T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

BEHÇET HASTALARINDA SERUM MİDKİNE SEVİYESİ VE HASTALIK AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ

Dr. Gizem KUYUMCU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Erdal PALA

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Gizem KUYUMCU

Anabilim Dalı : Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Doç.Dr.Erdal PALA /06.12.2023

Sınav tarihi:

19 / 09 / 2025

Tezin Konusu ve Başlığı : Behçet Hastalığında Serum Midkine Seviyesi Ve Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi
Belirlenme Tarihi :06.12.2023

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☐ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif ( ) Retrospektif (X) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.Mehmet MELİKOĞLU	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Erdal PALA	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Zeynep UTLU	Deri ve Zührevi Hastalıklar	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Tanım 2
2.2. Tarihçe 2
2.3. Epidemiyoloji 3
2.4. Etyopatogenez 3
2.4.1. Genetik 5
2.4.2. Epigenetik Faktörler 6
2.4.3. Enfeksiyöz Ajanlar 7
2.4.4. Isı Şok Proteinleri (ISP) 8
2.4.5. İmmunolojik Faktörler 8
2.4.7. Çevresel Faktörler 11
2.5. Klinik Bulgular 12
2.5.1. Mukokutanöz Bulgular 12
2.5.1.1. Oral Ülser 12
2.5.1.2. Genital Ülser 13
2.5.1.3. Yüzeyel Tromboflebit 14
2.5.1.4. Ekstragenital Ülser 14
2.5.1.5. Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar 15
2.5.1.6. Papülopüstüler Lezyonlar 15
2.5.1.7. Diğer Deri Bulguları 16
2.5.2. Oküler Tutulum 17
2.5.3. Eklem Tutulum 17
2.5.4. Vasküler Tutulum 18

2.5.5. Nörolojik Tutulum 18
2.5.6. Gastrointestinal Tutulum 19
2.5.7. Diğer Sistem Tutulumları 20
2.5.8. Paterji Testi 20
2.6. Histopatoloji 21
2.7. Laboratuvar Bulguları 22
2.8. Tanı 22
2.9. Tedavi 23
2.10. Midkine 25
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1. Etik Kurul 28
3.2. Çalışmanın Tasarımı Ve Olgu Seçimi 28
3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ve Dışlanma Kriterleri 29
3.2.1.1. Behçet Hastalığı Grubunda Çalışmaya Alınma Kriterleri 29
3.2.1.2. Kontrol Grubunda Çalışmaya Alınma Kriterleri 29
3.2.1.3. Çalışmanın Dışlama Kriterleri 29
3.3. Çalışmanın Yöntemi 29
3.3.1. Çalışmada Kullanılan Test 30
3.4. İstatiksel Analiz 30
3.5. Finansal Destek 31
4. BULGULAR 32
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri 32
4.2. Midkine Düzeyleri ve Aktivite Skoru 33
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması 33
4.4. Cinsiyete Göre Midkine Düzeyleri 34
4.5. Grupların Cinsiyet Dağılımı 34
4.6. Korelasyon Analizi 35
4.7. Aktivite Düzeyine Göre Midkine Düzeyi 36
4.8. Aft Varlığına Göre Midkine Düzeyi 36
4.9. Genital Ülser Varlığına Göre Midkine Düzeyi 37
4.10. Göz Tutulumu Varlığına Göre Midkine Düzeyi 37
4.11. Deri Tutulumu Varlığına Göre Midkine Düzeyi 37

4.12. Eklem Tutulumu Varlığına Göre Midkine Düzeyi 37
4.13. ROC Analizi 38
5. TARTIŞMA 40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 47
7. KAYNAKÇA 49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Behçet hastalığı tanı kriterleri(1990)... 23
Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri 32
Tablo 3. Aktivite düzeyleri, oral aft, genital ülser, göz tutulumu, deri tutulumu ve eklem tutulumunun dağılımı 32
Tablo 4. Midkine düzeyleri ve aktivite skorlarının dağılımı 33
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve midkine düzeylerinin karşılaştırılması 33
Tablo 6. Cinsiyete göre midkine düzeyleri 34
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı 35
Tablo 8. Midkine düzeyi ile yaş ve aktivite skoru arasındaki ilişkinin spearman korelasyon analizi 35
Tablo 9. Aktivite düzeyleri, oral aft, genital ülser, göz tutulumu, deri tutulumu ve eklem tutulumu varlığına göre Midkine düzeyleri 38
Tablo 10. ROC analizi 39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. BH'nin otoinfalamatuar, adaptif immün yanıt ve MHC-I-opatiler ile ortak özellikleri 4
Şekil 2. MK'nın nöroinflamasyon sürecindeki hücresel ve moleküler etkileşimler.. 26
Şekil 3. MK'nın reseptör aracılı sinyal iletimi ve biyolojik etkileri 26
Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında midkine düzeyinin kutu grafiği ile gösterimi. 34
Şekil 5. Yaş ve midkine düzeyi arasındaki ilişkinin dağılım grafiği 36
Şekil 6. Hastalık aktivitesine göre midkine düzeyinin kutu grafiği ile gösterimi..... 36
Şekil 7. ROC eğrisi 39

KISALTMALAR DİZİNİ

ALK : Anaplastik Lenfoma Kinaz
ANCA : Antinötrofil sitoplazmik antikor
BH : Behçet hastalığı
CTLA-4 : Sitotoksik T-lenfosit ilişkili antijen-4
ENBL : eritema nodozum benzeri lezyon
Enos : Endotel nitrik oksit sentetaz
ERAP-1 : endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
GÜ : genital ülser
HAP-10 : Haplotip 10
HIF-1α : Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha
HLA : İnsan lökosit antijeni
ICBD : Uluslararası Behçet Hastalığı Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri
ISG : Uluslararası Çalışma Grubu
ISP : Isı şok proteini
JAK/STAT : Janus kinaz/transkripsiyon sinyal dönüştürücüleri ve aktivatörleri
MHC : Majör doku uygunluk kompleksi
MICA : Majör histokompabilite kompleks klas I zinciri ile ilişkili gen
MK : Midkine
Notch2 : Nörojenik lokus çentik homolog proteini 2
OÜ : oral ülser
PPL : papülopüstüler lezyon
PTPζ : Protein Tirozin Fosfataz Reseptörü
RAS : Rekürren aftöz stomatit
ROS : Reaktif oksijen türleri
TLR : Toll-benzeri reseptörler
VEGF : Vasküler endotel büyüme faktörü

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet MELİKOĞLU, Doç. Dr. Handan BİLEN, Doç. Dr. Üyesi Erdal PALA, Dr. Öğr. Üyesi Merve Hatun ERKAYMAN, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KARACA URAL ve Doç. Dr. Zeynep UTLU'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim sürecimin yanında tez sürecinde de gösterdiği anlayış ve verdiği destek için tez danışmanım olan sayın hocam Doç. Dr. Üyesi Erdal PALA'ya ayrıca teşekkür ederim.

Dört yıllık süreçte tanıştığım, geride hatırlanacak güzel anılar biriktirdiğim tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan huzur ve mutluluk duyduğum hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma dostlukları ve yardımları için teşekkür ediyorum.

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni ileriye taşıyan, her adımımda büyük emekleri olan babam Metin KUYUMCU, annem Elmas KUYUMCU, kardeşim Tuğçe KUYUMCU YİĞENOĞLU ve bu süreçte her zorlukta desteğini hissettiğim daima yanımda olan nişanlım Dr.Alperen ALTAY'a, sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gizem KUYUMCU

ÖZET

Behçet Hastalarında Serum Midkine Seviyesi ve Hastalık Aktivitesiyle İlişkisi

Giriş ve Amaç: Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral ve genital ülserler, deri lezyonları, göz, eklem, nörolojik ve gastrointestinal tutulum gibi multisistemik bulgularla seyreden kronik, inflamatuvar bir vaskülittir. Hastalığın etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle endotel disfonksiyonu, nötrofil aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin artışı patogenezde önemli yer tutar.

Midkine, heparin bağlayıcı bir büyüme faktörü olup embriyonik gelişim, doku tamiri, anjiyogenez, inflamasyon ve kanser progresyonu gibi birçok biyolojik süreçte görev almaktadır. İnflamatuvar hastalıklarda Midkine düzeylerinin artış gösterdiği ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ancak Behçet hastalığında Midkine düzeylerine ilişkin literatür verileri sınırlıdır.

Bu çalışmada, Behçet hastalarında serum Midkine düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması ve Midkine düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki olası ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubu tanı kriterlerine göre Behçet tanısı alan 50 hasta ve hastalarla sosyodemografik özellikler açısından benzer sistemik ve dermatolojik inflamatuar hastalığı olmayan 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışma kriterlerini karşılayan 50 vaka ve 50 kontrol grubu hastanın aydınlatılmış onamı alındıktan sonra kan örnekleri toplandı. Çalışmaya alınan Behçet hastalarında hastalık aktivitesi kan örneği ile eş zamanlı olarak hastalık anlık aktivite formu (BDCAF) ile değerlendirildi. Serum midkine düzeyleri serum örneklerinde ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS versiyon 27.0 yazılımı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda, Behçet hastalarında serum MK düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi incelenmiş; elde edilen sonuçlar hem biyokimyasal hem de klinik veriler ışığında değerlendirilmiştir. Bulgularımıza göre, hasta grubunda ortalama Midkine düzeyi (154,87 ng/L), kontrol grubuna (285,2 ng/L) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,007). BDCAF ile belirlenen hastalık aktivite skorları ile Midkine düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış (r=-0,040; p=0,783) ve aktivite düzeylerine (inaktif, hafif, orta, şiddetli) göre Midkine değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0,785). Bazı alt gruplarda MK düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışma, Behçet hastalarında serum midkine (MK) düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olabileceğini ve hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir. MK, tek başına güvenilir bir aktivite belirteci olmasa da özellikle akut alevlenme, vasküler tutulum ve göz tutulumu gibi yüksek inflamatuvar yük taşıyan olgularda anlamlı katkı sağlayabilir. Bulgular, MK'nın akut alevlenmelerden ziyade hastalığın farklı patofizyolojik süreçlerini yansıtabileceğini ve Behçet hastalığında beklenenin aksine farklı inflamatuvar yanıt paternleri gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu durum, hastalığın immün mekanizmalarının daha ayrıntılı incelenmesini gerekli kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, Midkine

ABSTRACT

Serum Midkine Levels and Disease Activity in Patients with Behçet's Disease

Introduction and Aim: Behçet's disease (BD) is a chronic, multisystemic, and inflammatory disorder characterized by recurrent oral and genital ulcers, skin lesions, ocular involvement, joint, vascular, neurological, and gastrointestinal manifestations. Its etiopathogenesis remains incompletely understood; however, genetic predisposition, environmental factors, and dysregulated immune responses are believed to play a role. Notably, endothelial dysfunction, neutrophil activation, and increased levels of proinflammatory cytokines are considered important in the pathogenesis.

Midkine (MK) is a low molecular weight, heparin-binding growth factor involved in embryonic development, tissue repair, angiogenesis, inflammation, and cancer progression. It has been reported that MK levels are elevated in inflammatory diseases and may be associated with disease activity. However, literature data on MK levels in BD are limited.

This study aimed to compare serum MK levels in patients with BD and healthy controls and to investigate the possible association between MK levels and disease activity.

Materials and Methods: This study included 50 patients diagnosed with BD according to the International Study Group criteria and 50 age- and sex-matched healthy controls without systemic or dermatological diseases, who were admitted to the Dermatology and Venereology outpatient clinic of Atatürk University Faculty of Medicine. After obtaining informed consent, venous blood samples were collected from all participants. Disease activity in BD patients was assessed on the same day as blood sampling using the Behçet’s Disease Current Activity Form (BDCAF). Serum MK levels were measured using the ELISA method. Statistical analyses were performed using SPSS version 27.0.

Results: The mean serum MK level in the BD group was 154.87 ng/L, which was significantly lower than that of the control group (285.2 ng/L) ($p = 0.007$). No significant correlation was found between MK levels and BDCAF scores ($r = -0.040$; $p = 0.783$). Similarly, no significant differences were observed in MK levels across different disease activity subgroups (inactive, mild, moderate, severe) ($p = 0.785$). In some subgroups, MK levels were found to be lower than in the control group.

Conclusion: This study demonstrates that serum MK levels in patients with BD may be lower than in healthy controls and are not directly associated with disease activity. While MK alone may not serve as a reliable indicator of disease activity, it may provide additional insight in subgroups with acute exacerbations, vascular involvement, and ocular lesions, which are characterized by higher inflammatory burden. The findings suggest that MK may reflect different pathophysiological processes beyond acute flares and could show distinct patterns of inflammatory response in BD compared to other inflammatory conditions. Further research with larger, multicenter, and prospective studies is warranted to clarify MK's potential role as a biomarker in BD.

Keywords: Behçet's disease, Midkine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral ve genital ülserler, göz, deri, eklem, damar ve sinir sistemi tutulumları ile karakterize, etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış, kronik, multisistemik ve inflamatuvar bir hastalıktır(1). Hastalığın patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve anormal immün yanıtın etkileşimi rol oynamaktadır. Özellikle HLA-B51 aleli ile olan güçlü ilişki, hastalığın genetik bileşenine işaret etmektedir(2). İmmünolojik açıdan, BH'de hem doğal hem de kazanılmış bağışıklık mekanizmalarının aktif olduğu, nötrofil ve monositlerin aşırı aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinlerin (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-17) arttığı bilinmektedir(3).

Midkine (MK), 1988'de embriyonal karsinom hücrelerinde tanımlanan, heparin bağlayıcı bir büyüme faktörüdür(4).Düşük moleküler ağırlığı ve hücreler arası iletişimi düzenleyen özellikleri ile hücre proliferasyonu, hayatta kalma, migrasyon, anjiyogenez ve karsinogenez gibi birçok temel süreçte görev alır(5). Fizyolojik koşullarda MK, embriyogenez sırasında yüksek, erişkin dokularda ise düşük seviyede eksprese edilir(6). İnflamasyon gibi patolojik durumlarda MK ekspresyonu artar(7–9).BH'nin patofizyolojisinde vasküler inflamasyon, endotelyal disfonksiyon ve immün hücre infiltrasyonu önemli yer tutmaktadır. MK'nın proinflamatuvar özellikleri ve anjiyogenez üzerindeki etkisi, hastalıkta olası rolünü düşündürmektedir. Bununla birlikte, BH'de MK düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı sınırlıdır(10).

Bu nedenle, çalışmamızda BH hastalarında serum MK düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmak, elde edilen veriler ışığında MK'nın hastalık patogenezindeki potansiyel rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca, hastalık aktivitesinin farklı evrelerinde (hafif, orta, şiddetli) MK düzeylerindeki değişimleri inceleyerek, MK'nın BH için biyobelirteç olma potansiyeli değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Behçet Hastalığı(BH), etyolojisi tam olarak bilinemeyen kronik ve tekrarlayıcı multisistemik bir hastalıktır(11). İlk kez 1937'de Türk dermatolog Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından, tekrarlayan oral ülser, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklitten oluşan üçlü semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır(12).

Günümüzde, deri, mukoza ve göz belirtilerine ek olarak eklem, vasküler, nörolojik, gastrointestinal, kardiyopulmoner, genitoüriner sistem tutulumu gibi birçok klinik belirtiye yol açabilen, kronik inflamatuvar/otoimmün bir hastalık olduğu anlaşılmıştır(11–13).

2.2. Tarihçe

BH, ilk kez 1937'de Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet tarafından ağız ve genital bölgede tekrarlayan aft ve hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır(14). Hipokrat'ın M.Ö. beşinci yüzyılda, benzer klinik bulguları kendi yazılarında tanımlamaya çalıştığı ayrıca Blüthe (1908), Planner ve Remenovsky (1923) ve Shigeta (1924) tarafından hastalığın üçlü semptomuna benzer vakaların bildirildiği bilinmektedir. Ancak, bu dönmelerde söz konusu bulgular tüberküloz, sifiliz ve stafilokok enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir(15,16).

Hulusi Behçet, gözlemleri sonucunda bu üç bulgunun tek bir hastalık kapsamında değerlendirilmesi gerektiğini savunmuş ve 1937'de "Dermatologische Wochenschrift'te" yayımlamıştır. Tekrarlayan oral ve genital ülserlerle hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptom kompleksi 1947'de Cenevre'de düzenlenen Uluslararası Tıp Kongresi'nde kabul gedilerek ve "Behçet hastalığı" veya "Morbus Behçet" olarak literatüre girmiştir(12).

2.3. Epidemiyoloji

Behçet hastalığı, doğu Asya'dan Akdeniz'e uzanan eski İpek Yolu boyunca daha yaygın olarak görülmektedir(14,17). Türkiye'de prevalans 100.000 kişide 420 vaka ile en yüksek düzeydedir(13).2003'te Paris'te yapılan bir çalışmada prevalans 100.000'de 7,1 olarak belirlenmiştir. Bu oran, Avrupa kökenlilerde 100.000'de 2.4, Kuzey Afrika kökenlilerde 100.000'de 34.6 ve Asya kökenlilerde 100.000'de 17,5 olarak saptanmıştır(18). Hastalık genellikle 20 ila 40 yaş arasındaki genç yetişkinleri etkilemekle birlikte, nadiren çocuklarda da görülebilir(19).

Her iki cinsiyet de hastalıktan eşit derecede etkilenmektedir; ancak Arap toplumlarında erkeklerde, Kore, Çin, Amerika Birleşik Devletleri ve bazı Kuzey Avrupa ülkelerinde ise kadınlarda daha sık rapor edilmiş(20).Kadınlarda eritema nodozum erkeklerde ise psödofollikülit, oküler ve vasküler tutulum daha yaygındır(21,22). Erkek hastalarda prognozu kadınlara kıyasla daha kötüdür, özellikle genç erkelerde mortalite oranı yüksektir(22).Yaş ilerledikçe hastalık aktivitesi azalmakla beraber nörolojik ve büyük damar tutulumu hastalığın ileri dönemlerinde başlayabilir (21,22).

HLA-B51 aleli BH ile güçlü bir ilişki gösterir. İpek Yolu boyunca hem genel popülasyonda hem de BH'deki prevalansı Kuzey Avrupa ve Amerika'daki prevalans'dan yüksektir(23). Çoğu vaka sporadik olsa da aile öyküsü olanlarda risk artar. Ardışık nesillerde erken başlangıç,genetik antisipasyon olarak tanımlanır(24).

2.4. Etyopatogenez

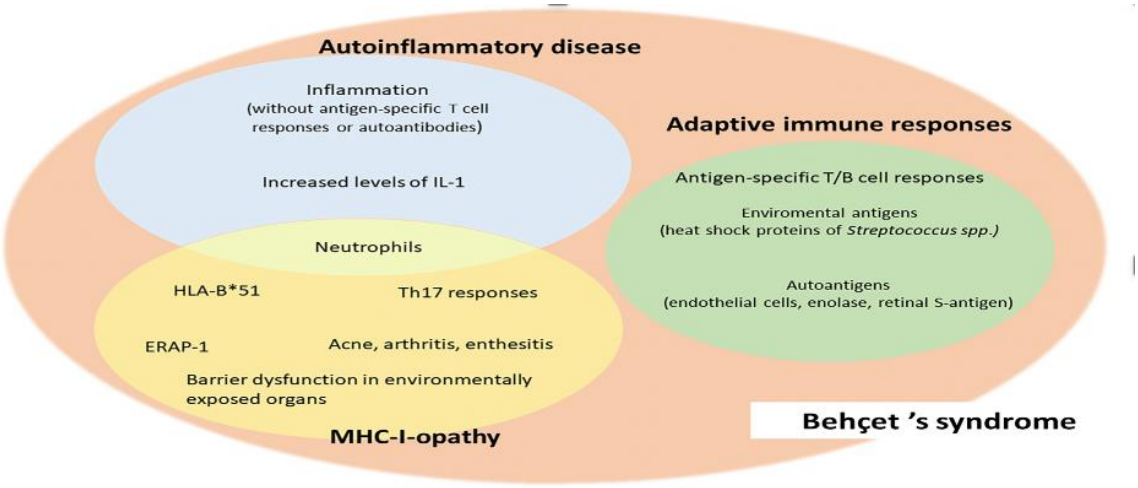
BH, remisyon ve alevlenme dönemleriyle seyreden etiyopatogenezi tam olarak bilinmeyen multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanabilir(25). Genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immün yanıt patogenezde rol oynar.

