalsinörin inhibitörleri ve lidokain ile rahatlatılabilir (118). Bir diğer etkili fakat pahalı seçenek de topikal granulosit koloni stimulan faktör uygulamasıdır (119).

Sistemik tedavi gereksinimi olan hastalarda kolşisin (0-6 mg, günde iki veya üç kez) ilk tedavi seçeneğidir. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder. Kolşisinin özellikler aftöz lezyonlar, artrit, papülopüstüller döküntüler ve eritema nodozum-benzeri lezyonlarda etkisi belirgindir. Tedavisinin en önemli dezavantajları gastrointestinal yan etkileri, oligoazospermi, amenore ve nötropeni açısından yakın takip gerektirmesidir (120,121).

Benzatin penisilin 1.2 milyon ünite 4 haftada bir tedavisinin mukokutanöz lezyonlar ve artritte etkili olduğu saptanmıştır (122).

Dapson (2-3 mg/kg/gün), antiinflamatuvar ve bakterisidal etkili bir ajandır. BH'de tek başına veya kolşisin ile kombine şekilde kullanılabilir (123). Kolşisinden sonra en sık kullanılan ajanlardan biridir.

Sistemik kortikosteroid tedavisi oftalmik, nörolojik, vasküler tutulumlarda ve oral/genital ülserlerde akut inflamasyonu baskılamak için başlanabilir (124). Ancak relapsları önlediği gösterilememiştir.

Azatiyopurinin mukokutanöz lezyonlar, artrit ve özellikle oküler tutulumda etkili olduğu gösterilmiştir. Oküler tutulumda morbiditeyi azaltan ajanlardandır (125). Oküler tutulum saptandığında en az iki sene kullanımı önerilmektedir.

Metotreksat ve siklosporin gibi immunsupresan ajanlar da tedavide kullanılabilir (124). Özellikle üveit varlığında tercih edilen siklosporin, nöro-behçet'e çok benzer şekilde nörotoksisite yapabilmekte ve özellikle nörolojik tutulum şüphesinde önerilmemektedir. IFN- $\alpha$ , rebamipid, apremilast, lenalidomid, pentoksifilin, tocilizumab ve talidomid de tedavide kullanılabilecek seçeneklerdir, fakat literatürde bilgiler çelişkilidir (126).

Bunlardan başka IVIG, mikofenolat mofetil, aspirin, infliksimab, adalimumab ve etanersept gibi ajanların da başarılı olduğu olgular mevcuttur (127).

Tüm tedavilere dirençli şiddetli sistemik tutulumlu Behçet hastalığı olgularında hematopoetik kök hücre nakli denenebilir ve genelde otolog nakil tercih edilir. Ancak bu tedavi seçeneği yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir (128).

## 2. 11. PATERJİ TESTİ

Behçet hastalığında görülen inflamasyonun temel özelliği minör travma sonrası görülen ve spesifik olmayan doku hiperreaktivitesi ve aşırı duyarlılık cevabı olan paterji fenomenidir. İlk defa intradermal iğneye cevaben gelişen eritem, papül ve püstül olarak tarif edilmiştir (129). Deri lezyonları arasında tanısal açıdan en anlamlı ve özgün olanıdır. BH' nin aktif dönemlerinde coğrafik olarak farklılık göstermekle beraber %50-80 oranında pozitifdir ve özgünlüğü çok yüksektir (130). Japon ve Türk hastalarda İngiliz ve Amerikalı hastalara oranla daha yüksek oranda pozitif saptanmıştır. Yine erkek cinsiyette pozitiflik oranı daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerinden paterji testi haricindekilerin hepsi klinik belirti ve bulgulara dayanmaktadır (131). Diğer organ sistemlerinde oluşturduğu bulguların bir prototipi olarak düşünülen paterji fenomeninin kesin patofizyolojisi bilinmemektedir. Paterji testi sonucu oluşan lezyonların BH seyrinde görülen spontan papülopüstüller

lezyonlar ile benzer olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle suni olarak oluşturulan papülopüstüler lezyon olduğu kabul edilmektedir (132).

Paterji fenomeninin patogenezeine bakıldığında, tetikleyici çevresel faktörlerin de immünolojik reaksiyonlar üzerinde etkisi olabileceği düşünülmektedir. İşlemden önce derinin temizlenmesinin pozitiflik oranını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle derideki bazı mikroorganizmaların ya da deri metabolizma ürünlerinin bu reaksiyonda rolü olabileceği üzerinde durulmuştur (133). BH'de deride normal floradan daha fazla oranda streptococcus sanguis gösterilmiştir. Bu hipotezden yola çıkarak kişilerin kendi tükürüğünün paterji testi sırasında kullanılmasının testin duyarlılığının arttıracakı iddia edilmiştir (134).

### **2.11.1. Paterji Testinin Histopatolojisi**

Paterji fenomeninin histopatolojik değerlendirmesinde çok çeşitli sonuçlar elde edilmiş, perivasküler ve periadneksiyal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonuna eşlik eden mast hücre artışından, lökositoklastik vaskülit kadar çok çeşitli bulgular saptanmıştır (135).

Paterji reaksiyonunda histopatolojik olarak önce nötrofillerin daha sonra mononükleer hücrelerin (CD4+ T lenfositler) hakim olduğu bir inflamasyon görülür (136). Yine paterji lezyon bölgesinden yapılan biyopsilerde artmış IL-8, mRNA, IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10 ve MCP-1 seviyeleri tespit edilmiştir (137). Paterji reaksiyonunda ilk 8 saatte oluşan inflamasyon cevabı 48. saate kadar şiddetli bir şekilde artarak devam eder. Bu, başlangıçta travmaya gösterilen cevabın, kompanse edici inhibitör mekanizmalarla geriletilmemesine bağlanabilir.

Paterji testinin histopatolojisi ile alakalı literatürde çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Jorizzo ve ark. 1985 yılında yapmış oldukları çalışmada paterji testinin değerlendirilmesinde histopatolojinin faydalı olduğunu belirtmişler ve histopatolojiyi önermişlerdir (135). Akmaz ve ark. 43 hastalık çalışmalarında histopatolojik bulgularla hastalığın şiddeti ve prognozu arasında anlamlı bir ilişki saptamamış ve klinik değerlendirmeye ek katkı sağlamayacağını belirtmişlerdir (138). Çalışmamızdaki gibi yeni tanı Behçet hastalarında paterji testinin hem paterji pozitif hem de paterji negatif hastalarda histopatolojik önemine ilişkin bir dizayn daha önce saptanmamıştır.

### 2.11.2. Paterji Testinin Uygulanması

Paterji testinde ön kol fleksör bölgedeki kılsız alana 20-22 gauge steril ve hipodermik iğne 45° ile 90° açıyla, oblik veya vertikal olarak yaklaşık 5 mm derinliğe batırılır. İğnenin dermise ulaşmaması halinde reaksiyon oluşmaz. Dermal hasarı artırmak için iğne çıkarılmadan önce burgu hareketi yaptırılabilir.

Paterji testi intradermal veya intravenöz yollarla uygulanabilir, testin uygulamasında standart bir metod bulunmamaktadır. Tek kullanımlık olmayan künt uçlu iğnelerle uygulanması daha yüksek pozitiflikle sonuçlanır. Paterji testinin son zamanlarda tek kullanımlık iğnelerle yapılmasının, son yıllarda azalan paterji pozitiflik oranında rol oynayabileceği düşünülmektedir (139). Yine iğne çapıyla ilişkili olarak 20 gauge'luk iğnelerle yapılan paterji testlerinde pozitiflik oranı %62,5 olurken, aynı hasta grubunda 26 gauge'luk iğnelerle bu oran %35,8'e düşmüştür. İğne çapı azaldıkça dermiste oluşan travma azalmış, dolayısıyla pozitiflik oranı da düşmüştür (140). Yine iğneyi çıkarmadan önce dermiste 90 saniye bekletmek ve burgu hareketi yaparak çıkartmak pozitifliği arttırmıştır (141).

Paterji testinde yapılan çalışmada, iki iğneyle yapılan testin, bir iğneye oranla pozitifliği %46 oranında artırdığı saptanmış ve Behçet hastalığı tanısı koymak için iki iğneyle paterji testinin yapılmasının yeterli olabileceği düşünülmüştür (142). Daha sonraları birden çok iğneyle yapılan çalışmalarda değişen sayılarda iğneler kullanılmış, iki, üç, dört, beş ve altı iğneyle pozitiflik oranları sırasıyla %19, %24, %28, %30 ve %33 bulunmuştur (4). Yine aynı çalışmada, farklı vücut bölgelerine test uygulanmış ve en yüksek pozitiflik oranı ön kolda gözlenmiştir. Papülopüstüler belirtilerin de kol ve bacakta yoğunlaşması paterji testi ile benzerliğini göstermektedir.

Bunun yanında Behçet hastalığında oral aft ve genital ülserasyonun sık görülen mukokütanöz bulgulardan olması sebebiyle, oral mukoza ve genital bölgede de paterji testi uygulamaları yapılmış, genital paterji testi %7,5 ve klasik paterji testi %18,5 oranında pozitif sonuçlanırken, oral paterji testi %42,5'lik pozitiflik oranı ile en sensitif test olmuştur. Bu sonuçlarla oral paterji testinin klasik paterji testine iyi bir alternatif olabileceği önerilmiştir (143).

Pozitiflik oranı farklı coğrafi bölgelerde ve farklı uygulayıcıların yanı sıra yıllar içinde değişim gösterebilmektedir, Türk hasta popülasyonunda tek iğneyle yapılan bir çalışmada BH' de paterji pozitiflik oranı %84 olarak saptanmıştır (144). Beş yıl sonra yine aynı merkezde yapılan başka bir çalışmada ise pozitiflik oranı %58 bulunmuştur (145). Tüm bu farklılıklar göz önünde bulundurulduğunda, paterji pozitiflik oranlarındaki varyasyonlar testin uygulama prosedürleriyle ilgili herhangi bir standardizasyon olmamasına bağlanabilir.

Paterji fenomeni yalnızca deriye sınırlı bir reaksiyon değildir, arteriyel girişim sonrası anevrizma gelişmesi, göz cerrahisi sonrası üveit atağı başlaması ve artrosentezden sonra sinovit gelişmesi de aşırı duyarlılığın işaretleridir (146). BH'de tanısal artroskopi ve enjeksiyon gibi invazif işlemler sonrası da paterji benzeri püstüler reaksiyonlar ve psödo-septik artrite yol açan sinoviyal paterji reaksiyonu görülebilir (147).

### **2.11.3. Paterji Testinin Değerlendirilmesi**

Genellikle test uygulamadan 48 saat sonra değerlendirilir, endurasyon olmaksızın eritem oluşumu pozitif olarak kabul edilmez (148). Pozitif reaksiyonda palpasyonla hissedilebilen en az 1-2 mm'lik bir papül oluşumu gözlenir. Papül olarak kalabileceği gibi 1-5 mm çapta bir püstüle de dönüşebilir. Püstüle dönüşüm her zaman görülmeyebilir, yapılan bir çalışmada, 65 hastanın %35'inde paterji reaksiyonu pozitif olarak okunmasına karşın hastaların sadece birinde püstül saptanmıştır (149).

