

Behçet Hastalığında Oküler Tutulum: Sıklık ve Risk Faktörlerin

Tongalp H. TEZEL*, Gülgün TEZEL*

SUMMARY

THE OCULAR MANIFESTATIONS OF BEHCET'S DISEASE: THE INCIDENCE AND THE RISK FACTORS

Fifty-seven patients (39 Incomplete, 19 Suspect, 9 Possible) with Behçet's disease without ocular affection, were followed-up for 5 years in order to determine both the incidence, the probable risk factors and the sequence of the ocular diseases among other major clinical findings. Systemic and ocular examinations were supported by the routine laboratory investigations that consisted of complete blood counting, detection of erythrocyte sedimentation rate, urine analysis, serum IgA, IgG, IgM, C3 and C4 levels, HLA typing, protein electrophoresis, ASO, CRP, Latex and "pathergy test". The 5 year incidence of ocular affection was found to be 19.30 % and males were noticed to be affected 2.58 times more frequently than females. The incidence of the ocular disease was not significantly different among different stages of the disease ($X^2=0.974$, $p=0.6146$). Apart from the incomplete cases ($p=0.0490$), no significant sexual predilection was detected for the tendency to develop ocular disease. The most common presenting major criterion was the oral aphtha, followed in decreasing frequencies by the genital ulceration, skin lesions and ocular manifestations. A positive family history of ocular Behçet ($X^2=5.155$, $p=0.0232$), presence of HLA B5 antigen ($X^2=6.915$, $p=0.0085$) and positive "pathergy test" ($X^2=6.554$, $p=0.0105$) were found to be the risk factors for the ocular affection. Ocular disease was noticed to be pioneered by silent and insidious attacks, and it seems hard to define a time limit for the onset of the ocular disease, especially for females. [Oftalmoloji 1993; 2(3): 242-249]

Key Words: Behçet's disease, incidence rate, HLA B5, Pathergy test.

ÖZET

Behçet hastalığının değişik evrelerinde göz tutulumunun sıklığı, ana bulgular arasındaki sırası ve oküler tutulum için risk belirleyebilmek amacıyla, henüz göz tutulumu olmayan, 29'u inkomplet, 19'u Şüpheli ve 9'u Olası olmak üzere toplam 57 Behçet olgusu 5 yıl boyunca prospektif olarak incelendi.

Olgularda oküler ve sistemik muayene dışında, tanı kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızının belirlenmesi, idrar analizi, HLA tayini, serum IgA, IgG, IgM, C3 ve C4 düzçyle-

rinin saptanması, protein elektroforezi ile albumin, alfa1, alfa2, beta ve gamma fraksiyonlarının tayini, ASO, CRP, Latex ve pikür testi yapıldı.

5 yıllık izletil boyunca oküler tutulum insidansı %19.30 olarak belirlendi. Erkeklerde oküler tutulum insidansı, kadınlara göre 2.58 kat daha fazla bulundu. Oküler tutulum insidansı, kadın ($X^2=1.821$, $p=0.4022$) ve erkek hasta ($X^2=3.47$, $p=0.1764$) grupları ile tüm hastalar ($X^2=0.974$, $p=0.6146$) ayrı ayrı değerlendirildiğinde değişik evrelerde farklılık göstermekteydi. Evre ilerledikçe oküler tutulumun, kadınlara oranla, erkeklerde daha sık geliştiği gözlenirse de, inkomplet olgular dışında ($p=0.0490$), oküler tutulum cinsler arasında farklı bulunmadı. Tüm olgularda öncelikle aft geliştiği, bunu sıklık sırasıyla, genital ülserasyon, deri bulguları ve göz tutulumunun izlediği belirlendi.

Aile öyküsü ($X^2=5.155$, $p=0.0232$), paterji pozitifliği ($X^2=6.554$, $p=0.0105$), HLA B5 varlığı ($X^2=6.915$, $p=0.0085$), göz tutulumu için risk faktörleri olarak saptandı. Göz bulgularının sessiz ve sinsi ataklarla başlayabileceği ve özellikle kadın hastalarda gelişmesi için belli bir zaman limitinin tanımla namayacağı vurgulandı.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, insidans, HLA B5, Pikür testi.