Hastalık, ısı şok proteinleri (ISP), endotelyal hücreler, enolaz ve retinal S antijenine karşı gelişen T ve B hücre yanıtlarını gösteren bulgular nedeniyle, uzun yıllar otoimmün hastalıklar arasında sınıflandırılmıştır (26). Ancak, antinükleer

antikorların (ANA) bulunmaması, kadınlarda daha sık görülmemesi ve diğer otoimmün hastalıklara yakalanma riskinin artmamış olması gibi bazı özellikler, hastalığın otoimmün özelliklerin tam karşılanmadığını düşündürmektedir (27).

BH, tekrarlayan mukokutanöz lezyonlar ve eklem tutulumu, antijene özgü T hücre veya otoantikor yanıtı olmadan gelişen inflamasyon atakları, artmış nötrofil aktivasyonu ve interlökin (IL)-1 gibi proinflamatuar sitokinlerin yükselmiş seviyeleri nedeniyle otoenflamatuar hastalıklar arasında da sınıflandırılmıştır (28,29).Ancak, diğer otoenflamatuar hastalıklardan farklı olarak, BH'nın IL-1'i hedefleyen tedavilere hafif düzeyde yanıt vermesi, ilk belirtilerin genellikle ergenlik sonrası dönemde başlaması ve vaskülitik tutulumun yüksek olması gibi özellikleri, hastalığın tipik bir otoenflamatuar hastalık olmadığını göstermektedir. BH, Chapel Hill 2012 sınıflandırmasında sistemik bir vaskülitler içinde yer almaktadır (30).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, BH'nın MHC-I-opati olarak sınıflandırılabileceğini ortaya koymuştur(31). En çok kabul gören hipoteze göre genetik yatkınlığı olan bireylerde, tetikleyici bir faktörün başlattığı anormal inflamatuvar yanıt, endotel hasarına ve klinik bulgulara yol açar(32).



Şekil 1. BH'nin otoinfalamatuar, adaptif immün yanıt ve MHC-I-opatiler ile ortak özellikleri (33)

2.4.1. Genetik

BH'de genetik faktörlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir.Bugüne kadar yapılan çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 antijenidir. BH ile HLA-B51 arasındaki ilişki ilk defa 1982 yılında Ohno ve ark (2). tarafından tanımlanmıştır.

HLA-B51 antijeni, T hücrelerine antijen sunumundan sorumlu çok sayıda HLA'nın kodlanmasından sorumludur. Sağlıklı bireylerde görülme sıklığı %20 civarındayken, BH'de bu oran %50-80'lere kadar ulaşmaktadır. HLA-B51 pozitifliğinin, hastalığın şiddetli formları ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği, azalmış gastrointestinal tutulum ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(34).

Ancak, bazı etnik gruplarda (örneğin, İtalyanlar ve Portekizliler) HLA-B-51 sıklığı yüksek olmasına rağmen hastalık prevalansının düşük olması, çevresel faktörlerin genetik yatkınlıkla etkileşerek hastalığı tetikleyebileceğini düşündürmektedir(35). HLA-B51 dışında HLA-B15, B27, B57, A26 gibi aleller ile de ilişki bildirilmiştir, HLA-B49 ve HLA-A03'ün hastalığa karşı koruyucu etkileri saptanmıştır (36,37).

Klasik HLA antijenleri dışında HLA-E ve G antijenleri de doğal öldürücü hücreler (NK) ve sitotoksik T hücrele yanıtlarını modüle ederek hastalık riskini etkileyebilir. Örneğin HLA-E*0101 aleli koruyucu iken, HLA-E*010302 ve G*0105N allelleri taşımanın hastalık riskini arttırdığını gösterilmiştir(38).

HLA-B51'in tek başına etyopatogenezden sorumlu olmadığı düşnülmektedir. Son yıllarda HLA-B51 ile endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) arasındaki gen-gen etkileşimi, özellikle Hap-10 varyantının HLA-B51 ile birlikte hastalık riskini anlamlı şekilde arttırdığı gösterilmiştir(39). ERAP1 ve MHC-I polimorfizmleri özellikle mikro travma bölgelerinde T hücrelerine antijen sunumunu değiştirerek Behçet hastalığının oluşumuna ve klinik bulgularının prezantasyonuna yol açabilir(40).

Hastalıkla ilişkili diğer genler arasında TNF-α promotor polimorfizmleri yer almaktadır.Ahmad ve ark.'nın (41) yaptığı çalışmada TNF-α-1031T/C promotor gen polimorfizminin, HLA-B51'den bağımsız olarak hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akman ve ark.'nın (42) yaptığı çalışma da bunu desteklemektedir. Çalışmada ayrıca, CC genotipli hastalarda TNF-α üretiminin ve IFN-γ yanıtının arttığı da gösterilmiştir.

MICA aleli, MHC Class I-ilişkili gene A ailesinin bir üyesidir. Özellikle gastrointestinal sistem epiteli ve fibroblastlarda eksprese olur. MICA6 aleli(43) ve MICA9 polimorfizmi (44) BH ile anlamlı bulunmuştur.

Diğer genetik fakörler arasında sitotoksik T lenfosit antijen 4(CTLA-4), IL-1α ve β, IL-8, IL-12, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), hücreler arası adezyon molekülü-1(ICAM-1), endotelyal nitrik oksit sentetaz(eNOS), nükleer faktör kappa B1 gen polimorfizmleri yer almaktadır.Bu genler hastalık gelişimi ve şiddetinde rol oynayabilir (45–53).

2.4.2. Epigenetik Faktörler

Epigenetik, Behçet Hastalığı (BH) araştırmalarında giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Yüksel ve ark.nın çalışmasında DNA metilasyonunun tekrar dizilerinde azalmasının hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(54).

$CD4^+$ T hücreleri ve $CD14^+$ monositlerde, iskelet sistemi yeniden şekillenmesi ve hücre adezyonu ile ilişkili genlerin metilasyon düzeylerinde değişiklikler saptanmıştır(55). Bu değişikliklerin, kolşisin tedavisi sonrası normale döndüğü gösterilmiştir.

Ayrıca, belirli miRNA'ların patogenezde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Özellikle, miRNA-155, miRNA-638 ve miRNA-4488'in ekspresyon seviyelerinde değişiklik olduğu bildirilmiştir(56,57). Pre-miRNA-146a rs2910164 polimorfizminin homozigot CC genotipi ve C alelinin BH'na karşı koruyucu olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, miRNA-499'daki rs3746444 ve NFκB1 promotöründeki rs28362491

polimorfizmlerinin, BH'de genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir(58). Epigenetik bir mekanizma olan ubikütinasyonun, BH'na yatkınlığı etkileyebilecek bir diğer faktör olduğu düşünülmektedir (59).Bu bulgular, hastalığın patogenezini anlamak ve terapotik hedeflerin geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

2.4.3. Enfeksiyöz Ajanlar

Behçet Hastalığı'nın (BH) gelişiminde enfeksiyöz ajanların tetikleyici rolü uzun süredir tartışılmaktadır. HSV-1 gibi virüslerin veya Streptococcus sanguinis gibi bakterilerin antijenlerinin, insan ısı şok proteinleri (ISP) ile yüksek homolojiye sahip olması nedeniyle genetik yatkınlığı olan bireylerde çapraz reaktif bir immün yanıtına yol açabileceği düşünülmektedir(60).

Hastalığın sıklıkla ağız mukozasında başlaması ve oral ülserlerin neredeyse tüm olgularda görülmesi oral mikrobiyal floranın patogenezde rol oynayabileceğini düşündürmektedir(61). Nitekim, Behçet hastalarının ağız mukozasında çeşitli streptokok türleri yüksek seviyelerde saptanmıştır(58).

Viral enfeksiyonlar, özellikle herpes simpleks virüsü (HSV), olası tetikleyici olarak tanımlanmıştır. Fare modelleri ve hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda ,HSV'nin UL48 proteinine karşı serum IgA ve IgG anti-HSV antikorlarının seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir(62). Ayrıca, HSV-1 DNA'sının, periferik kan polimorfonükleer hücrelerinde, oral ve genital ülserlerde tespit edildiği bildirilmiştir(63). Tükürükte, genital ve intestinal ülserlerden alınan örneklerde HSV-1 DNA gösterilmiştir(64,65). Ayrıca parvovirus B19'un da bazı deri lezyonlarında yüksek oranda bulunduğu raporlanmıştır(66).

Çeşitli Streptokok şunları (S. sanguis, S. pyogenes, S. faecalis ve S. Salivarius) ile BH arasında ilişki gösterilmiştir. Özellikle S. sangius ve S. pyogenes'e karşı antikorlar Behçet hastalarında kontrol grubuna göre belirgin derecede daha yüksek oranda bulunmuştur(67).

Son yıllarda endojen mikrobiyota da Behçet hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarda tükürük ve dışkı mikrobiyotasının çeşitliliği azalmış, flora daha fakir ve disbiyotik bulunmuştur(68,69). Oral florada çeşitlilik azalmış olup, Haemophilus parainfluenzae en baskın tür iken, Alloprevotella rava ve Leptotrichia türlerinde azalma saptanmıştır(69). Benzer şekilde, dışkı örneklerinde, Roseburia, Subdoligranulum, Megamonas, Prevotella ve bütirat üreten Clostridium türleri ile metanojenlerin çeşitliliğinde azalma gözlemlenmiştir(70). Buna karşılık, Bifidobacterium, Eggerthella, Bilophilia spp. ve fırsatçı patojenlerin daha yüksek seviyelerde olduğu bildirilmiştir(71).

2.4.4. Isı Şok Proteinleri (ISP)

Isı Şok Proteinleri (ISP), enfeksiyon, hipoksi, travma, ilaç toksisitesi gibi stres durumlarında üretilen ve hücre içi proteinleri denatüre olmaktan koruyan hem mikroorganizmalarda ve hem de hayvan dokularında bulunan immün reaktif proteinlerdir. HSV-1 ve Streptococcus sanguinis gibi mikroorganzimaların antijenlerinin, insan ISP ile yüksek homolojiye sahip olduğu bu durumun da genetik yatkınlığı olan bireylerde çapraz reaktif bir bağışıklık yanıtına yol açabileceği düşünülmektedir(72).

Mikrobiyal 65 KD HSP ve insan 60 KD ISP arasında yapısal benzerlik bulunduğu, Behçet hastalarında eritema nodosum ve mükokutanöz üserlerler gibi aktif lezyonlarda epidermal bölgede yoğun şekilde ISP60'ın eksprese olduğu gösterilmiştir. Anti-ISP70 antikorları da BH'lı hastalarda yüksek saptanmış ama patogenez ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır(60,73).Tüm bu bulgular, infeksiyon sırasında oluşan ISP'ne karşı oluşan immun yanıtın, self-ISP ile çapraz reaksiyona girerek hastalığın kronik tekrarlayıcı yapısını açıklıyor olabilir(74).

2.4.5. İmmunolojik Faktörler

Behçet Hastalığı (BH), doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sisteminin aşırı aktivasyonu ile karakterize sistemik inflamatuar bir vaskülittir. Genetik yatkınlık,

çevresel faktörler ve inflamatuar hücre-sitokin dengesizliği patogenezde önemli rol oynar(75,76).

Genetik ve Doğuştan Gelen Bağışıklık: HLA-B51 aleli taşıyanlarda hastalık riskinin belirgin şekilde arttığı gösterilmiş. IFN-γ reseptör-1 gen polimorfizmleri ve JAK-STAT sinyal yolunun aşırı aktivasyonu da rol oynayabilir(77,78). Mannoz Bağlayıcı Lektin eksiklikleri(75,76) ve toll benzeri reseptör 2 ve 4 (TLR-2 ve TLR-4) üzerinden aktive olan monositler, BH'de inflamasyonun sürdürülmesine katkı sağlamaktadır(79–81).

Hücresel Bağışıklık Ve Sitokin Dengesi: Th1 ve Th17 hücrelerinin aşırı aktivasyonu ile IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, TNF-α düzeyleri artar. Th1 hücreleri, IFN-γ aracılığıyla makrofaj yanıtını güçlendirirken, Th17 hücreleri, IL-17 salgılayarak nötrofil aktivasyonunu artırır(78,82,83). Buna karşılık, Treg hücre fonksiyonlarının azalması, inflamasyonun düzenlenmesini engelleyerek BH'nin progresyonuna neden olabilmektedir(84).

Nötrofiller ve Otoinflamasyon: Nötrofil ekstrasellüler tuzak oluşum süreci(NETosis) yoluyla nötrofiller vasküler inflamasyon ve tromboz oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Nötrofil ekstrasellüler tuzaklarının (NET) artışı, endotel hasarına yol açarak tromboz ve vasküler tıkanıklıkların gelişmesine neden olabilir (85,86). Özellikle mukokutanöz lezyonların patogenezinde nötrofilik vaskülit ve NETosis sürecinin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (87,88)

B Hücreleri ve Otoantikor Yanıtı: Poliklonal B hücre aktivasyonu inflamatuvar süreci destekler. Anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları (ASCA) gibi otoantikorların BH hastalarında yüksek oranda saptanması, otoimmün süreçlerin hastalığın gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir(89,90).

Makrofaj Aktivasyonu: Proinflamatuvar sitokinlerden TNF-α, IL-6 ve IL-8 seviyeleri BH hastalarında anlamlı şekilde yükselmiş olup, makrofaj aracılı inflamasyonun şiddetini artırmaktadır(78). BH hastalarının serumlarında IL-1, IL-6,

IL-8, IL-17, IL-23 ve TNF-α seviyelerinin belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir(91,92).

Periferik ve Mukozal Bağışıklık: BH'nın mukokutanöz ve vasküler tutulumlarında perivasküler nötrofil infiltrasyonu, inflamasyonun belirgin bir göstergesidir(93). Özellikle mukokutanöz lezyonların gelişiminde nötrofil aktivitesinin artışı, oral aftlar, eritema nodozum ve vasküler inflamasyonu tetikleyebilir (87). Ayrıca, BH'nın vasküler olmayan formlarında da nötrofillerin etkili olduğu düşünülmektedir(75,76).

2.4.6. Hemostaz ve Endotel Disfonksiyonu

Behçet Hastalığı (BH), vasküler inflamasyon ve tromboz eğilimi ile karakterize bir hastalıktır. Endotel disfonksiyonu hastalığın temel patofizyolojik mekanizmalarından biridir(94). Nitrit oksit (NO) metabolizması, oksidatif stres, fibrinoliz ve pıhtılaşma faktörlerindeki değişiklikler bu süreçte önemli rol oynar(95,96). Araştırmalar, BH'li hastalarda artmış oksidatif stresin NO seviyelerini değiştirerek, endotel aktivasyonunu arttırdığını ve vasküler hasara yol açtığını göstermektedir(96). Ayrıca, NO sentez gen polimorfizimleri hastalık duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir(97,98). Bu süreçte, NO'nun endojen inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin(ADMA) seviyelerinin yükseldiği belirlenmiştir(99).

Hastalarda homosistein yüksekliği ve hiperhomosisteinemi, vasküler disfonksiyonun önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir(100). Bu durum, arteriyel vazodilatasyonu azaltarak tromboz riskini arttırabilir(101). B12 vitamini ve folat eksikliği oranlarının artması hiperhomosisteinemiye katkıda bulunabilir(102).

Behçet sendromlu hastalarda VEGF seviyeleri artmış olup, hastalık aktivitesi ve NO konsantrasyonuyla ilişkilidir(103,104). VEGF gen polimorfizmleri tüm popülasyonlarda görülmemektedir(105,106).

Ayrıca IgM-antiendotelyal antikorlar, faktör VIII, faktör XI, von Willebrand faktör antijeni ve ristocetin, antitrombin III ve fibrinojen seviyelerinin artışı

hiperkoagülabiliteye katkıda bulunur(107). Endotel mikropartikülleri de yüksek seviyelerde olup endotel aktivasyonunu göstermektedir(108). BH'li hastalarda hiperkoagülabilite yaygındır. Trombin oluşumunun artışı ve fibrinolizin azalması, trombomodulin ve aktive protein C (APC) seviyelerindeki düşüş tromboz riskini arttırır(109,110). Oksidatif stres belirteçlerinin artışı ve nötrofil aktivasyonu, trombüs oluşumunda önemli rol oynamaktadır(93). Faktör V Leiden ve protrombin G20210A geni gibi trombofilik faktörler tromboz riskini yükseltebilir(111,112). Ayrıca plazminojen aktivatör inhibitörü-1'in (PAI-1) seviyeleri, özellikle trombozlu hastalarda daha yüksek bulunmuştur(113).

Bununla birlikte, mevcut kanıtlar Behçet sendromundaki trombozun temelinde hiperkoagülabiliteden ziyade inflamasyonun tetiklediği endotel disfonksiyonunun yattığını göstermektedir(109,111).

2.4.7. Çevresel Faktörler

Son araştırmalar, genetik yatkınlığı olan bireylerde Behçet Hastalığı (BH) gelişiminde çevresel tetikleyici faktörlerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Behçet hastaların büyük bölümünde stres, yorgunluk ve besin tüketiminin oral ülser ataklarını tetikleyebildiği bildirilmiştir(114).

Bazı gıdaların BH ile ilişkili oral ülserlerinin gelişimini tetikleyebildiği gösterilmiştir. Özellikle, fındık, peynir, turunçgiller, ananas ve çilek gibi besinlerin ülser gelişimini tetikleyebileceği öne sürülmüş(115), patlıcan, ceviz ve domates gibi gıdalarla da ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir(114).

Hormon seviyeleri de hastalık aktivitesi ile bağlantılıdır. Kadın hastalarda cilt ve mukoza lezyonların hormon seviyesiyle ilişkilendirildiği(116), erkeklerde ise nötrofil aktivasyonunun hormonlarla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir(117). Sigara kullanımı mukozal inflamasyonu azaltarak BH riskini düşürebilse de glutatyon S-transferaz gen polimorfizmine sahip erkek hastalarda ateroskleroz ve tromboz riskini arttırabilir(118).

Solunum yolu, cilt veya gıda alerjileri de BH ile ilişkilendirilmiştir. Atopik bünyeye sahip bireylerde BH gelişme riskinin daha yüksek olduğu(119),bu durumun Th1 ve Th17 ile ilişkili proinflamatuar süreçlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir(120).

BH'de ataklar öncesinde serum bakır seviyelerinin yükseldiği, buna karşılık çinko ve selenyum seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir. Selenyum eksikliğinin antioksidan enzim aktivitelerini azaltarak serbest radikallerin temizliğini bozabileceği ve böylece hastalık patogenezine katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir(101).

2.5. Klinik Bulgular

2.5.1. Mukokutanöz Bulgular

2.5.1.1. Oral Ülser

Oral ülserler (OÜ) Behçet Hastalığı'nın (BH) en erken ve en sık görülen bulgularından biridir. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu verilerine göre hastaların %97-99'unda tespit edilmiştir(121).Bang ve ark., tekrarlayan aftöz stomatit tanılı hastaların %52,2'sinde ortalama 7,7 yıl içinde BH semptomlarının geliştiğini bildirilmiştir. Benzer şekilde, ilerleyici hastalarda yıllık lezyon sıklığı 9,8 olarak bulunmuştur(122).

Genellikle oval, eritemli ve ödemli lezyonlar olarak başlayıp 48 saat içerisinde hızla ülserleşir; en sık dudak, bukkal mukoza, yumuşak damak ve dilin ventral yüzü gibi ağız mukozasının keratinizasyon göstermeyen bölgelerine lokalize olurlar. Nadiren tonsil ve farenks yerleşimi görülebilmekle birlikte bu bölge tutulumları belirgin rahatsızlığa ve tedavi direncine yol açabilir(123).

Klinik olarak üç tip OÜ tanımlanır: minör, major ve herpetiform. Minör OÜ çapı 3–6 mm olup yüzeyeldir, genellikle 7-10 günde skar bırakmadan iyileşir. Majör OÜ ise 10–30 mm çapında, daha derin ve ağrılı olup iyileşmesi uzundur ve genellikle skar bırakarak iyileşirler. Herpetiform ülserler ise çok sayıda 1-2 mm çaplı, birleşme

eğiliminde olan yüzeyel ülserlerdir. Daha nadir görülürler ve genellikle skar bırakmadan iyileşir(124).

OÜ, genital ülser ve diğer sistemik belirtilerle birlikte değerlendirildiğinde BH için önemli bir tanı kriteridir. Çok merkezli bir çalışmada, hastaların %65,1'inde OÜ aktivitesi gözlemlenmiş; erkeklerde erken dönemde, kadınlarda ise dirençli vakalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir(125).