### **2.11.4. Paterji Testinin Önemi**

Paterji testi BH tanısında, olası tutulum yerleri ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılabilen bir testtir (150). Pozitif paterji reaksiyonu postoperatif komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörü göstergesidir. Paterji testi postoperatif komplikasyonlar açısından yüksek riskte olan hastaları belirlemede yardımcı olabilir ve immunsupresif tedavi dozlarının düzenlenmesinde yol gösterebilir (151).

Paterji testi pozitifliği ile BH'nin klinik aktivitesi arasında kesin ve kanıtlanmış bir ilişki bulunmaz. Paterji reaksiyonunun Behçet hastalığının şiddetinden çok yapıldığı dönemdeki

Behçet hastalığı tanısı koymada kullanılan Hubault-Hamza, Dilsen, Cürth ve Japon kriterleri gibi farklı kriterlerde paterji testinin öneminin incelendiği bir çalışmada, kriterler arasında paterji testinin bulunmasının, tüm gruplarda tanı koymadaki sensitiviteyi artırırken spesifisiteyi azalttığı saptanmıştır (154). Yüksek sensitivite tarama testi olarak kullanılmasına da olanak sağlamaktadır. Paterji testinin pozitiflik oranları yıllar içinde %70'lerden %45'lere kadar gerilemiş olsa da BH'de tanısal test olarak önemini halen korumakta ve Behçet tanısı koyarken rutin olarak her hastaya uygulanmaktadır (155).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Değerlendirme Komisyonu'nun 1669 sayılı kararı ile tez çalışmasına başlandı.

2016 yılı Temmuz ayı ile 2019 yılı Ocak ayı arasındaki süreçte Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve Uluslararası Çalışma Grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulan ve paterji test alanlarından histopatoloji ve direk immunfloresan işlemi yapılmış hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Paterji testi öncesinde ve değerlendirme sürecinde, testi klinik ve histopatolojik olarak etkileyebilecek antiinflamatuvar ve immunsupresif tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma şartlarını yerine getiren paterji testi pozitif olan 42 hasta ve paterji testi negatif olan 46 hasta olmak üzere toplam 88 Behçet hastası değerlendirmeye alındı.

Testlerde 20 Gauge'lık ucu künleştirilmiş iğneler kullanıldı. Her iki ön kolun fleksör kısımlarında tüysüz ve avasküler bölgelere her bir kola üçer tane olmak üzere 45 derecelik açı ile toplam altı adet intradermal pikür oluşturuldu. Yalnızca eritem oluşumu negatif, papül ve püstül oluşumu pozitif olarak kabul edildi. Enjeksiyondan 48 saat sonra Behçet tanısı alan hastaların paterji pozitif olanlarının pozitif paterji alanlarından ve paterji negatif olanların negatif paterji alanlarından 3 mm'lik punch ile kutanöz biyopsi yapıldı. Paterji testi alanlarının yanından direkt immunfloresan inceleme için perilezyonel 3 mm'lik punch ile kutanöz biyopsi yapıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayeti, aile öyküsü, oral aft, genital ülser, eritema nodozum benzeri lezyon, tromboflebit, derin ven trombozu, göz tutulumu varlığı, paterji testi pozitiflik oranı, papülopüstüler lezyon varlığı ve varsa diğer ek sistem tutulumları (eklem, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, santral sinir sistemi) not edildi. Hastalardan bazılarında tanıya yardımcı olması ve prognoz tayini açısından istenen HLA B51 testleri sonuçları kaydedildi. Yapılmış olan histopatoloji ve direkt immünfloresan işleminin sonuçları kaydedildi.

Paterji testi pozitif ve paterji testi negatif olan hastaların histopatolojilerinde fibrinoid nekroz, lökositoklazi, pannikülit, papiller ödem ve püstül varlığı araştırıldı. Aynı zamanda

histopatolojik olarak vaskülit mi, vaskülopati mi olduğu tespit edildi, vaskülit demek için fibrinoid nekroz şartı arandı. İltihabi reaksiyon histopatolojik şiddetine göre bir ile üç arasında skorlandı. Perivasküler alandaki nötrofil, lenfosit, eozinofil ve mast hücrelerinin sayımı yapılarak yüzde olarak kaydedildi.

Verilerin analizi için SAS University Edition %4 istatistik programı kullanıldı. İstatistiksel analiz sonuçları ortalama  $\pm$  standart sapma (SD), medyan (Q1-Q3) veya frekans (%) olarak belirtildi. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya Fisher Exact testi kullanıldı. Ayrıca Goodman ve Kruskal's gamma korelasyon katsayısından faydalanıldı. Trend analizi için Lacheen Armitage Trend testi kullanıldı. Ordinal ve ikili lojistik regresyon analizleri de yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Tabloların yapımında Microsoft Office 2010 programı kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

2016 yılı Temmuz ayı ile 2019 yılı Ocak ayı arasındaki süreçte Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, uluslararası çalışma grubu kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısı konulan ve paterji test alanlarından histopatoloji ve direkt immünfloresan işlemi yapılmış olan 12-50 yaş aralığında 88 hasta değerlendirildi. 45 (%51,14) kadın, 43 (%48,86) erkek hasta vardı. Olguların yaş ortalaması  $30,17 \pm 8,65$  idi. 25 (%28,41) hastada ailede Behçet hastalığı öyküsü varken, 63 (%71,59) hastada ailede Behçet hastalığı öyküsü yoktu.

Başvuru anında 43 (%48,86) hastada artrit, 4 (%4,55) hastada epididimit, 2 (%2,27) hastada SSS tutulumu, 2 hastada (%2,27) ekstremital şankr, 1 (%1,14) hastada GİS tutulumu vardı. En sık başvuru şikayetlerini azalan sırayla 51 (%57,95) hastayla oral aft, 16 (%18,18) hastayla genital ülser, 8 (%9,09) hastayla üveit, 6 (%6,82) hastayla artrit, 3 (%3,41) hastayla epididimit, 3 (%3,41) hastayla eritema nodozum benzeri lezyonlar ve 1 (%1,14) hastayla derin ventrombozu oluşturmaktaydı.

##### 4.1. Klinik bulguların cinsiyet ve paterji testi ile ilişkisi

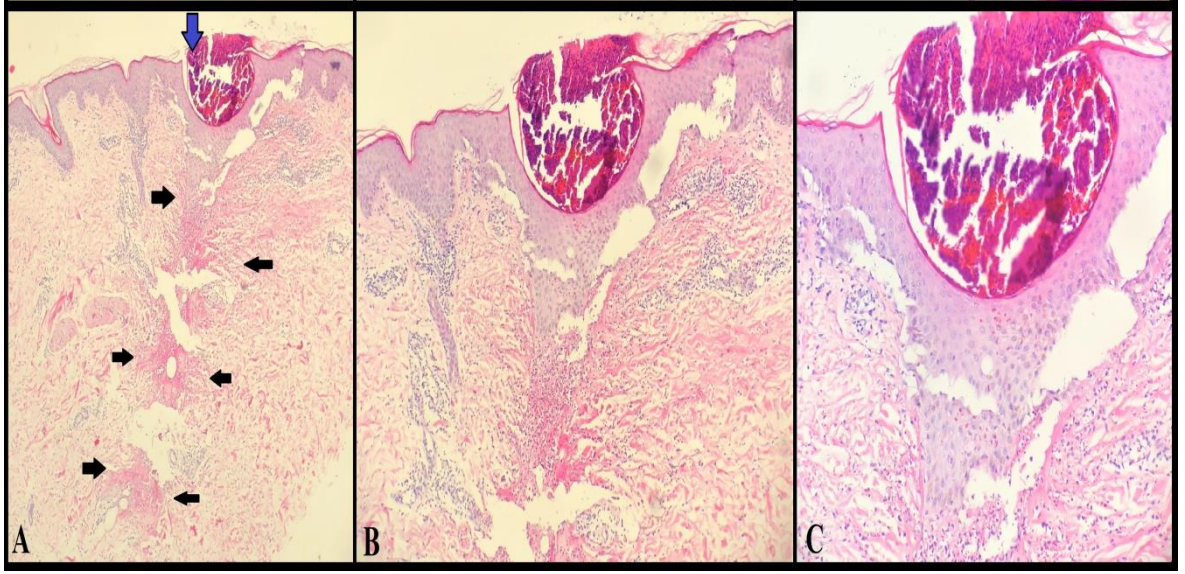
Behçet hastalığı tanısı konulan 88 hastadan 42 (%47,73) hastada paterji testi pozitif, 46 (%52,27) hastada paterji testi negatifti. Paterji testi pozitifliğinde en sık gözlenen üç (3/6) pozitiflikti. Tablo 2’de hastaların paterji testi dağılımı verilmiştir. 3 (%3,41) hastada paterji testinde püstül oluşumu mevcuttu (Resim 1: Paterji testi pozitifliğinde görülen eritemli papül, Resim 2: Paterji testinde püstül oluşumu, Resim 3: Paterji testinin histopatolojisi A,B,C) X100, X200, X400, H&E; Paterji testinde püstül (Mavi Ok) ve iğne traktında (Siyah Ok) lenfositten zengin inflamasyon, parçalanmış nötrofiller ve fibrin). 43 erkek hastanın 26’sında paterji testi pozitif saptandı, kadınlarda ise 45 hastanın 16’sında paterji pozitifliği saptandı. Erkek cinsiyette paterji testi pozitifliği anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0,019$ ).



**Resim 1: Paterji testi pozitifliğinde görülen eritemli papül**



**Resim 2: Paterji testinde püstül**



**Resim 3: Paterji testi histopatolojisi, A, B, C) X100, X200, X400, H&E; Paterji testinde püstül (Mavi Ok) ve iğne traktında (Siyah Ok) lenfositten zengin inflamasyon, parçalanmış nötrofiller ve fibrin.**

**Tablo 2: Behçet hastalığı tanısı konulan hastaların paterji testi özellikleri**

| Paterji testi         | Hasta sayısı (yüzde) | Paterji testi oranı |
|-----------------------|----------------------|---------------------|
| Paterji testi negatif | 46 (%52,27)          |                     |
| Paterji testi pozitif | 42 (%47,73)          |                     |
|                       | 4 (%4,55)            | 1/6 pozitif         |
|                       | 9 (%10,23)           | 2/6 pozitif         |
|                       | 14 (%15,91)          | 3/6 pozitif         |
|                       | 8 (%9,09)            | 4/6 pozitif         |
|                       | 2 (%2,27)            | 5/6 pozitif         |
|                       | 2 (%2,27)            | 6/6 pozitif         |
|                       | 3 (%3,41)            | Püstül oluşumu      |

Hastaların tamamında (%100) yılda üçten fazla oral aft hikayesi mevcuttu. Genital ülser veya genital skar 62 (%70,45) hastada saptandı. Genital ülser veya skar 45 kadın hastanın 37'sinde mevcutken, 43 erkek hastanın 25'inde saptandı. Kadın cinsiyette genital ülser anlamlı olarak daha yüksek izlendi ( $p=0,013$ ). Genital ülseri olan 62 hastadan 26'sında

paterji testi pozitif saptandı. Oransal olarak genital ülser olan hastalarda paterji testi oranı daha düşük olsada istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,09$ ).

