

Behçet Hastalığında Aktivite Belirteçleri

Activation Markers in Behcet Disease

Ümit Türsen

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Özet

Behçet hastalığında spesifik bir laboratuvar inceleme bulgusu olmayıp, dikkatli bir öykü alınması ve detaylı yapılmış sistemik muayene bulguları oldukça önemlidir. Hastalık boyunca akut inflamasyon atakları nedeniyle heterojen değişik organlarda tekrarlayıcı vaskülitik tutulum paternleri oluşabilmektedir. Behçet hastalığı aktivitesini tanımlamak güçtür. Çünkü hastalık fluktan seyirlidir, tüm hastalık bulgularını yansıtan laboratuvar bir test yoktur, hastalık belirtilerinin şiddetini açıklayan standart bir form eksikliği bulunmaktadır ve ayrıca da yeni tanı ölçütleri geliştirilmeye çalışılmakta olup hastalıkta tanı gücünü çekilmektedir. Şimdiye kadar klinik bulgularla ilişkili spesifik hastalık aktivite belirteci olmadığından dolayı, klinik hikaye temelinde hastalık aktivite indeksleri geliştirilmeye başlanmıştır. Hastalık aktivite indeksleri geçerli, güvenilir ve rutin klinik pratik için basit olursa kullanışlı olabilmektedir. Önce Yazıcı ve ark. tarafından Türk Behçet Hastalığı aktivite indeksi, sonra İran Behçet hastalığı dinamik aktivite ölçümü indeksi ve Avrupa şeması, daha sonra ise son iki şema kombine edilip, Bhakta tarafından Avrupa Behçet Hastalığı Anlık Aktivite Formu (BDCAF) olarak yeniden tanımlanıp değerlendirilmiştir. Hemen hemen tüm hastalık aktivite skorlamaları klinik bulguların temelinde yapılmaktadır. Türk formunda hastanın kliniğe başvurduğunda olan bulgular, Avrupa formunda son 1 aylık bulgular, İran formunda ise son 12 aylık klinik bulgular değerlendirilmektedir. BDCAF formunda yorgunluk; baş ağrısı; oral ülserler; genital ülserler; eritema nodosum veya yüzeysel tromboflebit; artralji; artrit; bulantı, kusma veya karın ağrısı; ve kanlı diyare varlığı olmak üzere 10 sık gözlenen belirti, 0-4 arası skorlarla önceki 4 hafta boyunca değerlendirilir. Diğer 3 organ sisteminden göz, büyük damarlar ve santral sinir sistemi ise 2 farklı değişkenle sorgulanır. Ayrıca 7 farklı yüz ifadesi içeren görsel Likert çizelgesi işaretlenir. Şu an için klinik aktiviteyle ilişkili laboratuvar belirteç olmadığından dolayı klinik özelliklerin hikâyesine dayanan standardize form olan BDCAF formu Behçet hastalığında aktivite değerlendirilmesi için kullanışlı gibi görülmektedir. (*Türkderm 2009; 43 Özel Sayı 2: 74-86*)

Anahtar Kelimeler: Aktivite, belirteç, Behçet hastalığı

Summary

Although there is no specific laboratory profile to diagnose Behcet's disease, the key is to obtain maximal history and review of systems with detailed physical examination. Behcet disease shows a heterogeneous pattern of organ involvement that occurs in recurrent episodes of acute inflammation throughout the course of the disease. Disease activity in Behcet disease is difficult to define because of its fluctuating course, lack of laboratory tests reflecting overall disease activity, absence of a standardized form to report the severity of Behcet disease manifestations and also trying to develop new diagnostic criteria. There are no laboratory markers that correlate well with clinical activity in Behcet disease. This led to the development of standardized disease activity index. To be useful, a measurement of disease activity must be valid, reliable, and simple enough to use in routine clinical practice. Firstly, Yazıcı et al. described Turkish Behcet disease activity index. Secondly, it was described Iran Behcet disease dynamic activity index and European schema. Both system were combined by Bhakta et al into new instrument described, the Behcet Disease Current Activity Form (BDCAF). In all activity forms, assessment of disease activity depends almost solely on the history of the clinical features. Turkish form evaluates current clinical findings, European schema evaluates clinical findings in the last 1 month, Iran form evaluates clinical findings in the last 12-months. BDCAF assesses ten common clinical manifestations of Behcet disease including fatigue; headache; oral ulceration; genital ulceration; erythema nodosum or superficial thrombophlebitis; pustules; artralgia; arthritis; nausea, vomiting or abdominal pain; and bloody diarrhea as ordinal variables between 0 to 4, according to the duration of the symptom in weeks over the preceding 4 weeks. Three other organ systems are considered to be dichotomous variables including ocular, major vessels, and central nervous systems. Patients are asked to rate how active they feel their disease is on the day of assessment and over the preceding 4 weeks on two visual Likert scales consisting of seven different facial expressions. At present, there are no laboratory markers that correlate well with clinical activity in Behcet disease, it seems that BDCAF offers an easy-to-complete, and reliable method of assessing disease activity which is based on history of clinical features and documenting clinical activity in patients with Behcet disease for use in routine clinical practice. (*Türkderm 2009; 43 Suppl 2: 74-86*)

Key Words: Activity, markers, Behcet disease

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ümit Türsen, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
Tel.: +90 324 337 43 00 Faks: +90 324 43 05 E-posta: utursen@mersin.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



Giriş

Behçet hastalığının spesifik laboratuvar inceleme bulgusu bulunmamaktadır. Bu yüzden dikkatli bir öykü alınması ve ayrıntılı yapılmış olan sistemik muayene bulguları oldukça önemlidir. Önceden yapılmış değişik çalışmalarda hastalığın aktif fazını tanımlamak için değişik klinik bulguların varlığı ile sedimentasyon hızı ve CRP artışı eşlik etmesi, göze alınırken, artık son çalışmalarda hastalık aktivasyon indeksleri ve total aktivasyon skorlarının kullanılmaya başladığı gözlenmektedir¹⁻³. Behçet hastalığı aktivasyonu ile ilişkili spesifik bir laboratuvar belirteci yoktur. Yine de hastaların hepsinde olmasada bazı laboratuvar anormallikler saptanabilmektedir.

Laboratuvar Bulguları

Behçet hastalığında nadiren orta derecede anemi, kriyoglobulinemi, eozinofili, özellikle göz ve oral aft atağı olanlarda tanımlanmış lökositoz ile platelet artışı gibi bulgular saptanabilmektedir⁴.

Akut Faz Proteinleri

Hastalıkta akut faz proteinlerinden sedimentasyon hızının özellikle akut artrit, göz, ve vasküler tutulum ataklarında artışı saptanabilirken, üveit ve artrit tablolarında yoğun olmak üzere C-reaktif protein (CRP) düzeyi artışı gözlenebilir⁵. Artrit olgularında sedimentasyon hızı artışının, genellikle lökositoz, CRP yüksekliği ve ateşle birlikte, ancak hafif yüksek olup genellikle hastalık aktivitesiyle ilişkiz olduğu gösterilmiştir. Ayrıca eritema nodozumu olanlar, vasküler tutulumlu hastalar ve özellikle HLA-B51+Behçet hastalarında sedimentasyon hızı yüksekliğinin daha sık gözlemlendiği bildirilmektedir⁶. CRP yüksekliği ise deri belirtileriyle (+) ilişkide olup, erkek hastalarda daha sık yüksekliği saptanmaktadır. Artrit varlığında ise CRP yüksekliği lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve ateşle birlikte, ancak hafif yüksek olup genellikle aktiviteyle ilişkisizdir⁵. Uluslararası Behçet hastalığı Bilimsel Komite Üyeleri, sedimentasyon ve CRP'nin hastalık aktivitesini yansıtmada anlamlı olmadığını, ancak inaktif hastada arttığında ileri araştırma yapmak için yol gösterici olabileceğini bildirmişlerdir⁷.

Yine akut faz proteini olarak kabul edilebilen neopterin⁸, anti-streptolizin-O⁶, romatoid faktör⁴, amiloid-A⁹, α_1 -antitripsin⁴, β_2 -mikroglobulin⁹, myeloperoksidaz ile malondialdehit gibi diğer oksidasyon proteini ürünleri¹⁰ ve β_2 -makroglobulin⁴ düzeylerinde artış da tanımlanmıştır. Buna karşı süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz¹¹ gibi antioksidan özellikli enzim seviyelerinde ise azalma saptanabilmektedir.

İmmunoglobulin ve Kompleman Düzeyleri

Behçet hastalarında özellikle IgA, IgM, bazen de IgD, IgG içeren dolaşan immün komplekslerin varlığında serum immunoglobulin ve özellikle oral aft aktivasyonunda yüksek IgA düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir^{12,13}. Akut faz proteinleri olduğu düşünülen C₃, aktive C₃, C₄, C₉ gibi komplemanların artışıyla birlikte bu durum poliklonal B hücre aktivasyonunu yansıttığı düşünülmektedir^{14,15}. Behçet hastalarında göz atağı başlangıcında C3a ve C5a düzeylerinde artış¹⁶ ve artrit atağında ise eklem sıvısındaki kompleman düzeylerinde yükselmelerde¹⁷ gösterilmiştir.

Otoantikolar

Behçet hastalarının serumlarında otoantikordan anti-nükleer antikor varlığının 1/200 altı titrede ve benekli paternde olu-

şabileceği bildirilmiş iken, anti-ds-DNA antikorları varlığı da gözlenebilmektedir¹⁸. Anti-nötrofilik sitoplazmik antikorlardan özellikle ANCA-IgM varlığının vasküler tutulum, eritema nodozum, nöro-Behçet, retinal vasküler hastalık durumunda gözlenebileceği bildirilmiştir¹⁹. Anti-fosfolipid antikorlardan, özellikle IgG tipi üveit, trombüs varlığı, IgM tipi ise eritema nodozum ve kutanöz vaskülit ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir²⁰. Behçet hastalarında $\gamma\delta$ T hücre yanıtı ile ilişkili olarak 60/65 kD HSP $\alpha\beta$ saptanabilirken, özellikle göz ve santral sinir sistemi tutulumu olanlarda 65 kD-HSP IgG ve IgA antikorları düzeylerinde artış ta bulunabilmektedir^{21,22}. Ayrıca Behçet hastalığında nöro-Behçet varlığında artrit, sedimentasyon hızı ile ilişkili olarak anti-endotelial hücre antikorlarında da artış gösterilmiştir²³.