OÜ'nün ayrıcı tanısında herpes simpleks, RAS, eritema multiforme ve fiks ilaç erüpsiyonu gibi hastalıklar düşünülmelidir(126). Özellikle aynı anda 6 ve daha fazla OÜ görülmesi, farklı çaplarda olmaları, büyük ülserlerin çevresinde eritemli halo bulunması ve yumuşak damak ile dilin ventral yüzünü etkilemesi BH için önemli ayırıcı özelliklerdendir(127).

2.5.1.2. Genital Ülser

Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış üç ana semptomdan biri olan genital ülserler(GÜ), hastaların %57-93'ünde gözlenir(128).Görünüm ve seyir açısından oral ülsere benzerlik gösterse de genellikle daha derin olup daha az sıklıkla tekrarlama eğilimindedir. Derin yerleşmiş ülserlerin skar bırakarak iyileşebileceği göz önüne alındığında, o anda mevcut olmasa bile BH şüphesi olan hastalarda önceki lezyonlara ait skar izleri araştırılmalıdır. Mat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada erkeklerde 1 cm veya daha büyük ülserlerin %89'u, kadınlarda ise büyük ülserlerin %100'ünün skar ile iyileştiği bildirilmiştir(129).

Erkeklerde GÜ'in yaklaşık %90'ı skrotumda gelişirken, kadınlarda daha çok labiumlarda yerleşir ve vulva, vajina, servikste de gelişebilir. Vajinadaki yerleşimli ülserlerde kanlı-pürülan akıntı, ağrı ve disparoni görülebilir. Ayrıca, vulval ülserler zaman zaman labiumlarda doku kaybına yol açabilir. Nadir olmakla birlikte, derin yerleşimli ülserler mesaneye, üretraya ve rektuma fistülize olabilir(130).

Ayırıcı tanıda özellikle cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve otoimmün hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Herpes simpleks enfeksiyonu, eritema multiforme, fiks

ilaç döküntülerinin sifiliz, şankroid, lenfogranuloma venerum ve HIV enfeksiyonu gibi durumlar klinik olarak BH'yi taklit edebilir. Bu nedenle detaylı bir anamnez, fizik muayene gerekirse laboratuvar testleri uygulanmalıdır(131).

2.5.1.3. Yüzeyel Tromboflebit

Behçet Hastalığın'da (BH) yüzeyel tromboflebit, özellikle alt ekstremitelerde yüzeyel venleri etkileyen ve inflamasyonla seyreden bir venöz tutulum şeklidir. Genellikle parpasyonla hissedilebilen sertleşmiş venler şeklinde olup sıklıkla vena saphena magna boyunca yerleşim gösterir. Vasküler tutulumu olan hastaların %7,7 ila %60'ında yüzeyel tromboflebit saptanmış, erkeklerde daha sık görüldüğü ve trombotik olayların erken bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır(130,132).

Klinikte yüzeyel tromboflebit eritema nodozum ile karışabilir. Her iki lezyon da modüler cilt altı sertlikleri oluşturabilse de yüzeyel tromboflebite bağlı inflamasyon genellikle vasküler segmentlerle ilişkilidir ve zamanla yer değiştirebilir. Ultrasonografik incelemeler, tromboze venlerin hiperekoik görünümü ile tanıyı destekler(133,134).

Yüzeyel tromboflebit, majör vasküler olayların öncüsü olabileceğinden erken tanı ve takip önemlidir. Venöz inflamasyonun ilerlemesi, derin ven trombozu ve dural sinüz trombozu ile ilişkili bulunmuştur(130,132). Histopatolojik olarak trombüslerde lökosit infiltrasyonu ve nötrofil aktivasyonu izlenir; bu bulgular BH'deki vasküler inflamasyonun nötrofillerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir(135,136).

2.5.1.4. Ekstragenital Ülser

Behçet Hastalığın'da (BH) ekstragenital ülserler, oral ve genital ülserlere benzer şekilde gelişen, nadir fakat tanısal değeri olan deri lezyonlarıdır(130,132). Genellikle bacaklar, aksiller bölge, meme, boyun, ayak parmak araları ve kasık gibi bölgelerde yerleşir ve tekrarlayıcı özellik gösterir(130,137).

Klinik olarak, belirgin sınırlı, ödemli, çevresi eritemli ve tabanı sarı renkli derin ülserlerdir(137,138). Çoğunlukla skar bırakarak iyileşir; histopatolojik incelemelerde vaskülit bulguları gözlemlenebilir(137).

Hastaların yaklaşık %3'ünde ekstragenital ülser rapor edilmiş olup, özellikle çocuklarda hastalığın özgün deri belirtilerinden biri olarak kabul edilmektedir(138,139). Diğer mukokutanöz bulgularla birlikte değerlendirildiğinde tanıya katkı sağlar. Tekrarlayan inflamatuar süreçlerin göstergesi olup, immünopatogenezde önemli bir bileşen olarak kabul edilmektedir.

2.5.1.5. Eritema Nodozum Benzeri Lezyonlar

Eritema Nodozum benzeri lezyonlar (ENBL), Behçet Hastalığı'nın (BH) karakteristik deri belirtilerinden biri olup özellikle kadınlarda görülmektedir(128). Ağrılı, hassas, eritemli nodüller şeklinde olup çoğunlukla alt ekstremitelerde lokalizedir; ancak gluteal bölge,üst ekstremiteler,yüz ve boyunda da görülebilir. Lezyonlar genellikle 2-3 hafta içinde kendiliğinden gerilerken özellikle koyu tenli kişilerde lokal pigmentasyon ve skuam ile iyileşme gözlemlenebilir. Eklem ağrısı, halsizlik ve ateş gibi sistemik belirtiler eşlik edebilir.

Histopatolojik olarak ENBL klasik eritema nodozumdan ayırt edilemeyebilir; ancak BH'ye özgü olarak vaskülit varlığı ve vasküler değişiklikler görülebilir. Bu nedenle deri biyopsisi, inflamatuar sürecin ve vasküler tutulumun doğrulanmasında önemli bir tanı aracıdır.ENBL, BH için tipik olsa da hastalığa spesifik değildir. Streptokokal enfeksiyonlar, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve Sweet sendromu gibi durumlarla ilişkili olabilir. Özellikle persistan,yaygın ve atipik lokalizasyon gösteren lezyonlar dikkatli klinik ve histopatolojik değerlendirme gerektirir(140,141).

2.5.1.6. Papülopüstüler Lezyonlar

Papülopüstüler Lezyonlar (PPL), Behçet Hastalığın'da (BH) en yaygın kutanöz bulgularındandır ve hastaların %65-96'sında görülür. Folikülit benzeri veya akneiform papülopüstüller şeklinde olup genellikle eritemli zemin üzerinde 24-48 saat içinde

püstülleşme ile karakterizedir. Sıklıkla gövde, alt ekstremiteler ve yüz bölgesinde lokalizedir(142); artritli hastalarda daha sık rapor edilmiştir(143).

PPL özellikle 20-30 yaşları arasında tanı alan Behçet hastalarında akne vulgaris ile karışabileceğinden ayırıcı tanıda dikkatli değerlendirme gerekir. BH'de görülen PPL, foliküler ve non-foliküller tipte sınıflandırılır. Foliküler tip akne vulgarise benzerken; non-foliküler tip folikül açıklığı olmayan püstüller şeklinde olup nötrofilik vaskülit varlığı ile BH'ye özgü olabilir(144). Bu nedenle, non-foliküler PPL'yi dikkate almak daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Ayrıca seboreik olmayan bölgelerde özellikle alt ekstremitelerdeki lezyonların varlığı BH açısından daha spesifik olabilir ve biyopsi bölgesi olarak tercih edilmelidir.

Histopataolojik olarak lökösitoklastik vaskülit ve lezyon bölgesindeki vasküler yapılarda belirgin bir immünglobulin birikimi bulunduğu gösterilmiştir(145).

2.5.1.7. Diğer Deri Bulguları

Behçet Hastalığın'da (BH), deri bulguları, geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Ekstragenital ülserler ve Sweet sendromu benzeri lezyonlar, hastalığın deri tutulumunun belirgin göstergelerindendir(130). Bunun yanı sıra, eritema multiforme benzeri lezyonlar, palpabl purpura, piyoderma gangrenozum, subungual infarktüs, hemorajik büller ve akral purpurik papülonodüler lezyonlar gibi çeşitli dermatolojik belirtiler rapor edilmiştir(146–148). Ancak, bu lezyonların BH'ye özgüllüğü tartışmalıdır (130).

Histopatolojik incelemelerde, bu lezyonların çoğunda nötrofilik infiltrasyon gözlenmekte olup, bu durum nötrofilik dermatozlar olarak tanımlanmalarına yol açmıştır.

BH'de deri bulgularının çeşitliliği ve inflamatuvar karakteri, hastalığın vasküler ve otoinflamatuar doğasını yansıtan önemli klinik göstergeler olarak değerlendirilmektedir(149).

2.5.2. Oküler Tutulum

Behçet Hastalığın'da (BH), göz tutulumu, hastaların %25 ila %75'inde görülen ve tedavi edilmezse körlüğe genellikle üveit ve retinal vaskülit ile karakterizedir. Göz tutulumunun en yaygın formu bilateral, non-granülomatöz ve panüveittir(150).

Anterior üveit, fotofobi ve eritem ile, posterior üveit ve retinal vaskülit görme kaybı ile seyredibilir(151). Hipopiyonlu üveit, sık görülen ve genellikle şiddetli retina hastalığıyla ilişkili bir formdur(150). Retinal vaskülit, vasküler oklüzyon ve immünsüpresif tedavi gerektiren inflamatuvar süreçler ile ilişkilidir. İlerlemiş vakalarda neovaskülarizasyon, maküla ödemi ve konjonktival ülserasyon da gözlenebilir(152,153).

Tanıda optik koherens tomografi (OCT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OCTA) gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanılır(151,154). Japonya Oküler Behçet Hastalığı Araştırma Grubu, üveit ataklarının şiddetini belirlemek için Behçet Hastalığı Oküler Atak Skoru 24 (BOS24) sistemini önermiştir(155).

2.5.3. Eklem Tutulum

Behçet Hastalığın'da (BH), eklem tutulumu, hastaların yaklaşık %50'sinde görülür ve genllikle eroziv olmayan, inflamatuar ve asimetrik bir özellik taşır. En sık diz, ayak bileği, el bileği ve dirsek eklemlerini etkiler(156). Monoartiküler veya oligoartiküler formlar daha yaygın olup, nadiren poliartiküler tutulum gözlenir(157). Sinovyal sıvı analizleri, BH artritinin genellikle nonspecifik inflamatuar sinovit ile karakterize olduğunu göstermektedir (156).

Artrit çoğunlukla epizodik seyirli ve deformite bırakmadan kendiliğinden iyileşme eğilimindedir(158). Spondiloartropatiler benzeri kronik artrit tabloları tanımlanmış olsa da ankilozan spondilit benzeri aksiyel tutulum nadirdir(159,160). Romatoid artritteki eklem hasarı genelikle görülmez ve inflamasyonla sınırlıdır(158).

Papülopüstüler lezyonların varlığında eklem tutulumu insidansının arttığı belirtilmiştir(159,160). Eklem tutulumu, hastalığın tanı kriterleri arasında yer almasa da özellikle diz, ayak bileği, el bileği ve dirseklerde görülmesi hastalığın sistemik tutulumunun bir parçası olarak değerlendirilmelidir(132,161).

2.5.4. Vasküler Tutulum

Behçet Hastalığın'da (BH), vasküler tutulum, arteriyel ve venöz damarların tüm çaplarını etkileyen vaskülitle karakterizedir ve hastaların %25'inde görülmektedir(162). Erkeklerde daha yaygın olup, en sık yüzeyel ve derin ven tromboflebiti izlenmektedir(163,164).

Arteriyel tutulum genellikle küçük damar vasküliti olarak ortaya çıksa da, orta ve büyük damarları da etkileyebilir(165). Pulmoner arter anevrizmaları, BH'ye özgü olup yüksek mortalite oranına sahiptir(162).Karotis, pulmoner, aortik ve femoral arterler en sık etkilenen arterlerdir(150,166).

Venöz tutulum daha yaygındır ve derin ven trombozu, vena cava obstrüksiyonu gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir(164). Budd-Chiari ağır seyirli olup, derin ven trombozu geçirenlerin %62'sinde post-trombotik sendrom gelişmektedir(167).

Tanı ve tedavide BT anjiyografi, MR anjiyografi ve ekokardiyografi vasküler lezyonların tespitinde önemlidir(168).Tedavide immünosupresif ajanlar temel yaklaşımı oluştururken, bazı hastalarda cerrahi veya endovasküler girişimler gerekebilir(169).

2.5.5. Nörolojik Tutulum

Behçet Hastalığın'da (BH), nörolojik tutulum hastaların %5-10'unda görülür ve erkeklerde daha sık ve şiddetlidir (170,171).

Tutulum şekli parankimal ve non-parankimal olarak ikiye ayrılır. Parankimal tutulum daha sık olup, beyin sapı, bazal ganglionlar ve diensefalon bölgelerini etkiler;

klinik olarak hemiparezi, ataksi, dizartri, oftalmoparezi, kognitif bozukluklar ve nöbetler ile karakterizedir(172–174). Non-parankimal tutulum ise genellikle serebral venöz sinüs trombozu ile ilişkilidir ve baş ağrısı, intrakraniyal basınç artışı ve papilödem ile seyreder(175,176).

Nörolojik tutulumun BH prognozunu kötüleştirdiği bilinmektedir ve erken tanı ile agresif immünosupresif tedavi klinik sonuçları iyileştirebilir(14,177). Tanıda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemli yer tutar (171,178).

2.5.6. Gastrointestinal Tutulum

Behçet Hastalığın'da (BH), gastrointestinal tutulum, klinik olarak karın ağrısı, ishal, kilo kaybı gibi semptomlarla seyreden ve inflamatuar bağırsak hastalığını taklit edebilen bir durumdur(179).Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesi etkilenebilse de, en sık terminal ileum, çekum ve çıkan kolonda ülseratif lezyonlar görülür. Ülserler genellikle derin, volkanik görünümlü ve kronik aktif nonspesifik inflamasyon özelliği taşır(179–181). Nadiren perforasyon gibi ciddi komplikasyonlar da gelişebilir(179).

Klinik seyir değişken olup uzun dönem takiplerde olguların yaklaşık %75'inde klinik aktivitenin düşük veya remisyon halinde olduğu, ancak %16'sında ani alevlenme veya kronik seyir gözlenmiştir. Bu durum genç yaş, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek C-reaktif protein ve düşük albümin düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (182).

BH'da bağırsak tutulumu, inflamatuar bağırsak hastalıkları ile klinik ve endoskopik açıdan benzerlik göstermekte olup, tanı öncesinde bu hastalıkların dışlanması büyük önem taşır. Ayırıcı tanıda özellikle intestinal ülserlerle birlikte üveit, eritema nodozum, artrit veya piyoderma gangrenozum gibi ekstraintestinal belirtilerin varlığı BH açısından değerlendirilmelidir(179,181,183).

2.5.7. Diğer Sistem Tutulumları

Behçet Hastalığın'da (BH), kardiyak tutulum nadirdir; perikardit, miyokardit, endokardit ve koroner arter vasküliti görülebilir (184,185).

Pulmoner tutulum genellikle pulmoner arter anevrizmasına bağlı olarak hemoptizi, dispne ve plevrit ile kendini gösterebilir ve ciddi mortalite riski taşır (186,187).

Renal tutulum genellikle AA-amiloidoz ve glomerülonefrit şeklinde ortaya çıkar (188). Ayrıca bazı olgularda üretrit, epididimit ve vestibüler disfonksiyon bildirilmiştir (184,189,190).Nadir görülse de bu sistemik tutulumlar, BH'nın multidisipliner takibini gerektirir.

2.5.8. Paterji Testi

Paterji reaksiyonu ilk olarak 1937 yılında Blobner tarafından tanımlanmıştır ve Behçet hastalığının (BH) önemli immünolojik bulgularından biri olarak kabul edilmektedir(191). Deriye intradermal minimal travmatik bir uyaran sonrası gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlanır. Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri'nde paterji testi Behçet hastalığının tanı kriterlerinden biri olarak yer alırken, Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri'nde isteğe bağlı bir test olarak değerlendirilmiştir(192).

Uygulama genellikle ön kola 20–22 gauge iğne ile 45 derece açıyla yapılır, sonuçlar 24. ve 48. saatlerde değerlendirilir. Pozitif test, enjeksiyon yerinde 2 mm'den büyük eritematöz papül veya püstül oluşumu ile tanımlanır(130). Ancak, testin uygulanma yöntemi tam olarak standartlaştırılmamış olup, iğne kalınlığı, delme sayısı, antiseptik kullanımı ve intradermal/intramusküler enjeksiyon gibi faktörlerin testin doğruluğunu etkileyebilir(193,194).

Histopatolojik olarak, epidermal kalınlaşma, subkronal püstül oluşumu, yoğun fokal mononükleer hücre infiltrasyonu ve damar duvarlarında polimorfonükleer

lökositler ile vaskülit bulguları içermektedir(195,196). Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, nötrofillerin infiltrasyonu ve artmış kemotaksisinin süreci tetikleyebileceği öne sürülmüştür(130,197).

Testin pozitiflik oranı coğrafi farklılıklar gösteririr. Türkiye, Japonya ve Doğu Akdeniz ülkelerinde paterji testi pozitifliği %50-88, Avrupa ve Amerika'da %20'nin altındadır(192,198–200).Ayrıca, paterji reaksiyonunun erkek hastalarda daha sık gözlendiği bildirilmiştir(201,202). BH atak dönemlerinde pozitiflik artarken, remisyon dönemlerinde azalır(195,202).

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, piyoderma gangrenozum ve eritema elevatum diutinum gibi hastalıklarda da paterji reaksiyonu pozitif bulunabilmektedir(203,204). Günümgüzde pozitiflik oranı azalmış olsa da, hala BH'nin tanısında önemli bir kriter olup histolojik ve immünofloresan analizlerle desteklenmesi önerilmektedir(195).

2.6. Histopatoloji

Behçet Hastalığı (BH), vaskülit ve trombozun ön planda olduğu sistemik inflamatuar hastalıktır. Mukokutanöz lezyonların histopatolojik incelemesi endotel hasarı, lenfositik ve lökositoklastik vaskülit gibi belirgin inflamatuar reaksiyonları ortaya koymaktadır(205). Küçük ve orta çaplı damarları etkileyen lökositoklastik vaskülit karakteristiktir. Lezyon biyopsisinde endotel ödemi,eritrositlerin ekstravazasyonu ve damar duvarlarında lenfositik ve nötrofili infiltrasyon, fibrinoid nekroz gözlemlenir. Özellikle deri ve mukoza lezyonlarının zemininde yoğun nötrofil infiltrasyonu, lenfosit ve makrofajlardan oluşan karışık inflamatura hücre kümesi izlenir. Oral/genital ülserlerde polimorf hücre infiltrasyonu belirgindir ve nötrofiller sık olarak epitel dokuda ilerleyip perivasküler dizilim gösterir (206).

Behçet hasatlığında eritema nodosum benzeri lezyonlar lobüler veya karışık lobüler ve septal pannikülit gösterir; değişken sayıda nötrofil, lenfosit ve histiyosit gösterir ve sıklıkla lökositoklastik vaskülit gösterir(101).Papülopüstüler lezyonlar, immün kompleks vaskülitiyle tutarlı olarak IgM, IgG, C3 ve fibrin birikintileri ile

lökositoklastik vaskülit gösterebilir(145,207). Püstüler deri lezyonları genellikle sterildir ancak Staphylococcus aureus ve Prevotella türlerini içerebilir(208).

Mukokütanöz lezyonların histopatolojisi, diğer vaskülit ve otoimmün hastalıklarla benzerlik gösterse de, BH'da tromboz eğilimi belirgindir(206). PPL lezyonlarında yarısında lökositoklastik vaskülit bulunur. Bu özellikler BH'ı diğer vaskülitlerden ayırmada önemlidir.

2.7. Laboratuvar Bulguları

Behçet Hastalığı (BH) için spesifik bir laboratuvar testi bulunmamakla birlikte, CRP, ESH, periferik lökosit ve trombosit sayısı gibi inflamatuvar belirteçler hastalık aktivitesi ile artış gösterebilir(209). Ayrıca, ferritin, beyaz kan hücreleri, nötrofiller, trombositler ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) hastalığın şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (210–212).