Eritema nodozum benzeri deri lezyonları veya öyküsü 28 (%31,82) hastada saptandı. 45 kadın hastanın 21'inde eritema nodozum benzeri deri lezyonları veya öyküsü varken, 43 erkek hastadan sadece 7'sinde saptandı. Eritema nodozum benzeri deri lezyonları kadın cinsiyette anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,002$ ). Eritema nodozum olan 28 hastadan 19'unda paterji testi negatifti. Eritema nodozum olan hastalarda paterji testi negatifliği sıklığı sınırda anlamlı saptandı ( $p=0,046$ ).

Tromboflebit veya öyküsü 19 (%21,59) hastada saptandı. Tromboflebit veya öyküsü olan 19 hastanın 16'sı erkekti. Erkek cinsiyette tromboflebit anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ). Tromboflebit saptanan 19 hastadan 10'unda paterji testi pozitif saptandı. Tromboflebit ile paterji testi arasından anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,63$ ).

Derin ven trombozu veya öyküsü 11 (%12,50) hastada saptandı. Derin ven trombozu veya öyküsü olan 11 hastanın 8'i erkekti. Her iki cinsiyet arasında derin ven trombozu açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,09$ ). Derin ven trombozu olan 11 hastadan 7'sinde paterji testi pozitif saptandı, derin ventrombozu ile paterji testi arasında ilişki saptanmadı ( $p=0,26$ ).

Üveit 28 (%31,82) hastada saptandı. Üveit saptanan 28 hastanın 18'i erkekti. Erkek cinsiyette üveit görülmesi sıklığı kadın cinsiyete göre sınırda anlamlıydı ( $p=0,048$ ). Üveit olan hastaların 13'ü paterji negatif, 15'i paterji pozitif, paterji pozitifliği ile üveit arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,45$ ).

Papülopüstüler lezyon öyküsü 48 (%54,55) hastada vardı. 48 hastadan 35'i erkekti. Papülopüstüler lezyon erkek cinsiyette anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p<0,001$ ). Papülopüstüler lezyon olan 48 hastanın 37'sinde paterji testi pozitif. Papülopüstüler lezyon hikayesi olanlarda paterji testi pozitifliği görülmesi anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,001$ ).

Ailede Behçet hastalığı öyküsü olan 25 hastanın 12'si kadındı. Her iki cinsiyet açısından ailede Behçet hastalığı öyküsü farklı değildi ( $p=0,71$ ). Ailede Behçet hastalığı öyküsü olan 25 hastadan 13'ünde paterji testi pozitif, aile öyküsü ile paterji testi pozitifliği arasında fark saptamadı ( $p=0,61$ ).

HLA B51 testi 36 (%48,65) hastada negatif, 38 (%51,35) hastada pozitif saptandı. 14 hasta ise ya HLA B51 testi yaptırmadı ya da sonucuna ulaşamadı. HLA B51 testi pozitif olan 38 hastanın 25'i erkekti. HLA B51 testi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=0,16$ ). HLA B51 testi pozitif olan 38 hastanın 21'i paterji pozitif. Paterji testi pozitifliği ile HLA B51 testi pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,83$ ). Tablo 3'de klinik bulgular ile cinsiyet ilişkisi özetlendi. Tablo 4'de ise klinik bulgular ile paterji testi ilişkisi özetlendi.

**Tablo 3: Klinik bulgular ile cinsiyet ilişkisi**

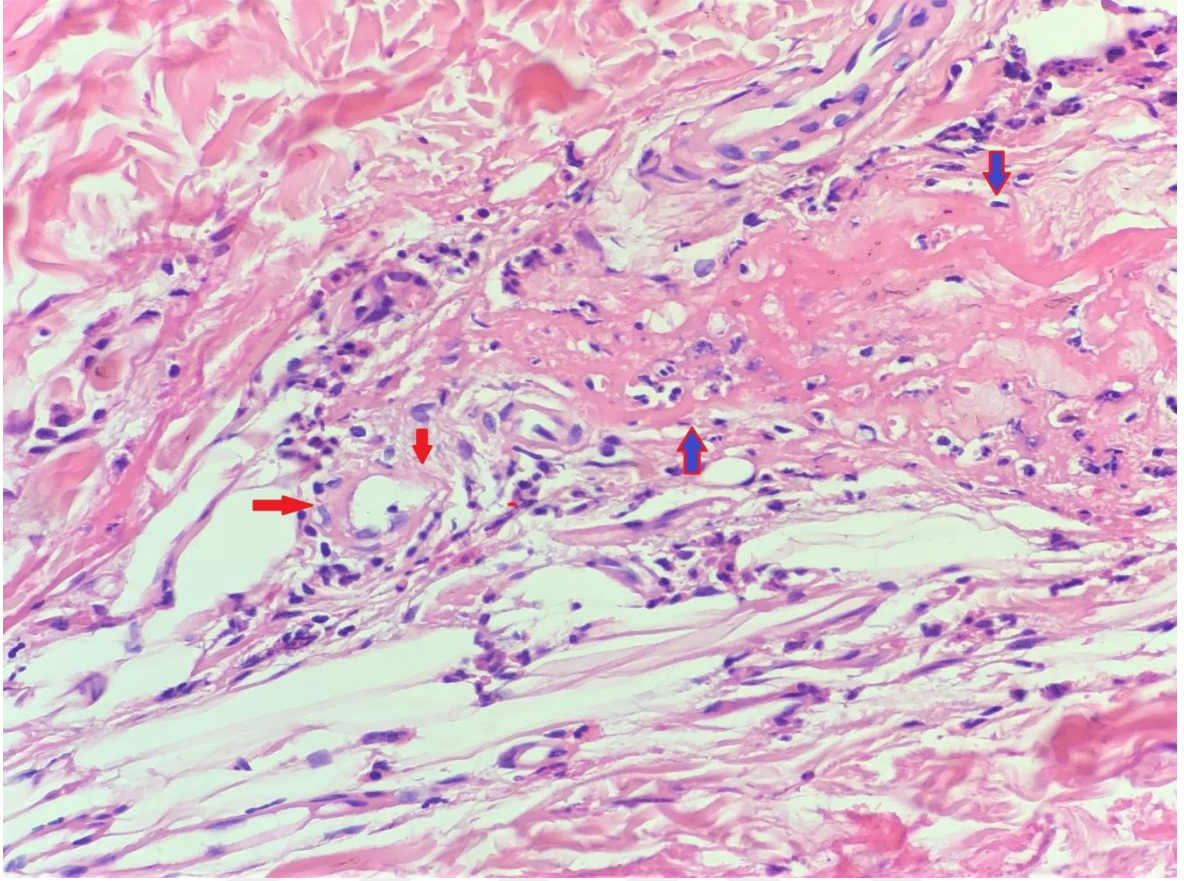
| <b>Klinik bulgular</b>                  | <b>Kadın</b> | <b>Erkek</b> | <b>p değeri</b>  |
|-----------------------------------------|--------------|--------------|------------------|
| Paterji testi pozitifliği               | 16           | 26           | <b>0,019</b>     |
| Genital ülser veya skar                 | 37           | 25           | <b>0,013</b>     |
| Eritema nodozum benzeri deri lezyonları | 21           | 7            | <b>0,002</b>     |
| Tromboflebit                            | 3            | 16           | <b>&lt;0,001</b> |
| Derin ven trombozu                      | 3            | 8            | 0,09             |
| Üveit                                   | 10           | 18           | 0,048            |
| Papülopüstüler lezyon                   | 13           | 35           | <b>&lt;0,001</b> |
| Ailede Behçet öyküsü                    | 12           | 13           | 0,71             |

**Tablo 4: Klinik bulgular ile paterji testi ilişkisi**

| <b>Klinik bulgular</b>                  | <b>Paterji pozitif hasta</b> | <b>Paterji negatif hasta</b> | <b>p değeri</b>  |
|-----------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------|
| Genital ülser veya skar                 | 26                           | 36                           | 0,09             |
| Eritema nodozum benzeri deri lezyonları | 9                            | 19                           | <b>0,046</b>     |
| Tromboflebit                            | 10                           | 9                            | 0,63             |
| Derin ven trombozu                      | 7                            | 4                            | 0,26             |
| Üveit                                   | 15                           | 13                           | 0,45             |
| Papülopüstüler lezyon                   | 37                           | 11                           | <b>&lt;0,001</b> |
| Ailede Behçet öyküsü                    | 13                           | 12                           | 0,61             |

#### **4.2. Histopatolojik bulguların paterji testi ve klinik bulgularla ilişkisi**

Paterji testi alanlarının histopatolojik incelemesinde 41 (%46,59) tanesinde vaskülit saptanırken, 47 (%53,41) tanesi vaskülopati olarak değerlendirildi. Histopatolojik olarak vaskülit demek için fibrinoid nekrozun olması koşuluna bakıldı (Resim 4: Paterji testinde vaskülit, X400, H&E; Vaskülit, damar duvarında fibrinoid nekroz (kırmızı ok), damar etrafında fibrin birikimi, nötrofiller, minimal lökositoklasis). Paterji testi pozitif 42 hastanın 23 (%54,76)'ünde histopatolojik olarak vaskülit, 19 (%45,24)'unda vaskülopati saptandı. Paterji testi negatif 46 hastanın 18 (%39,13)'inde histopatolojik olarak vaskülit, 28 (%60,87)'inde vaskülopati saptandı. Paterji testi pozitif olanlarda histopatolojisinde vaskülit görülme oranı paterji testi negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi (p=0,14).



**Resim 4: Paterji testi histopatolojisiinde vaskülit, X400, H&E; Vaskülit, damar duvarında fibrinoid nekroz (kırmızı ok), damar etrafında fibrin birikimi, nötrofiller, minimal lökositoklazis.**

Vaskülit saptanan 41 hastanın 25'i erkekti. Vaskülit saptanma oranı erkek cinsiyette anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,034$ ).

Genital ülser saptanan 62 hastadan 25'inde vaskülit mevcuttu, genital ülser ile vaskülit arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,069$ ). Eritema nodozum benzeri lezyon olan 28 hastanın 11'inde vaskülit vardı. Eritema nodozum ile vaskülit arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,35$ ). Tromboflebit olan 19 hastanın 13'ünde vaskülit saptandı, Tromboflebit görülmesi ile vaskülit arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,031$ ). Derin ven trombozu saptanan 11 hastanın 7'sinde vaskülit saptandı, derin ven trombozu ile vaskülit arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,23$ ). 28 üveit hastasının 18'inde vaskülit mevcuttu. Histopatolojide vaskülit saptanması ile üveit görülmesi arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0,023$ ). Papülopüstüler lezyon saptanan 48 hastanın 27'sinde vaskülit saptandı,

papülopüstüler lezyon ile vaskülit ilişkisi sınırda anlamlıydı ( $p=0,047$ ). HLA B51 pozitif olan 38 hastadan 19'ında vaskülit pozitif saptandı, HLA B51 ile vaskülit arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,81$ ). Direkt immünfloresan pozitif olan 28 hastanın 20'sinde vaskülit pozitif, vaskülit olan olgularda DİF depolanması anlamlı olarak yüksekti ( $p=0,001$ ). Histopatolojik olarak vaskülit saptanması ile klinik bulgular arasındaki ilişki Tablo 5'de özetlenmiştir.