Lenfositler

Genel olarak Behçet hastalığında CD8+(TS) ve $\gamma\delta$ /CD40L+T hücreler artar²⁴. Sitotoksik T hücrelerin akut atakta önemli olduğu düşünülmektedir²⁵. Buna karşın Thelper (T_H) hücreleri, total T hücre sayısı, TH/TS oranları ise azalmaktadır²⁶. Ayrıca $\gamma\delta$ T hücrelerin $\gamma 8$ ve $\delta 3$ zincirlerinin aktivasyonda arttığı, $\gamma 4$ ve $\delta 2$ zincirlerin ise azaldığı gösterilmiştir²⁷. Aktive CD4/CD8 (+) lenfositlerde azalma, oligoklonal TCR-V β artışı da gözlenmiştir^{26,28}. CD3/IFN γ (+) hücrelerde ve lenfositlerin hücre DNA içeriklerinde (Prolifere G₁ ve S fazı T ve B lenfositler) artışlar da gösterilmiştir^{29,30}. Ayrıca CD16 ve CD56+NK hücrelerde artışlar bulunmuştur³¹. Aktive B hücre sayısı (CD19+) artışı, istirahat fazı B lenfositlerde azalma ve spontan immunglobulin üretim oranlarında da artışlar da gösterilmiştir³².

Yüzey Belirteçleri

Behçet hastalığı ataklarında monosit aktivasyonunu yansıtan, ayrıca HSP-60 reseptörü olan sCD14 düzeyleri³³, özellikle göz ve derin ven trombozu ataklarında ise B lenfosit reseptörü olan ve serum IgA artışı ile korele seyreden sCD23 artışı³⁴ da bulunmuştur.

Ayrıca vasküler tutulum ataklarında CD62 (+) platelet sayısı, endotelin (ET)-1 ve 2, tromboksan (TX)-B2 ve dolaşan mikroagregatlarda artış, aktive protein-C (A-PC) ve prostosiklin (PG-I2) düzeylerinde ise azalma da gösterilmiştir^{35,36}. Behçet hastalığı aktive dönemlerinde nötrofil CD64 ekspresyonu artışı da bulunmuştur³⁷. Ayrıca CD4+ T hücrelerin ve TH2 aktivitesini yansıtan sCD30 ekspresyonları da aktive Behçet hastalarında artmaktadır³⁸.

Behçet hastalığı aktive dönemlerinde CD29 artışı da gösterilmiş olup, bu ekspresyonun $\gamma\delta$ T hücre sayısı, CD25, CD69 ve HLA-DR ekspresyonu ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir³⁹. Kemokin reseptörü olan ve TH1 yanıtı gösteren CCR5 ekspresyon artışı da aktive Behçet hastalarında bulunmuştur⁴⁰.

Sitokinler

Aktive Behçet hastası serumlarında daha çok T_{H1} kökenli sitokinlerden TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-1 β , IL-2, sIL-2R^{41,42}, özellikle nöro-Behçet aktivasyonlarında IL-6/43, nörolojik, göz, vasküler ve oral aft aktivasyonlarında IL-8^{44,45,46,47}, IL-12⁴⁸, nadiren ise T_{H2} kökenli sitokinlerden IL-4 ve IL-10 artışları da gösterilmiştir⁴⁹. Behçet hastalığı aktivasyon dönemlerinde bFGF⁵⁰, TGF- β ⁵¹ ve CGRP⁵² artışları da tanımlanmıştır. Oral aft ve vasküler lezyonlarla ilişkili olarak IFN- γ ve IL-12 artışı gösterilmiştir^{53,54}. Katsantonis ve ark., Behçet hastalığında IL-8 artışının sedimentasyon hızı ve CRP düzeyinden daha güvenilir bir aktivasyon belirteci

olabileceğini öne sürmüştür⁵⁵. Ahmed ve ark. ise IL-6 ve IL-8 artışının, sedimentasyon hızı, kompleman C3 seviyeleri ve fibrinojen düzeyi ile ilişkili olduğunu belirtmiştir⁵⁶. Serum TNF- α , STNF-R1, CRP ile ilişkili olarak STNFR-2, IL-12, AECA, E-selektin düzeylerinde artış olduğu ve bu medyatörlerin IFN- α ile talidomid tedavileriyle gerileyebilecekleri belirtilmiştir⁵⁷⁻⁵⁹.

Adezyon Molekülleri

Behçet hastalığında, özellikle göz, santral sinir sistemi tutulumu ve tromboz aktivasyonu ile ilişkili E-selektin düzeylerinde artış gösterilmiş olup, bu adezyon molekülünün CRP, VCAM-1, ICAM-1'den daha iyi bir aktivasyon belirteci olabileceği öne sürülmüştür^{60,61}. Behçet hastalığında aktivasyon dönemlerinde diğer adezyon moleküllerinden P-selektin, I-selektin ve L-selektin^{62,63} ve üveit ataklarında ise sICAM-1 ekspresyonlarında artışlar gösterilmiştir⁶⁴.

Trombojenik Belirteçler

Behçet hastalığında tromboz aktivasyonunda homosistein seviyelerinde artışlar gösterilmiş olup⁶⁵, düzeyinin endotelin ve nitrik oksit ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür⁶⁶. Behçet hastalığı trombüs ve artrit ataklarında ise plazminojen aktivatör inhibitörü-1 düzeylerinde artış gözlenmiştir⁶⁷. Vasküler tutulumlarda plazma trombomodulin, tromboksan, vWF artışları olurken, prostosiklin, nitrik oksit ve doku plazminojen aktivatörü düzeyi, ve anti-trombin (AT)-3 düzeylerinde de azalma saptanır^{68,69,70,71}. Trombüslerde, aynı zamanda akut faz reaktanı olarak gösterilen fibrinojen ve faktör-8 artışı gözlenirken, fibrinolitik aktivitede ise azalma saptanmaktadır⁷²⁻⁷⁴. Ayrıca vasküler trombüs ataklarında endotelial hücre-aktive protein C reseptörü⁷⁵, vasküler ve diğer aktif Behçet bulgularında vWF-antijeni artışı da gözlenmiştir⁷⁶.

Vasküler ve trombojenik tutulumlarda endotelin ile endotelial hücre bağımlı vazodilatör, doku faktör yolak inhibitörü (TFPI) ve lipoprotein-A düzeylerinde artışlar da gözlenmiştir^{77,78}.

Diğer Belirteçler

Aktive Behçet hastalarında proinflamatuvar bir sitokin olan serum resistin artışı⁷⁹, akut faz reaktanı olarak kabul edilen faktör-B düzeylerinde artış⁸⁰ gözlenirken, doğal immunité elemanı olan mannoz bağlayıcı lektin düzeylerinde ise azalma saptanmıştır^{81,82}.

Behçet hastalığı aktivasyonunda stresle uyarılan TLR-4 düzeyinde artış gözlenebilirken, hem oksijenaz düzeylerinde ise azalma saptanmaktadır⁸³. Bazı yazarlar aktif Behçet hastalarında kaspaz-9 ekspresyonu artışı gözlemişlerdir⁸⁴. Behçet üveit ataklarında, TH1 hücre yanıtını gösteren T-bet (T-box) mRNA ve protein ekspresyonu artışları da bulunmuştur⁸⁵. Behçet hastalığı santral sinir sistemi ve göz tutulumlarında makrofaj migrasyon inhibitör faktör düzeylerinde artışlar gözlenmiştir^{86,87}. Özellikle eklem tutulumuyla ilişkili olarak ise bakır ve selenyum düzeylerinde azalma, çinko düzeylerinde ise artışlar tespit edilmiştir⁸⁸⁻⁹¹. Behçet üveitlerinde, nitrik oksit düzeyinde artışla ilişkili olarak, göz yaşı nitrit ve nitratlarında azalma tespit edilmiştir⁹². Ayrıca Behçet aktivasyonlarında plazma adenosin deaminazı, sedimentasyon hızı ve CRP düzeyleri ile ilişkili olarak artabilmektedir⁹³. Nöro-Behçet ve üveit aktivasyonu ile ilişkili sFasL artışı⁹⁴⁻⁹⁵, artrit aktivasyonu ile ilişkili alkalen fosfataz düzeylerinde artış⁹⁶ ve sinir büyüme faktörü olan NGF artışları da aktif dönemlerde gözlenebilmektedir^{97,98}.

İdrar Tetkiki

Yapılan çalışmalarda Behçet hastalarında proteinüri varlığında eklem, gastrointestinal sistem, ve vasküler tutulum riski, hematüri varlığında ise genital ülser, retinit, eklem, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi tutulum riski artabilmektedir⁹⁹.

HLA Analizleri

Behçet hastalığının prognozu ve tanısı açısından HLA analizleri yapılabilmektedir. Daha önceki bir çalışmamızda HLA-B51 varlığı ve HLA-B35 yokluğunun venöz trombozlu Behçet hastalarında laboratuvar risk faktörü olabileceğini göstermiştik¹⁰⁰. Ayrıca HLA-B51 varlığının göz tutulumu, epididimit, genital ülserasyon başta olmak üzere deri bulguları ve paterji pozitifliği ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir¹⁰¹⁻¹⁰².

Polimorfizmler

Behçet hastalığının sık hastalık aktivasyonlarının oksidatif strese önemli enzimleri kodlayan genler olan GSTM1 null genotipi polimorfizmi, NAT2 yavaş asetilasyon polimorfizmi ve CYP2C19*2 genotipi polimorfizmi gibi genetik çeşitlilikler sonucu oluşabileceği konusunda değişik çalışmalarda tarafımızdan gösterilmiştir¹⁰³⁻¹⁰⁵ ve bu gen polimorfizmleri laboratuvar risk faktörü belirteci olarak kullanılabilir.

Mutasyonlar

Behçet hastalığında tromboz, ve oküler tutulumla ilişkili olarak faktör 5 Leyden (FVL) ve protrombin (PT) gen mutasyonlarının, ayrıca trombozla ilişkili olarak trombosit gp Ia C807T/G873A geni mutasyonlarının laboratuvar risk faktörü olarak araştırılmasının mantıklı olabileceğini daha önceki çalışmalarımızda bildirmiştik¹⁰⁶⁻¹⁰⁷.