BH hastalarında serum IgG, IgA, IgM ve alfa-2 globulin düzeyleri hastalık aktivasyonu sırasında yükselebilirken, nörolojik tutulumlu hastalarda beyin omurilik sıvısında protein ve hücre artışı görülebilir (213,214).Hastalığın aktivitesini ölçmeye yönelik çeşitli indeksler geliştirilmiştir. Bunlar arasında Türk Behçet Hastalığı Aktivite İndeksi, İran Behçet Hastalığı Dinamik Aktivite Değerlendirmesi ve Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Aktivite İndeksi yer almaktadır (20,215).Sitokin düzeyleri, özellikle TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar belirteçler hastalığın aktif döneminde artış gösterebilir. Ancak, HLA tiplemesi düşük spesifikliği nedeniyle tanısal amaçla yalnızca destekleyici olarak kullanılmaktadır (132).

2.8. Tanı

Behçet Hastalığı'nın (BH) tanısı daha çok klinik bulgulara dayanır, hastalığa özgü spesifik laboratuvar testi ya da histopatolojik bulgu bulunmamaktadır(216).1990 Uluslararası Çalışma Grubu(ISG) kriterlerine göre tekraralayan oral aft ile birlikte genital ülser, deri lezyonları, göz tutulumu veya pozitif paterji testinden ikisinin varlığı tanı koydurucudur. Bu kriterlerin duyarlılık %85, özgüllük %96'dır(217).

Tablo 1. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) Behçet hastalığı tanı kriterleri(1990)(218)

Rekürren oral aftlar	Senede en az 3 kere hasta veya hekimin gözlemlediği minör aft, majör aft veya herpetiform ülser Rekürren oral aftlarla birlikte aşağıdaki bulgulardan en az 2 tanesinin varlığında tanı konulur.
Rekürren genital ülser	Hekim veya hasta tarafından saptanan aftöz ülser veya skar
Göz lezyonları	oftalmolog tarafından tespit edilen anterior üveit,posterior üveit ,vitreusta hücreler veya retinal vaskülit
Deri lezyonları	Papülopüstüler lezyonlar, psödofolikülit, eritema nodozum, postadölesan dönemde akneiform lezyon
Paterji testi pozitifliği	Uygulamadan 24-48 saat sonra hekim tarafından saptanan paterji testi pozitifliği

2014 Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri (ICBD) vasküler ve nörolojik tutulum gibi ek bulguları içerecek şekilde genişletilmiştir. Oral aft, genital ülser, göz lezyonu, deri lezyonu, vasküler tutulum, nörolojik tutulum ve pozitif paterji testi puanlanır; ≥4 puan BH tanısı koydurur. ICBD kriterlerinin duyarlılığı %94,8, özgüllüğü %90,5'tir (192).

2.9. Tedavi

Behçet Hastalığı'nın (BH) tedavisi, hastalığın sistemik karakteri ve klinik belirtilerin çeşitliliği nedeniyle multidisipliner yaklaşım gerektirir. Temel amaç; inflamasyonu azaltmak, atak sıklığını azaltmak ve organ hasarını önlemektir. Tedavi, tutulan organlara, hastalık şiddetine ve klinik belirtilerin tipine göre kişiselleştirilmelidir.

Mukokutanöz tutulum BH'nin en sık görülen formudur. OÜ tedavisinde başlangıçta topikal kortikosteroidler (triamcinolone asetonid), antiseptikler ve sukralfat gibi semptomatik ajanlar kullanılabilir(219). Sistemik tedavide ise kolşisin birinci basamaktır; yanıtsız olgularda dapson, azatioprin, talidomid ve apremilast düşünülebilir(220–222). Eritema nodozum benzeri lezyon ve papülopüstüler lezyon tedavisinde kolşisin ilk basamak ilaç olarak tercih edilir ve yetersiz cevap durumunda

kortikosteroidler, dapson, izotretinoin, metotreksat gibi ajanlar kullanılabilir (223–225).

Oküler tutulum BH'nin önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Akut ataklarda topikal veya sistemik kortikosteroidler, uzun dönem kontrol için azatiyoprin ve siklosporin sıklıkla kullanılır (226–228). Refrakter olgularda anti-TNF-α ajanları (infliksimab, adalimumab) görme fonksiyonlarını korumada etkilidir(229,230).

Eklem tutulumu genellikle non-eroziftir. İlk basamak kolşisindir; dirençli olgularda sulfasalazin, metotreksat veya anti-TNF ajanları kullanılabilir(231–233).

Vasküler tutulum BH'nin ciddi komplikasyonlarındandır. Venöz trombozda azatiyoprin, siklosporin veya siklofosfamid ile immünsüpresyon sağlanır. Refrakter vakalarda infliksimab ve interferon-alfa etkili olabilir(234,235). Pulmoner arter anevrizmalarında antikoagülasyon cerrahi ile birlikte değerlendirilir; kortikosteroidler, siklofosfamid veya anti-TNF ajanları uygulanabilir(236,237).

Nörolojik tutulumda akut fazda intravenöz kortikosteroidler ile hızlı kontrol sağlanır; devamında azatiyoprin veya siklofosfamid kullanılır. Anti-TNF ajanları özellikle refrakter olgularda etkilidir(238,239).

Gastrointestinal tutulum hafif olgularda 5-aminosalisilatlar (mesalamin, sulfasalazin), ağır olgularda ise azatiyoprin, intravenöz kortikosteroidler, talidomid, anti-TNF ajanları veya siklosporin gibi immünsüpresif tedaviler tercih edilebilir (240,241).

Sonuç olarak, BH tedavisi klinik tabloya ve tutulum şiddetine göre şekillendirilmeli; dermatoloji uzmanları diğer branşlarla iş birliği içinde olmalıdır. Erken tanı ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri, organ hasarını önlemede ve yaşam kalitesini artırmada kritik önemdedir.

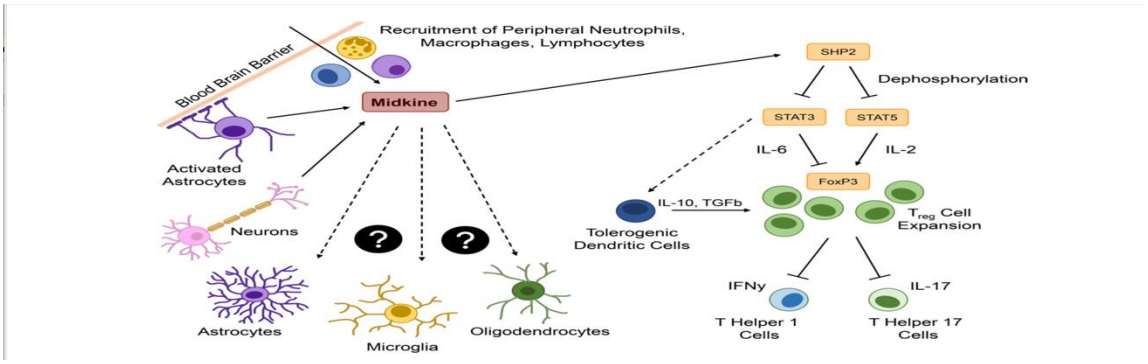
2.10. Midkine

Midkine (MK), 1988 yılında embriyonal karsinom hücrelerinde tanımlanan, heparin bağlayıcı bir büyüme faktörüdür. MK, pleiotrophin (PTN) ile birlikte nöron uzantılarını destekleyen büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir(4).

Düşük moleküler ağırlığı ve hücreler arası iletişimi düzenleyen özellikleri ile hücre proliferasyonu, hayatta kalma, migrasyon, anjiyogenez ve karsinogenez gibi birçok temel süreçte görev alır(5). Özellikle malignitelerde artan periferik MK düzeyi kötü prognozla ilişkilendirilmiştir(242).MK, insanlarda 11. kromozom üzerinde bulunan MDK geni tarafından kodlanır. Yaklaşık 13 kDa moleküler ağırlığında olup N-terminal (3 disülfid köprüsü) ve C-terminal (2 disülfid köprüsü)olmak üzere iki domaine ayrılır(243,244). C-terminal bölge, heparin bağlayıcı özelliktedir ve MK'nın biyolojik aktivitesi açısından oldukça kritiktir (245,246).

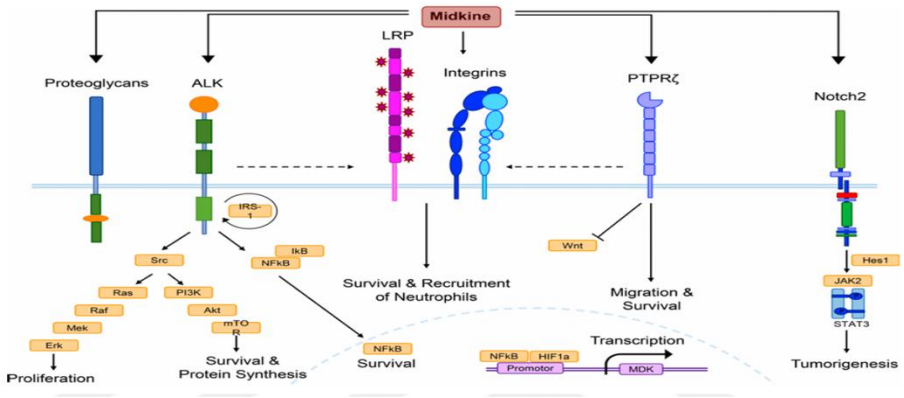
Fizyolojik koşullarda MK, embriyogenez sırasında yüksek, erişkin dokularda ise düşük seviyede eksprese edilir(6). İnflamasyon gibi patolojik durumlarda MK ekspresyonu artar(7–9).Periferik dokularda monositler, makrofajlar ve endotelyal hücreler, bazal ve patolojik koşullarda sentezlenir(247). Merkezi sinir sisteminde ise gelişim döneminde görülür. MK; farelerde oligodendrosit öncülleri, insanlarda ise özellikle fetal astrositler tarafından sentezlenir(248).

Hipoksi(249) ve inflamatuvar uyarılar, MK ekspresyonunu artıran başlıca uyaranlardır. Hipoksi, hipoksi indüklenebilir faktör 1-alfa (HIF-1α) üzerinden MK genini aktive ederken, MK da HIF-1α ekspresyonunu artırarak pozitif geri besleme oluşturur (250). Ayrıca, reaktif oksijen türleri(ROS), TNF-α, IL-1β gibi ajanlar NF-κB yolunu aktive ederek MK üretimini uyarır(251). MK; nötrofillerin ve makrofajların migrasyonunu teşvik eder, kemokin üretimini artırır ve Treg hücre gelişimini baskılar(252). IL-12 ve IL-23 gibi sitokinlerin üretimini uyararak Th1 ve Th17 hücrelerinin aktivasyonunu destekler(253,254).



Şekil 2. MK'nın nöroinflamasyon sürecindeki hücresel ve moleküler etkileşimleri (255)

EAE modeli(Experimental Autoimmune Encephalomyelits; Deneysel Otoimmün Ensefalomiyelit) kullanılarak yapılan çalışmalarda, MK eksikliğinin Treg hücrelerinin artışı ve oto-reaktif Th1/Th17 hücrelerinin baskılanması ile ilişkili olarak hastalık şiddetini azalttığı gösterilmiştir(256). MK, LRP1, Notch2, ALK, PTPζ gibi reseptörlere bağlanarak NF-κB, STAT3, PI3K/AKT gibi sinyal yollarını aktive eder (257–263).



Şekil 3. MK'nın reseptör aracılı sinyal iletimi ve biyolojik etkileri (255)

MK'nın bu bağışıklık modülatör etkileri, onu özellikle romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz ve Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç ve terapötik hedef hâline getirmektedir(264–267).

Mevcut preklinik bulgular, MK ekspresyonunun azaltılmasının inflamasyonu ve otoimmün yanıtı hafiflettiğini göstermektedir. MK'ya karşı geliştirilen monoklonal

antikorlar, küçük moleküllü inhibitörler, siRNA ve aptamerler, inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde ve doku hasarının azaltılmasında umut vadetmektedir(268,269).

Ayrıca, yüksek MK ekspresyonu birçok tümör türünde erken tanı, prognoz değerlendirmesi ve tedavi yanıtının takibi açısından anlamlıdır(270,271).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 29.03.2024 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.00/191 Toplantı sayısı: 2 Karar No:77 onayı ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve biyokimya Anabilim Dallarında gerçekleştirildi.

3.2. Çalışmanın Tasarımı Ve Olgu Seçimi

Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğine başvuran ve Uluslararası Behçet tanı kriterlerine göre behçet hastalığı tanısı alan hastalarda serum midkine düzeylerinin araştırılması ve bunun sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması planlandı. Çalışmamız vaka kontrol türünde kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı.

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran uluslararası Behçet hastalığı çalışma grubu tanı kriterlerine göre rekürren oral aftla birlikte; genital ülserleri ,deri lezyonları, göz tutulumu ve pozitif paterji testinden iki kriterin olmasıyla Behçet tanısı alan 50 hasta ve hastalarla sosyodemografik özellikler açısından benzer sistemik ve dermatolojik inflamatuar hastalığı olmayan 50 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışma kriterlerini karşılayan 50 vaka ve 50 kontrol grubundan aydınlatılmış onamı alındıktan sonra kan örnekleri toplandı. Çalışmaya alınan Behçet hastalarında hastalık aktivitesi kan örneği ile eş zamanlı olarak hastalık anlık aktivite formu (BDCAF) ile değerlendirildi.

Bu çalışmada gerekli örneklem büyüklüğü, G*Power 3.1.9.7 (Franz Faul, Germany) programı kullanılarak belirlenmiştir. Örneklem hesaplamasında, etki büyüklüğü ($d = 0.605$) referans alınmıştır. Tek yönlü hipotez testi, %5 anlamlılık düzeyi ($\alpha = 0.05$) ve %95 güç ($1–\beta = 0.95$) ile yapılan hesaplamaya göre, her iki grup için 50'şer kişilik örneklem büyüklüğü ile toplamda en az 100 birim gerekliliği ortaya konmuştur.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Edilme Ve Dışlanma Kriterleri

3.2.1.1. Behçet Hastalığı Grubunda Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Herhangi bir dermatolojik ve sistemik hastalık öyküsünün olmaması
- 18-75 yaş aralığında olmak
- Son bir ay içerisinde ilaç kullanım öyküsü olmaması
- Aktif enfeksiyon bulgularının olmaması
- Gönüllü olur formuna olur vererek araştırmada yer almayı kabul etmek

3.2.1.2. Kontrol Grubunda Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Herhangi bir dermatolojik ve sistemik hastalık öyküsünün olmaması
- Sosyodemografik özellikleri vaka grubuna benzer
- Gönüllü olur formunu olur vererek araştırmada yer almayı kabul etmek

3.2.1.3. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- Hamilelik ve emzirme
- Hastanın koopere olmaması veya hasta ile iletişim kurulamaması
- Onam vermeyen hastalar
- Herhangi bir dermatolojik ve sistemik hastalık öyküsünün olması
- Antiinflamatuvar ve herhangi bir immusüpresif kullanan Behçet hastaları
- 18 yaş altı ve 75 yaş üstü hasta ve kontrol grubu

3.3. Çalışmanın Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde Behçet Hatalığı Güncel Aktivite Formu (BDCAF) kullanıldı.Serum midkine düzeylerinin ölçümü için serum tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Biyokimya tüplerine alınan 5 cc kan örneği, koagüle olması için oda sıcaklığında 30 dk bekletilip koagüle olduktan sonra 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya Anabilim Dalı'na ulaştırıldı. Vaka ve kontrol

grubu için alınan serumlar aynı gün çalışılmak üzere alikotlanarak -80 °C'de saklandı. Ayrıştırılan serumlarda analiz gününde bir kez çözünme sağlandıktan sonra serum örnekleri oda sıcaklığına (18-25°) getirilerek serum örneklerine ait Midkine düzeyleri Human Midkine ELİSA Kit (Katalog No: DZE201121634, Sunred Biotechnology Co Ltd, Shanghai , China) kullanılarak üreticinin önerdiği standart protokole göre BIO-TEK marka ELİSA okuyucu cihazında (PowerWave XS, BİOTEK, USA) Enzyme Linked Immunosorbent Assay yöntemi ile belirlendi. Sonuçlar ng/L olarak verilmiştir. Testin intra-assay ve inter-assay %CV değerleri sırasıyla <10% ve <12%'idi.

3.3.1. Çalışmada Kullanılan Test

Behçet hastalarının klinik hastalık aktivitelerini değerlendirmek için BDCAF ölçeği kullanıldı. Bu ölçek hastanın klinik değerlendirmesi esnasında hekim tarafından, hastadan alınan bilgilere göre doldurulduBDCAF'da hastanın Behçet hastalığına bağlı olarak son dört hafta içindeki baş ağrısı, oral ülser, genital ülser, eritem, deri püstülleri, inflamatuar artralji, artrit, bulantı- kusma- karın ağrısı, diyare-belirgin rektal kanama, yeni göz tutulumu, yeni gelişen santral sinir sistemi tutulumu ve intrakranial vasküler hastalık dışındaki yeni gelişen büyük damar tutulumu sorgulandı. Klinik belirtilerden her birinin varlığı 1 puan olarak değerlendirildi ve 12 puan üzerinden indeks skor hesaplandı.Hasta indeks skoru <2 olanlar inaktif ,≥ 2 olanlar aktif olarak sınıflandırıldı. indeks skoru <2 olanlar inaktif ,≥ 2 olanlar aktif olarak sınıflandırıldı. Aktif hastalar ayrıca BDCAF skoruna göre hafif(2-3 puan), orta(4-5 puan) ve şiddetli(≥6 puan) olarak alt gruplara ayrıldı.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 27.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, min-max değerler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile

analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

3.5. Finansal Destek

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri Koordinasyon birimince TTU-2024-14144 proje koduyla "Lisans Üstü Tez Projeleri" kapsamında desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Araştırmaya katılanların %63'ü kadın, %37'si ise erkektir. Katılımcıların ortalama yaşı 33,42'dir. En genç katılımcı 18, en yaşlı katılımcı ise 62 yaşındadır.

Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri

		n/Ort±s.s	%/Medyan (Min-Max)
Cinsiyet	Kadın	63	(63,00)
	Erkek	37	(37,00)
Yaş (yıl)		33,42±9,96	30,5 (18-62)

Aktivite düzeyine göre dağılım incelendiğinde, hastaların %56'sı orta, %24'ü şiddetli, %10'u hafif ve %10'u inaktif aktivite düzeyine sahiptir. En sık görülen klinik bulgu oral aft olup, katılımcıların %82'sinde mevcuttur. Bunu sırasıyla eklem tutulumu (%56), deri tutulumu (%38), genital ülser (%28) ve göz tutulumu (%12) izlemektedir.

Tablo 3. Aktivite düzeyleri, oral aft, genital ülser, göz tutulumu, deri tutulumu ve eklem tutulumunun dağılımı

		n	%
Aktivite düzeyi	İnaktif	5	(10,00)
	Hafif	5	(10,00)
	Orta	28	(56,00)
	Şiddetli	12	(24,00)
Oral aft	Yok	9	(18,00)
	Var	41	(82,00)
Genital ülser	Yok	36	(72,00)
	Var	14	(28,00)
Göz tutulumu	Yok	44	(88,00)
	Var	6	(12,00)
Deri tutulumu	Yok	31	(62,00)
	Var	19	(38,00)
Eklem tutulumu	Yok	22	(44,00)
	Var	28	(56,00)

4.2. Midkine Düzeyleri ve Aktivite Skoru

Tüm katılımcılarda Midkine düzeyi ortalama 220,03 ng/l'dir. Değerler 50,03 ng/l ile 1186,11 ng/l arasında değişmektedir. Katılımcıların aktivite skoru ortalama 4,06'dır. Skorlar 1 ile 10 arasında değişmektedir.