GİRİŞ

1937 yılında Dr.Hulusi Behçet tarafından tanımlanan Behçet hastalığı birçok sistemi tutabilen ve henüz nedeni bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın ana bulgularından birini oluşturan "göz tutulumu", değişik ülkelerde ve serilerde farklılık göstermektedir (1,2,3,4).

Geliş: 6.7.1993

Kabul: 6.11.1992

* Uz.Dr.Ank. Num. Hast. 2,Göz Kli.Başasist.

1 Türk Oftalmoloji Demeği Uluslararası

Katılımlı "Dr. Muzaffer SANDER"

1992 Yaz Sempozyumunda sunulmuştur.

"ipek yolu* ve "Akdeniz" kuşağında oküler tutulum diğer bölgelere oranla daha sık gelişmektedir (1,5). Japonya'da bu tutulum oranı 8.5/100.000 değerine ulaşmakta ve tüm endojen üveitlerin % 25'ini kapsamaktadır (6).

Behçet hastalığının en ciddi komplikasyonu olan oküler tutulum sıklıkla genç ve erişkin yaşlarda gözlenir. Tekrarlayan ataklar, tutulum tipine göre değişmek üzere ortalama 3.36 yıl içinde yasal körlükle sonuçlanmaktadır (7,8).

Oküler tutulumun klinik özellikleri ve seyri konusunda bir çok çalışma bulunmasına karşın (3,8,9,10), henüz oküler tutulumu olmayan olgularda hangi sıklıkla göz tutulumu gelişeceği, erken oküler bulguların klinik özellikleri ve oküler tutulumun habercisi olabilecek risk faktörleri konusunda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (11). Son zamanlarda klasik oküler bulgular gelişmeden, %9.4 ile %20 olguda erken tutulum sayılabilecek bulguların saptanabilmesi (8,12) veya ataklar arasında inflamasyonun sessiz olarak devam edebilmesi (13), göz tutulumu olmadığı kabul edilen olguların daha dikkatli incelenmesi gerekliliğini açığa çıkartmaktadır. Öte yandan, değişik immüno-supresif ajanlar kullanılarak yapılan çalışmalarda, erken dönemde tanınan olguların tedavisinin daha başarılı olduğunun saptanması da (9), değişik klinik evrelerde göz tutulumunun sıklığının ve göz tutulumu açısından riskli hasta grubunun belirlenmesinin zorunlu olduğunu göstermektedir.

Biz de henüz göz tutulumu olmayan değişik klinik protokoller çerçevesinde prospektif olarak izleyerek, oküler tutulumun sıklığını ve oküler tutulum için geçerli olabilecek risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

CSEEREÇ? VE YONTE!W

Çalışmaya 1986 yılı Aralık ayında Behçet'in ana semptomlarıyla ilgili klinik bölümlere başvuran, göz bulgusu olmayan olguların kaydı ile başlandı. Tablo 1'de gösterilen "Çalışmaya Atılabilme Kriterlerine" uygun olgulara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri bu çalışma için özel olarak hazırlanan forma kaydedildi.

Behçet olgularında semptomların değerlendirilmesi, tanı ve klinik evrelendirme, çalışmanın başladığı dönemde en geçerli yöntem olan "Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi" kriterleri gözönüne alınarak yapıldı (6).

Tüm olgularda özellikle Behçet ile ilgili ana ve yardımcı bulguların varlığı, başlama zamanı, sıralaması ve atakların süresi

Tablo 1. Çalışmaya alınabilme ön koşulları

Açıklanamayan görme kaybı ya da oküler Behçet veya komplikasyonlarının bulunmaması. Standart laboratuvar incelemelerinin eksiksiz olarak yapılması. Periyodik muayenelerin eksiksiz yapılması ve son incelemenin değerlendirme işlemlerinin başlamasından en fazla 3 ay önce yapılması. Değerlendirme işlemi başladığında izlem süresinin 5 tam yılı (60 ay) doldurmuş olması.

detaylı olarak soruşturuldu. Aile öyküsü olan olguların ulaşılabilen yakınları da Behçet bulguları açısından araştırıldı.