Paterji Testi

Paterji testinin hastalık aktivitesiyle korelasyon çalışmaları yetersiz olup, disposable iğne kullanımı artışıyla paterji pozitifliği oranı ve şiddetinin azalmakta olduğu bildirilmektedir. Davies ve Krause ve ark. (+) paterji testinin Behçet hastalığında gözlenen klinik belirtilerle ilişkisiz olduğunu gösterirken¹⁰⁸⁻¹⁰⁹, Koç ve ark. (+) paterji testinin vasküler tutulumla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir¹¹⁰. Yazıcı ve ark. ise erkeklerde paterji testinde daha güçlü reaksiyona rastlanıp, vasküler tutulum ve HLA-B51 pozitifliğiyle ilişkili olabileceği konusunda fikir yürütmüşlerdir¹¹¹. Yurdakul ve ark. ise iyi seyirli Behçet olgularında, daha az paterji pozitifliği oranı gözlemişlerdir¹¹². Chang ve ark. ise paterji testinin hastalık şiddetiyle değil, aktif fazıyla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir¹¹³. Paterji testinin oral aft, genital ülser, artrit, papülopüstüler erupsiyon ve eritema nodozum gibi multiple deri lezyonu oluşumuyla pozitif, üveit ve venöz trombüs varlığıyla ise negatif bir ilişkisi bulunabileceği de öne sürülmüştür^{114,115}.

Genel olarak paterji testinin hastalık şiddetiyle ilişkisi bulunamamış ve nondisposable-künt iğne kullanımıyla (+) lik oranının artabileceği belirtilmiştir¹¹⁶. Oral paterji veya ürüt kristal testi de alternatif yöntemler olarak uygulanabilir^{117,118}.

Periyodik olarak paterji testinin bakılmasıyla pozitiflikler yakalanabileceği ve hastalık boyunca negatif ve pozitif dönemleri saptanabileceği özellikle İran Behçet Hastalığı Dinamik Aktivite İndeksi Ölçümünü (IBDDAM) tanımlayan grup tarafından belirtilmiştir. Paterji testi IBDDAM kriterlerinden biri olup, ilaç tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanışlı olabileceği bildirilmiştir¹¹⁹.

İlişkili Tutulumlar

Behçet hastalığında değişik tutulumların birbirleriyle ilişkisi olabileceği konusunda değişik gözlemler bildirilmiştir. Örne-

ğin yüzeysel tromboflebitte ve kutanöz belirtilerin aktivasyonunda göz tutulumu riskinin yüksek olabileceği belirtilmiştir¹²⁰. Papülopüstüler erupsiyon varlığında artrit riskinin yüksek olabileceği ve Behçet hastalığının akne-ilişkili artrit sendromu olabileceği bildirilmiştir¹²¹. Ayrıca genç erkeklerde, vasküler tromboz, santral sinir sistemi tutulumunda göz tutulumu riskinin yüksek olabileceği de belirtilmiştir¹²². Genç hastalar ve göz tutulumu olanlarda derin ven trombozu riski de artabilmektedir¹²³. Behçet hastalığında vasküler tutulumda üveit, eritema nodozum, (+) paterji testi ilişkisi olabileceği de bildirilmiştir¹²⁴. Değişik yazarlar tarafından, akciğer-göz tutulumu-amiloidoz-tromboflebit ilişkisi, göz tutulumunda genital ülser, tromboflebit ve akciğer tutulumu riskinin artabileceği, oral aft-genital ülser-eritema nodozum, derin ven trombozu-yüzeysel tromboflebit, üveit-papülopüstüler erupsiyon-artrit, santral sinir sistemi tutulumu-göz tutulumu, santral sinir sistemi-venöz tromboz-arteryel anevrizma ilişkisi, ve şiddetli oral aftta sistemik tutulum riskinin bulunamayabileceği konusunda birliklilikler bildirilmiştir¹²⁵⁻¹³⁰.

Yaş

Juvenil Behçet hastalarında göz tutulumu, artralji, non-spesifik gastrointestinal sistem belirtileri ve nöro-Behçet riskinin yüksek olabileceği, buna karşın genital ülser, deri bulguları, vasküler trombüs ve artrit riskinin ise düşük olabileceği belirtilmiştir¹³¹. Ayrıca 40 yaş üzeri ileri yaş Behçet hastalarında genital ülser, perianal ülser, gastrointestinal sistem tutulum sık gözlenirken, göz tutulumu riski özellikle kadınlarda az oranda saptanmıştır. Buna karşın vena kava superior sendromu ve pulmoner tutulum nisbeten sık olarak gözlenmiştir¹³².

Altmış yaş üzeri Behçet hastalığı başlangıçlarında ise paterji pozitifliği, genital ülser, deri belirtileri riski düşük bulunurken, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve vasküler tutulum gibi sistemik tutulumların gözlenmediği belirtilmiştir¹³³.

Cinsiyet

Özellikle erkek cinsiyette vasküler başlangıç olarak kısaca tanımlanan göz, eritema nodozum, ve tromboflebit varlığı şiddetli seyirle ilişkili iken, nonvasküler başlangıç olarak tanımlanan oral aft, genital ülser, artiküler tutulum varlığı ve HLA pozitifliği negatif prognostik belirteç olduğu ileri sürülmüştür¹³⁴. Bizim yaptığımız daha önceki çalışmalarımızda ise genital ülser ve eritema nodozum varlığını kadın cinsiyette daha sık saptarken, papülopüstüler erupsiyon, göz, nörolojik, pulmoner ve vasküler tutulumun erkek cinsiyette daha sık olduğunu saptamıştık. Erkek Behçet hastalarında kadınlara göre nörolojik tutulumun 5 kat daha sık gözlenirken, göz ve pulmoner tutulumun ise yaklaşık olarak 2 kat daha sık olduğunu bulmuştuk¹³⁵⁻¹³⁷.

Yazıcı ve ark. erkek cinsiyet ve 25 yaş altı başlangıç olmasının şiddetli Behçet hastalığı seyriyle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir¹³⁸. Dilşen ve ark. ise, genç erkek hastalarda hayati organ tutulumu varlığını, yani santral sinir sistemi, derin ve büyük venlerin tutulumu, kalp, arter, akciğer, gastrointestinal sistem, amiloidosis gibi böbrek tutulumu sık gözlemişler ve 40 yaşın altı non-aftöz başlangıçlı Behçet olgularında, erken tanı konup tedavinin bir an önce yapılmasını önermişlerdir¹³⁹. Behçet hastalığında göz ve santral sinir sistemi tutulumu ana prognostik faktörler iken, hayati organlardan kardiyovasküler sistem, akciğer, gastrointestinal sistem tutulumu ve amiloidoz varlığı en önemli ölüm nedenlerini oluşturmaktadır¹³⁵⁻¹³⁶.

Gebelik ve Menstrüasyon

Gebelik dönemi Behçet hastalarında mukokutanöz belirtilerden özellikle oral aft, genital ülser ve eritema nodozum, ayrıca üveit, vasküler, artiküler tutulum ve perikardit aktivasyonları gözlenebilirken, başka yazarlar tarafından remisyona da yol açabileceği belirtilmiştir¹⁴⁰⁻¹⁴⁵. Behçet hastalığında menstrüasyon dönemiyle ilişki, yaklaşık %20 olguda bulunabilir ve premenstrüel aktivasyon gözlenebilir¹⁴⁶.

Ailesel Olgular

Ailesel Behçet olgularında hastalık daha şiddetli seyirli olup, daha yüksek oranda şiddetli deri belirtileri, göz, eklem ve nörolojik tutulumlarının gözlenebileceği belirtilmiştir¹⁴⁷.

Ülke ve Etnik Köken

Güneydoğu Avrupa ülkelerinden İtalyan ve Yunan Behçetlilerde göz tutulumu sık iken, Güneybatı ve Kuzey Avrupa ülkelerinde göz tutulumu sıklığı az oranda gözlenmiştir. Almanya'da yaşayan Türk Behçet hastalarında Alman Behçet hastalarına göre daha sık göz tutulumu, genital ülser ve yüzeysel tromboflebit aktivasyonu gözlenirken, Alman Behçet hastalarının ise daha sık akciğer, gastrointestinal sistem, ve epididimit geçirip, daha ölümcül seyrettiği bildirilmiştir¹⁴⁸⁻¹⁴⁹. Paterji testi (+) liği ve göz tutulumu ise İsrail, Türk ve Japon Behçet hastalarında sık iken, İngiliz ve Amerikalı Behçet olgularında ise santral sinir sistemi tutulumu sık olarak gözlenmektedir. Artriküler ve vasküler tutulum Ortadoğu ve Akdeniz ülkelerinde nadir iken, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri gibi Batı ülkelerinde ve Tunus'da sık olarak gözlenebilmektedir¹⁵⁰.

Japon Behçet olgularında çok yüksek oranda gastrointestinal sistem tutulumu gözlenebilirken, olguların yaklaşık 1/3'ünde entero-Behçet saptanabilmektedir¹⁵¹. Yine Japon Behçet hastalarında göz tutulumu şiddetinin İngiliz Behçetlilerden daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca İsrail'de Kuzey Afrika kökenli Behçetlilerde daha sık göz tutulumu saptanmıştır¹⁵².

Hastalık Aktivite İndeksleri

Behçet hastalığında, hastalık boyunca akut inflamasyon atakları nedeniyle heterojen bir şekilde değişik organlarda tekrarlayan vaskülitik tutulumlar oluşabilmektedir. Bu hastalarda hastalık aktivitesini tanımlamak güçtür. Çünkü Behçet hastalığında;

1. Hastalık fluktant seyirlidir.
2. Tüm hastalık bulgularını yansıtan laboratuvar bir test bulunmamaktadır.
3. Hastalık belirtilerinin şiddetini açıklayan standart bir form eksikliği vardır.
4. Üstelik yeni tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmaktadır ve bu durumda tanı güçlükleri yaşanabilmektedir¹⁵³.

Örneğin İran grubu tarafından tanımlanan IBDDAM değerlendirilmesinde kullanılan Behçet hastalarının tanısı, klasifikasyon ağacı tanı kriterleri kullanılarak oluşturulmuştur¹¹⁹. Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Kriterleri 2003 yılında tanımlanmış olup, hastalık tanısında paterji testi dışında, streptokok deri testi, sedimentasyon hızı, CRP ve kompleman yüksekliği, nötrofili, HLA-B51 pozitifliği ve eritema nodozum histopatolojik incelemesi gibi klinik laboratuvar verileri de içermektedir¹⁵⁴. Behçet hastalığında şimdiye kadar klinik bulgularla korele spesifik hastalık aktivite belirteci tespit edilemediğinden dolayı, klinik hikaye temelinde hastalık aktivite indeksleri geliştirilmeye başlanmıştır. Bu aktivite indeksleri geçerli, güvenilir ve rutin klinik pratik için basit olursa kullanışlı olabilmektedir⁷.