Tablo 4. Midkine düzeyleri ve aktivite skorlarının dağılımı

	Ort±s.s	Medyan (Min-Max)
Midkine (ng/l)	220,03±229,5	110,99 (50,03-1186,11)
Aktivite skoru	4,06±2,07	4 (1-10)

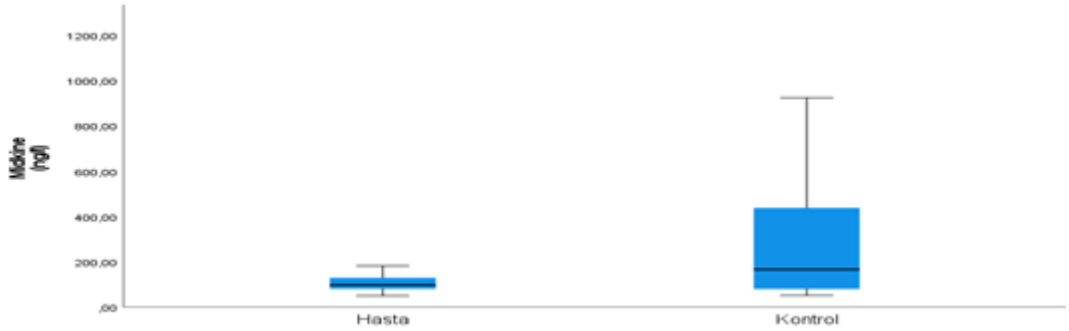
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Karşılaştırılması

Hasta grubunun yaş ortalaması 35, medyan yaşı ise 32'dir. En genç hasta 19, en yaşlı hasta ise 62 yaşındadır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 31,84, medyan yaşı ise 29,5'tir. En genç katılımcı 18, en yaşlı ise 54 yaşındadır. P-değeri 0,148 olduğundan, hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hasta grubunun Midkine düzeyi ortalaması 154,87 ng/l iken, medyan değeri 97,47 ng/l'dir. Kontrol grubunun Midkine düzeyi ortalaması 285,2 ng/l iken, medyan değeri 165,82 ng/l'dir. P-değeri 0,007 olduğundan, hasta ve kontrol grupları arasında Midkine düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p<0,05$).

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve midkine düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	
Yaş (yıl)	35±10,51	32 (19-62)	31,84±9,21	29,5 (18-54)	0,148
Midkine (ng/l)	154,87±179,73	97,47 (50,03-906,2)	285,2±255,83	165,82 (51,52-1186,11)	**0,007**



Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarında midkine düzeyinin kutu grafiği ile gösterimi

4.4. Cinsiyete Göre Midkine Düzeyleri

Kadın katılımcıların Midkine düzeyi ortalaması 186,44 ng/l, medyan değeri ise 104,51 ng/l'dir. Erkek katılımcıların Midkine düzeyi ortalaması 277,23 ng/l, medyan değeri ise 136,3 ng/l'dir. P-değeri 0,060 olduğundan, kadın ve erkek katılımcılar arasında Midkine düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 6. Cinsiyete göre midkine düzeyleri

	Kadın		Erkek		p
	Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	
Midkine (ng/l)	186,44±200,16	104,51 (50,03-923,29)	277,23±265,53	136,3 (63,57-1186,11)	0,060

4.5. Grupların Cinsiyet Dağılımı

Hasta grubunun %72'si kadın (36 kişi) ve %28'i erkektir (14 kişi). Kontrol grubunun %54'ü kadın (27 kişi) ve %46'sı erkektir (23 kişi). P-değeri 0,062 olduğundan, hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

		Hasta		Kontrol		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	36	(72,00)	27	(54,00)	0,062
	Erkek	14	(28,00)	23	(46,00)	

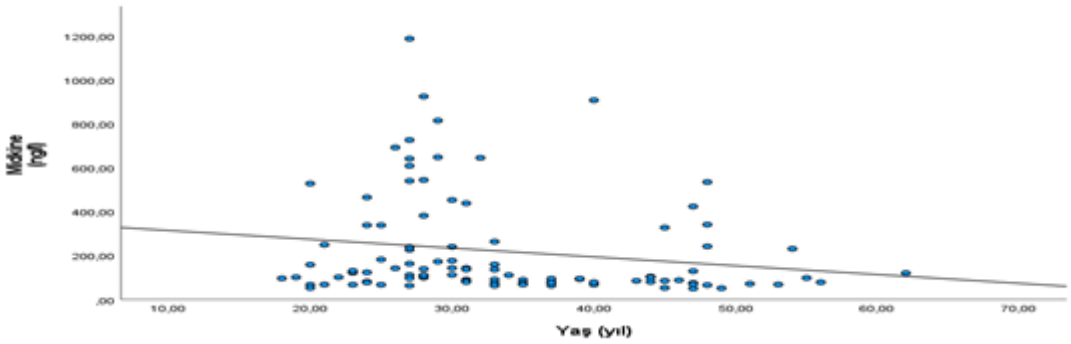
4.6. Korelasyon Analizi

Midkine ve Yaş r değeri -0,238 ve p değeri 0,017'dir. P- değeri (0,017<0,05) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. R-değeri (-0,238) ise Midkine düzeyi ile yaş arasında zayıf ve negatif yönlü bir korelasyon bulunduğunu belirtir. Bu, yaş arttıkça Midkine düzeyinin hafifçe azalma eğiliminde olduğu anlamına gelir.

Midkine ve Aktivite Skoru r değeri -0,040 ve p değeri 0,783'tür. P- değeri (0,783>0,05) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını gösterir. Bu sonuçlara göre, Midkine düzeyi ile aktivite skoru arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Tablo 8. Midkine düzeyi ile yaş ve aktivite skoru arasındaki ilişkinin spearman korelasyon analizi

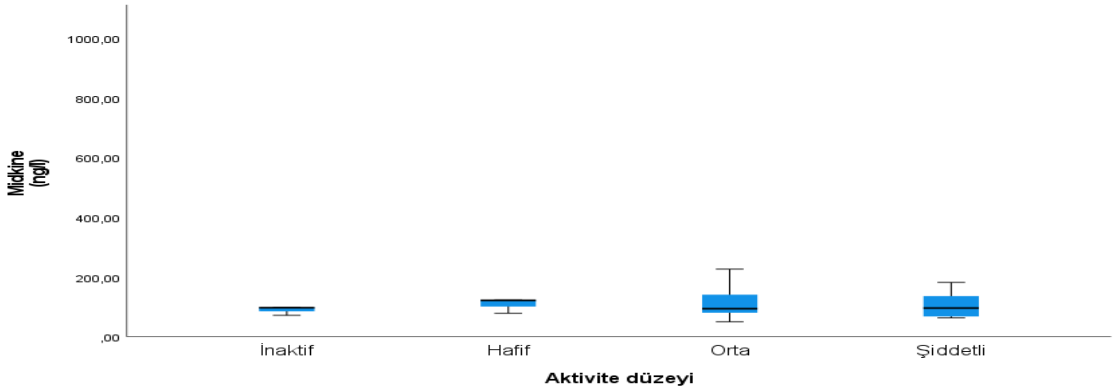
		Midkine (ng/l)
Yaş (yıl)	r	-0,238
	p	**0,017**
	N	100
Aktivite skoru	r	-0,040
	p	0,783
	N	50



Şekil 5. Yaş ve midkine düzeyi arasındaki ilişkinin dağılım grafiği

4.7. Aktivite Düzeyine Göre Midkine Düzeyi

Aktivite düzeyleri, oral aft, genital ülser, göz tutulumu, deri tutulumu ve eklem tutulumu varlığına göre Midkine düzeyleri karşılaştırıldığında MK ortalaması inaktif grupta 178,99 ng/l, hafif grupta 133,23 ng/l, orta grupta 176,08 ng/l ve şiddetli grupta 104,37 ng/l'dir. P-değeri 0,785 olduğu için, farklı aktivite düzeyine sahip hastalar arasında Midkine düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).



Şekil 6. Hastalık aktivitesine göre midkine düzeyinin kutu grafiği ile gösterimi

4.8. Aft Varlığına Göre Midkine Düzeyi

Oral aftı olan hastaların Midkine ortalaması 164,22 ng/l iken, oral aftı olmayanların ortalaması 112,3 ng/l'dir. P-değeri 0,412 olduğundan, oral aft varlığı ile Midkine düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

4.9. Genital Ülser Varlığına Göre Midkine Düzeyi

Genital ülseri olan hastaların Midkine ortalaması 206,33 ng/l iken, olmayanların ortalaması 134,86 ng/l'dir. P-değeri 0,096 olduğu için, genital ülser varlığı ile Midkine düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

4.10. Göz Tutulumu Varlığına Göre Midkine Düzeyi

Göz tutulumu olan hastaların Midkine ortalaması 133,02 ng/l iken, olmayanların ortalaması 157,85 ng/l'dir. P-değeri 0,303 olduğu için, göz tutulumu ile Midkine düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

4.11. Deri Tutulumu Varlığına Göre Midkine Düzeyi

Deri tutulumu olan hastaların Midkine ortalaması 132,61 ng/l iken, olmayanların ortalaması 168,52 ng/l'dir. p-değeri 0,865 olduğu için, deri tutulumu ile Midkine düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

4.12. Eklem Tutulumu Varlığına Göre Midkine Düzeyi

Eklem tutulumu olan hastaların Midkine ortalaması 152,67 ng/l iken, olmayanların ortalaması 157,69 ng/l'dir.P-değeri 0,093 olduğu için, eklem tutulumu ile Midkine düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0,05).

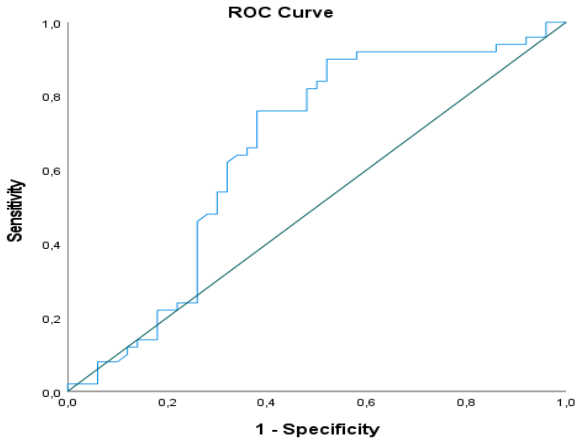
Tablo 9. Aktivite düzeyleri, oral aft, genital ülser, göz tutulumu, deri tutulumu ve eklem tutulumu varlığına göre Midkine düzeyleri

		Midkine (ng/l)		p
		Ort±s.s	Medyan (Min-Max)	
Aktivite düzeyi	İnaktif	178,99±204,12	96,91 (71,45-543,62)	0,785*
	Hafif	133,23±63,22	121,77 (78,4-241,49)	
	Orta	176,08±222,41	93,76 (50,03-906,2)	
	Şiddetli	104,37±38,27	96,05 (63,26-182,01)	
Oral aft	Yok	112,3±62,52	84,95 (50,03-241,49)	0,412
	Var	164,22±195,68	99,92 (63,26-906,2)	
Genital ülser göz tutulumu	Yok	134,86±155,79	93,76 (50,03-906,2)	0,096
	Var	206,33±229,01	106,51 (67,3-813,63)	
Göz tutulumu	Yok	157,85±190,6	93,76 (50,03-906,2)	0,303
	Var	133,02±59,02	115,38 (63,26-226,14)	
Deri tutulumu	Yok	168,52±205,72	92,84 (50,03-906,2)	0,865
	Var	132,61±128,67	101,44 (63,26-647,11)	
Eklem tutulumu	Yok	157,69±147,52	106,51 (67,61-647,11)	0,093
	Var	152,67±204,16	89,04 (50,03-906,2)	

*Kruskal Wallis Testi / Mann Whitney-U Testi

4.13. ROC Analizi

Midkine (ng/l) değerinin hastalığı predikte edebilecek anlamlı bir Cut-Off değeri incelenmiştir. Cut-Off <208,00 alındığında, %88,00 Sensitivite, %48,00 Spesifisite, %62,86 PPD ve %80,00 NPD elde edilmiştir. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,657 olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,007)



Şekil 7. ROC eğrisi

Tablo 10. ROC analizi

Area	p	Cut-Off	Sensitivite	Spesifisite	PPD	NPD
0,657(0,545-0,768)	**0,007**	<208,00	%88,00	%48,00	%62,86	%80,00

5. TARTIŞMA

Behçet hastalığı (BH), etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, tekrarlayıcı inflamatuvar ataklarla seyreden, multisistemik bir vaskülit sendromudur (11). Hastalık aktivitesinin düzenli ve güvenilir biçimde değerlendirilmesi, klinik yönetim ve tedavi planlaması açısından büyük önem taşımaktadır. Mevcut klinik indekslerden biri olan BDCAF, son 4 haftalık semptomları dikkate alması ve büyük ölçüde hasta beyanına dayanması nedeniyle sınırlılıklar içermektedir.

Hastalığın tanısında kullanılabilecek özgün ve güvenilir bir laboratuvar belirtecinin bulunmaması, klinik tanının esas olarak anamnez ve muayene bulgularına dayanmasına neden olmaktadır. Bu bağlamda, inflamatuvar yanıtın biyokimyasal göstergelerini saptayabilecek MK gibi yeni biyobelirteçlerin araştırılması hem tanı hem de prognoz takibi açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızın temel amacı, Behçet hastalarında serum MK düzeylerini değerlendirmek ve bu düzeylerin hastalık aktivitesi ile ilişkisini ortaya koymaktır. Hedeflerimiz ise: (i) Behçet hastalarında serum MK düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak, (ii) MK düzeyleri ile hastalık aktivitesi skorları arasındaki ilişkiyi incelemek, (iii) aktivite alt gruplarındaki (hafif, orta, şiddetli) olası farklılıkları değerlendirmek, (iv) MK'nin tanısal gücünü ROC analizi ile belirlemek ve (v) MK düzeylerinin yaş ve cinsiyet gibi demografik faktörlerle ilişkisini araştırmaktır.

Behçet hastalığı, klasik olarak erkek ve kadınlarda benzer sıklıkta görülmekle birlikte, klinik prezentasyon ve prognoz cinsiyete göre farklılık gösterebilmektedir. Arap toplumlarında erkeklerde, Kore, Çin, Amerika Birleşik Devletleri ve bazı Kuzey Avrupa ülkelerinde ise kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir(20).

Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda Gürler ve ark. E/K oranını 1.03(272), Kural-Seyahi ve ark. 2.0 (273), Tursen ve ark. 1.03 (274),Tugal Tutkun ve ark 2.1(275)olarak bildirmiştir. Ancak çalışmamızda literatürdeki verilerden farklı olarak hasta grubunun %72'si kadınlardan oluşmaktadır ve E/K oranı 1:2,6'dır. Bu farklılık, çalışmamızın tek merkezli olması, başvuru eğilimleri, poliklinik

popülasyonunun demografik özellikleri veya araştırmaya katılım motivasyonundaki farklılıklarla ilişkili olabilir.

Yaş ortalaması açısından bakıldığında, çalışmamızdaki hasta grubunun yaşları 19 ile 62 arasında, yaş ortalaması 35 yıl olup, bu değer Behçet hastalığının tipik olarak en sık görüldüğü 20–40 yaş aralığı ile uyumludur(1). Ersoy ve ark. yaptığı bir çalışmada yaş ortalamasını 36.2±11.4 olarak(276), Azizleri ve ark. 37,63±11,25 yaş(277), Gürler ve ark. 38,3 yaş (278) olarak bildirmişlerdir (25).

Behçet hastalığında oral aft, en sık görülen ve tanı kriterlerinde zorunlu yer alan bulgudur. Genellikle tekrarlayıcı, ağrılı ve çoklu karakterde olup ataklar halinde seyreder. Türkiye, İran, Japonya gibi yüksek prevalanslı bölgelerde yapılan çalışmalarda görülme sıklığı Alpsoy ve ark. tarafından %97–100 (279), Kural-Seyahi ve ark. tarafından %100(280), Tugal-Tutkun ve ark. tarafından %99 (281)gibi yüksek oranlarda rapor edilmiştir. Çalışmamızda da Behçet hastalarının klinik özellikleri değerlendirildiğinde en sık bulgunun %82 ile oral aft olduğu görülmüştür. Bizim oranımızın literatürden düşük olması, olguların bir kısmının başvuru sırasında remisyon döneminde olmasına bağlanabilir.

Genital ülser, oral afttan sonra en sık mukokutanöz bulgudur ve iyileşme sonrası skar bırakması tanıda önemlidir. Literatürde Türkiye ve çevre ülkelerde %60–90 arasında görülmektedir (1,279).Bizim çalışmamızda %28 oranında saptanmış olup literatüre göre belirgin düşüktür. Bu farkın, aktif lezyon görülme zamanının kayıt dönemiyle çakışmaması, hasta beyanına dayalı veri toplanması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Deri bulguları çalışmamızda hastalarda %38 oranında izlenmiştir. Literatürde mukokutanöz lezyonlar arasında papülopüstüler lezyonların ve eritema nodozum benzeri lezyonların görülen en sık tipler olduğu ve sıklığın %30–60 arasında değiştiği bildirilmiştir (1,282). Bizim oranımız literatürün orta-alt düzeyinde yer almaktadır.

Behçet hastalığında göz tutulumu, morbidite ve yaşam kalitesi üzerinde belirleyici etkiye sahip önemli bir klinik bulgudur. Literatürde göz tutulumu oranı

Türkiye ve İran gibi yüksek prevalanslı bölgelerde %35-50(281,283) civarındayken, Batı ülkelerinde genellikle %20–30'dur(284). En sık görülen tipler posterior üveit, panüveit ve retinal vaskülittir(1,283). Çalışmamızda göz tutulumu oranı %12 olup literatüre göre düşük bulunmuştur. Bu farkın, ağır oküler olguların üçüncü basamak oftalmoloji merkezlerine yönlendirilmesi, örneklem büyüklüğü ve başvuru anındaki hastalık spektrumunun farklılığı gibi nedenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Eklem tutulumu, Behçet hastalığında mukokutanöz bulgulardan sonra en sık görülen sistemik tutulumlardandır. Genellikle non-erozif, tekrarlayan mono- veya oligoartrit şeklindedir ve büyük eklemler (diz, ayak bileği) daha sık etkilenir(1,285). Literatürde sıklık oranı %30–50 arasında bildirilmiştir. Çalışmamızda bu oran %56 olup literatürün üst sınırının üzerindedir. Bu yüksek oranda, hastaların değerlendirilmesinde sözel sorgulama yöntemi ile hem artrit hem de artraljinin birlikte dikkate alınması etkili olmuş olabilir. Ayrıca başvuru şikâyet profilinde eklem yakınmalarının belirginliği ve merkezimize romatolojik yakınmaları olan hastaların daha sık yönlendirilmesi de rol oynamış olabilir.

Vasküler ve nörolojik tutulum çalışmamızda saptanmamıştır. Literatürde nörolojik tutulum %3–9 (171,282) vasküler tutulum %7–29 oranında bildirilmektedir (169,282). Bu durumun merkez farklılıkları, popülasyon özellikleri ve örneklem büyüklüğü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

BH patogenezinde otoantijenlere karşı gelişen anormal T ve B hücre yanıtı, artmış nötrofil aktivasyonu ve proinflamatuar sitokinlerin(IL-1,IL-6,TNF-alfa) yüksek düzeyleri temel rol oynamaktadır(26–29)Vasküler tutulumun belirginliği ve genç erişkin dönemde başlaması ise hastalığı diğer otoimmün/otoinflamatuar hastalıklardan ayıran özelliklerdir(30)

Midkine (MK), heparin bağlayıcı bir büyüme faktörü olup embriyonal dönemde yüksek düzeyde eksprese edilirken, erişkin dönemde esas olarak inflamatuvar, iskemik ve tümöral süreçlerde yeniden indüklenir(286,287).

Endotel aktivasyonu, nötrofil ve monosit kemotaksisi, anjiogenez ve oksidatif stresin düzenlenmesindeki rolleri nedeniyle vaskülitik süreçler ve immün aracılı inflamasyonda potansiyel bir medyatör olarak dikkat çekmektedir. Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve Kawasaki hastalığı gibi çeşitli otoimmün/otoinflamatuar hastalıklarda aktif dönemlerde serum MK düzeylerinin arttığı bildirilmiştir(288).