**Tablo 5: Histopatolojik olarak vaskülit saptanması ile klinik bulgular arasındaki ilişki**

| Klinik bulgular                         | Vaskülit pozitif hasta | Vaskülit negatif (vaskülopati) hasta | p değeri     |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Paterji testi pozitifliği               | 23                     | 19                                   | 0,14         |
| Erkek cinsiyet                          | 25                     | 18                                   | <b>0,034</b> |
| Genital ülser veya skar                 | 25                     | 37                                   | 0,069        |
| Eritema nodozum benzeri deri lezyonları | 11                     | 17                                   | 0,35         |
| Tromboflebit                            | 13                     | 6                                    | <b>0,031</b> |
| Derin ven trombozu                      | 7                      | 4                                    | 0,23         |
| Üveit                                   | 18                     | 10                                   | <b>0,023</b> |
| Papülopüstüler lezyon                   | 27                     | 21                                   | 0,047        |
| HLA B51 pozitifliği                     | 19                     | 19                                   | 0,81         |
| DİF pozitifliği                         | 20                     | 8                                    | <b>0,001</b> |

Direkt immünfloresan incelemede 28 (%31,82) hastada immün depolanma saptanırken, 60 (%68,18) hastada immün depolanma saptanmadı. DİF incelemesi pozitif olan 28 hastada depolanma azalan sırayla 14 (%50) hastada perivasküler C3, 7 (%25) hastada bazal C3, 3 (%10,7) hastada bazal IgM, 2 (%7,14) hastada perivasküler + bazal C3, 2 (%7,14) hastada perivasküler IgM depolanması saptandı. C3 depolanması %82,14 oranıyla en yüksek depolanma gösterdi. Tablo 6'da direkt immünfloresan depolanma tipleri özetlenmiştir.

**Tablo 6: Direkt immüfloresan depolanma tipleri sıklığı**

| İmmüfloresan depolanma tipi | Hasta sayısı (yüzde) |
|-----------------------------|----------------------|
| Perivasküler C3             | 14 (%50)             |
| Bazal C3                    | 7 (%25)              |
| Bazal IgM                   | 3 (%10,7)            |
| Perivasküler + Bazal C3     | 2 (%7,14)            |
| Perivasküler IgM            | 2 (%7,14)            |

Paterji testi pozitif olan 42 hastanın 17 (%40,48)'sinde DİF pozitifken, 25 (%59,52)'inde DİF negatif saptandı. Paterji testi negatif olan 46 hastanın 11 (%23,91)'inde DİF pozitifken, 35 (%76,09)'inde DİF negatif saptandı. Paterji testi pozitif olan grupta negatif olan gruba göre DİF pozitiflik oranı %40,48'e %23,91 ile daha fazla saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,09$ ). DİF pozitif olan 28 hastanın 16'sı erkekti, DİF pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,29$ ). DİF pozitif saptanan 28 hastanın 18'inde genital ülser saptandı, DİF pozitifliği ile genital ülser arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,39$ ). DİF pozitif saptanan 28 hastanın 8'inde eritema nodozum benzeri lezyon saptandı, DİF pozitifliği ile eritema nodozum benzeri lezyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,65$ ). DİF pozitif saptanan 28 hastanın 9'unda tromboflebit saptandı, DİF pozitifliği ile tromboflebit arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,1$ ). DİF pozitif saptanan 28 hastanın 6'sında derin ven trombozu saptandı, DİF pozitifliği ile derin ven trombozu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,08$ ). DİF pozitif saptanan 28 hastanın 12'sinde üveit saptandı, DİF pozitifliği ile üveit arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,13$ ). DİF pozitif saptanan 28 hastanın 16'sında papülopüstüler lezyon saptandı, DİF pozitifliği ile papülopüstüler lezyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,74$ ). DİF bulguları ile klinik bulgular arasındaki ilişki Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7: DİF bulguları ile klinik bulgular arasındaki ilişki**

| Klinik bulgular                         | DİF pozitif hasta sayısı | p değeri     |
|-----------------------------------------|--------------------------|--------------|
| Paterji testi pozitifliği               | 17                       | 0,09         |
| Erkek cinsiyet                          | 16                       | 0,29         |
| Genital ülser veya skar                 | 18                       | 0,39         |
| Eritema nodozum benzeri deri lezyonları | 8                        | 0,65         |
| Tromboflebit                            | 9                        | 0,1          |
| Derin ven trombozu                      | 6                        | 0,08         |
| Üveit                                   | 12                       | 0,13         |
| Papülopüstüler lezyon                   | 16                       | 0,74         |
| Vaskülit pozitifliği                    | 20                       | <b>0,001</b> |

Histopatolojide perivasküler alanda sayılan nötrofil, lenfosit, eozinofil ve mast hücreleri yüzde olarak kaydedildi. Paterji pozitif olan grupta nötrofil yüzdesi  $15,5 \pm 11,3$  iken paterji negatif olan grupta nötrofil yüzdesi  $24 \pm 18,9$  saptandı. Paterji pozitif olanlarda nötrofil yüzdesi anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,01$ ).

Paterji testi pozitif olan grupta lenfosit yüzdesi  $83,3 \pm 11,4$ , paterji negatif olan grupta lenfosit yüzdesi  $73,9 \pm 19,3$  saptandı. Paterji pozitif olanlarda lenfosit yüzdesi anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p=0,007$ ).

Paterji pozitif olan grupta eozinofil yüzdesi  $1,17 \pm 1,06$ , paterji negatif olanlarda eozinofil yüzdesi  $1,33 \pm 1,77$  saptandı. Paterji ile eozinofil yüzdesi arasında ilişki saptanmadı ( $p=0,6$ ).

Paterji pozitif olan grupta mast hücre yüzdesi  $0,33 \pm 0,53$ , paterji negatif olanlarda mast hücre yüzdesi  $0,19 \pm 0,4$  saptandı. Paterji ile mast hücre yüzdesi arasında ilişki saptanmadı ( $p=0,16$ ).

Histopatoloji de vaskülit saptanan grupta nötrofil yüzdesi  $16,9 \pm 12,7$ , vaskülopati saptanan grupta nötrofil yüzdesi  $22,6 \pm 18,6$  saptandı. Vaskülit ile nötrofil yüzdesi arasında ilişki saptanmadı ( $p=0,09$ ).

Vaskülit saptanan grupta lenfosit yüzdesi %81,1±13, vaskülopati saptanan grupta lenfosit yüzdesi %76,1±19 saptandı. Vaskülit ile lenfosit yüzdesi arasında ilişki saptanmadı (p=0,14).

Vaskülit saptanan grupta eozinofil yüzdesi %1,6±1,2, vaskülopati saptanan grupta eozinofil yüzdesi %0,9±1,6 saptandı. Vaskülit saptanan grupta eozinofil yüzdesi anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,02).

Vaskülit saptanan grupta mast hücre yüzdesi %0,37±0,5, vaskülopati saptanan grupta mast hücre yüzdesi %0,17±0,43 saptandı. Vaskülit saptanan grupta mast hücre yüzdesi sınırdan anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,049). Tablo 8’de histopatolojide perivasküler hücre yüzdeleri ile paterji ve vaskülit arasındaki ilişki özetlendi.

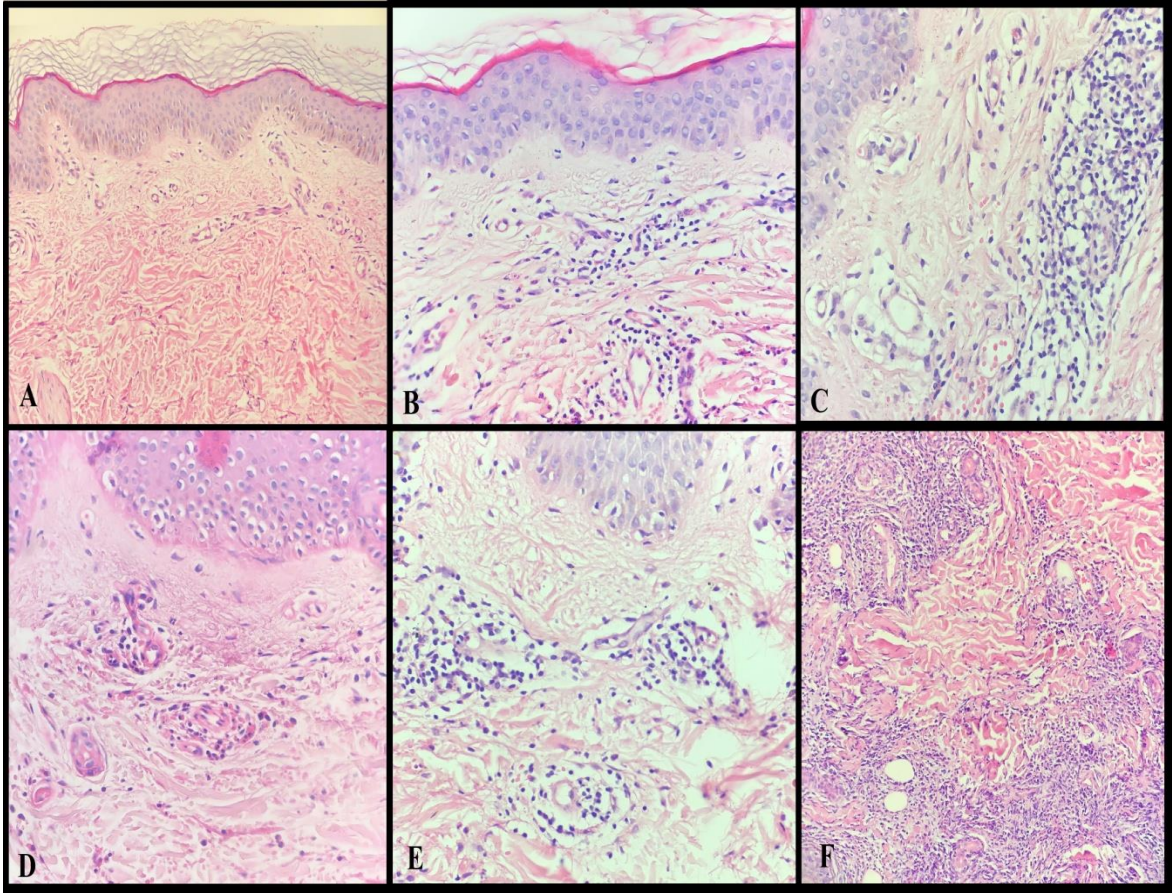
**Tablo 8: Histopatolojide perivasküler hücre yüzdeleri ile paterji ve vaskülit arasındaki ilişki**

| Histopatolojide perivasküler hücre yüzdeleri | Paterji pozitif (yüzde) | Paterji negatif (yüzde) | p            | Vaskülit (yüzde) | Vaskülopati (yüzde) | p           |
|----------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|------------------|---------------------|-------------|
| Nötrofil yüzdesi                             | %15,5<br>±11,3          | %24<br>±18,9            | <b>0,01</b>  | %16,9<br>±12,7   | %22,6<br>±18,6      | 0,09        |
| Lenfosit yüzdesi                             | %83,3<br>±11,4          | %73,9<br>±19,3          | <b>0,007</b> | %81,1<br>±13     | %76,1<br>±19        | 0,14        |
| Eozinofil yüzdesi                            | %1,17<br>±1,06          | %1,33<br>±1,77          | 0,6          | %1,6<br>±1,2     | %0,9<br>±1,6        | <b>0,02</b> |
| Mast hücre yüzdesi                           | %0,33<br>±0,53          | %0,19<br>±0,4           | 0,16         | %0,37<br>±0,5    | %0,17<br>±0,43      | 0,049       |

Histopatolojide 11 olguda papiller ödem saptandı, bu olguların 10’unda paterji pozitifliği mevcuttu. Paterji pozitiflerde papiller ödem anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0,002).