Olgularda sistemik muayene, dermatolojik ve genital muayene ilgili bölüm uzmanlarıca yapıldı. Genital muayene sırasında aktif ülserasyon dışında özellikle geçirilmiş ülserasyonu düşündürebilecek skarların varlığı araştırıldı.

İlk başvuru esnasında uygulanan laboratuvar incelemeleri Tablo 2'de gösterilmektedir. HLA tiplendirmesi için standart mikrositotoksisit yöntemi kullanıldı. Paterji testi için sol ön kol fleksör yüzü alkol ile temizlendikten sonra 21 G iğne batırıldı ve oluşan reaksiyon bu konuda deneyimli dermatoloji uzmanınca 48 saat sonra değerlendirildi.

Olguların oftalmik muayeneleri düzeltilmiş en iyi görme keskinliğinin saptanması biyomikroskopi ve pupiller dilatasyonu takiben, Goldmann üç aynalı kontakt lensi ile stereoskopik fundus incelemesini içermektedir. Gerek görülen olgularda fundus flöressein anjiyografi (FFA) ve görme alanı tetkikleri uygulandı. Mevcut ya da geçirilmiş üveit atağına ilişkin bulgu saptananlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya kabul edilen olgular mevcut ana ve yardımcı bulguları gözönüne alınarak, "Japon Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi" kriterlerine göre İnkomples, Şüpheli ve Olası olarak evrelendirildi. Buna göre hastalığın seyri esnasında göz dışındaki ana bulgulardan oral aft, genital ülserasyon ya da deri lezyonlarından üçünü birden içeren olgular inkomples, ikisini içerenler Şüpheli ve birini içerenler ise Olası olarak evrelendirildiler.

İlk başvuru ve kayıt sonrasında, olgular Behçet hastalığının göz tutulumu ve bulguları konusunda bilgilendirilerek, en ufak yakınmalarında başvurmaları konusunda uyarıldılar. Herhangi bir yakınması olmayan olgular ise 3 ayda bir periyodik kontrollere çağrıldılar. Kontrolleri esnasında olgularda gelişen ana ya da yardımcı bulgular kaydedildi. Buna ilaveten oftalmik muayene tekrarlanarak göz tutulumu ile ilgili verilerin varlığı araştırıldı. Göz tutulumu gelişen olgularda lezyonun geliştiği oküler

Tablo 2. U_boratuvar incelemeleri.

Tam kan sayımı
İdrar analizi
Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA tiplendirmesi
IgA, IgM, Ig G, C3, C4 düzeyi
Protein elektroforezi ile albumin alfa1, alfa2, beta ve gamma fraksiyonlarının miktarı
ASO, CRP, Latex
Paterji testi
P-A Akciğer grafisi

kompartment, inflamasyonun şiddeti, süresi, görme keskinliği, uygulanan tedavi ve atak sonrası saptanan anatomik veya işlevsel kayıplar olgulara ait formlara kaydedildi. Gelişen lezyonlar ön segment veya fundus fotografisi ile tesbit edildi. Oküler tutulum gelişen olgularda ana ve yardımcı semptomların varlığı ya da var olanların eş zamanlı alevlenmeleri araştırıldı. Bu olgularda ayrıca HLA tayini dışında Tablo 2'de gösterilen tüm laboratuvar incelemeleri tekrarlandı.