Behçet hastalığı özelinde ise Zhang ve ark. (2018) aktif hastalarda artmış Midkine düzeyleri bildirmiş, bu artışı endotel disfonksiyonu ve inflamatuvar hücre migrasyonu ile ilişkilendirmiştir(289). Yalçındağ ve ark. (2020) ise aktif üveitli Behçet hastalarında artmış Midkine düzeylerini ortaya koymuştur(290). Bu bulgular, MK'nin özellikle inflamasyonun yoğun olduğu dönemlerde yükseldiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, Behçet hastalarında serum MK düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi incelenmiş; elde edilen sonuçlar hem biyokimyasal hem de klinik veriler ışığında değerlendirilmiştir. Bulgularımıza göre, hasta grubunda ortalama Midkine düzeyi (154,87 ng/L), kontrol grubuna (285,2 ng/L) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,007). BDCAF ile belirlenen hastalık aktivite skorları ile Midkine düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamış (r=-0,040; p=0,783) ve aktivite düzeylerine (inaktif, hafif, orta, şiddetli) göre Midkine değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (p=0,785). Bazı alt gruplarda MK düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Bu sonuçların olası nedenleri şunlardır:

1. Hastalık aktivitesi dağılımı: Hastalarımızın %56'sı orta düzey aktiviteye sahipken, şiddetli aktivite oranı %24'tür. Dolayısıyla yüksek inflamatuvar yük taşıyan hasta oranı sınırlıydı.
2. Kesitsel değerlendirme: Çalışmanın tek zamanlı ölçüme dayanması, hastalık aktivitesindeki dalgalanmaların yakalanamamasına neden olmuş olabilir.

3. BDCAF'ın sınırlılıkları: BDCAF, son 4 haftalık klinik aktiviteyi değerlendirir ve biyokimyasal veya subklinik inflamasyonu yansıtmayabilir.
4. Biyobelirteç-klinik uyumsuzluğu: MK düzeylerindeki değişim her zaman klinik bulgularla paralel seyretmeyebilir; ölçüm anında aktif inflamasyon düşük olabilir.

Metodolojik sınırlılık olarak, kan örnekleri alınırken aktif lezyon varlığının ayrıca kaydedilmemiş olması da önemli bir eksikliktir. Bu durum, biyokimyasal olarak aktif inflamasyon ile klinik semptomların her zaman örtüşmeyebileceğini göstermekte ve sonuçlarımızın literatürden ayrışmasına neden olmuş olabilir.

Çeşitli hastalık gruplarında yapılan çalışmalar, serum Midkine düzeylerinin cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymuştur. Örneğin, non-sepsis ağır hastalarda yapılan prospektif bir analizde, MK düzeyi ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır(288). Benzer şekilde, hepatoselüler karsinom hastalarında ve sağlıklı kontrollerde yapılan çalışmada, erkek ve kadın katılımcılar arasında MK düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır(291).Çalışmamızda ise kadın katılımcıların ortalama MK düzeyi 186,44±200,16 ng/l (medyan 104,51 ng/l), erkek katılımcıların ortalama MK düzeyi ise 277,23±265,53 ng/l (medyan 136,3 ng/l) olarak bulunmuştur. Erkeklerde ortalama değer daha yüksek olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,060$). Bu durum, literatürde bildirilen cinsiyet farkının bulunmadığı yönündeki veriler ile uyumludur. Bulgularımız, Behçet hastalığında MK düzeylerinin muhtemelen cinsiyet faktöründen bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Mevcut literatürde, serum Midkine (MK) düzeyleri ile yaş arasındaki ilişki farklı klinik durumlarda araştırılmış, çoğu çalışmada belirgin bir korelasyon bulunmadığı bildirilmiştir. Weckbach ve ark. (2011), inflamatuvar hastalıklar ve kardiyovasküler olaylarda MK düzeylerinin yaş ile anlamlı bir ilişki göstermediğini, esas belirleyici faktörün inflamatuvar yük olduğunu vurgulamıştır(288). Tokunaga ve ark. (2014) sağlıklı erişkinlerde 20–70 yaş aralığında MK konsantrasyonunun yaşla anlamlı değişiklik göstermediğini, artışların genellikle eşlik eden patolojilerle ilişkili

olduğunu bildirmiştir(292). Bununla birlikte bazı onkolojik serilerde ileri yaşta MK düzeyinde hafif artışlar bildirilmiş, ancak bu durumun yaşlanma sürecinden çok komorbid hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmüştür(293).

Çalışmamızda, hasta grubunun yaş ortalaması 35±10,51 yıl, medyan yaşı 32 (19–62) iken; kontrol grubunun yaş ortalaması 31,84±9,21 yıl, medyan yaşı 29,5 (18–54) idi. Yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,148). Yaş ile MK düzeyi arasındaki korelasyon incelendiğinde, r=-0,238 ve p=0,017 olarak bulundu. Bu sonuç, yaş ile MK düzeyi arasında zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, yaş arttıkça MK düzeyinde hafif bir azalma eğilimi mevcuttur. Bu bulgu, Behçet hastalığında MK düzeyinin yaş faktöründen tamamen bağımsız olmadığını, ancak ilişkinin zayıf olduğunu düşündürmektedir. Literatürde genel olarak ilişki bulunmaması ya da çok zayıf ilişki bildirilmiş olması dikkate alındığında, çalışmamızın sonucu kısmen uyumlu olup, hasta popülasyonunun özellikleri ve olgu sayısı bu farklılıkta etkili olabilir.

Çalışmamızda, serum Midkine düzeyinin Behçet hastalığını predikte edebilme gücünü değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre, Midkine için belirlenen cut-off değeri 208,00 ng/l olarak hesaplanmıştır. Bu eşik değerin altında, testin duyarlılığı %88,0, özgüllüğü %48,0, pozitif prediktif değeri (PPD) %62,86 ve negatif prediktif değeri (NPD) %80,0 bulunmuştur. ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,657 (GA: 0,545–0,768) olup p=0,007'dir ve istatistiksel olarak anlamlıdır. AUC'nin 0,65 düzeyinde olması, Midkine düzeyinin Behçet hastalarını kontrol grubundan ayırt etmede orta düzey bir ayırt ediciliğe sahip olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri; hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak benzer olması ve aktivitenin standardize bir indeks (BDCAF) ile değerlendirilmesidir. Sınırlılıkları ise; örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması, tek merkezli ve kesitsel tasarıma dayanması nedeniyle nedensellik ilişkisi kurulamaması, BDCAF'ın yalnızca son 4 haftayı yansıtması ve ölçüm anında aktif lezyon varlığının göz önünde bulundurulmamasıdır. Ayrıca hasta grubunda

önceki tedavi öykülerinin midkine düzeylerini etkileyebilecek potansiyel bir faktör olması ve çalışmanın kesitsel tasarımı nedeniyle midkine düzeylerinin zaman içindeki değişimini değerlendirememesi diğer sınırlılıklar arasında yer almaktadır.

Tüm bu bulgular ışığında, MK'nin BH'da tek başına güvenilir bir aktivite belirteci olmadığı görülmekle birlikte, özellikle akut alevlenme dönemlerinde, vasküler veya göz tutulumu gibi daha yüksek inflamatuar yük taşıyan alt gruplarda anlamlı katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda bu ilişki istatiksel olarak kanıtlanamamış olsa da önceki araştırmalardan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, MK'nin özellikle ağır klinik fenotiplerin aktivitesini yansıtmada yardımcı bir belirteç olabileceği sonucuna varılabilir. Bu nedenle MK'nin, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde tek başına değil, klinik bulgular ve diğer biyokimyasal parametrelerle birlikte kullanıldığında daha değerli olacağı öngörülmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız Behçet hastalarında serum Midkine düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olabileceğini ve hastalık aktivitesi ile doğrudan ilişkili olmadığını göstermektedir. Midkine'nin hastalık seyri ve tedavi yanıtındaki yerini ortaya koymak amacıyla; daha geniş örneklemli, farklı klinik alt tipleri kapsayan, tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri içeren, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, MK'nin BH'de tanısal ve prognostik belirteç olarak değerinin ortaya konmasına katkı sağlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Behçet hastalarında serum Midkine düzeylerinin incelenmesi ve hastalık aktivitesi ile olası ilişkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirilmiştir. Literatürde Midkine'in inflamatuvar süreçler, endotel hücre aktivasyonu ve doku tamir mekanizmaları ile ilişkili olduğu; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve çeşitli dermatolojik hastalıklarda düzeylerinin değişiklik gösterebildiği bildirilmiştir. Ancak Behçet hastalığında Midkine düzeylerine ilişkin veriler sınırlıdır.

Çalışmamızda elde edilen başlıca bulgular şu şekildedir:

- Midkine düzeyi hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,007). Bu durum, Behçet hastalığında farklı bir inflamatuvar profilin söz konusu olabileceğini ve Midkine'in bu hastalıkta beklenenin aksine artış göstermeyebileceğini düşündürmektedir.
- Midkine ile yaş arasında zayıf, negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (r=-0,238; p=0,017). Bu bulgu, yaş ilerledikçe Midkine düzeylerinin azalma eğiliminde olduğunu göstermektedir.
- Cinsiyet, hastalık aktivite skoru ve klinik tutulum tipleri (oral aft, genital ülser, göz, deri ve eklem tutulumu) ile Midkine düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- ROC analizi, Midkine'in hastalık varlığını öngörmede yüksek sensitivite (%88) ancak düşük spesifisite (%48) gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, Midkine'in tek başına tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılmasının sınırlı olabileceğini, ancak diğer klinik ve laboratuvar parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde fayda sağlayabileceğini göstermektedir.

Çeşitli inflamatuvar hastalıklarda Midkine'in genellikle yükseldiği bildirilmiş olsa da, bu çalışmada Behçet hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunması dikkat çekicidir. Bu durum, hastalığın kronik inflamasyon–remisyon döngüsü, immün yanıtın farklı sitokin profilleri veya hastaların tedavi geçmişleri ile ilişkili olabilir. Ayrıca çalışmamızda Midkine düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında

anlamlı bir korelasyon saptanmamış olması, Midkine'in akut alevlenmelerden ziyade hastalığın farklı patofizyolojik süreçlerini yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Midkine, vasküler endotel fonksiyonu, hücre proliferasyonu ve doku onarımı ile ilişkili biyolojik etkileri nedeniyle inflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteçtir. Bulgularımız, Behçet hastalığında Midkine'in beklenen inflamatuvar yanıt paterninden farklı davranabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, hastalığın patogenezinde rol oynayan özgün immün mekanizmaların daha ayrıntılı incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Öneriler

- Daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile Midkine'in hastalık sürecindeki yeri netleştirilmelidir.
- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Midkine düzeyleri karşılaştırılarak, biyobelirtecin tedavi yanıtındaki olası rolü araştırılmalıdır.
- Midkine'in diğer inflamatuvar belirteçler (örn. CRP, ESR, TNF-α, IL-6) ile birlikte değerlendirilmesi, tanısal ve prognostik değerini artırabilir.
- Uzun süreli izlem çalışmaları ile Midkine düzeylerinin alevlenme dönemleri ve remisyon evreleri arasındaki değişimleri ortaya konmalıdır.

7. KAYNAKÇA

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. Nat Rev Rheumatol. 2018 Feb 3;14(2):107–19.
2. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close Association of HLA-Bw51 With Behcet's Disease. Archives of Ophthalmology. 1982 Sep 1;100(9):1455–8.
3. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. Ann Rheum Dis. 2001 Nov;60(11):996–1002.
4. Kadomatsu K, Tomomura M, Muramatsu T. cDNA cloning and sequencing of a new gene intensely expressed in early differentiation stages of embryonal carcinoma cells and in mid-gestation period of mouse embryogenesis. Biochem Biophys Res Commun. 1988 Mar;151(3):1312–8.
5. Muramatsu T. Midkine and Pleiotrophin: Two Related Proteins Involved in Development, Survival, Inflammation and Tumorigenesis. J Biochem. 2002 Sep 1;132(3):359–71.
6. Takada T, Toriyama K, Muramatsu H, Song XJ, Torii S, Muramatsu T. Midkine, a Retinoic Acid-Inducible Heparin-Binding Cytokine in Inflammatory Responses: Chemotactic Activity to Neutrophils and Association with Inflammatory Synovitis. J Biochem. 1997 Aug 1;122(2):453–8.
7. Wang J, Takeuchi H, Sonobe Y, Jin S, Mizuno T, Miyakawa S, et al. Inhibition of midkine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through the expansion of regulatory T cell population. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008 Mar 11;105(10):3915–20.
8. Maruyama K, Muramatsu H, Ishiguro N, Muramatsu T. Midkine, a heparin-binding growth factor, is fundamentally involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2004 May 6;50(5):1420–9.
9. Horiba M, Kadomatsu K, Nakamura E, Muramatsu H, Ikematsu S, Sakuma S, et al. Neointima formation in a restenosis model is suppressed in midkine-deficient mice. Journal of Clinical Investigation. 2000 Feb 15;105(4):489–95.
10. Sezgin E. Serum midkine levels in patients with Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2015;33(6):119–22.
11. Kalayciyan A, Zouboulis C. An update on Behçet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Jan;21(1):1–10.
12. Behçet h. UBER REZIDIVERENDE APHTHOSE DURCH EIN VIRUS VERURSACHTE GESCHWURE AM MUND, AM AUGE UND AN DEN GENITALIEN. DERMATOLOGISCHE WOCHENSCHRIFT . 1937;105:1152–7.
13. Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, Gül A, Tutkun İT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol. 2003 Oct 2;42(10):803–6.

14. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. N Engl J Med. 1999 Oct 21;341(17):1284–91.

15. Feigenbaum A. DESCRIPTION OF BEHCET'S SYNDROME IN THE HIPPOCRATIC THIRD BOOK OF ENDEMIC DISEASES. British Journal of Ophthalmology. 1956 Jun 1;40(6):355–7.

16. Barnes CG. Behçet's syndrome--classification criteria. In Annales de Medecine Interne . 1999 Oct;150:477–82.

17. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. Curr Opin Rheumatol. 2004 Jan;16(1):38–42.

18. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, Jeanneret D, Dhote R, Fain O, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. Arthritis Rheum. 2008 Dec;58(12):3951–9.

19. Karincaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. J Am Acad Dermatol. 2008 Apr;58(4):579–84.

20. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1984 Dec;43(6):783–9.

21. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karincaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. British Journal of Dermatology. 2007 Nov;157(5):901–6.

22. Kural-Seyahi E, FI, SN, OY, MC, HV, . . . & YH. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine, . 2003;82(1):60–76.

23. Dalvi SR, Yildirim R, Yazici Y. Behcet's Syndrome. Drugs. 2012 Dec;72(17):2223–41.

24. Gülbay B, Acican T, Erçen Diken Ö, Pinar Önen Z. Familial Behçet's Disease of Adult Age: A Report of 4 Cases from a Behçet Family. Internal Medicine. 2012;51(12):1609–11.

25. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, G�l A, Ono� K, et al. Immunology and functional genomics of Beh�et's disease. Cell Mol Life Sci. 2003 Sep 1;60(9):1903–22.

26. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behcet's disease: do we oversimplify a complex disorder? Rheumatology. 2006 Aug 18;45(12):1461–5.

27. Yazici H. The Place of Behçet's Syndrome Among the Autoimmune Diseases. Int Rev Immunol. 1997 Jan 10;14(1):1–10.

28. Stojanov S, Kastner DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2005 Sep;17(5):586–99.

29. Franks WA, Limb GA, Stanford MR, Ogilvie J, Wolstencroft RA, Chignell AH, et al. Cytokines in human intraocular inflammation. Curr Eye Res. 1992 Jan 2;11(sup1):187–91.

30. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013 Jan 27;65(1):1–11.

31. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'—unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. Nat Rev Rheumatol. 2015 Dec 3;11(12):731–40.

32. ALPSOY E, & AA. Behçet Hastalığı: etyopatogenezde yeni kavramlar. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2007;3(9):8–14.

33. Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Emmi G. Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors. Front Med (Lausanne). 2021 Oct 8;8.

34. G�l A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WER, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Beh�et's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. Arthritis Rheum. 2001 Jan;44(1):239–41.

35. Maldini C, Druce K, Basu N, LaValley MP, Mahr A. Exploring the variability in Behçet's disease prevalence: a meta-analytical approach. Rheumatology. 2018 Jan 1;57(1):185–95.

36. McGonagle D, ASZ, GA, MA, & DH. 'MHC-I-opathy'—unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease . Nat Rev Rheumatol. 2015;11(12):731–40.

37. Meguro A, IH, OM, KY, OA, OE, . . . & MN. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):747–54.

38. Park KS, Park JS, Nam JH, Bang D, Sohn S, Lee ES. *HLA-E*0101* and *HLA-G*010101* reduce the risk of Behcet's disease. Tissue Antigens. 2007 Feb 29;69(2):139–44.

39. Takeuchi M, Ombrello MJ, Kirino Y, Erer B, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. A single endoplasmic reticulum aminopeptidase-1 protein allotype is a strong risk factor for Behçet's disease in HLA-B*51 carriers. Ann Rheum Dis. 2016 Dec;75(12):2208–11.

40. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Tutkun I, Seyahi E, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. Nat Genet. 2013 Feb 6;45(2):202–7.

41. Ahmad T, Wallace GR, James T, Neville M, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, et al. Mapping the HLA association in Behçet's disease: A role for tumor necrosis factor polymorphisms? Arthritis Rheum. 2003 Mar 28;48(3):807–13.

42. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A, Yavuzer U, Alpsoy E, et al. TNF-α gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. British Journal of Dermatology. 2006 Aug;155(2):350–6.

43. 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 Behçet disease. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1997 Feb 18;94(4):1298–303.

44. Hughes EH, Collins RWM, Kondeatis E, Wallace GR, Graham EM, Vaughan RW, et al. Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behcet's disease in Caucasian patients. Tissue Antigens. 2005 Sep 15;66(3):195–9.

45. Akman A, Ekinci NC, Kacaroglu H, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1α and -1β in Turkish patients with Behçet's disease. Arch Dermatol Res. 2008 Jan 25;300(1):19–26.

46. Karasneh J. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behcet's disease. Rheumatology. 2003 May 16;42(7):860–4.

47. Duymaz-Tozkir J, Yilmaz V, Uyar FA, Hajeer AH, Saruhan-Direskeneli G, Gül A. Polymorphisms of the IL-8 and CXCR2 genes are not associated with Behçet's disease. J Rheumatol. 2005 Jan;32(1):93–7.

48. Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Mizuki N, Oguma K, Kaneko F. Role of IL-12B Promoter Polymorphism in Adamantiades–Behcet's Disease Susceptibility: An Involvement of Th1 Immunoreactivity against Streptococcus Sanguinis Antigen. Journal of Investigative Dermatology. 2006 Jul;126(7):1534–40.

49. Sallakci N, Bacanli A, Coskun M, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. CTLA-4 gene 49A/G polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. Clin Exp Dermatol. 2005 Sep;30(5):546–50.

50. Nam EJ, Han SW, Kim SU, Cho JH, Sa KH, Lee WK, et al. Association of Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms With Behcet Disease in a Korean Population. Hum Immunol. 2005 Oct;66(10):1068–73.

51. Boiardi L, Salvarani C, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's Disease. J Rheumatol. 2001 Jun;28(6):1283–7.

52. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Ciancio G, Cantini F, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. J Rheumatol. 2002 Mar;29(3):535–40.

53. Yalcin B, Atakan N, Alli N. The functional role of nuclear factor kappa-κB1 −94 ins/del ATTG promotor gene polymorphism in Behçet's disease: an exploratory study. Clin Exp Dermatol. 2008 Sep;33(5):629–33.

54. Yüksel Ş, Kucukazman SO, Karataş GS, Ozturk MA, Prombhul S, Hirankarn N. Methylation Status of Alu and LINE-1 Interspersed Repetitive Sequences in Behcet's Disease Patients. Biomed Res Int. 2016;2016:1393089.

55. Hughes T, Ture-Ozdemir F, Alibaz-Oner F, Coit P, Direskeneli H, Sawalha AH. Epigenome-Wide Scan Identifies a Treatment-Responsive Pattern of Altered DNA Methylation Among Cytoskeletal Remodeling Genes in Monocytes and

CD4+ T Cells From Patients With Behçet's Disease. Arthritis & Rheumatology. 2014 Jun 27;66(6):1648–58.

56. Yu H, Liu Y, Bai L, Kijlstra A, Yang P. Predisposition to Behçet's disease and VKH syndrome by genetic variants of miR-182. J Mol Med. 2014 Sep 8;92(9):961–7.

57. Woo MY, Yun SJ, Cho O, Kim K, Lee ES, Park S. MicroRNAs differentially expressed in Behçet disease are involved in interleukin-6 production. J Inflamm. 2016 Dec 19;13(1):22.

58. Oner T, Yenmis G, Tombulturk K, Cam C, Kucuk OS, Yakicier MC, et al. Association of Pre-miRNA-499 rs3746444 and Pre-miRNA-146a rs2910164 Polymorphisms and Susceptibility to Behcet's Disease. Genet Test Mol Biomarkers. 2015 Aug;19(8):424–30.