Histopatolojide 24 olguda subkutan dokuda pannikülit saptandı, bu olgulardan 13’ünde paterji pozitifliği saptandı. Paterji pozitifliği ile histopatolojide saptanan pannikülit arasında ilişki saptanmadı (p=0,46).

Histopatolojide iltihabi reaksiyon şiddeti birden üçe kadar skorlandı. Resim 5’de [A, D) X40, X200, H&E; İnflamasyon yok denecek kadar az yada hafif derecede inflamasyon (1+ inflamasyon) görülüyor. B, E) X100, X200, H&E; Orta derecede inflamasyon (2+ inflamasyon). C, F) Yoğun inflamasyon (3+ inflamasyon)] iltihabi reaksiyon şiddetleri gösterildi. Paterji pozitif olan olgularda iltihabi reaksiyon şiddeti anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,02$ ). Logistik analizde paterji oranının şiddeti ile iltihabi reaksiyon şiddetinin korele olduğu saptandı.



**Resim 5: Paterji testi histopatolojisinde inflamasyon şiddeti, [A, D) X40, X200, H&E; İnflamasyon yok denecek kadar az yada hafif derecede inflamasyon (1+ inflamasyon) görülüyor. B, E) X100, X200, H&E; Orta derecede inflamasyon (2+ inflamasyon). C, F) Yoğun inflamasyon (3+ inflamasyon)]**

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Klinik bulguların cinsiyet ve paterji testi ile ilişkisi

Behçet hastalığı dünyanın her yerinde bildirilmiş olmakla beraber başta Uzak Doğu, Orta Asya ve Akdeniz ülkelerini içeren eski İpek Yolu üzerindeki ülkelerde daha sık görülmektedir (9). Hastalığın dünya üzerinde en sık (8-42/10.000) görüldüğü ülkelerden birisi Türkiye'dir (10). Başlangıçta BH'nin hastane verilerine dayanan araştırmalarda erkek hastalarda daha sık olduğu bildirilse de, son yıllarda yapılan araştırmalar hastalığın her iki cinsiyette de eşit olarak görüldüğünü göstermektedir (6). Çalışmamızda da Behçet hastalığı tanısı konulan 88 hastanın 45'i kadın 43 tanesi erkekti. Behçet hastalığında eklem tutulumu sıklığı çeşitli çalışmalarda %25-75 oranında saptanmıştır (1,91). Olgularımızın %48,9'unda eklem tutulumu saptandı.

Behçet hastalığı en sık 20 ila 40 yaş aralığında görülmektedir ve literatürde hastalarda ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 29 olarak saptanmıştır (11). Olgularımızın yaş ortalaması 30,17 ve literatürle uyumlu idi. Uluslararası Çalışma Grubu kriterleri kullanıldığından olgularımızın hepsinde Behçet hastalığının majör kriteri olan oral aft bulgusu mevcuttu. Alpsöy ve ark. %88,7 ile oral aftı en sık başvuru bulgusu olarak bildirmişlerdir (74). Çalışmamızda da oral aft en sık başvuru şikayetini oluşturmaktaydı.

Blobner tarafından ilk defa tarif edilen cilt paterji testi (spesifik olmayan cilt hiperreaktivitesi, iğne prick testi), Behçet hastalığı olan bazı hastalarda intradermal prick ile indüklenen eritem, papüller veya püstüllerle ilişkili cilt hiperreaktivitesidir ve hastalığın tanısında kullanılan minör kriterlerden birisidir (11,129). Coğrafik olarak farklılık göstermekle beraber hastalığın aktif dönemlerinde %50-80 oranında pozitifliği gösterilmiştir (130). Türkiye'den Tursen ve ark. erkek hastalarda %56 paterji pozitifliği bildirmişlerdir (156). Paterji testinde yıllar içinde (1970 ve 2020 arası) pozitiflik oranları %70'lerden %45'lara kadar gerileme göstermiştir (140). Çalışmamızda 42 olguda (%47,7) paterji testi pozitif olarak saptandı ve bu oranın son yıllarda paterji pozitifliğindeki azalmaya bağlı olabileceği düşünüldü. Krause ve ark. cinsiyet ile paterji pozitifliği arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (152). Fakat, Türkiye'den yapılan bir araştırmada ise paterji testi pozitifliğinin erkek cinsiyette daha fazla olduğu

gözlemlenmiştir (130). Olgularımızda da paterji testi pozitifliği erkek cinsiyette anlamlı olarak daha fazla saptandı. Özden ve ark. yaptıkları çalışmada BH polikliniği bulunan birimlerde daha çok (her iki ön kola üçer pikür) altı intradermal pikür tercih edildiği bildirilmiştir (157). Her iki ön kol volar yüzlere yapmış olduğumuz altı adet intradermal pikürlerden papül ve püstül oluşumu olanları pozitif kabul ettik. En sık görülen paterji pozitifliği durumu %33,3 oranıyla altı pikür alanından üçünde (3/6) pozitiflik saptanması en az görülen ise beş (5/6) ve altı (6/6) pikürde %4,7 oranlarında pozitiflik saptanmasıydı. Literatürde daha önce böyle bir veriye rastlanmamıştır. Paterji testinde püstül görülmesi yapılan bir çalışmada %4,3 olarak saptanmıştır (149). Olgularımızın üçünde (%7,1) paterji testinde klinik olarak püstül saptandı.

Behçet hastalığında genital ülser sıklığı değişik toplumlarda yaklaşık %57-93 arasında görülmekte ve kadın cinsiyet hakimiyeti mevcuttur (74). Literatürle uyumlu olarak %70,5 olgumuzda genital ülser saptanırken kadın cinsiyette anlamlı olarak daha fazla genital ülser saptandı. Birçok seride paterji testi ile genital ülser arasında ilişki saptanmamıştır (74,158). Genital ülser olan olgularımızda paterji testi pozitifliği oran olarak daha az olsada, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Eritema nodozum benzeri lezyonlar kadınlarda daha sık ve çalışmalarda %15-78 oranında saptanmıştır (82). Eritema nodozum benzeri lezyon veya öyküsü %31,8 oranında saptandı ve kadın cinsiyette anlamlı olarak daha fazlaydı. Assar ve ark.'nın (158) yaptığı 1675 hastanın olduğu paterji reaksiyonu ve klinik bulguların korelasyonu çalışmasında eritema nodozum benzeri lezyon ile paterji testi arasında ilişki saptamamışlardır, olgularımızda ise eritema nodozum benzeri lezyon olan hastalarda paterji testi negatifliği sınırda anlamlı olarak yüksek saptandı.

Tromboflebitin değişik serilerde BH seyrinde görülme sıklığının %7-60 arasında olduğu bildirilmiştir (84). Yine birçok seride erkeklerde daha sık saptanmıştır (74). Olgularımızın %21,6'sında tromboflebit veya öyküsü mevcuttu ve erkek cinsiyette anlamlı olarak yüksek saptandı. Behçet hastalığında venöz sistem en sık etkilenen vasküler yapı olup, en sık alt ekstremiteler venleri etkilenmektedir. Behçet hastalığında görülen DVT genç erkeklerde gelişmeye eğilimlidir ve prognozu klasik DVT'ye göre daha kötüdür (84). Türkiye'den yapılan retrospektif bir çalışmada Behçet hastalarında DVT görülme oranı %11,7 olarak saptanmıştır (159). Çalışmamızda %12,5 hastada DVT saptandı ve her iki cinsiyet açısından fark yoktu. Koc ve ark. (84) ve Nuran ve ark. (160) paterji testi pozitifliği ile

vasküler komplikasyonlar arasında anlamlı ilişkiden bahsetmişlerdir. Fakat Assar ve ark.'nın (158) daha geniş serili çalışmasında paterji ile vasküler komplikasyonlar arasında ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde çalışmamızda da paterji pozitifliği ile tromboflebit ve DVT arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Göz tutulumu Behçet hastalığındaki en önemli kalıcı sekel sebebi olup tutulum hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Genellikle hastalık başlangıcından sonraki ilk 4-5 yıl içerisinde (88). Özellikle genç erkek hastalarda daha sık ve daha şiddetli tutulum görüldüğü bildirilmiştir (5,88). Çalışmamızda %31,8 oranında göz tutulumu mevcuttu, erkek cinsiyette görülme sıklığı kadın cinsiyete göre sınırdan anlamlıydı. Göz tutulumu oranını düşük saptamamızın olgularımızın hepsinin yeni tanı Behçet hastalığı olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Paterji reaksiyonu pozitif hastalarda göz tutulumunun yüksek olduğunu saptayan (158,161) çalışmalar olduğu gibi ilişki saptamayan (149,152) çalışmalarda mevcuttur. Çalışmamızda Behçet hastalarında paterji pozitifliği ile göz tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Minör kriterler arasında da yer alan papülopüstüler lezyonlar erkeklerde daha sık olmakla beraber Behçet hastalarının %28-96'sında görülür (80). Papülopüstüler lezyon öyküsü %54,5 oranında ve erkek cinsiyette anlamlı olarak fazla saptandı. Birçok araştırmada paterji pozitif hastalarda papülopüstüler lezyon oranı daha yüksek olarak bildirilmiştir (80,81). Paterji testi pozitifliği olan olgularımızda papülopüstüler lezyon görülme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı.

Behçet hastalığı ile HLA B51 ilişkisi %60-80 arası sıklıkta tespit edilmiştir. İlginç olarak eski İpek Yolu boyunca Behçet hastalığının yoğun dağılımında bulunduğu ülkelerde HLA B51 pozitifliği insidansı daha fazladır (29). Olgularımızda HLA B51 pozitifliği %51,4 oranındaydı ve her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmadı. Bir çalışmada HLA B51 pozitif hastalarda paterji testi pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanırken, İngiliz Behçet hastalarında bu ilişki gözlenmemiştir (145). HLA B51 ile paterji testi ilişkisinde anlamlı fark saptamayan çalışmalar da mevcuttur (10). Yeni tanı alan Behçet olgularımızda HLA B51 ile paterji reaksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

## 5.2. Histopatolojik bulguların paterji testi ve klinik bulgularla ilişkisi

Paterji fenomeninin histopatolojik değerlendirmesinde çok çeşitli sonuçlar elde edilmiş, perivasküler ve periadneksiyal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonuna eşlik eden mast hücre artışından, lökositoklastik vaskülit kadar çok çeşitli bulgular saptanmıştır (135). Ozluk ve ark. 23 paterji pozitif olan Behçet hastasında %34,7 oranında vaskülit saptamışlardır (162). Tüm olgularımızın %46,6'sında vaskülit saptandı. Paterji pozitif olan olgularımızda bu oran %54,7 iken, ilginç olarak paterji negatif olan olgularımızda da %39,1 oranında vaskülit mevcuttu. Paterji testi pozitif olanlarda histopatolojisinde vaskülit görülmesi ile paterji testi negatif olanlarda vaskülit görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgular, paterji testinde klinik negatiflik saptanmasının histopatolojik olarak vaskülit dışlayamayacağımızı göstermektedir.