Nisan 1992'de 5 yılını dolduran ve Tablo 1'de gösterilen Çalışmaya Alınabilme Kriterlerine uygunluk gösteren olgulara ait veriler değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesinde Microstat (EcosoftTM, İne, 1984) istatistik analiz programı kullanıldı, non-parametrik analizlerde, parametre ve grup sayısına bağımlı olarak Yates düzeltmeli X² testi, Fischer'in exact X² testi, ortalamaların karşılaştırılması ve regresyondan ayrılışın önem kontrolünde t-testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı P<0.05 olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

5 yıllık izlem süresini dolduran olgular arasından 57 olgu (29 erkek, 28 kadın) tablo 1'deki kriterlere uygunluk göstermekteydi. Olguların yaş ortalaması 30.88±9.10 (18-58) yaş idi, Klinik evrelerine göre gruplandırıldığında 29 olgu inkomples (15 erkek, 14 kadın), 19 olgu şüpheli (8 erkek, 11 kadın) ve 9 olgu ise olası (6 erkek, 3 kadın) Behçet olarak belirlendi (Tablo 3). inkomples olguların yaş ortalaması 31.07±8.87 (18-58),

Tablo 3.	Kadın	Erkek	Toplam
Tip			
İnkomples	14(1)	15(6)	29(7)
Şüpheli	11 (2)	8 (1)	19 (3)
Olası	3(0)	6(1)	9(1)
Toplam	28 (3)	29 (8)	57 (11)

Parantez içindeki sayılar oküler tutulumu göstermektedir.

Tablo 4. Kümülatif oküler tutulum insidansı (%)

YIL	İnkomplet			Şüpheli			Olası			Total		
	Erkek	Kadın	Total	Erkek	Kadın	Total	Erkek	Kadın	Total	Erkek	Kadın	Total
1	6.67	7.14	6.90	12.50	9.09	10.53	0.00	33.33	11.11	6.90	10.71	8.77
2	26.67	7.14	17.24	12.50	9.09	10.53	0.00	33.33	11.11	17.24	10.71	14.03
3	33.33	7.14	20.69	25.00	9.09	15.79	0.00	33.33	11.11	24.14	10.71	17.54
4	40.00	7.14	24.14	25.00	9.09	15.79	0.00	33.33	11.11	27.59	10.71	19.30
5	40.00	7.14	24.14	25.00	9.09	15.79	0.00	33.33	11.11	27.59	10.71	19.30
Total	40.00	7.14	24.14	25.00	9.09	15.79	0.00	33.33	11.11	27.59	10.71	19.30

şüpheli olguların 28.53 ± 8.83 (16-44), olası olguların ise 35.22 ± 9.74 (22-47) yaştı. Gruplar arasında anlamlı yaş farkı bulunmamaktaydı ($p < 0.05$).

60 aylık izlem boyunca 29 erkek hastadan 8'inde (%27,59), 28 kadın hastadan 3'ünde (%10,71) olmak üzere toplam 57 olgunun 11'inde (%19,30) oküler tutulum gelişti (Tablo 4) (Şekil 1). Oküler tutulum gelişen olguların yaş ortalaması 29.61 ± 7.94 (18-43) yaştı. Erkeklerde yaş ortalaması 27.88 ± 9.20 (18-43), kadınlarda 24.33 ± 2.31 (23-27) idi. Oküler tutulum gözlenmeyen olguların tümünde yaş ortalaması 31.61 ± 9.27 , erkek olgularda 33.29 ± 9.67 (18-58), kadın olgularda ise 30.20 ± 8.88 (16-47) yaş olarak saptandı. Oküler tutulum gelişen olguların yaş ortalamaları cinsler arası farklılık göstermediği gibi, oküler tutulum gelişmeyen olgularınkinden de farklı bulunmadı ($p > 0.05$).

Çalışmaya başlarken kadın/erkek oranı 0.9655 iken göz tutulumu gelişenlerde bu oran 2,67'ye yükselmişti. Behçet olgularında klinik evrenin, olası Behçetten İnkomplet Behçete doğru ilerlemesiyle birlikte insidansda artış gelişmesine rağmen evreler arasında bu fark anlamlı bulunmadı ($X^2 = 0.974$, $p = 0.6146$) Bununla uyumlu olarak, hem erkek ($X^2 = 3.47$, $p = 0.1764$) hem de kadın olguların ($X^2 = 1.821$, $p = 0.4022$) değişik klinik evrelerdeki göz tutulumları arasında fark saptanamadı (Tablo 4).