59. Sawalha AH, Hughes T, Nadig A, Yılmaz V, Aksu K, Keser G, et al. A putative functional variant within the *UBAC2* gene is associated with increased risk of Behçet's disease. Arthritis Rheum. 2011 Nov 28;63(11):3607–12.

60. Direskeneli H, & SDG. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. Clinical and Experimental Rheumatology. 2003;21(4):44–8.

61. Mumcu G. Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. Rheumatology. 2004 Jun 1;43(8):1028–33.

62. Kim DY, Cho S, Choi MJ, Sohn S, Lee ES, Bang D. Immunopathogenic Role of Herpes Simplex Virus in Behçet's Disease. Genet Res Int. 2013 Nov 24;2013:1–6.

63. Zheng Z, Sohn S, Ahn K, Bang D, Cho S. Serum Reactivity Against Herpes Simplex Virus Type 1 UL48 Protein in Behçet's Disease Patients and a Behçet's Disease-like Mouse Model. Acta Dermato Venereologica. 2015;95(8):952–8.

64. Studd M, Mccance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. J Med Microbiol. 1991 Jan 1;34(1):39–43.

65. Lee ES LSBDSS. Herpes simplex virus detection by polymerase chain reaction in intestinal ulcer of patients with Behcet's disease. In: Melasma Hamza, ed. Proceedings of the 7th International Conference on Behcet's Disease Tunis, Tunisia. 1996;

66. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. Clin Exp Dermatol. 2007 Mar;32(2):186–90.

67. ISOGAI E, OHNO S, TAKESHI K, YOSHIKAWA K, TSURUMIZU T, ISOGAI H, et al. Close Association of Streptococcus sanguis Uncommon Serotypes with Behcet's Disease. Bifidobacteria and Microflora. 1990;9(1):27–41.

68. Consolandi C, Turroni S, Emmi G, Severgnini M, Fiori J, Peano C, et al. Behçet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. Autoimmun Rev. 2015 Apr;14(4):269–76.

69. Coit P, Mumcu G, Ture-Ozdemir F, Unal AU, Alpar U, Bostanci N, et al. Sequencing of 16S rRNA reveals a distinct salivary microbiome signature in Behçet's disease. Clinical Immunology. 2016 Aug;169:28–35.

70. van der Houwen TB, van Laar JAM, Kappen JH, van Hagen PM, de Zoete MR, van Muijlwijk GH, et al. Behçet's Disease Under Microbiotic Surveillance? A Combined Analysis of Two Cohorts of Behçet's Disease Patients. Front Immunol. 2020 Jun 12;11.

71. Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, et al. Bifidobacteria Abundance-Featured Gut Microbiota Compositional Change in Patients with Behcet's Disease. PLoS One. 2016 Apr 22;11(4):e0153746.

72. Ergun T, nce mit, Ekiolu-Demiralp E, Direskeneli H, Grbz O, Grses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Beh?et's disease. J Am Acad Dermatol. 2001 Dec;45(6):904–9.

73. Birtas-Atesoglu E, IN, YS, ET, & DH. Serum levels of free heat shock protein 70 and anti-HSP70 are elevated in Behcet's disease. . Clin Exp Rheumatol. 2008;26(4).

74. ÖZTAŞ P, PM, GG, & AN. Behçet hastalığı etyopatogenezi. Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology. 2006;16(4):181–5.

75. Mumcu GONCA, IN, ASZ, ET, & DH. Association of salivary S. mutans colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. Clinical & Experimental Rheumatology, 27(2), S32. 2009;27(2):32.

76. Inanc N, Mumcu G, Birtas E, Elbir Y, Yavuz S, Ergun T, et al. Serum mannose-binding lectin levels are decreased in behcet's disease and associated with disease severity. J Rheumatol. 2005 Feb;32(2):287–91.

77. Ortiz Fernández L, Coit P, Yilmaz V, Yentür SP, Alibaz-Oner F, Aksu K, et al. Genetic Association of a Gain-of-Function *IFNGR1* Polymorphism and the Intergenic Region *LNCAROD/DKK1* With Behçet's Disease. Arthritis & Rheumatology. 2021 Jul 18;73(7):1244–52.

78. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. J Rheumatol. 1993 Sep;20(9):1544–9.

79. Seoudi N, Bergmeier LA, Hagi-Pavli E, Bibby D, Curtis MA, Fortune F. The role of TLR2 and 4 in Behçet's disease pathogenesis. Innate Immun. 2014 May 12;20(4):412–22.

80. Liang L, Tan X, Zhou Q, Zhu Y, Tian Y, Yu H, et al. IL-1β Triggered by Peptidoglycan and Lipopolysaccharide through TLR2/4 and ROS-NLRP3 Inflammasome–Dependent Pathways Is Involved in Ocular Behçet's Disease. Investigative Opthalmology & Visual Science. 2013 Jan 14;54(1):402.

81. Kolahi S, Rashtchizadeh N, Mahdavi AM, Farhadi J, Khabbazi A, Sakhinia E, et al. Evaluation of DNA methylation status of toll-like receptors 2 and 4 promoters in Behcet's disease. J Gene Med. 2020 Oct 12;22(10).

82. Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, Yeşilot N, Yentür SP, Kürtüncü M, et al. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: Association with disease subsets and long-term outcome. Cytokine. 2008 Dec;44(3):373–6.

83. Pay S, Simsek I, Erdem H, Pekel A, Musabak U, Sengul A, et al. Dendritic cell subsets and type I interferon system in Behçet's disease: does functional abnormality in plasmacytoid dendritic cells contribute to Th1 polarization? Clin Exp Rheumatol. 2007;25(4 Suppl 45):S34-40.

84. Dilek K, O zcimen, AA, SH, SD, YA, YM, . . . & OHB. Cytokine gene polymorphisms in Behçet's disease and their association with clinical and laboratory findings. Clinical and Experimental Rheumatology-Including Supplements. 2009;27(2):73.

85. Le Joncour A, Martos R, Loyau S, Lelay N, Dossier A, Cazes A, et al. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behcet's disease. Ann Rheum Dis. 2019 Sep;78(9):1274–82.

86. Safi R, Kallas R, Bardawil T, Mehanna CJ, Abbas O, Hamam R, et al. Neutrophils contribute to vasculitis by increased release of neutrophil extracellular traps in Behçet's disease. J Dermatol Sci. 2018 Nov;92(2):143–50.

87. Zouboulis CC MT. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. Adv Exp Med Biol. 2003;528:161–71.

88. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. Science (1979). 2004 Mar 5;303(5663):1532–5.

89. Choi CH, Kim T Il, Kim BC, Shin SJ, Lee SK, Kim WH, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibody in Intestinal Behçet's Disease Patients: Relation to Clinical Course. Dis Colon Rectum. 2006 Dec;49(12):1849–59.

90. Cheng L, Li L, Liu C, Yan S, Li Y. Meta-analysis of anti- *Saccharomyces cerevisiae* antibodies as diagnostic markers of Behçet's disease with gastrointestinal involvement. BMJ Open. 2020 Oct 6;10(10):e033880.

91. Bardak Y, Aridogan 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 Jan 8;12(1):53–8.

92. Ozdamar Y, Berker N, Bahar G, Soykan E, Bicer T, Ozkan SS, et al. Inflammatory mediators and posterior segment involvement in ocular Behçet disease. Eur J Ophthalmol. 2009 Nov 13;19(6):998–1003.

93. Becatti M, Emmi G, Silvestri E, Bruschi G, Ciucciarelli L, Squatrito D, et al. Neutrophil Activation Promotes Fibrinogen Oxidation and Thrombus Formation in Behçet Disease. Circulation. 2016 Jan 19;133(3):302–11.

94. Kayıkçıoğlu M, Aksu K, Hasdemir C, Keser G, Turgan N, Kültürsay H, et al. Endothelial functions in Behçet's disease. Rheumatol Int. 2006 Feb 1;26(4):304–8.

95. Aydìntug AO, Tokgöz G, D'cruz DP, Gürler A, Cervera R, Düzgün N, et al. Antibodies to Endothelial Cells in Patients with Behçet's Disease. Clin Immunol Immunopathol. 1993 May;67(2):157–62.

96. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoğlu T, Yazici H, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. Clin Rheumatol. 1995 Jan;14(1):55–61.

97. Kim JU, Chang HK, Lee SS, Kim JW, Kim KT, Lee SW, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease and rheumatic diseases with vasculitis. Ann Rheum Dis. 2003 Nov;62(11):1083–7.

98. Nakao K. Nitric Oxide Synthase and Superoxide Dismutase Gene Polymorphisms in Behçet Disease. Archives of Ophthalmology. 2007 Feb 1;125(2):246.

99. Sahin M, Arslan C, Naziroglu M, Tunc SE, Demirci M, Sutcu R, et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet's disease. Ann Clin Lab Sci. 2006;36(4):449–54.

100. Ozdemir R, Barutcu I, Sezgin AT, Acikgoz N, Ermis N, Metin Esen A, et al. Vascular endothelial function and plasma homocysteine levels in Behcet's disease. Am J Cardiol. 2004 Aug;94(4):522–5.

101. Evereklioglu C. Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behçet Disease. Surv Ophthalmol. 2005 Jul;50(4):297–350.

102. Kuo YS, Chang JYF, Wang YP, Wu YC, Wu YH, Sun A. Significantly higher frequencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies and of hyperhomocysteinemia in patients with Behcet's disease. Journal of the Formosan Medical Association. 2018 Oct;117(10):932–8.

103. Kamoun M, Houman MH, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and serum levels in Behçet's disease. Tissue Antigens. 2008 Dec 11;72(6):581–7.

104. Çekmen M, Evereklioglu C, Er H, Inalöz HS, Doganay S, Y. Türköz PhD, et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. Int J Dermatol. 2003 Nov 23;42(11):870–5.

105. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in Behçet's disease. J Rheumatol. 2004 Sep;31(9):1785–9.

106. Karasneh JA, Hajeer AH, Silman A, Worthington J, Ollier WER, Gul A. Polymorphisms in the endothelial nitric oxide synthase gene are associated with Behçet's disease. Rheumatology. 2005 May 1;44(5):614–7.

107. Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular behçet's disease. Am J Ophthalmol. 2004 May;137(5):850–7.

108. Liu Y, FQY, ZN, MLY, ZX, & XK. Characterisation of circulating endothelial microparticles in Behçet's disease: New markers of chronic endothelial damage. Clin Exp Rheumatol. 2023;

109. Espinosa G, Font J, Tàssies D, Vidaller A, Deulofeu R, López-Soto A, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. Am J Med. 2002 Jan;112(1):37–43.

110. Haznedaroğlu IC, Ozcebe O, Çelik I, Dündar SV, Kirazh Ş. Haemostatic markers of procoagulant imbalance in Behçet's disease. Eur J Haematol. 1996 Jul 24;57(1):107–8.

111. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, Harats D, Sela BA, Griffin JH, et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. Ann Rheum Dis. 2004 Nov;63(11):1445–9.

112. Caramaschi P, Poli G, Bonora A, Volpe A, Tinazzi I, Pieropan S, et al. A study on thrombophilic factors in Italian Behcet's patients. Joint Bone Spine. 2010 Jul;77(4):330–4.

113. Ricart JM, Ramón LA, Vayá A, España F, Santaolaria M, Todolí J, et al. Fibrinolytic inhibitor levels and polymorphisms in Behçet disease and their association with thrombosis. Br J Haematol. 2008 Jun 15;141(5):716–9.

114. İris M, Özçıkmak E, Aksoy A, Alibaz-Öner F, İnanç N, Ergun T, et al. The assessment of contributing factors to oral ulcer presence in Behçet's disease: Dietary and non-dietary factors. Eur J Rheumatol. 2018 Dec;5(4):240–3.

115. Volle G, Fraison J, Gobert D, Goulenok T, Dhote R, Fain O, et al. Dietary and Nondietary Triggers of Oral Ulcer Recurrences in Behçet's Disease. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017 Sep 29;69(9):1429–36.

116. Guzelant G, Ozguler Y, Esatoglu SN, Karatemiz G, Ozdogan H, Yurdakul S, et al. Exacerbation of Behçet's syndrome and familial Mediterranean fever with menstruation. Clin Exp Rheumatol. 2017;35 Suppl 108(6):95–9.

117. Yavuz S, Ozilhan G, Elbir Y, Tolunay A, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H. Activation of neutrophils by testosterone in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(4 Suppl 45):S46-51.

118. Özer HTE, GRAMAZAN, DSUZAN, ÖZ, YFİLİZ, & EE. (2012). The impact of smoking on clinical features of Behcet's disease patients with glutathione S-transferase polymorphisms. Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements,. 2012;30(3):14.

119. Mumcu G, Direskeneli H. Triggering agents and microbiome as environmental factors on Behçet's syndrome. Intern Emerg Med. 2019 Aug 6;14(5):653–60.

120. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behcet's Disease. Front Immunol. 2019 Mar 29;10.

121. INTERNATIONALSTUDYGROUPFORBEHC. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. The Lancet. 1990 May;335(8697).

122. 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.

123. Ghate J V., Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol. 1999 Jan;40(1):1–18.

124. Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. Clin Exp Dermatol. 2009 Aug;34(6):e208–12.

125. Mumcu G, KU, YM, AA, TMN, AB, . . . & DH. (2019). Oral ulcer activity assessment with the composite index according to different treatment modalities in Behcet's syndrome: a multicentre study. Clin Exp Rheumatol. 2019;37(121):98–104.

126. 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 May 1;135(5).

127. Maın Dmg, Chamberlaın Ma. Clınıcal Dıfferentıatıon Of Oral Ulceratıon In Behçet's Dısease. Rheumatology. 1992;31(11):767–70.

128. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. Ann Med Interne. 1999;150(6):488–98.

129. Mat MC, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. Int J Dermatol. 2006 May 27;45(5):554–6.

130. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous Lesions of Behçet's Disease. Yonsei Med J. 2007;48(4):573.

131. Osman Köse. Behçet Hastalığında Tanı ve Ayırıcı Tanı. Türkderm. 2009;43(2):87–91.

132. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease – a contemporary review. J Autoimmun. 2009 May;32(3–4):178–88.

133. Demircioglu FF, Böke E, Demircin M, Dagsali S, Küçükali T. Abdominal Aortic Aneurysm with Inferior Vena Cava Obstruction: Case Report. Angiology. 1989 Mar 1;40(3):227–32.

134. E. KANSU FLÖEAYGTZETEKEM. Behçet's Syndrome with Obstruction of the Venae Cavae :A REPORT OF SEVEN CASES. QJM: An International Journal of Medicine. 1972 Apr;

135. Boyvat A. Behçet Hastalığında Deri ve Mukoza Belirtileri. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm. 2009;43.

136. Le Joncour A, Martos R, Loyau S, Lelay N, Dossier A, Cazes A, et al. Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behcet's disease. Ann Rheum Dis. 2019 Sep;78(9):1274–82.

137. Azizlerli G, Ozarmağan G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. Acta Derm Venereol. 1992 Aug;72(4):286.

138. Krüger K, Fritz K, Daniel V, Zouboulis CC. Juveniler Morbus Adamantiades-Behçet bei erniedrigter Stimulation mit Anti-CD3-monoklonalen Antikörper. Der Hautarzt. 1997 Apr 14;48(4):258–61.

139. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC. Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behçet disease in Germany. Dermatology. 1999;199(1):15–9.

140. Kim BMDLPEMD. Histopathologic Features of Erythema Nodosum–Like Lesions in Behçet Disease: A Comparison With Erythema Nodosum Focusing on the Role of Vasculitis. The American Journal of Dermatopathology . 2000 Oct;22(5):379–90.

141. Chun SI, Su WPD, Lee S, Rogers RS. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. J Cutan Pathol. 1989 Oct 27;16(5):259–65.

142. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy Ç, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. Int J Dermatol. 1998 Nov 9;37(11):839–42.

143. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hızlı N, Yazıcı 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 Nov;60(11):1074–6.

144. Boyvat A, Heper AO, Koçyiğit P, Erekul S, Gürgey E. Can specific vessel-based papulopustular lesions of Behçet's disease be differentiated from nonspecific follicular-based lesions clinically? Int J Dermatol. 2006 Jul 9;45(7):814–8.

145. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Alpaslan Acar M, Memişoğlu H, Başaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2003 Sep 27;17(5):521–4.

146. Oğuz O, SS, TY, EN, YH, & SH. (1992). Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) associated with Behçet's disease. Int J Dermatol. 1992;31(9):645–6.

147. Lee ES, Bang D, Lee S. Dermatologic manifestation of BehÇet's disease. Yonsei Med J. 1997;38(6):380.

148. Golan G, BR, & MD. Henoch-Schönlein purpura-like disease representing a flare of Behçet's disease. Rheumatology. 1994;33(12):1198–9.

149. Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsoy E. Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. Front Med (Lausanne). 2021 Feb 1;7.

150. Seyahi E, MM, & YH. Clinical features and diagnosis of Behcet's syndrome. Internatıonal Journal Of Advances In Rheumatology. 2007;5(1):8.

151. Karalezli A, Kaderli ST, Sul S, Pektas SD. Preclinical ocular features in patients with Behçet's disease detected by optical coherence tomography angiography. Eye. 2021 Oct 24;35(10):2719–26.

152. Matsuo T IMNH. The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behçet's syndrome. British Journal of Ophthalmology . 2002;86:140–3.

153. Zamir E, Bodaghi B, Tugal-Tutkun I, See RF, Charlotte F, Wang RC, et al. Conjunctival ulcers in behçet's disease. Ophthalmology. 2003 Jun;110(6):1137–41.

154. Mittal A, Velaga SB, Falavarjani KG, Nittala MG, Sadda SR. Choroidal thickness in non-ocular Behçet's disease – A spectral-domain OCT study. J Curr Ophthalmol. 2017 Sep;29(3):210–3.

155. Kaburaki T, Namba K, Sonoda K hei, Kezuka T, Keino H, Fukuhara T, et al. Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab. Jpn J Ophthalmol. 2014 Mar 31;58(2):120–30.

156. Kim HA, Choi KW, Song VW. Arthropathy in Behcet's Disease. Scand J Rheumatol. 1997 Jan 12;26(2):125–9.

157. Zouboulis CC, VG, MN, PG, MI, TB, & KP. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. Clin Exp Rheumatol. 2003;21(4):19–26.

158. Alder NM, FM, & YY. Behçet's syndrome patients have high levels of functional disability, fatigue and pain as measured by a Multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ). Clin Exp Rheumatol. 2008;26:110.

159. Firestein GS BRGSKGMIOJ. Firestein & Kelley's textbook of rheumatology. Firestein & Kelley's textbook of rheumatology Elsevier. 2021;2712:1666–75.

160. Stone J. H. MM. Current Diagnosis& Treatment: Rheumatology, 4e. Mc Graw Hill Stone J H, editor. 2021;339–44.

161. Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yalçin B, Altaç M, et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. Ann Rheum Dis. 1983 Oct;42(5):505–15.

162. Hamuryudan V, ET, SE, AC, TH, FI, . . . & YH. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. Am J Med. 2004;117(11):867–70.

163. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabalı M, Yazganoglu KD, Disci R, Erzengin D, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2319 cases. Int J Dermatol. 2006 Aug 28;45(8):919–21.

164. Bayraktar Y, BF, BM, & CM. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. American Journal of Gastroenterology (Springer Nature). 1997;92(5).

165. Koç Y GIAG. Vascular involvement in Behçet's disease. J Rheumatol. 1992;19:402.

166. Wang X, Zhou Z, Li J, Su G, Li X. Hypertension as a prominent manifestation secondary to renal artery lesions in pediatric Behcet's disease. Pediatric Rheumatology. 2024 Jan 19;22(1):19.

167. Aksoy A, Colak S, Yagiz B, Coskun BN, Omma A, Yildiz Y, et al. Predictors for the risk and severity of post-thrombotic syndrome in vascular Behçet's disease. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2021 Nov;9(6):1451–9.

168. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary Vasculitis in Behçet Disease. Chest. 2005 Jun;127(6):2243–53.

169. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Beh??et disease. Curr Opin Rheumatol. 2005 Jan;17(1):1–8.

170. Al-Araji A, & KDP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. Lancet Neurol. 2009;8(2):192–204.

171. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. Brain. 1999 Nov;122(11):2171–82.

172. Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, et al. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. Sci Rep. 2017 Aug 31;7(1):10196.

173. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, et al. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. Internal Medicine. 2020 Oct 1;59(19):2359–67.