Aktivite Endeksi Çalışmaları

Önce Yazıcı ve ark. tarafından Türk Behçet hastalığı aktivite indeksi geliştirmiş olup¹³⁸, daha sonra ise IBDDAM¹¹⁹ ve Avrupa hastalık aktivite indeksi çalışmaları yapılmıştır. En sonunda ise 1994 yılında İngiltere Leeds'te yapılan Behçet hastalığı toplantısında her iki şema kombine edilip, Bhakta tarafından BDCAF olarak yeniden tanımlanmış ve değerlendirilmiştir⁷. Sonra Bhakta, Baltacı, Hamuryudan, Lawton, Monastero, Bodur ve ark. tarafından yapılan bazı değişik klinik çalışmalarla da BDCAF yeterliliği test edilmiştir^{155-159,7}.

Bu aktivite indekslerinde tüm hastalık aktivite skorlamaları klinik bulguların temelinde yapılmaktadır. Klinik bulgu süresi hepsinde bulunmaktadır. Türk versiyonunda sadece hastanın kliniğe başvurduğu zamanki bulgular değerlendirilmekte iken, Avrupa formunda son 1 aylık bulgular, İran formunda ise son 12 aylık bulgular değerlendirilmektedir^{119,138,7}.

İlk olarak Yazıcı ve ark. tarafından 1984 yılında tanımlanan Türk Behçet hastalığı aktivite indeksi değerlendirilmesi aşağıdaki tabloda belirtilmektedir (Tablo 1)¹³⁸.

Davatchi ve ark. tarafından 1991 yılında tanımlanan İran BDDAM formunda ise Behçet hastalığıyla ilişkili 18 klinik belirti ve paterji testini değerlendirilmektedir. Son 4 hafta içinde oluşan oral ülser, genital ülser, püstüler lezyonlar, eritema nodozum, yüzeysel tromboflebit ile flebitin varlığı ve sayısı sorgulanmaktadır. Ayrıca epididimit, monoartrit ve oligoartrit veya poliartrit ile artraljinin varlığı belirtilerin süresine bakmaksızın bu periyotta değerlendirilmektedir. Her ay yapılan değerlendirmede lezyonlar iyileşmezse aynı puan verilmektedir. Bu formda değerlendirilen paterji testi, göz tutulumu ve büyük damar tutulumu hikayeden çok objektif muayene bulgularına bağımlı olup, genel olarak santral sinir sistemi ve intestinal belirtileri değerlendirmede oldukça yetersizdir (Tablo 2)¹¹⁹.

Avrupa Behçet Hastalığı Aktivasyon İndeksi ise ilk olarak 1993 yılında tanımlanmış olup, oral ülser, genital ülser, deri belirti-

leri, eklem belirtilerinin varlığı son 1 aylık dönemde değerlendirilmektedir. Ayrıca vasküler hastalık şiddet ve lezyon lokalizasyonu, göz bulguları ile görme kaybı derecesi, gastrointestinal sistem tutulumu ile semptom ve bulguların şiddeti, santral sinir sistemi tutulumu ise fonksiyonel defekte göre derecelendirilip (meningeal, parankimal, vasküler), göz dışı organ tutulumları 0-5, her bir göz ise 0-47 arası puanlandırılmaktadır. Oro-genital ülserasyonlar ve deri lezyonu büyüklüğü ile sayısı dikkate alınmamaktadır¹⁶⁰. Daha sonra ise 1999 yılında Bhakta ve ark. tarafından bu indeks BDCAF olarak tanımlanıp, Behçet hastalığının sık gözlenen 10 klinik belirtisini değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler içinde yorgunluk; baş ağrısı; oral ülserler; genital ülserler; eritema nodozum veya yüzeysel tromboflebit; papülopüstüler erupsiyon; artralji; artrit; bulantı, kusma veya karın ağrısı; ve kanlı diyare varlığı 0-4 arası skorlarla önceki 4 hafta boyunca yorumlanır. Diğer 3 organ sisteminden göz, büyük damarlar ve santral sinir sistemi ise 2 farklı değişkenle sorgulanmaktadır. Hastalar 2 adet, 7 farklı yüz ifadesi içeren görsel Likert skalasında son 4 hafta içerisinde hastalık aktivitesiyle nasıl hissettikleri sorgulanarak işaretlenir. Benzer görsel skor klinisyenin tüm hastalık aktivitesini değerlendirmek için uygulanır. Hastanın kendi kendine değerlendirme formu olmayıp, klinik görüşme ve klinisyenin kararını gerektirmektedir. Ben Ezra tarafından tanımlanmış Behçet okülopati indeksinde ise 0-4 arası skorlama ile hem aktivite hem de hasar 2 göz için ayrı ayrı değerlendirilir. Anterior hücre, inflamasyon ve sineşi, posterior vitroz retinal infiltrat, ayrışma, dal veni veya santral ven oklüzyonu, yeni damarlanmalar, hemoraji, dekolman varlığı, nörooftalmik pupil defekti, disk şişmesi ve optik atrofi, ve ayrıca görme keskinliği, göz içi basıncı ve lenf opasitesi (afaki/psödoafaki) değerlendirilmektedir¹⁶⁰. Bhakta ve ark. BDCAF etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, bu formun oral ülser, genital ülser, deri bulguları, artrit, baş

| Tablo 1. Türk Behçet Hastalığı aktivite indeksi ¹³⁸ | |
|--|--|
| Tutulum | Değerlendirme |
| Göz | 0: Normal 1: Yalnızca vitreus ve/veya ön kamarada hücreler 2: %50 oranında görme 3: %30 oranında görme, 4: Birkaç adımda görebilme 5: Körlük |
| Deri | 1: Oral aft 1: Eritema nodozum 1: Genital ülser |
| Vasküler tutulum | 5: Vena kava süperior ve inferiorda tromboz ve/veya arteriyel tıkanıklık 4: Vena kava süperior veya inferiorda tromboz 3: Baldır venlerinde tromboz ve/veya yatak istirahati gerektiren yüzeysel tromboflebit 2: Bilateral baldır venlerinde tromboz ve/veya yüzeysel tromboflebit 1: Unilateral baldır venlerinde tromboz ve/veya yüzeysel tromboflebit |
| Artrit | 1: Her bir eklem |
| Nörolojik tutulum | 2: İntrakranial hipertansiyon 3: Multiple skleroz benzeri sendrom 5: Piramidal ve/veya serebellar tutulum |

| Tablo 2. İran Behçet Hastalığı dinamik aktivite değerlendirmesi (IBDDAM) ¹¹⁹ | |
|---|---|
| Oral aft | Her 5 aft 1 puan |
| Genital ülser | Her lezyon 1 puan |
| Deri lezyonu | Her 10 papülopüstüler erupsiyon 1 puan ve her 5 eritema nodozum 1 puan |
| Göz lezyonu | Ön üveit atak, hipopiyan, hücre, ve keratik presipitat varlığına göre 1-4 puan, arka üveit hücre, kar topu, kar bankı varlığına göre 1-4 puan, retinal vaskülit disk, retinal ve maküler ödem, periflebit, periartrit, papillit varlığına göre 1-4 puan |
| Eklem | Artralji eklem sayısına bakılmaksızın 1 puan, monoartrit 2 puan, poliartrit ise 3 puan olarak değerlendirilir. |
| Santral sinir sistemi | İzole lezyon 1, hafif tutulum 3, orta ve şiddetli tutulum 6 |
| Damar trombozu | Yüzeysel flebit 1, derin venöz tromboz her bir ven için 2, geniş damar tutulumu her bir ven için 6 puan |
| Gastrointestinal sistem | Kronik diyare, rektal kanama, karın ağrısı gibi hafif belirtiler 3, orta ve şiddetli belirtiler için 6 puan |
| Epididimit | 2 puan |
| Pozitif paterji | 1 puan |

ağrısı, büyük damar, santral sinir sistemi ve göz tutulumu için iyi, buna karşın kanlı diyare, yorgunluk için zayıf değerlendirme gücünün olduğunu belirtmişlerdir⁷.

Hamuryudan ve ark. Türk Behçet hastalarında BDCAF etkinliğini değerlendirdiklerinde ise bu formun oro-genital ülserler ve göz tutulumunu değerlendirmek için kullanışlı, eritema nodozum, vasküler tutulum, santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistem tutulumunu değerlendirmede ise kullanışsız olduğunu belirtmişlerdir¹⁵⁵.

Şimşek ve ark. ise 2008 yılında yaptıkları çalışmada BDCAF ve IBDDAM karşılaştırmasını değerlendirmişlerdir. Bu formlardan BDCAF' unun oro-genital ülserler, deri lezyonları, artralji, artrit, ve göz tutulumu değerlendirmede kullanışlı iken, gastrointestinal sistem belirtileri ile baş ağrısını değerlendirmede uygun olmadığını, IBDDAM formunun ise baş ağrısı dışında kullanışlı olmasına karşın, bu değerlendirmede objektif muayene gerektiren tanımlamaların dışlandığını belirtmişlerdir. Sonuç olarak ise her 2 hastalık aktivite formunda retrospektif ve günlük hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanışlı olduğu, bazı önemli farklılıklarına karşın, hastalık aktivitesini değerlendirmede hemen hemen sadece klinik belirti öyküsüne bağlı kaldıkları vurgulanmaktadır¹⁶¹.

Neves ve ark. ise 2007 yılında Brezilya-Portekiz Behçet hastalarında BDCAF etkinliğini gözledikleri bir çalışmada, bu formun oro-genital ülserler, deri belirtileri, artiküler belirtiler ve genel belirtileri için yüksek kappa skorlu (0,6 üzeri) olup oldukça kullanışlı, oküler aktiviteyi değerlendirmede orta dereceli kullanışlı (kappa skoru 0,483), buna karşın gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve büyük damarları değerlendirmede ise düşük derecede kullanışlı (kappa skoru: 0,322) olduğunu gözlemişlerdir. Sonuçta ise klasik mukokutanöz, artiküler ve genel belirtileri değerlendirmede kullanışlı iken, hastalık aktivitesinde visseral tutulumu değerlendirmede zayıf olup tamamlayıcı ek kriterlere ihtiyacı olduğunu belirtmişlerdir¹⁵³.

Diğer Aktivasyon İndeksi Çalışmaları

Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi tarafından 2003 yılında Behçet hastalarında aktivite fazı sınıflaması yapılmıştır⁴¹. Aktif fazında aşağıdaki muayene bulguları, göz bulguları ve laboratuvar bulgularının varlığı değerlendirilmektedir;

1. Aktif faz: Aşağıdaki belirtilerden biri (+)

- Üveit
- Subkutan venöz tromboz
- Eritema nodozum, genital ülser gibi deri belirtileri (menstrüasyonla ilişkili olgular dışlanacak)
- Artralji
- Gastrointestinal ülserasyon
- Progresif santral sinir sistemi lezyonları
- Progresif vaskülit
- Epididimit

2. Oftalmolojik muayeneyi içeren klinik muayenede ve/veya serum CRP, beyin-omurilik sıvısı, kolonoskopi ve diğer klinik laboratuvar bulguları varlığı

Bu değerlendirmede oral aft, genital ülser, deri ve göz belirtileri için 2 ve üzeri skor varlığı veya yukarıda tanımlanan Behçet hastalığı bulguları aktif faz olarak yorumlanır.