Ozluk ve ark. yapmış oldukları çalışmada histopatolojik olarak vaskülit görülme oranı ile erkek cinsiyet, aile öyküsü ve üveit arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (162). Çalışmamızda aile öyküsü ile ilişki saptanmazken, erkek cinsiyet ve üveit ile vaskülit sıklığı arasında anlamlı ilişki saptandı. Erkek cinsiyette ve üveit olan hastalarda histopatolojide vaskülit görülme sıklığı anlamlı olarak yüksekti. Çalışmamızda özellikle erkek cinsiyet ile üveit arasında ilişki sınırda anlamlı ve paterji pozitifliği ile üveit arasında da ilişki anlamlı saptanmamış olmasına rağmen histopatolojide vaskülit görülmesi ile üveit arasında anlamlı ilişki saptanması, vaskülitin üveit gelişiminde bağımsız bir prediktör olabileceğini düşündürmektedir. Histopatolojide vaskülit saptanması ve diğer klinik bulgular değerlendirildiğinde, ek olarak tromboflebit ve papülopüstüler lezyon görülen olgularda da anlamlı olarak vaskülit sıklığı yüksek saptandı.

Behçet hastalığında direk immunfloresan bulguları ile ilgili çok sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Haim ve ark. (163) 1976'da 18 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada herhangi bir DİF pozitifliğine rastlamazken, Azizleri ve ark. 1977 yılında 8 Behçet hastasının yedisinde DİF depolanmasından bahsetmişlerdir (164). Çalışmamızda %31,8 oranında DİF depolanması saptandı. İlginç olarak paterji negatif alanların etrafında da DİF pozitifliği mevcuttu. Paterji pozitif olanlarda %40,5 oranında DİF depolanması mevcutken, negatif olanlarda %23,9 oranında DİF depolanması vardı. Paterji pozitif olanlarda DİF depolanması oran olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Alpsöy ve ark.'nın papölopüstöler lezyonlardan yaptıkları histopatoloji ve DİF incelemesinde %52,9 IgM, %41,2 C3, %35,3 IgG depolanması saptandı (81). 2009 yılında yapılan paterji testi alanının etrafından yapılan perilezyonel DİF çalışmasında ise %70 oranında IgM, %62.9 oranında C3 depolanması saptandı (165). Çalışmamızda %82,1 oranıyla C3 en sık depolanma olarak saptandı. Bu güne kadar literatürde DİF depolanması ile klinik bulgular arasında hiçbir anlamlı ilişkiden bahsedilmemişti (81,165). Çalışmamızda da DİF depolanması ile klinik bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmadı, sadece histopatolojide vaskülit saptanması ile anlamlı idi.

Paterji reaksiyonunun histopatolojisi hakkında tartışmalar da mevcuttur. Mikst infiltrasyon iddiasında bulunan otörler olduğu gibi bazı otörler lökositoklastik vaskülit olduğunu düşünmektedir (162). Paterji reaksiyonunda histopatolojik olarak önce (ilk saatlerde) nötrofillerin daha sonra mononökleer hücrelerin (CD4+ T lenfositler) hakim olduğu bir inflamasyon görülür (136). 48 saatlik paterji test bölgesi histopatolojisinde dermiste ağırlıklı olarak T lenfositlerin olduğu saptanmıştır (166). Nötrofillerin kemotaksisi tetiklemede rol aldığı düşünülürken, paterji reaksiyonunun gelişimi için aktif T lenfositlerinin gerekli olduğu savunulmuştur (166). Çalışmamızda genel olarak lenfosit hakim mikst bir infiltrasyon olduğu saptandı. Lenfosit hakimiyetinin tüm biyopsilerin 48. saatte alınmış olması nedeniyle olduğu düşünüldü ve bulgularımız literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluydu (166,167). Çalışmamız paterji pozitif ve negatif alanların histopatolojisinde perivasküler hücre oranlarını karşılaştıran ilk çalışmaydı. Paterji testi pozitif olan grupta nötrofil oranı %15,5, negatif olan grupta %24 olarak saptandı. Yine paterji testi pozitif olan grupta lenfosit oranı %83,3, negatif olan grupta %73,9 olarak saptandı ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatürde daha önce paterji reaksiyonunda lenfosit hakimiyeti gösterilmiştir, fakat çalışmamızda buna ek olarak paterji pozitif alanın lenfosit hakimiyetinin negatif alana göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Bu da paterji reaksiyonun oluşumunda lenfositlerin rolünü desteklemekteydi.

Histopatolojide vaskülit saptanması ile perivasküler hücre oranları arasında daha önce literatürde bir veri yoktu. Çalışmamızda vaskülit saptanan grupta eozinofil oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Lenfosit, nötrofil ve mast hücre oranları ile anlamlı bir ilişki yoktu. Eozinofil oranının vaskülit grubunda yüksek saptanmasının son yıllarda eozinofilin otoinflamatuvar hastalıklardaki atfedilen rolüne bağlı olabileceği düşünüldü (168).

Paterji testinin histopatolojisinde pannikülitte ilk kez bahseden Ozluk ve ark. yapmış oldukları 23 hastalık çalışmada iki olguda (%8,6) pannikülit saptamışlardır (162). Çalışmamızda 24 olguda %27,3 oranında pannikülit saptandı. Paterji pozitifliği ile pannikülit arasında anlamlı ilişki yoktu. Çalışmamız paterji negatif olgularda da histopatolojide pannikülit varlığını gösteren ilk çalışmaydı. Bu veriler paterji negatif olgularda histopatolojide pannikülit saptanmasının Behçet hastalığı açısından prediktif bir bulgu olabileceğini düşündürdü.

İltihabi reaksiyonun şiddetini de skorladığımız çalışmamızda, paterji pozitif olgularda reaksiyon şiddeti anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Altı pikürlü paterji testimizde, pozitif pikür sayısının artışı ile iltihabi reaksiyonun şiddeti koreleydi.



## 6. SONUÇ

Yeni tanı Behçet olgularımızın paterji pozitif ve negatif alanlarının histopatolojik ve direkt immünfloresan bulgularını karşılaştırdığımız ve klinik bulgularla ilişkilerini incelediğimiz çalışmamızda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Çalışmamızda paterji testi pozitifliği %47,7 olarak saptandı, bu da son yıllarda paterji pozitifliğinin azaldığını gösteren verilerle koreleydi (169).
2. En sık görülen paterji pozitifliği durumu %33,3 oranıyla altı pikür alanından üçünde (3/6) pozitiflik saptanmasıydı. Literatürde daha önce böyle bir veriye rastlanılmadı.
3. Çalışmamızda paterji testi ile klinik bulgular genel olarak literatürle koreleydi. Bazı klinik bulgularda literatür ile farkın olgularımızın hepsinin yani tanı Behçet hastası olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.
4. Paterji testinin histopatolojik incelemesinde %46,6 oranında vaskülit saptandı. Paterji pozitif olan olgularımızda bu oran %54,7 iken, ilginç olarak paterji negatif olan olgularımızda da %39,1 oranında vaskülit mevcuttu. Paterji testi pozitif olanların histopatolojisinde vaskülit görülmesi ile paterji testi negatif olanlarda vaskülit görülmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu sonuç paterji testinin klinik olarak negatifliği ile histopatolojik olarak vaskülit dışılayamayacağımızı göstermekteydi. Özellikle histopatolojik incelemenin klinik olarak negatif paterji testi olgularının tanısında yararlı olabileceği düşünüldü.
5. Çalışmamızda özellikle erkek cinsiyet ile üveit arasında ilişki sınırda anlamlı ve paterji pozitifliği ile üveit arasında da ilişki anlamlı saptanmamış olmasına rağmen histopatolojide vaskülit görülmesi ile üveit arasında anlamlı ilişki saptanması, vaskülitin üveit gelişiminde bağımsız bir prediktör olabileceğini düşündürmektedir. Histopatolojide vaskülit saptanması ve diğer klinik bulgular değerlendirildiğinde, ek olarak tromboflebit ve papülopüstüler lezyon görülen olgularda da anlamlı olarak vaskülit sıklığı yüksek saptandı.

6. Çalışmamızda %31,8 oranında DİF depolanması saptandı. İlginç olarak paterji negatif alanların etrafında da DİF pozitifliği mevcuttu. Paterji pozitif olanlarda %40,5 oranında DİF depolanması mevcutken, negatif olanlarda %23,9 oranında DİF depolanması vardı. Paterji pozitif olanlarda DİF depolanması oran olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. DİF depolanması ile klinik bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmadı. DİF incelemesinin histopatolojik incelemeye ek bir fayda sağlamayacağı düşünüldü.
7. Çalışmamız hem paterji pozitif hem de negatif alanların histopatolojisinde nötrofil lenfosit hücre oranlarının belirlendiği literatürdeki ilk çalışmaydı. Paterji testi pozitif olan grupta lenfosit oranı %83,3, negatif olan grupta %73,9 olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Literatürde daha önce pozitif paterji reaksiyonunda lenfosit hakimiyeti gösterilmiştir, fakat çalışmamızda buna ek olarak paterji pozitif alanın lenfosit hakimiyetinin negatif alana göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Bu da paterji reaksiyonun oluşumunda lenfositlerin rolünü desteklemekteydi.
8. Çalışmamızda vaskülit saptanan grupta eozinofil oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Eozinofil oranının yüksek saptanmasının son yıllarda eozinofillerin otoinflamatuvar hastalıklardaki atfedilen rolüne destek bir bulgu olduğu düşünüldü.
9. Çalışmamızda %27,3 oranında pannikülit saptandı. Paterji pozitifliği ile pannikülit arasında anlamlı ilişki yoktu. Çalışmamız paterji negatif olgularda da histopatolojide pannikülit varlığını gösteren ilk çalışma olması nedeniyle önemliydi. Bu sonuçla paterji negatif olgularda histopatolojide pannikülit saptanmasının Behçet hastalığı açısından prediktif bir bulgu olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, paterji fenomeninin Behçet hastalığının tanısını koymada sensitiviteyi artırdığı ve gerçek hastaları yakalamadaki başarısının oldukça yüksek olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Fakat değerlendirmenin sadece klinik olarak yapılması testin yanlış pozitif veya yanlış negatif yorumlanması riskini doğurmaktadır (166). Yine ırksal farklılıklar gösterdiği bilinen paterji testinin, ABD ve İngiltere'de yüzde 20'nin altında

rapor edildiği bilinmektedir (145). Çalışmamızdan yola çıkan sonuçlarla histopatolojinin paterji testinin klinik olarak şüphe oluşturan ve özellikle negatif paterji testi olan olgularda klinik değerlendirmeye katkı sağlayacağını dőřünmekteyiz. Belki de Paterji testinin gerçek değer bu yaklaşımla daha iyi anlaşılabilir.