174. Hadj Taieb MA, Slimane H, Mhiri M, Ben Dhia R, Daoussi N, Frih-Ayed M. Pseudotumoral neuro-behcet's disease: case series and review of literature. Acta Neurol Belg. 2024 Apr 23;124(2):431–45.

175. Farah S, Al-Shubaili A, Montaser A, Hussein JM, Malaviya AN, Mukhtar M, et al. Behcet's syndrome: a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998 Mar 1;64(3):382–4.

176. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapıcı Z, Seyahi E, Kasapçopur Ö, Özdoğan H, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. Neurology. 2011 Nov 22;77(21):1900–5.

177. Jorizzo JL. Behçet's Disease. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 1999;2161.

178. Lee SH, Yoon PH, Park SJ, Kim DI. MRI Findings in Neuro-Behçet's Disease. Clin Radiol. 2001 Jun;56(6):485–94.

179. Cheon JH, Kim WH. An update on the diagnosis, treatment, and prognosis of intestinal Behçet's disease. Curr Opin Rheumatol. 2015 Jan;27(1):24–31.

180. Valenti S, Gallizzi R, De Vivo D, Romano C. Intestinal Behçet and Crohn's disease: two sides of the same coin. Pediatric Rheumatology. 2017 Dec 20;15(1):33.

181. Watanabe K, Tanida S, Inoue N, Kunisaki R, Kobayashi K, Nagahori M, et al. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. J Gastroenterol. 2020 Jul 7;55(7):679–700.

182. Jung YS, Cheon JH, Park SJ, Hong SP, Kim T Il, Kim WH. Clinical Course of Intestinal Behcet's Disease During the First Five Years. Dig Dis Sci. 2013 Feb 17;58(2):496–503.

183. Jo JH, Park SJ, Cheon JH, Kim T Il, Kim WH. Rediscover the clinical value of small intestinal bacterial overgrowth in patients with intestinal Behçet's disease. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Feb 26;33(2):375–9.

184. Kontogiannis V, Powell RJ. Behçet's disease. Postgrad Med J. 2000 Oct 1;76(900):629–37.

185. F. Davatchi Fscchcan. Behçet's Dısease. Acta Med Iran. 2005;43(4):233–42.

186. Samano MN, LRT, MLP, & PFPAULO. Aneurisma de artéria pulmonar como manifestação da doença de Behçet. Jornal de Pneumologia. 2002;28:150–4.

187. Erkan F AGAGSRAKAKZTLTAARÇT. Different forms of lung involvement in Behçet's Disease. A- 17 th World Congress on Disease of the chest. 1993;251.

188. Yazici H. Behcet's syndrome: where do we stand? Am J Med 2002. 2002;112(1):75–6.

189. Öcal L. Behçet hastalığında diğer organ tutulumları. Aktuel Tıp Dergisi, 1997; 2(2): 104 . 1997;2(2):104.

190. Gül Ü EASE ve ark. Behçet hastalığında sensorinöral işitme kaybı. Lepr Mec. 1994;25:56–61.

191. Blobner F. Zur rezidivierenden hypopyoniritis. Ophthalmologica. 1937;91(3–4):129–39.

192. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014 Mar 26;28(3):338–47.

193. Balta I, Akbay G, Kalkan G, Eksioglu M. Demographic and clinical features of 521 <scp>T</scp> urkish patients with <scp>B</scp> ehçet's disease. Int J Dermatol. 2014 May 22;53(5):564–9.

194. Atalay A, Arıkan S, Ozturk O, Öncü M, Tasli ML, Duygulu S, et al. The IL-8 Gene Polymorphisms in Behçet's Disease Observed in Denizli Province of Turkey. Immunol Invest. 2016 May 18;45(4):298–311.

195. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behçet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. Arch Pathol Lab Med. 1985 Aug;109(8):747–51.

196. Gül A, Esın S, Dılsen N, Konıçe M, Wıgzell H, Bıberfeld P. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behçet's disease. British Journal of Dermatology. 2010 Sep 6;132(6):901–7.

197. Yurdakul S Y H. behçet. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008;22(5):793–809.

198. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of BehÇet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J. 1997;38(6):423.

199. Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. Prevalance of pathergy test positivity in Behçet's disease in Turkey. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2003 Mar 13;17(2):228–9.

200. Yazici H, Chamberlain MA, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoglu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. Ann Rheum Dis. 1984 Feb;43(1):74–5.

201. Kalay Yildizhan İ, Boyvat A. Diagnostic Sensitivity of Different Applications of Pathergy Test for Behçet's Disease. Arch Rheumatol. 2020 Mar;35(1):29–34.

202. Akmaz Ö, Erel A, Gürer MA. Comparison of histopathologic and clinical evaluations of pathergy test in Behçet's disease. Int J Dermatol. 2000 Feb 25;39(2):121–5.

203. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? Arch Dermatol Res. 2010 Apr 12;302(3):155–68.

204. Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. Orphanet J Rare Dis. 2007 Dec 26;2(1):34.

205. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: An analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. J Am Acad Dermatol. 1995 Jun;32(6):968–76.

206. Gündüz Ö. Histopathological Evaluation of Behçet's Disease and Identification of New Skin Lesions. Patholog Res Int. 2012 Oct 18;2012:1–7.

207. Ilknur T, PU, AC, LB, & GAT. Histopathologic and direct immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behçet's disease. European Journal of Dermatology. 2006;16(2):146–50.

208. Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S, et al. The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. Ann Rheum Dis. 2004 Nov;63(11):1450–2.

209. Parsaei A, Moradi S, Masoumi M, Davatchi F, Najafi A, Kooshki AM, et al. Predictive value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in Behcet's disease activity and manifestations: a cross-sectional study. BMC Rheumatol. 2022 Dec 11;6(1):9.

210. Djaballah-Ider F, Touil-Boukoffa C. Effect of combined colchicine-corticosteroid treatment on neutrophil/lymphocyte ratio: a predictive marker in Behçet disease activity. Inflammopharmacology. 2020 Aug 29;28(4):819–29.

211. Lee YH, Song GG. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential biomarkers in Behçet's disease: a meta-analysis. Z Rheumatol. 2024 Feb 14;83(S1):206–13.

212. Tanacan E, Dincer D, Erdogan FG, Gurler A. A cutoff value for the Systemic Immune-Inflammation Index in determining activity of Behçet disease. Clin Exp Dermatol. 2021 Mar 10;46(2):286–91.

213. WOLF SM, SCHOTLAND DL, PHILLIPS LL. Involvement of Nervous System in Behcet's Syndrome. Arch Neurol. 1965 Mar 1;12(3):315–25.

214. O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. Am J Med. 1976 Aug;61(2):170–8.

215. Kurokawa MS, Yoshikawa H, Suzuki N. Behçet's Disease. Semin Respir Crit Care Med. 2004 Oct;25(05):557–68.

216. Dilen N. Behçet hastalığında tanı, gidiş ve prognoz. Aktuel Tıp Dergisi. 1997;2(2):108–11.

217. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet . 1990;335(8597):1078–80.

218. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. . Lancet . 1990;335:1078–80.

219. Alpsoy ERKAN. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. Clinical and experimental rheumatology. 2005;23(4):532.

220. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut Ozturk B, Mat C, et al. Apremilast for Behçet's Syndrome — A Phase 2, Placebo-Controlled Study. New England Journal of Medicine. 2015 Apr 16;372(16):1510–8.

221. Yazici H, Pazarli 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 Feb;322(5):281–5.

222. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, Shahram F, Nadji A, Shams H, et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. Mod Rheumatol. 2009 Oct 2;19(5):542–9.

223. Çalgüneri M, Ertenli İ, Kiraz S, Erman M, Çelik İ. Effect of Prophylactic Benzathine Penicillin on Mucocutaneous Symptoms of Behçet's Disease. Dermatology. 1996;192(2):125–8.

224. Sharquie KE, Helmi RMA, Noiami AA, Al-Hayani RK, Kadhom MAA. The therapeutic role of isotretinoin in the management of Behçet's disease: a single-blinded, controlled therapeutic study. J Drugs Dermatol. 2013 Apr;12(4):e68-73.

225. Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, et al. Efficacy of Rebamipide as Adjunctive Therapy in the Treatment of Recurrent Oral Aphthous Ulcers in Patients with Beh??et??s Disease. Drugs in R & D. 2003;4(1):19–28.

226. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):808–18.

227. BenEzra D, Cohen E, Chajek T, Friedman G, Pizanti S, de Courten C, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behçet's syndrome. Transplant Proc. 1988 Jun;20(3 Suppl 4):136–43.

228. Yalçindag N, Köse HC. Comparison of the Treatment Results for Behçet Uveitis in Patients Treated with Infliximab and Interferon. Ocul Immunol Inflamm. 2020 Feb 17;28(2):305–14.

229. Kunimi K, Usui Y, Asakage M, Maehara C, Tsubota K, Mitsuhashi R, et al. Anti-TNF-α Therapy for Refractory Uveitis Associated with Behçet's Syndrome and Sarcoidosis: A Single Center Study of 131 Patients. Ocul Immunol Inflamm. 2022 Jan 2;30(1):223–30.

230. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Calvo-Río V, Demetrio-Pablo R, Beltrán E, Sánchez-Bursón J, et al. Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases. Arthritis & Rheumatology. 2019 Dec 21;71(12):2081–9.

231. Moral F, Hamuryudan V, Yurdakul S, Yazici H. Inefficacy of azapropazone in the acute arthritis of Behçet's syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. Clin Exp Rheumatol. 1995;13(4):493–5.

232. Yurdakul S, Mat C, T�z�n Y, �zyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal �mer, et al. A double-blind trial of colchicine in Beh�et's syndrome. Arthritis Rheum. 2001 Nov;44(11):2686–92.

233. Çalgüneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Çelik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. Arthritis Rheum. 1996 Dec 12;39(12):2062–5.

234. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):808–18.

235. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Ylmaz S, Balkarl A, Kimyon G, Yazc A, et al. Behçet Disease With Vascular Involvement. Medicine. 2015 Feb;94(6):e494.

236. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. Rheumatology. 2018 Dec 1;57(12):2200–12.

237. Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, Salvarani C. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: Three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet. Semin Arthritis Rheum. 2015 Feb;44(4):472–5.

238. Emmi G, Talarico R, Lopalco G, Cimaz R, Cantini F, Viapiana O, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study. Clin Rheumatol. 2016 May 10;35(5):1281–6.

239. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, Dinarello CA, Rigante D, Franceschini R, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behcet's disease: a case series. Clin Rheumatol. 2015 Jul 5;34(7):1293–301.

240. Hisamatsu T, Hayashida M. Treatment and outcomes: medical and surgical treatment for intestinal Behçet's disease. Intest Res. 2017;15(3):318.

241. Sayarlioglu M, Kotan MC, Topcu N, Bayram I, Arslanturk H, Gul A. Treatment of Recurrent Perforating Intestinal Ulcers with Thalidomide in Behçet's Disease. Annals of Pharmacotherapy. 2004 May 1;38(5):808–11.

242. Hung YJ, Lin ZHY, Cheng TI, Liang CT, Kuo TM, Kao KJ. Serum midkine as a prognostic biomarker for patients with hepatocellular carcinoma. Am J Clin Pathol. 2011 Oct;136(4):594–603.

243. MURAMATSU T. Midkine, a heparin-binding cytokine with multiple roles in development, repair and diseases. Proceedings of the Japan Academy, Series B. 2010;86(4):410–25.

244. Muramatsu T. Structure and function of midkine as the basis of its pharmacological effects. Br J Pharmacol. 2014 Feb 24;171(4):814–26.

245. Akhter S, Ichihara-Tanaka K, Kojima S, Muramatsu H, Inui T, Kimura T, et al. Clusters of Basic Amino Acids in Midkine: Roles in Neurite-Promoting Activity and Plasminogen Activator-Enhancing Activity. J Biochem. 1998 Jun 1;123(6):1127–36.

246. Kurosawa N, Kadomatsu K, Ikematsu S, Sakuma S, Kimura T, Muramatsu T. Midkine binds specifically to sulfatide. Eur J Biochem. 2000 Jan 25;267(2):344–51.

247. MURAMATSU T. Midkine, a heparin-binding cytokine with multiple roles in development, repair and diseases. Proceedings of the Japan Academy, Series B. 2010;86(4):410–25.

248. Ross-Munro E, Kwa F, Kreiner J, Khore M, Miller SL, Tolcos M, et al. Midkine: The Who, What, Where, and When of a Promising Neurotrophic Therapy for Perinatal Brain Injury. Front Neurol. 2020 Oct 22;11.

249. Weckbach LT, Groesser L, Borgolte J, Pagel JI, Pogoda F, Schymeinsky J, et al. Midkine acts as proangiogenic cytokine in hypoxia-induced angiogenesis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2012 Aug 15;303(4):H429–38.

250. Reynolds PR, Mucenski ML, Le Cras TD, Nichols WC, Whitsett JA. Midkine Is Regulated by Hypoxia and Causes Pulmonary Vascular Remodeling. Journal of Biological Chemistry. 2004 Aug;279(35):37124–32.

251. Ross-Munro E, Kwa F, Kreiner J, Khore M, Miller SL, Tolcos M, et al. Midkine: The Who, What, Where, and When of a Promising Neurotrophic Therapy for Perinatal Brain Injury. Front Neurol. 2020 Oct 22;11.

252. Masuda T, Maeda K, Sato W, Kosugi T, Sato Y, Kojima H, et al. Growth Factor Midkine Promotes T-Cell Activation through Nuclear Factor of Activated T Cells Signaling and Th1 Cell Differentiation in Lupus Nephritis. Am J Pathol. 2017 Apr;187(4):740–51.

253. Weckbach LT, Muramatsu T, Walzog B. Midkine in Inflammation. The Scientific World JOURNAL. 2011;11:2491–505.

254. Oppmann B, LR, BB, TJC, XY, HB, . . . & KRA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. Immunity. 2000;13(5):715–25.

255. Neumaier EE, Rothhammer V, Linnerbauer M. The role of midkine in health and disease. Front Immunol. 2023 Nov 30;14.

256. Wang J, Takeuchi H, Sonobe Y, Jin S, Mizuno T, Miyakawa S, et al. Inhibition of midkine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through the expansion of regulatory T cell population. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008 Mar 11;105(10):3915–20.

257. Huang Y, Hoque MO, Wu F, Trink B, Sidransky D, Ratovitski EA. Midkine induces epithelial-mesenchymal transition through Notch2/Jak2-Stat3 signaling in human keratinocytes. Cell Cycle. 2008 Jun 27;7(11):1613–22.

258. Stoica GE, Kuo A, Powers C, Bowden ET, Sale EB, Riegel AT, et al. Midkine Binds to Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and Acts as a Growth Factor for Different Cell Types. Journal of Biological Chemistry. 2002 Sep;277(39):35990–8.

259. Muramatsu H, Zou K, Sakaguchi N, Ikematsu S, Sakuma S, Muramatsu T. LDL Receptor-Related Protein as a Component of the Midkine Receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2000 Apr;270(3):936–41.

260. Maeda N, Ichihara-Tanaka K, Kimura T, Kadomatsu K, Muramatsu T, Noda M. A Receptor-like Protein-tyrosine Phosphatase PTPζ/RPTPβ Binds a Heparin-binding Growth Factor Midkine. Journal of Biological Chemistry. 1999 Apr;274(18):12474–9.

261. Zou K, Muramatsu H, Ikematsu S, Sakuma S, Salama RHM, Shinomura T, et al. A heparin-binding growth factor, midkine, binds to a chondroitin sulfate proteoglycan, PG-M/versican. Eur J Biochem. 2000 Jul 25;267(13):4046–53.

262. Ichihara-Tanaka K, Oohira A, Rumsby M, Muramatsu T. Neuroglycan C Is a Novel Midkine Receptor Involved in Process Elongation of Oligodendroglial Precursor-like Cells. Journal of Biological Chemistry. 2006 Oct;281(41):30857–64.

263. Muramatsu T. Midkine: A Promising Molecule for Drug Development to Treat Diseases of the Central Nervous System. Curr Pharm Des. 2011 Feb 1;17(5):410–23.

264. Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M. Clinical relevance of circulating midkine in ulcerative colitis. Clin Chem Lab Med. 2009 Jan 1;47(9).

265. Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M. Circulating midkine in Crohn's disease: Clinical implications. Inflamm Bowel Dis. 2010 Feb;16(2):208–15.

266. Marpaung B, Ginting AR, Sjah OM. Serum Midkine Levels in Systemic Lupus Erythematosus. Open Access Maced J Med Sci. 2018 Aug 14;6(8):1323–7.

267. Ghafar MTA, Haleem SA, Shahba A, Sweilam AM. Diagnostic Value of the Serum Midkine in Patients with Rheumatoid Arthritis. Journal of Investigative Medicine. 2020 Jan 10;68(1):37–44.

268. Hao H, Maeda Y, Fukazawa T, Yamatsuji T, Takaoka M, Bao XH, et al. Inhibition of the Growth Factor MDK/Midkine by a Novel Small Molecule

Compound to Treat Non-Small Cell Lung Cancer. PLoS One. 2013 Aug 16;8(8):e71093.

269. Takei Y, Kadomatsu K, Goto T, Muramatsu T. Combinational antitumor effect of siRNA against midkine and paclitaxel on growth of human prostate cancer xenografts. Cancer. 2006 Aug 15;107(4):864–73.

270. Marpaung B, Ginting AR, Sjah OM. Serum Midkine Levels in Systemic Lupus Erythematosus. Open Access Maced J Med Sci. 2018 Aug 14;6(8):1323–7.

271. Ghafar MTA, Haleem SA, Shahba A, Sweilam AM. Diagnostic Value of the Serum Midkine in Patients with Rheumatoid Arthritis. Journal of Investigative Medicine. 2020 Jan 10;68(1):37–44.

272. Gürler A BATU. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. Yonsei Med J 1997. 1997;38:423.

273. Kural-Seyahi E FISNOYMCHVYSYH. 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;82:60–76.

274. Tursen U GABA. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. Int J Dermatol . 2003;42:346–51.

275. Tugal-Tutkun I OSAYRHAHUM. Uveitis in Behçet disease: An analysis of 880 patients. Am J Ophthalmol. 2004 Sep;138(3):373–80.

276. Ersoy O. ER, YO, DH, and TS. H pylori infection in patients with Behcet"s disease. World J Gastroenterol. 2007;13(21):2983–5.

277. Azizlerli G. KAA, SR, GA, TIT, KM, TR, UM, DR. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol . 2003;42(10): 803–6.

278. Gürler A. BA, TU. Clinical Manifestations of Behçet's Disease; An analysis of 2147 Patients. Yonsei Medical Journal . 1997;38(6):423–7.

279. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review. J Dermatol. 2016;43(6):620–32.

280. Kural-Seyahi E. The long-term mortality and morbidity. Medicine (Baltimore). 2003;82(1):60–76.

281. Tugal-Tutkun I. Uveitis in Behçet disease. Am J Ophthalmol. 2004;138(3):373–80.

282. Saadoun D WB. Behçet's disease. Orphanet J Rare Dis 2012;7:20. 2012;7:20.

283. Davatchi F. Behçet's disease: from East to West. Clin Rheumatol. 2010;29(8):823–33.

284. Suhler EB. Behçet's disease in the United States. Ophthalmology. 2009;116(11):2316–22.

285. Davatchi F. Behcet's disease. Int J Rheum Dis. 2014 May 25;17(4):355–7.

286. Kadomatsu K MT. Midkine: An emerging target of drug development for treatment of multiple diseases. Br J Pharmacol. 2014;171(4):811–3.

287. Muramatsu T. Structure and function of midkine as the basis of its pharmacological effects. Br J Pharmacol. 2014;171(4):814–26.

288. Weckbach LT. Midkine in inflammation. ScientificWorldJournal. 2011;11:2491–505.

289. Zhang L. Elevated serum midkine levels in patients with active Behçet's disease. . Clin Exp Rheumatol. 2012;30(3):32–6.

290. Yalçındağ FN. Increased serum midkine levels in patients with active uveitis associated with Behçet's disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250(7):1083–6.

291. El-Hefnawy MH. Clinical significance of serum midkine in hepatocellular carcinoma. Egyptian Journal of Chemistry. 2021;64(8):4403–12.

292. Tokunaga T. Midkine expression in normal human tissues. J Histochem Cytochem 2014;62(8):547-556. 2014;62(8):547–56.

293. Muramatsu T. Midkine: a promising molecule for drug development to treat diseases of the central nervous system. Br J Pharmacol. 2014;171(4):811–9.