Behçet hastalarının non-aktif faz olarak değerlendirilmesi için, aktif fazın tanımlanan belirtilerinin dışlanması gerektiği belir-

tilmiştir. Ayrıca aktivasyon fazı için aşağıda geçen bilgilendirmelerinde göz önünde tutulması önerilmiştir.

1. Dozaj arttırımı, ilaç değişikliği veya eklenmesi genellikle aktif faz bulguları varlığında yapılmalıdır.

2. Hastalık aktivitesi için iyi kriter olmadıklarından, yalnızca oral aft ve papülopüstüler erupsiyon varlığında, diğer önerilen belirti ve geçmiş bulgular göz önünde bulundurulmalıdır (sayısı, genişliği, sıklığının değişkenliği ve iyileşme süresinin uzunluğu)

3. Üveit gibi belirgin atağı olan olgularda, aktif faz atak süresiyle uyumlu olup genellikle 2 hafta içinde geriler. Bununla birlikte belirgin inflamatuvar bulgular 2 haftadan fazla sürerse aktif fazın devam ettiği varsayılır.

4. İnaktif fazda olan olgular aniden aktif faza geçebilmektedir.

5. Stabil faz (remisyon) olarak tanımlanan inaktif faz aktivite indeksinin 1 yıldan fazla sürede 0 olmasıdır⁴¹.

Aktivite indeksinin ise aşağıdaki tablo ile değerlendirmesini önermişlerdir (Tablo 3);

Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Hastalık Şiddet Kriterleri ise aşağıdaki şekilde belirtilmektedir;

Evre 1: Oküler lezyonlar dışında oral ülser, genital ülser ve deri belirtileri gibi ana belirtilerin varlığı

Evre 2: Evre 1 belirtilerine oküler belirti olarak iridosiklit eklenmesi veya artrit ve/veya epididimit eklenmesi

Evre 3: Retinokondrit olguları

Evre 4: Diğer gözde görme kaybı yapan retinokondrit varlığı veya ihtimali görme kaybı

Evre 5: Prognozu riskli özel Behçet hastalığı tutulumu ve orta derece veya daha şiddetli zekâyı etkileyen nöro-Behçet

Evre 6: Ölüm (Behçet hastalığının belirtisinin yol açmasının veya komplikasyonunun açıklanması gereklidir)⁴¹

Daha önceleri ise 1993 yılında Yossipovitch ve ark. tarafından Behçet hastalarında tanımlanan aktivite indeksleri aşağıdaki tablolarda belirtilmektedir (Tablo 4-5)¹⁶²;

Tablo 3. Japon Behçet Hastalığı araştırma komitesi hastalık aktivite indeksi⁴¹

| | |
|---------------------------------------|---|
| Oral aft | 0: Aft yok 1: Son 4 haftada, 2 haftadan az süren 2: 2 haftadan fazla süren veya son 4 haftada 2 haftadan fazla süren 3: Son 4 haftadır çoğunlukla süren aft |
| Eritema nodozum gibi deri belirtileri | 0: Lezyon yok 1: Son 4 haftadır 2 haftadan az süredir olan 2: 2 haftadan fazla süreli veya son 4 haftadır 2 haftadan fazla süreli 3: Son 4 haftadır genellikle olan lezyon |
| Göz belirtileri | 0: Üveit yok 1: Son 4 haftada yalnızca 1 oküler atak (birkaç günde karşı gözde de olan) 2: Son 4 haftada 2 kez olan atak 3: Son 4 haftada 3 kez olan atak |
| Artrit | Artralji, şişlik, yürüme güçlüğü, deformite, ve diğer belirtiler |
| Gastrointestinal belirtiler | Akut/kronik karın ağrısı, melena, veya gizli kan |
| Epididimit | Ağrı, şişlik |
| Vasküler lezyonlar | Kardiyak/aortik hastalık, orta veya küçük damar tıkanıklığı, tromboflebit ve diğer belirtiler |
| Santral sinir sistemi lezyonları | Baş ağrısı, baş dönmesi, paralizi, mental belirtiler ve diğerleri |

Chang ve ark. ise 2002 yılında yaptığı bir yayında Behçet hastalığı klinik aktivite skorlamasını aşağıdaki tabloya göre belirtmiştir (Tablo 6)¹¹³;

Krause ve ark. ise 1999 yılında Behçet hastalığı şiddetini aşağıdaki tablodaki şekilde puanlandırarak değerlendirmişlerdir (Tablo 7)¹⁶³;

Krause ve ark. bu aktivite indeksinin Kuzey Afrika kökenli Behçet hastalarında daha yüksek ve şiddetli seyirde olduğunu gözlemişlerdir. Bu yazar klinik aktivite indeksini değerlendirmede ise Yazıcı ve ark. 1984 yılında yaptığı çalışmayı kullanmıştır¹⁶⁴. Kıklamani ve ark. ise 1998 yılında Behçet hastalığı şiddet skorunu daha basit bir puanlama ile belirtmişler ve 1 puanı oral aft, deri lezyonları, epididimoorşit, plörezi, perikardit, 2 puanı genital ülser, gastrointestinal tutulum, artrit, 3 puanı ise göz, santral sinir sistemi ve vasküler tutulumu değerlendirmede kullanmışlardır¹⁶⁵.

Kore Behçet hastalığı aktivite formu ise 2003 yılında geliştirilmiş olup, hastanın kendini değerlendirmesinde; oral aft, geni-

Tablo 4. Yossipovitch'in Behçet hastalığı aktivite sınıflaması¹⁶²

| | |
|----------------|---|
| Hafif aktivite | Minör oral aft ve genital ülser Deri belirtileri İki eklemde artrit |
| Çok aktif | Majör oral aft ve genital ülser İki veya üzeri eklemde artrit Göz belirtileri Nörolojik belirtiler Büyük damar tutulumu |

Tablo 5. Yossipovitch'in Behçet hastalığı aktivite sınıflaması¹⁶²

| | |
|----------|---|
| Hafif | Oral aft Hafif genital ülser Deri belirtileri |
| Orta | Üçten az eklem artrit Rekürren genital ülser Hafif anterior üveit |
| Şiddetli | Anterior ve posterior üveit Büyük damar tutulumu Arteriyel anevrizma Üçten fazla eklemde rekürren artrit |

Tablo 6. Chang'ın Behçet hastalığı klinik aktivite skorlaması¹¹³

| | |
|--------|---|
| 1 puan | Oral ülser Genital ülser Deri lezyonları: Eritema nodosum-benzeri lezyonlar/Papülopüstüler erupsiyon Yüzeysel tromboflebit |
| 2 puan | İki veya üzeri eklemde artrit Komplikasyonlu gastrointestinal ülser Hayati organla ilişkisiz küçük veya orta çaplı damar tutulumu |
| 3 puan | Üveit Kanama veya perforasyona yol açan gastrointestinal ülser Büyük damar tutulumu Beyin, akciğer veya kalp gibi büyük organ tutulumu |

tal ülser, deri lezyonları ve göz tutulumu 20 puan, vasküler tutulum, santral sinir sistemi tutulumu, epididimit ve diğer tutulumlar 2 puan, eklem tutulumu 7 puan, gastrointestinal sistem tutulumu ise 5 puan üzerinden skorlanmaktadır. Yazarlar bu değerlendirmenin vasküler, gastrointestinal ve santral sinir sistemini değerlendirmede zayıf, diğer belirtileri değerlendirmede ise kuvvetli olduğu konusunda fikir birliğine varmışlardır¹⁶⁶.

Hastalık Aktivitesinin Yaşam Kalitesini Etkilemesi

Bodur ve ark. 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada BDCAF skorlamasındaki artiküler tutulum, yorgunluk ve genital ülserasyonların yaşam kalitesini en çok etkilediğini göstermişlerdir. Sonuçta ise artiküler tutulum ve hastalık aktivitesi hayattan zevk alma ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir¹⁵⁷. Tanrıverdi ve ark. ise 2003 yılında tamamladıkları çalışmalarında, oküler tutulumun anksiyete ve depresyona eğilimle yaşam kalite indeksini etkilediğini göstermişlerdir¹⁶⁷. Ayrıca Blackford ve ark. 1997 yılında deri belirtilerinden ağrılı oral ülserler ve en çok da genital ülserlerin dermatolojik yaşam kalite indeksini etkilediğini göstermişlerdir¹⁶⁸. Mumcu ve ark. ise 2006 yılında yaptıkları çalışmada Behçet hastalarında oral ve genel yaşam kalite indeksi bozukluğunu tespit etmişlerdir¹⁶⁹. Davis ve ark. ise, 1993 yılında yaptıkları çalışmada Behçet hastalarının oral aft ağrısı, yorgunluk, artraljiden çok şikâyetçi olduğu, kilo artışı, şişlik, kol ve bacaklarda hareket güçlüğü, görme azlığını da büyük sorun olarak gördüklerini belirtmişlerdir¹⁷⁰. Prokaeva ve ark. ise 1998 yılında yaptıkları çalışmada yorgunluğun Behçet hastalarında sık görülüp, hastalık aktivitesiyle ve depresyon şiddetiyle ilişkili olduğunu gözlemişlerdir¹⁷¹.

Sonuç

Behçet hastalığında şu an için klinik aktiviteyle ilişkili laboratuvar belirteç bulunmamaktadır. Klinik özelliklerin hikâyesine dayanan standartize bir form olan BDCAF rutin klinik takip ve ilaç çalışmaları için kullanışlı gibi görünmekte olup yalnızca 5 dakikada tamamlanabilmektedir. Aşağıda bu formun Türkçe uyarlanmış hali bulunmaktadır ve formun orijinali <http://www.behcet.ws/> internet adresinden temin edilebilmektedir¹⁷².