## 7. KAYNAKLAR

1. 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, 913-929.
2. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, Özyazgan Y, Tüzün Y. Behçet's syndrome: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013;31(4):352-361.
3. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet. 1990;335:1078-1080.
4. Özdemir M, Balevi Ş, Deniz F, Mevlitoğlu I. Pathergy reaction in different body areas in Behçet's disease. Clinical and Experimental Dermatology: Experimental Dermatology. 2007;32(1),85-87.
5. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. Survey of ophthalmology. 2005;50(4),297-350.
6. Behcet H. Über rezidivierende Aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Dermatol ochenschr. 1937,105:1152-1157.
7. Saylan T. Life story of the Dr. Hulusi Behçet. Yonsei Med J. 1997;38(6):327-332.
8. Tüzün Y. Hulusi Behçet, MD February 29, 1889 to March 8, 1948. Clin Dermatol. 2006;24(6):548-550.
9. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. The Journal of dermatology. 2016;43(6),620-632.
10. Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji. Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics 2017;10(4),265-270.

11. Ugurlu N, Bozkurt S, Bacanli A, Akman-Karakas A, Uzun S, Alpsoy E. The natural course and factors affecting severity of Behçet's disease: a single-center cohort of 368 patients. *Rheumatology international*. 2015;35(12):2103-2107.
12. Gül A, Inanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(8):622-625.
13. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behçet's disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(13):3801-12.
14. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine*. 2011;90(2):125-132.
15. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Current concepts: Behçet disease. *New Engl J Med*. 1999;341(17):1284-1291.
16. Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behcet's syndrome. *Drugs*. 2012;72:2223-2241.
17. Hirohata T, Kuratsune M, Nomura A, Jimi S. Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii. With particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. *Hawaii Med J*. 1975;34:244-246.
18. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L, et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(5Suppl 42):S125.
19. Alpsoy E, Akman A. Behçet Hastalığı: etyopatogeneizde yeni kavramlar. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(9):8-14.
20. Gul A. Pathogenesis of Behcet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37:413-418.

21. Gul A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4(1):81-83.
22. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8),e297.
23. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasison the role of immunological aberrations. *Clinical Rheumatology.* 2010;29(11):1211-1216.
24. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Autoimmunity Highlights.* 2016;7(1):4.
25. Arayssi T, Hamdan A. New insights into the pathogenesisand therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4(2):183-188.
26. Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheumatism.* 2005;52(6):1836-1842.
27. Alpsoy E, Yılmaz E, Savaş A, Coşkun M, Yeğin O. Behçet Hastalarında HLA Antijenleri ve Linkage Disequilibrium. 1. Çukurova Dermatoloji Günleri Ed. Memişoğlu HR, Acar MA, Aksungur VL, Özpoyraz M, Denli YG, Uzun S, Karakaş M. Adana, Çukurova Üniversitesi Basımevi 1998:179-85.
28. Gul A, Ohno S. HLA-B 51 and Behçet disease. *Ocular immunology and inflammation.* 2012;20(1):37-43.
29. Mizuki N, Inoko H, Ohno S. Molecular Genetics (HLA) of Behcet's Disease. *Yonsei Medical Journal.* 1997;38(6):333-349.
30. 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 Care Research.* 2009;61(10):1287-1296.

31. Takeuchi M, Ombrello MJ, Kirino Y, Erer B, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. A single endoplasmic reticulum amino-peptidase-1 protein allotype is a strong risk factor for Behcet's disease in HLA-B51 carriers. *Ann Rheum Dis*.2016;75(12):2208-2211.
32. Makuni H, Kolsi R, Bahloul Z, Trigui N, Jarraya A, Ayadi H. Clinical and Immunological Study of 26 cases of familial Behcet's Disease. *Behçet's disease*. Tunis: Pub Adhoua. 1997:151-154.
33. Maldini C, LaValley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology*. 2012;51(5),887-900.
34. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, et al. TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):350-356.
35. Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(4):1298-1303.
36. Cohen R, Metzger S, Nahir M, Chajek-Shaul. Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behçet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(2):157-160.
37. Coskun M, Bacanli A, Sallakci N, Alpsoy E, Yavuzer U, Yegin O, et al. Specific interleukin-1 gene polymorphisms in Turkish patients with Behcet's disease. *Exp Dermatol*. 2005;14(2):124-129.
38. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Mizuki N, Oguma K, Kaneko F. Role of IL-12B promoter polymorphism in Adamantiades-Behçet's disease susceptibility: an involvement of Th1 immunoreactivity against *Streptococcus sanguinis* antigen. *J Invest Dermatol*. 2006;126(7):1534-1540.

39. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis E, Madanat W, Zureikat H, Fayyad F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's disease. *Eur J Immunogenet.* 2000;27(2):73–76.
40. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behcet's Disease. *J Rheumatol.* 2001;28(6):1283-1287.
41. Gül A, Özbek U, Öztürk C, Inanc M, Konice M, Özçelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *Rheumatology.* 1995;35(11):1178-1180.
42. Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, Kondeatis E, Zureikat H, Fayyad F, et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet disease. *American journal of ophthalmology.* 1999;128(3):352-356.
43. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behcet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1175-1183.
44. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *The Journal of Rheumatology.* 2002;29(3):535-540.
45. Imırzalıoğlu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakıcıer MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2005;34(1):56-58.
46. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clinical and experimental rheumatology.* 2003;21(4;SUPP/30):35-37.
47. Yazici H. Behcet's syndrome: an update. *Current rheumatology reports.* 2003;5(3):195-199.

48. Ben-Chetrite, Cohen R, Chajek-Shaul T. Familial mediterranean fever and Behcet's disease are they associated ? J Rheumatol. 2002;29(3):530-534.
49. Hegap S, Al Mutawa S. Immunopathogenesis of Behçet's Disease. Clin Immunol. 2000;96(3):174-186.
50. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. Journal of medical microbiology. 1991;34(1):39-43.
51. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M, Touraine J. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behcet's disease. Clinical & Experimental Immunology. 1990;79(1):28-34.
52. Sohn S. Etiopathology of Behçet's Disease; Herpes Simplex Infection and Animal model. Yonsei Med J. 1997;38(6):359-364.
53. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis. 2001;60(11):996-1002.
54. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behçet's disease: A Review. J Dent Res. 2005;84(3):209-222.
55. Boyvat A. Behçet hastalığının etyopatogenezi. T Klin J Dermatol. 2004;14:15-21.
56. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. Med Microbiol Immunol. 2003;192(3):149-155.
57. Ergun T, İnce Ü, Ekşioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. Journal of the American Academy of Dermatology. 2001;45(6):904-909.
58. Hu W, Hasan A, Wilson A, Stanford MR, Li-Yang Y, Todryk S, et al. Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock protein-derived peptide 336–351. European journal of immunology. 1998;28(8):2444-2455.

59. Ghasemi Y, Dabbagh F, Rasoul-Amini S, Borhani Haghighi A, Morowvat MH. The possible role of HSPs on Behçet's disease: a bioinformatic approach. *Comput Biol Med.* 2012;42(11):1079-1085.
60. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S, et al. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease (BD) in Japan. *Clinical and Experimental Immunology.* 1997;108(2):204-212.
61. Inaloz HS, Evereklioglu C, Unal B, Kirtak N, Eralp A, Inaloz SS. The significance of immunohistochemistry in the skin pathergy reaction of patients with Behcet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18(1):56-61.
62. Freysdottir J, Lau SH, Fortune F.  $\gamma\delta$  T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol.* 1999;118(3):451-457.
63. Rajendram R, Rao NA. Molecular mechanisms in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1199-1200.
64. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: Immunological aspects. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):350-358.
65. Yates PA, Michelson JB. Behçet Disease. *Int Ophthalmol Clin.* 2006;46(2):209-233.
66. Yazıcı C, Köse Ç, Demir M, Kırnap M, Ateş F. Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: a new activity marker? *Br J Dermatol.* 2004;151(1):105-111.
67. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal Ö, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis & Rheumatism.* 2001;44(11):2686-2692.
68. Abdallah MA, Ragab N, Khalil R, Kamel N. Circulating immune complexes in various forms of Behcet's disease. *International journal of dermatology.* 1995;34(12):841-845.
69. Kibaroglu A, Eksioglu-Demiralp E, Akoglu T, Direskeneli H. T and NK cell subset changes with microbial extracts and human HSP60-derived peptides in Behcet's disease. *Clinical and experimental rheumatology.* 2004;22:59-63.

70. Öztürk MA. Behçet hastalığında laboratuvar bulguları. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2005;1(25):55-58.
71. Kalaycıyan A, Zouboulis CC. An update on Behçet's disease. JEADV. 2006;20:1-6.
72. Kapsimali VD, Kanakis MA, Vaiopoulos GA, Kaklamanis PG. Etiopathogenesis of Behçet's disease with emphasison the role of immunological aberrations. Clinical Rheumatology. 2010;29(11):1211-1216.
73. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore). 2003;82(1):60-76.
74. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. Br J Dermatol. 2007;157(5):901-906.
75. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TWJ. Behçet's disease: a review. Journal of dental research. 2005;84(3):209-222.
76. Kalaycıyan A, Arzuhal N. Deri ve Mukoza Belirtileri. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2005;1(25):19-23.
77. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999;40(1):1-18.
78. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. J Am Acad Dermatol. 2005;52(3):500-508.
79. Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. Yonsei Med J. 1997;38(6):428-36.
80. Ambrose NL, Haskard DO. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. Nature Reviews Rheumatology. 2013;9(2):79-89.

- 81.** Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy Ç, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *International journal of dermatology*. 1998;37(11):839-842.
- 82.** Gül A, Aslantas AB, Tekinay T, Koniçe M, Özçelik T, et al. Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(12):1298-1299.
- 83.** Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(5):379-390.
- 84.** Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):402-410.
- 85.** Demircioglu FF, Böke E, Demircin M, Dagsali S, Küçükali T. Abdominal aortic aneurysm with inferior vena cava obstruction: case report. *Angiology*. 1989;40(3):227-232.
- 86.** Jorizzo JL, Solomon AR, Zanolli MD, Leshin B. Neutrophilic vascular reactions. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(6):983-1005.
- 87.** Callen JP. Pustular eruptions in systemic disease. *Clin Dermatol*. 2000;18(3):349-353.
- 88.** Evereklioglu C, Düzgün B. Behçet Hastalığı'nda Göz Tutulumu. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2017;10(4):283-288.
- 89.** Schirmer M, Calamia KT, Direskeneli H. Ninth International Conference on Behçet's Disease, Seoul, Korea, May 27–29, 2000. *J Rheumatol*. 2001;28(3):636-639.
- 90.** Moschella SL, Davis MDP. Neutrophilic Dermatoses. *Dermatology*. Ed Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3. Baskı. China, Elsevier, 431-434.
- 91.** Yıldırım A, Şenel AS. Kas ve Eklem Bulguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2017;10(4):289-292.

- 92.** Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence and patterns of neurological involvement in Behcet's disease: a prospective study from Iraq. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(5):608-613.
- 93.** Shimizu T, Ehrlich GE, Goro I, Hayashi K, et al. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1979;8:223-260.
- 94.** Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: a systematic review. *Chest*. 2000;118(2):479-487.
- 95.** Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behcet's disease. *Thorax*. 2001;56(7):572-578.
- 96.** Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabalı M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzen D, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. *International journal of dermatology*. 2006;45(8):919-921.
- 97.** Kaklamani VG, Vaviopoulos G, Kaklamani PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1988;27:197-217.
- 98.** Yıldırım S, Yurci A. Behçet Hastalığı'nda Gastrointestinal Sistem Bulguları. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2017;10(4):308-314.
- 99.** Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(3):291-311.
- 100.** Ghorbel IB, Ennaifer R, Lamloum M, Khanfir M, Miled M, Houman MH. Budd–Chiari syndrome associated with Behçet's disease. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2008;32(3):316-320.
- 101.** Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2002, April; (Vol. 31, No. 5, pp. 317-337).
- 102.** Cho YH, Jung J, Lee KH, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical features of patients with Behçet's disease and epididymitis. *The Journal of Urology*. 2003;170(4):1231-1233.