Tablo 7. Krause'nin Behçet hastalığı aktivite değerlendirimi¹⁶³

| | |
|-------------------------------|---|
| Hafif (her biri 1 puan) | Oral aft Genital ülser Tipik deri lezyonları (Eritema nodosum, papülopüstüler erupsiyon, follikülit, lökositoklastik vaskülit) Artralji Tekrarlayıcı baş ağrısı Epididimit Hafif gastrointestinal belirtiler (kronik diyare, kronik tekrarlayıcı kolik karın ağrısı) Plöretik ağrılar Yüzeysel ven trombozu |
| Orta (her biri 2 puan) | Artrit Bacakta derin ven trombozu Ön üveit Gastrointestinal kanama |
| Şiddetli (her biri 3 puan) | Arka/pan üveit, retinal vaskülit Arteriyel tromboz veya anevrizma Büyük ven (Vena kava, hepatik) trombozu Nöro-Behçet Barsak perforasyonu |

Tablo 8. Behçet Hastalığı anlık aktivite formu-2006¹⁷²

BEHÇET HASTALIĞI ANLIK AKTİVİTE FORMU-2006

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

HASTANIN AKTİVİTESİNİ DEĞERLENDİRMESİ

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



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

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

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

GÖZ TUTULUMU

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

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

SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU (Intrakranial Damar Hastalığını İçeren)

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

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

Yeni bir aktif sinir sistemi tutulumu kanıtı var mı?

Evet

Hayır

BÜYÜK DAMAR TUTULUMU (Intrakranial Vasküler Hastalık Harici)

(Aşağıdaki soruları sorunuz.)

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

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

Yeni bir aktif büyük damar iltihabı kanıtı var mı?

Evet

Hayır

KLİNİSYENİN HASTALIK AKTİVİTESİ HAKKINDA GÖZLEMİ

Son 4 haftadır hastanızın hastalığınızı tanımlayabileceğiniz bir yüzü seçiniz.



BEHÇET HASTALIĞI AKTİVİTE İNDEKSİ

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

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

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

Kaynaklar

- Pay S, Abbasov T, Erdem H, Musabak U, Simsek I, Pekel A, Akdoğan A, Sengul A, Dinc A. Serum MMP-2 and MMP-9 in patients with Behçet's disease: do their higher levels correlate to vasculo-Behçet's disease associated with aneurysm formation? Clin Exp Rheumatol 2007;25:70-5.
- Kwon SR, Lim MJ, Park SG, Moon YS, Park W. Decreased protein S activity is related to the disease activity of Behçet's disease. Rheumatol Int 2006;27:39-43.
- Durmazlar SP, Ulkar GB, Eskioglu F, Tatlican S, Mert A, Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behçet's disease: high levels may indicate vascular involvement. Int J Dermatol 2009;48:259-64.
- Evereklioglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behçet Disease. Surv Ophthalmol 2005; 50:297-350.
- Müftüoğlu AU, Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, Pazarlı H, Güngen G, Deniz S. Behçet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. Int J Dermatol 1986;25:235-9.
- Bang D, Kim HS, Lee ES, Lee S. The significance of laboratory tests in evaluating the clinical activity of Behçet's disease. In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea, 2000: 125-7.
- Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. Rheumatol 1999;38:728-33.
- Köse O, Arca E, Akgül O, Erbil K. The levels of serum neopterin in Behçet's disease--objective marker of disease activity. J Dermatol Sci 2006;42:128-30.
- Aygündüz M, Bavbek N, Öztürk M, Kaftan O, Koşar A, Kirazlı S. Serum beta 2-microglobulin reflects disease activity in Behçet's disease. Rheumatol Int 2002;22:5-8.
- Taysi S, Demircan B, Akdeniz N, Atasoy M, Sari RA. Oxidant/antioxidant status in men with Behçet's disease. Clin Rheumatol 2007;26:418-22.
- Erkiliç K, Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, Duygulu F, Dogan H. Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. Mediators Inflamm 2003;12:107-16.
- Sunakawa M, Ohshio G. Serum secretory IgA levels in patients with Behçet disease. Metab Pediatr Syst Ophthalmol 1989;12:110-2.
- Scully C, Boyle P, Yap PL. Immunoglobulins G, M, A, D and E in Behçet's syndrome. Clin Chim Acta 1982;120:237-42.
- Adinolfi M, Lehner T. C9 and factor B as acute phase proteins and their diagnostic and prognostic value in disease. Exp Clin Immunogenet 1988;5:123-32.
- Rumfeld WR, Morgan BP, Campbell AK. The ninth complement component in rheumatoid arthritis, Behçet's disease and other rheumatic diseases. Br J Rheumatol 1986;25:266-70.
- Kure T, Kogure M. Complement regulatory proteins CR 1, MCP, DAF, and MACIF levels in patients with Behçet's disease. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1996;100:376-80.
- Hamza M, Ayed K, Euch M, Moalla M, Ben Ayed H. Synovial fluid complement levels in Behçet's disease Ann Rheum Dis 1984;43:767.
- Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behçet's disease. Br J Rheumatol 1993;32:908-10.
- Vaiopoulos G, Hatzinikolaou P, Tsiroyanni A, Mavropoulos S, Stamatelos G, Terzoglou K, Tzonou A, Economidou I, Kaklamanis P. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Adamantiadis-Behçet's disease. Br J Rheumatol 1994;33:406-7.
- Pereira RM, Gonçalves CR, Bueno C, Meirelles Ede S, Cossermelli W, de Oliveira RM. Anticardiolipin antibodies in Behçet's syndrome: a predictor of a more severe disease. Clin Rheumatol 1989;8:289-91.
- Uchio E, Stanford M, Hasan A, Satoh S, Ohno S, Shinnick T, van der Zee R, Mizushima Y, Lehner T. HSP-derived peptides inducing uveitis and IgG and IgA antibodies. Exp Eye Res 1998;67:719-27.
- Taşçı B, Direskeneli H, Serdaroglu P, Akman G, Eraksoy M, Direskeneli SG. Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein (hsp) 65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behçet patients. Clin Exp Immunol 1998;113:100-4.
- Souza RC, Lage L, Goldesntein-Schainberg C, Macedo AR, Carrasco S, Gonçalves CR. Anti-endothelial cell antibodies and central nervous system involvement in Behçet's disease. Clinics (Sao Paulo) 2007;62:685-90.
- Freysdottir J, Lau S, Fortune F. Gammadelta T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). Clin Exp Immunol 1999;118: 451-7.
- Ahn JK, Chung H, Lee DS, Yu YS, Yu HG. CD8brightCD56+ T cells are cytotoxic effectors in patients with active Behçet's uveitis. J Immunol 2005;175:6133-42.
- Valesini G, Pivetti-Pezzi P, Mastrandrea F, Moncada A, Cuomo M, Natali PG. Clin Evaluation of T cell subsets in Behçet's syndrome using anti-T cell monoclonal antibodies. Exp Immunol 1985; 60:55-60.
- Freysdottir J, Hussain L, Farmer I, Lau SH, Fortune F. Diversity of gammadelta T cells in patients with Behçet's disease is indicative of polyclonal activation. Oral Dis 2006;12:271-7.
- Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Oligoclonal T cell expansions in patients with Behçet's disease. Clin Exp Immunol 1999;117:166-70.
- Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. Arthritis Rheum 1999;42:1967-74.
- Ates A, Aydintug O, Olmez U, Tokgoz G, Gurler A. Cellular DNA content of lymphocytes in Behçet's disease (BD). In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. 9th International conference on Behçet's disease, Seoul, Korea, 2000: 187-90.
- Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Ergun T, Fresko I, Akoglu T. Increased CD4+CD16+ and CD4+CD56+ T cell subsets in Behçet's disease. Rheumatol Int 1999;19:23-6.

32. Ekşioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S, Yazici H, Akoglu T. Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* 1999;26:826-32.
33. Sahin S, Lawrence R, Direskeneli H, Hamuryudan V, Yazici H, Akoğlu T. Monocyte activity in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1996;35:424-9.
34. Olmez U, Keskin G, Duzgun N, Tutkak H, Tokgoz G, Gurler A. Serum soluble CD23 levels in the patients with Behçet's disease. In: Behçet's disease. Ed Hamza M. 7th International Conference on Behçet's disease. Tunus 1997: 54-6.
35. Martínez M, Ricart JM, Ruiz-Aja S, Rus A, Todolí J, Calvo J, Vayá A. Platelet activation and red blood cell phosphatidylserine exposure evaluated by flow cytometry in patients with Behçet's disease: are they related to thrombotic events. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007;36:18-22.
36. Navarro S, Ricart JM, Medina P, Vayá A, Villa P, Todolí J, Estellés A, Micó ML, Aznar J, España F. Activated protein C levels in Behçet's disease and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2004;126:550-6.
37. Ureten K, Ertenli I, Oztürk MA, Kiraz S, Onat AM, Tuncer M, Okur H, Akdogan A, Apras S, Calgüneri M. Neutrophil CD64 expression in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2005;32:849-52.
38. Düzgün N, Ayaslioglu E, Tutkak H. Serum soluble CD30 levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:17-20.
39. Kahan A, Hamzaoui K, Ayed K. Abnormalities of T lymphocyte subsets in Behçet's disease demonstrated with anti-CD45RA and anti-CD29 monoclonal antibodies. *J Rheumatol* 1992;19:742-6.
40. Onder M, Kokturk N, Poyraz A, Oztas MO. Expression of CCR5 in Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:245-7.
41. Kurokawa MS, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 3:10-20.
42. Evereklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11:87-93.
43. Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, Yeşilot N, Yentür SP, Kürtüncü M, Mutlu M, Saruhan-Direskeneli G. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine* 2008;44:373-6.
44. Gür-Toy G, Lenk N, Yalcin B, Aksaray S, Alli N. Serum interleukin-8 as a serologic marker of activity in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2005;44:657-60.
45. Durmazlar SP, Ulkar GB, Eskioglu F, Tatlican S, Mert A, Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behçet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *Int J Dermatol* 2009;48:259-64.
46. Bardak Y, Aridoğan BC. The demonstration of serum interleukin 6-8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behçet's disease with ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm* 2004;12:53-8.
47. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, Treudler R, Kaklamani E, Hornemann S, Kaklamani P, Orfanos CE. Adamantiades-Behçet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol Res* 2000;292:279-84.
48. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1967-74.
49. Aridoğan BC, Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Baz K, Kaya S. Serum Levels of IL-4, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN-gamma in Behçet's disease. *J Dermatol* 2003;30:602-7.
50. Erdem F, Gündoğdu M, Kiki I, Ali Sari R, Kiziltunç A. Vascular endothelial and basic fibroblast growth factor serum levels in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2005;25:599-603.
51. Ertenli I, Kiraz S, Calgüneri M, Celik I, Erman M, Haznedaroglu IC, Kirazli S. Synovial fluid cytokine levels in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 Suppl 24:37-41.
52. Aki T, Karıncaoglu Y, Seyhan M, Batcioglu K. Serum substance P and calcitonin gene-related peptide levels in Behçet's disease and their association with disease activity. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:583-7.
53. Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokines and Th1 cytokines in the pathogenesis of mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:2291-5.
54. Kulaber A, Tutkun TI, Yentür SP, Akman DG, Kaneko F, Gül A, Direskeneli SG. Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2007;27:1113.
55. Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology* 2000;201:37-9.
56. Ben Ahmed M, Houman H, Ben Ghorbel I, Braham-Sfaxi A, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Cytokine expression within mucocutaneous lesions of Behçet's disease: involvement of proinflammatory and Th1 cytokines. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:343-6.
57. Kötter I, Koch S, Vonthein R, Rückwaldt U, Amberger M, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. Cytokines, cytokine antagonists and soluble adhesion molecules in patients with ocular Behçet's disease treated with human recombinant interferon-alpha2a. Results of an open study and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:20-6.
58. Kosar A, Haznedaroglu S, Karaaslan Y, Büyüksak Y, Haznedaroglu IC, Ozath D, Sayinalp N, Ozcebe O, Kirazli S, Dündar S. Effects of interferon-alpha2a treatment on serum levels of tumor necrosis factor-alpha, tumor necrosis factor-alpha2 receptor, interleukin-2, interleukin-2 receptor, and E-selectin in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 1999;19:11-4.
59. Direskeneli H, Ergun T, Yavuz S, Hamuryudan V, Demiralp EE. Thalidomide has both anti-inflammatory and regulatory effects in Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2008;27:373-5.
60. Sari RA, Kiziltunç A, Taysi S, Akdemir S, Gündoğdu M. Levels of soluble E-selectin in patients with active Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2005;24:55-9.
61. Ateş A, Tiryaki OA, Olmez U, Tutkak H. Serum-soluble selectin levels in patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2007;26:411-7.
62. Assaad-Khalil SH, Abou-Seif M, Youssef I, Farahat N. L-selectin expression on leukocytes of patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:273-8.
63. Haznedaroglu E, Karaaslan Y, Büyüksak Y, Koşar A, Ozcebe O, Haznedaroglu C, Kirazli E, Dündar SV. Selectin adhesion molecules in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:61-3.
64. Uchio E, Matsumoto T, Tanaka SI, Ohno S. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), CD4, CD8 and interleukin-2 receptor in patients with Behçet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:179-84.
65. Ateş A, Aydıntunç O, Olmez U, Düzgün N, Duman M. Serum homocysteine level is higher in Behçet's disease with vascular involvement. *Rheumatol Int* 2005;25:42-4.
66. Er H, Evereklioglu C, Cumurcu T, Türköz Y, Ozerol E, Sahin K, Doganay S. Serum homocysteine level is increased and correlated with endothelin-1 and nitric oxide in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2002;86:653-7.
67. Oztürk MA, Ertenli I, Kiraz S, Haznedaroglu CI, Celik I, Kirazli S, Calgüneri M. Plasminogen activator inhibitor-1 as a link between pathological fibrinolysis and arthritis of Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2004;24:98-102.
68. Ozoran K, Düzgün N, Gürler A, Tutkak H, Tokgöz G. Plasma von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, and antithrombin III levels in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 1995;24:376-82.
69. Düzgün N, Ayaslioglu E, Tutkak H, Sahin M, Aydıntunç O, Olmez U. Plasma thrombomodulin levels in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2003;23:130-3.
70. Haznedaroglu IC, Ozcebe OI, Ozdemir O, Celik I, Dündar SV, Kirazli S. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *J Intern Med* 1996;240:181-7.
71. Yapişlar H, Aydoğan S, Borlu M, Ascioğlu O. Decreased nitric oxide and increased platelet aggregation levels in patients with Behçet's disease. *Thromb Res* 2007;119:461-5.
72. Yurdakul S, Hekim N, Soysal T, Fresko I, Bavunoglu I, Ozbakir F, Tabak F, Melikoglu M, Hamuryudan V, Yazici H. Fibrinolytic activity and d-dimer levels in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:53-8.

73. Mineshita S, Wang LM, Miura A, Umezū S, Honda Y, Satoh T. The influence of plasma fibrinogen and serum ferrum on blood viscosity in Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:405-12.
74. Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:850-7.
75. Yalçındağ FN, Batioğlu F, Özdemir O, Cansızoğlu E, Eğin Y, Akar N. Soluble endothelial protein C receptor levels in Behçet patients with and without ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1603-8.
76. Beyan E, Sadıkoğlu B, Ertuğrul E, Beyan C. Von Willebrand factor antigen levels in Behçet disease. *Am J Hematol* 2005;79:70-2.
77. Akarsu M, Demirkan F, Ozsan GH, Onen F, Yüksel F, Ozkan S, Undar B. Increased levels of tissue factor pathway inhibitor may reflect disease activity and play a role in thrombotic tendency in Behçet's disease. *Am J Hematol* 2001;68:225-30.
78. Esmat S, El Sherif H, Anwar S, Fahmy I, Elmenyawy M, Shaker O. Lipoprotein (a) and nitrites in Behçet's disease: relationship with disease activity and vascular complications. *Eur J Dermatol* 2006;16:67-71.
79. Tatlıcan S, Gülbahar Ö, Şimşek KK, Eren C, Durmazlar PK, Eskiöğlü F. Behçet Hastalarında Serum Resistin Düzeyleri ve Hastalık Aktivitesi ile İlişkisi Serum Resistin Levels in Behçet's Disease Patients and Correlation with Disease Activity. *TURKDERM* 2009;43-3:100-3.
80. Lehner T, Adinolfi M. Acute phase proteins, C9, factor B, and lysozyme in recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *J Clin Pathol* 1980;33:269-75.
81. Inanc N, Mumcu G, Birtas E, Elbir Y, Yavuz S, Ergun T, Fresko I, Direskeneli H. Serum mannose-binding lectin levels are decreased in Behçet's disease and associated with disease severity. *J Rheumatol* 2005;32:287-91.
82. Inanc N, Birtas E, Yavuz S, Ergun T, Direskeneli H. Low serum mannose-binding lectin levels in Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:287-9.
83. Kirino Y, Takeno M, Watanabe R, Murakami S, Kobayashi M, Ideguchi H, Ihata A, Ohno S, Ueda A, Mizuki N, Ishigatsubo Y. Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R16.
84. Ozaş P, Lortlar N, Polat M, Alli N, Omeroğlu S, Basman A. Caspase-9 expression is increased in endothelial cells of active Behçet's disease patients. *Int J Dermatol* 2007;46:172-6.
85. Li B, Yang P, Zhou H, Zhang Z, Xie C, Lin X, Huang X, Kijlstra A. T-bet expression is upregulated in active Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1264-7.
86. Kitaichi N, Kotake S, Sasamoto Y, Namba K, Matsuda A, Ogasawara K, Onoé K, Matsuda H, Nishihira J. Prominent increase of macrophage migration inhibitory factor in the sera of patients with uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:247-50.
87. Niino M, Ogata A, Kikuchi S, Tashiro K, Nishihira J. Macrophage migration inhibitory factor in the cerebrospinal fluid of patients with conventional and optic-spinal forms of multiple sclerosis and neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci* 2000;179:127-31.
88. Erel A, Özsoy E, Biberöğlü G, Bilgihan A, Hasanoğlu A, Yis MO, Atahan C, Oruk S. Serum levels of vitamins A, C, and E, beta-carotene, selenium, and zinc in patients with Behçet's disease: a controlled study. *Biol Trace Elem Res* 2003;95:97-106.
89. Sağlam K, Serce AF, Yılmaz M, Bulucu F, Aydın A, Akay C, Sayal A. Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2002;22:93-6.
90. Delilbaşı E, Turan B, Yücel E, Şaşmaz R, İşimer A, Sayal A. Selenium and Behçet's disease. *Biol Trace Elem Res* 1991;28:21-5.
91. Cengiz K, Gürkaynak F. Serum zinc, copper and magnesium in Behçet's disease. *Mater Med Pol* 1988;20:190-3.
92. Mirza GE, Karaküçük S, Er M, Güngörmüş N, Karaküçük I, Saraymen R. Tear nitrite and nitrate levels as nitric oxide end products in patients with Behçet's disease and non-Behçet's uveitis. *Ophthalmic Res* 2001;33:48-51.
93. Calis M, Ates F, Yazici C, Kose K, Kirnap M, Demir M, Borlu M, Evereklioglu C. Adenosine deaminase enzyme levels, their relation with disease activity, and the effect of colchicine on adenosine deaminase levels in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2005;25:452-6.
94. Aoyama-Hayashi E, Matsuda T, Ohya N, Tanaka C, Kongozi M, Kamo C, Hotta M, Ikejima H, Shiraishi M, Mizushima Y. Soluble Fas ligand levels in cerebrospinal fluid in neuro-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:389-91.
95. Kim WU, Chung SM, Han TW, Sah WJ, Kim MH. Elevated soluble Fas in aqueous humor of patients with Behçet's uveitis: correlation with uveitis severity. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:18-23.
96. Takeuchi A, Haraoka H, Hashimoto T. Increased serum alkaline phosphatase activity in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7:619-21.
97. Accorinti M, Bruscolini A, Lambiasi A, Speranza S, Bonini S, Pivetti-Pezzi P. Nerve growth factor in Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:283-5.
98. Jockers-Scherübl MC, Zouboulis CC, Boegner F, Hellweg R. Is nerve growth factor a serum marker for neurological and psychiatric complications in Behçet's disease? *Lancet* 1996;347:982.
99. Shahram F, Davatchi F, Nadji A, Jamshidi A, Akbarian M, Gharibdoost F, Chams C. Urine abnormalities in Behçet's disease. Study of 4704 cases. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:477-8.
100. Kaya TI, Dur H, Türsen U, Gurler A. Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:498-501.
101. Shahram F, Davatchi F, Nadji A, Jamshidi A, Bahar K, Akbarian M, Gharibdoost F. Association of HLA-B51 with clinical expression of Behçet's disease. Analysis of 201 Iranian patients. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:147-8.
102. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, Palimeris G, Markidou I, Thouas B, Kaklamanis P. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:19-26.
103. Tamer L, Türsen U, Eskandari G, Ates NA, Ercan B, Yildirim H, Atik U. N-acetyltransferase 2 polymorphisms in patients with Behçet's disease. *Clin. Exp. Dermatol* 2005;30:56-60.
104. Türsen U, Tamer L, Eskandari G, Kaya TI, Ates NA, İkizoglu G, Atik U. Glutathione S-transferase polymorphisms in patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2004;296:185-7.
105. Türsen U, Tamer L, Api H, Yildirim H, Baz K, İkizoglu G, Atik U. Cytochrome P450 polymorphisms in patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2007;46:153-6.
106. Türsen U, Kaya TI, Eskandari G, Gunduz O, Yazar M, İkizoglu G, Atik U. Association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 2001;293:537-9.
107. Polat G, Eskandari G, Kaya TI, Türsen U, Bağdatoglu O, İkizoglu G, Atik U. Association of the platelet glycoprotein Ia C807T/G873A gene polymorphism and thrombosis in Behçet patients. *Haematologia* 2002;32:121-8.
108. Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR, Barnes CG, Dinning WJ. The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 1984;43:70-3.
109. Krause I, Molad Y, Mitrani M, Weinberger A. Pathergy reaction in Behçet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:71-4.
110. Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1992;19:402-10.
111. Yazici H, Tüzün Y, Tanman AB, Yurdakul S, Serdaroglu S, Pazarli H, Müftüoğlu A. Male patients with Behçet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3:137-41.
112. Yurdakul S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, Yazici H. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15:820-2.
113. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behçet's disease. *J Korean Med Sci* 2002;17:371-4.
114. Mansoori P, Chams C, Davatchi F, Shahram F, Akbarian M, Gharibdoost F, Nadji A, Chams H. Relationship of pathergy phenomenon and Behçet's disease manifestations. In: Wechsler B and Godeau P (Eds.): *Behçet's Disease, Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's Disease*. Amsterdam, Excerpta Medica 1993: 367-9.
115. Azizleri G. Behçet hastalığında deri bulguları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:94.
116. Dilşen N, Koniçe M, Aral O, Ocal L, Inanç M, Gül A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Annals of the Rheumatic Disease* 1993;52:823-5.