- 103.** Türsen Ü. Activation markers in Behcet disease. *Turkderm-Archives of The Turkish Dermatology and Venerology*. 2009;43(Supp: 2):74-86.
- 104.** Melikoglu M, Kural-Seyahi E, Tascilar K, Yazici I. The unique features of vasculitis in Behçet's syndrome. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2008;35:40-46.
- 105.** Chun SI, Su WP, Lee S. Histopathologic study of cutaneous lesions in Behçet's syndrome. *J Dermatol*. 1990;17(6):333-341.
- 106.** Boyvat A. Behçet Hastalığında Tanı ve Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2017;10(4):315-320.
- 107.** O'Neill TW, Rigby AS, Silman AJ, Barnes C. Behcet's Disease Research Committee of Japan. Behcet's disease: Guide to the diagnosis of Behcet's disease. *Japan J Ophthalmol*. 1974;18:291-294.
- 108.** O'Duffy JD. Suggested criteria for diagnosis of Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1974;32:18.
- 109.** Dilsen N. Our diagnostic criteria for Behcet's disease-an overview. In *Recent Advances in Behcet's Disease*. Royal Society of Medicine Services. Int Congr Sympos Series. 1986;103:177-180.
- 110.** Chen SP, Zhang X-Q. Some special clinical manifestations of Behcet's disease report of illustrative cases and review of literature. *Chinese Journal of Internal Medicine*. 1980;19:15-22.
- 111.** Akoğlu T, Paydaş S, Sarpel S, Tunalı N, Tuncer I. Incomplete Behçet's syndrome with unusual manifestations. *Annals of the rheumatic diseases*. 1987;46(8):632-633.
- 112.** Parlak AH, Kavak A, Alper M, Tunç M. Behçet hastalığına eşlik eden Sweet sendromu olgusu mu?. *Turkderm*. 2003;37(1):54-57

- 113.** Turker H, Terzi M, Bayrak O, Cengiz N, Onar M, Us O. Visual evoked potentials in differential diagnosis of multiple sclerosis and neurobehçet's disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2008;216(2):109-116.
- 114.** Seyahi E. Prognosis in Behcet's Syndrome. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Immunology-Rheumatology*. 2005;1(25):59.
- 115.** Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2806-2812.
- 116.** Fresko I, Yazici H. Treatment strategies for Behçet's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(18):3211-3119.
- 117.** Kaklamani VG, Kaklsamanis PG. Treatment of Behçet's disease – an update. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30:299-312.
- 118.** Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease. *Arch Dermatol*. 1999;135(5):529-532.
- 119.** Bacanlı A, Yerebakan Dicle O, Parmaksizoglu B, Yilmaz E, Alpsoy E. Topical granulocyte colony stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(8):931-935.
- 120.** Mizushima Y, Matsumura N, Mori M. Chemotaxis of leukocytes and colchicine treatment in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1979;6:108-110.
- 121.** Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, Horio T. Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Br J Dermatol*. 1981;104(1):67-70.
- 122.** Calgüneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, Celik I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology*. 1996;192(2):125-128.

123. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a doubleblind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol*. 2002;29(5):267-279.
124. Yalçın BA. Tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2017;10(4):330-336.
125. Yazici H, Pazarlı H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(5):281-285.
126. Munro CS, Cox NH. Pyoderma gangrenosum associated with Behçet's syndrome response to thalidomide. *Clin Exp Dermatol*. 1988;13(6):408-410.
127. Pipitone N, Olivien I, Cantini F, Triolo G, Salvarani C, et al. New approaches in the treatment of Adamantiades-Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(1):3-9.
128. Soysal T, Salihoğlu A, Esatoğlu SN, Gültürk E, Eşkazan AE, Hatemi G, et al. Bone marrow transplantation for Behçet's disease: a case report and systematic review of the literature. *Rheumatology*. 2014;53(6):1136-1141.
129. Blobner F. Zur rezidivierenden hypopyoniritis. *Ophthalmologica*. 1937;91(3-4):129-139.
130. Ozarmagan G, Saylan T, Azizlerli G, Ovul C, Aksungur VL. Re-evaluation of the pathergy test in Behçet's disease. *Acta Derm Venereol*. 1991;71(1):75-76.
131. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. 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.
132. Çınar SL, Kartal D. Behçet Hastalığı Mukokutanöz Klinik Bulgular. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2017;10(4):278-282.

- 133.** Fresko I, Yazici H, Bayramicli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(8):619-620.
- 134.** Kaneko F, Bang D, Direskeneli RH, Ohno S, Ishigatsubo Y. Immune Reactions in Behçet's Disease. *Genetics research international.* 2014;2014:985689.
- 135.** Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behcet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Med.* 1985;109(8):747-751.
- 136.** Melikoglu M, Uysal S, Krueger JG, Kaplan G, Gogus F, Yazici H, et al. Characterization of the divergent wound-healing responses occurring in the pathergy reaction and normal healthy volunteers. *J Immunol.* 2006;177(9):6415-6421.
- 137.** Ben AM, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2291-2295.
- 138.** Akmaz O, Erel A, Gürer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behçet's disease. *Int J Dermatol.* 2000;39(2):121-125.
- 139.** Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(4):367–373.
- 140.** Dilsen N, Konıçe M, Aral O, Ocal L, Inanç M, Gül A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1993;52(11):823-825.
- 141.** Mat CM, Gokler G, Yurdakul S, Tüzün Y, Hamuryudan V, Kosem V, et al. The effect of prick duration on pathergy positivity in Behcet's syndrome. *Cerrahpasa J Med.* 1996;27:94-97.

- 142.** Ozdemir M, Bodur S, Engin B, Baysal I. Evaluation of application of multiple needle pricks on the pathergy reaction. *Int J Dermatol.* 2008;47(4):335-338.
- 143.** Gül U, Gönül M. Oral and genital pathergy in Behçet's disease. *Dermatology.* 2007;215(1):80-81.
- 144.** Tüzün Y, Yazıcı H, Pazarlı H, Yalçın B, Yurdakul S, Müftüoğlu A. The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity (the pathergy test) in Behçet's disease in Turkey. *Acta Derm Venereol.* 1979;59(1):77-79.
- 145.** Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(1):74-75.
- 146.** Camargo CM, Brotas AM, Ramos-e-Silva M, Carneiro S. Isomorphic phenomenon of Koebner: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31(6):741-749.
- 147.** Humby F, Gullick N, Kelly S, Pitzalis C, Oakley SP. A synovial pathergy reaction leading to a pseudo-septic arthritis and a diagnosis of Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(8):1255-1256.
- 148.** Nazarro P. Cutaneous manifestations of Behçet's disease. In: Monacelli M, Nazzaro P, eds. *International Symposium on Behçet's Disease in Rome.* Basel: Karger. 1966:15-41.
- 149.** Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behçet's disease. *J Korean Med Sci.* 2002;17(3):371-374.
- 150.** Tunç R, Uluhan A, Melikoğlu M, Özyazgan Y, Özdoğan H, Yazıcı H. A reassessment of the international study group criteria for the diagnosis (classification) of Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(5; SUPP/24):45-47.

- 151.** Park MC, Hong BK, Kwon HM, Hong YS. Surgical outcomes and risk factors for postoperative complications in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2007;26(9):1475-1480.
- 152.** Krause I, Molad Y, Mitrani M, Weinberger A. Pathergy reaction in Behçet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18(1):71-74.
- 153.** Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1992;19(3):402-410.
- 154.** Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Chams-Davatchi C, Shahram F, Ghodsi Z, Nadji A, et al. Impact of the positive pathergy test on the performance of classification/diagnosis criteria for Behcet's disease. *Mod Rheumatol.* 2013;23(1):125-132.
- 155.** Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR, Barnes CG, Dinning WJ. The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis.* 1984;43(1):70-73.
- 156.** 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.
- 157.** Özden MG, Bek Y, Aydın F, Senturk N, Canturk T, Turanlı AY, et al. Different application techniques of pathergy testing among dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(10):1240-1242.
- 158.** Assar S, Sadeghi B, Davatchi F, Ghodsi SZ, Nadji A, Shahram F, et al. The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease. *Reumatologia.* 2017;55(2):79.
- 159.** Uğurlu S, Melikoğlu M, Taşçılar K, Çağlar E, Seyahi E, Yazıcı H. Behçet hastalığında büyük damar tutulumu: retrospektif çalışma. 9. Ulusal Romatoloji Kongresi, pp; 2008.

- 160.** Nuran A, Gunes G, Basak Y, Hayran M. Patient characteristics in Behcet's disease. A retrospective analysis of 213 Turkish patients during 2001-4. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):411-418.
- 161.** Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Yurdakul S, Müftüoğlu A. The combined use of HLA B5 and pathergy test as diagnostic markers of Behcet's disease in Turkey. *J Rheumatol.* 1980;7(2):206-10.
- 162.** Ozluk E, Balta I, Akoguz O, Kalkan G, Astarci M, Akbay G, et al. Histopathologic study of pathergy test in behcet's disease. *Indian journal of dermatology.* 2014;59(6):630.
- 163.** Haim S, Sobel JD, Friedman-Birnbaum R, Lichtig C. Histohogical and direct immunofluorescence study of cutaneous hyperreactivity in Behcet's disease. *Br J Dermatol.* 1976;95:631-636.
- 164.** Azizlerli G, Saylan T, Cologlu AS, Bozan G, Urgancioglu M. Major immunoglobulins in Behcet's disease and a study with direct and indirect immunofluorescent methods. In: *Excepta Medica.* 1977. pp. 232-235.
- 165.** Kose AA. Direct immunofluorescence in Behcet's disease: a controlled study with 108 cases. *Yonsei medical journal.* 2009;50(4):505-511.
- 166.** Gul A, Esin S, Dilsen N, Konice M, Wigzell H, Biberfeld P: Immunohistology of skin pathergy reaction in Behcet's disease. *Br J Dermatol.* 1995;132:901-907.
- 167.** Karadağ AS, Akbay G, Aydin M, Astarci M, Ekşioğlu M. Comparison of Clinical and Histopathologic Findings of Pathergy Test with Disposable/Sharp and Nondisposable/Blunt Needles in Behcet's Disease. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2009;39(1):47-51.

**168.** Skrzeczynska-Moncznik J, Zabieglo K, Bossowski JP, Osiecka O, Wlodarczyk A, Kapinska-Mrowiecka M, et al. Eosinophils regulate interferon alpha production in plasmacytoid dendritic cells stimulated with components of neutrophil extracellular traps. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2017;37(3):119-128.

**169.** Kalay Yıldızhan İ, Boyvat A. Diagnostic sensitivity of different applications of pathergy test for behçet's disease. *Arch Rheumatol*. 2020;35. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2020.7380.