117. Gül U, Gönül M. Oral and genital pathergy in Behçet's disease. *Dermatology* 2007;215:80-1.
118. Cakir N, Yazici H, Chamberlain MA, Barnes CG, Yurdakul S, Atasoy S, Akcasu A, Iscimen A. Response to intradermal injection of monosodium urate crystals in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991;50:634-6.
119. Davatchi F, Akbaran M, Shahram F, Jamshidi A, Gharibdoost F, Chams C. Iran Behçet's Disease Dynamic Activity Measure. Abstracts of the XIIIth European Congress of Rheumatology. *Hung Rheumatol Suppl* 1991;32:10-100.
120. Dilsen N, Konice M, Urgancioglu M, Aral O, Ocal L, Abit F, Gungel H, Inanc M, Gul A. The correlation between eye lesions and other features of Behçet's disease. In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea, 2000:852-4.
121. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1074-6.
122. Demiroğlu H, Barişta I, Dündar S. Ophthalmology. Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behçet's disease in Turkey 1997;104:701-5.
123. Demiroğlu H, Barişta I, Dündar S. Assessing the risk of deep vein thrombosis in Behçet's disease *Thromb Res* 1996;84:297-8.
124. Zouboulis CC, Turnbull JR, Martus P. Univariate and multivariate analyses comparing demographic, genetic, clinical, and serological risk factors for severe Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:123-6.
125. Dilsen N. Behçet hastalığında tanı, gidiş ve prognoz. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;2:108-11.
126. Krause I, Leibovici L, Guedj D, Molad Y, Uziel Y, Weinberger A. Disease patterns of patients with Behçet's disease demonstrated by factor analysis *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:347-50.
127. Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y, Weinberger A. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med* 1999;28:193-6.
128. Houman H, Ben Ghorbel I, Braham-Sfaxi A, Khanfir M, Ben Ahmed M, Lamoum M, Miled M. Risk factors of neuro-Behçet. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:143-6.
129. Houman MH, Neffati H, Braham A, Harzallah O, Khanfir M, Miled M, Hamzaoui K. Behçet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:58-64.
130. Houman MH, Ben Ghorbel I, Khiari Ben Salah I, Lamoum M, Ben Ahmed M, Miled M. Deep vein thrombosis in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:48-50.
131. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, Weinberger A. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:457-62.
132. Benamour S, Moudatir A, Ghafirine W, Kabli HE, Bettal S, Amraoui A. Behçet's disease with late onset. In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea, 2000:507-10.
133. Lee S, Lee ES, Bang D, Jun JB. Clinical manifestations of late-onset Behçet's disease. In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea, 2000:946-8.
134. Zouboulis CC, Turnbull JR, Martus P. Univariate and multivariate analyses comparing demographic, genetic, clinical, and serological risk factors for severe Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:123-6.
135. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;42:346-51.
136. Gurler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J*. 1997;38:423-7.
137. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, Kandi B, Buyukkara S, Keseroglu O, Uzun S, Tursen U, Seyhan M, Akman A. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007;157:901-6.
138. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanli M, Ulkü BY, Müftüoğlu AU. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-9.
139. Dilsen N. The implications of nonaphthous beginning of Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:73-6.
140. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, Sela HY, Ozcan C, Rojansky N. Behçet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:939-44.
141. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, Akman A. The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature *J Dermatol* 2003;30:499-502.
142. Gül U. Pregnancy and Behçet disease. *Arch Dermatol* 2000;136:1063-4.
143. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:437-43.
144. Marsal S, Falgá C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997;36:234-8.
145. Wechsler B, Génereau T, Biousse V, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Dormont D, Godeau P. Pregnancy complicated by cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1627-9.
146. Bang D. Clinical comparison of recurrent aphthous ulcer and Behçet's disease. In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea, 2000:633-7.
147. Shahram F, Chams C, Davatchi F, Nadji A, Akbarian M, Jamshidi A. Familial study in Behçet's disease, analysis of 1242 patients. In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea, 2000:605-8.
148. Zouboulis ChC, Kötter I, Djawari D, Krause L, Pleyer U, Stadler R, Kirch W, Wollina U, Kohl PK, Keitel W, Ochsendorf FR, Gollnick HP, Borgmann H, Turnbull JR, Keitzer R, Hölzle E, Proksch E, Söhnchen R, Blech H, Glosemeyer R, Gross GE, Hoch Y, Jung EG, Koch G, Pfeiff B, Reichrath J, Schaffartzik W, Weber H, Fritz K, Orfanos CE. Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:43-8.
149. Zouboulis ChC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HP, Hölzle E, Fritz K, Licht TH, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea 2000:576-80.
150. Prokaeva T, Reshetnyak T, Kuzin A, Rabinovich I, Ermakova N, Nassonova V. Evaluation of existing diagnosis criteria for Behçet's disease. In: Behçet's disease. Eds. Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea 2000:598-603.
151. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet disease (Behçet syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:223-60.
152. Kötter I, Vonthein R, Günaydin I, Müller C, Kanz L, Zierhut M, Stübiger N. Behçet's disease in patients of German and Turkish Origin-A comparative study. In: Adamantiades-Behçet's disease. Ed Zouboulis CC, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2003:53-8.
153. Neves FS, Moraes JC, Kowalski SC, Goldenstein-Schainberg C, Lage LV, Gonçalves CR. Cross-cultural adaptation of the Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) to Brazilian Portuguese language. *Clin Rheumatol* 2007;26:1263-7.
154. Suzuki KM, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004;4:10-20.
155. Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, Tenant MJ, Yurdakul S, Akoglu T, Yazici H. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:734-6.
156. Baltacı M. A review on disease activity scores in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 2005;5:7.
157. Bodur H, Borman P, Ozdemir Y, Atan C, Kural G. Quality of life and life satisfaction in patients with Behçet's disease: relationship with disease activity. *Clin Rheumatol* 2006;25:329-33.
158. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet's disease activity index. *Rheumatology* 2004;43:73-8.

159. Monastero R, Camarda C, Pipia C, Lopez G, Camarda LK, Baiamonte V, Ferrante A, Triolo G, Camarda R. Cognitive impairment in Behçet's disease patients without overt neurological involvement. *J Neurol Sci* 2004;220:99-104.
160. Bhakta B, Hamuryudan V, Brennan P, Chamberlain MA, Barnes CG, Silman AJ. Assessment of disease activity in Behçet's disease. In: Behçet's disease. Eds: Godeau P, Wechsler B. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam 1993:235-40.
161. Simsek I, Meric C, Erdem H, Pay S, Kilic S, Dinc A. Accuracy of recall of the items included in disease activity forms of Behçet's disease: comparison of retrospective questionnaires with a daily telephone interview. *Clin Rheumatol* 2008;27:1255-60.
162. Yosipovitch G, Shohat B, Bshara J, Wysenbeek A, Weinberger A. Elevated serum interleukin 1 receptors and interleukin 1B in patients with Behçet's disease: correlations with disease activity and severity. *Isr J Med Sci* 1995;31:345-8.
163. Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y, Weinberger A. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med* 1999;28:193-6.
164. Krause I, Mader R, Sulkes J, Paul M, Uziel Y, Molad Y, Weinberger A. The expression of Behçet's disease in Israeli ethnic groups. In: Behçet's disease. Eds: Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea, 2000:73-6.
165. Kaklamani VG, Vaipoulos G, Markomichelakis N, Palimeris G, Markaki J, Kaklamani PH. Correlation of the severity of Adamantides-Behçet's disease with clinical and demographic parameters. Behçet's disease. Eds: Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea 2000:902.
166. Lee ES, Kim HS, Bang D, Yu HG, Chung H, Shin DH, Song YW, Park YB, Lee SK, Shin SK, Kim WH, Choi J, Park BJ, Lee S. Development of clinical activity form for Korean patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:153-6.
167. Tanriverdi N, Taskintuna, Duru C, Ozdal P, Ortac S, Firat E. Health-related quality of life in Behçet patients with ocular involvement. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:85-92.
168. Blackford S, Finlay AY, Roberts DL. Quality of life in Behçet's syndrome: 335 patients surveyed. *Br J Dermatol* 1997;136:293.
169. Mumcu G, Niazi S, Stewart J, Hagi-Pavli E, Gokani B, Seoudi N, Ergun T, Yavuz S, Stanford M, Fortune F, Direskeneli H. Oral health and related quality of life status in patients from UK and Turkey: a comparative study in Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2009;38:406-9.
170. Davis GL, Brissett D. Experiencing Behçet's disease: A view from 245 patients. In: Behçet's disease. Eds: Godeau P, Wechsler B. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam 1993:211-4.
171. Prokaeva T, Alekberova Z, Nassonova V. Fatigue in Behçet's disease. Eds: Bang D, Lee ES, Lee S. International conference on Behçet's disease. 9th: Seoul, Korea, 2000:974-81.
172. <http://www.behcet.ws/>