5 yıllık izlem süresi sonunda erkek olgularda oküler tutulum prevalansı kadın olgulardan 2,58 kat daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel bir önem taşımamaktaydı ($p = 0.0934$) (Tablo 4) (Şekil 1). Oküler tutulum klinik evrelere göre incelendiğinde şüpheli ($p = 0.0867$) ve olası Behçet gruplarında da her iki cinsin oküler tutulum hızları arasında fark bulunmamaktaydı. Buna karşın, inkomplet Behçetli erkek olgularda oküler tutulum sıklığı, kadın olgulardan anlamlı

derecede fazla idi ($p = 0.0490$). İnkomplet olgulardaki göz tutulum prevalansı kadın ve erkekler arasında birinci ($p = 0,4789$) ve ikinci ($p = 0.0821$) yıllarda anlamlı bir fark göstermediği halde, üçüncü yıldan sonra ($p = 0.0409$) arasındaki farkın istatistiksel anlam kazandığı saptandı. Dördüncü ve beşinci yıllarda prevalanslar arasındaki fark giderek daha açılmaktaydı ($p = 0.0194$) (Şekil 1).

Oküler tutulumun zamana bağımlı regresyonları hesaplandığında tüm hastalar için regresyon denklemi:

$$(1) \text{ Oküler tutulum prevalansı (\%)} = 7.889 + 2.663 \text{ Zaman (yıl)}$$

$$(r = 0.9304, F = 19.34, p = 0.0218)$$

olarak saptandı. Aynı ilişki total erkek hastalar göz önüne alındığında aşağıdaki formüle uygunluk göstermekteydi:

$$(2) \text{ Oküler tutulum prevalansı (\%)} = 5.173 + 5.173 \text{ Zaman (yıl)}$$

$$(r = 0.9303, F = 19.30, p = 0.0218)$$

inkomplet olgular da benzer şekilde zamana bağımlı yüksek prevalans oranları göstermekteydi:

$$(3) \text{ Oküler tutulum prevalansı (\%)} = 6.215 + 4.137 \text{ Zaman (yıl)}$$

$$(r = 0.9148, F = 15.39, p = 0.0295)$$

inkomplet erkek olgularla ilgili regresyon formülü ise:

$$(4) \text{ Oküler tutulum prevalansı (\%)} = 5.337 + 7.999 \text{ Zaman (yıl)}$$

$$(r = 0.9150, F = 15.43, p = 0.0293)$$

idi. Şüpheli olgularda regresyon değeri azaldığı ve değerlerin regresyondan anlamlı derecede ayrıldıkları dikkati çekti. Regresyon eşitliği tüm şüpheli Behçet olguları için:

$$(5) \text{ Oküler tutulum prevalansı (\%)} = 8.952 + 1.578 \text{ Zaman (yıl)}$$

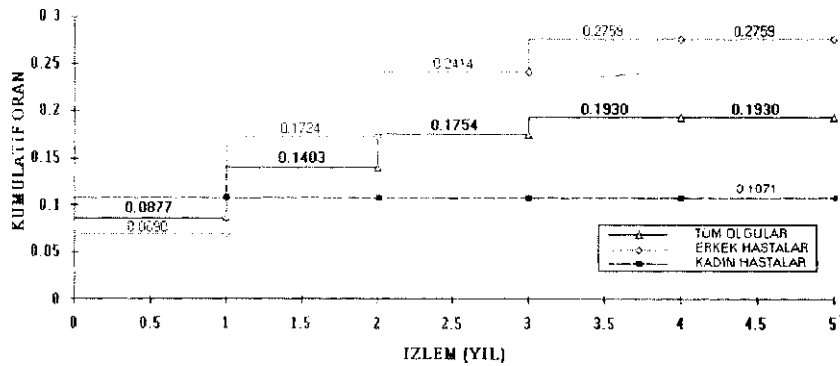
$$(r = 0.866, F = 9.00, p = 0.0577)$$

olarak belirlenirken; şüpheli Behçet kabul edilen erkek olgular için denklem

$$(6) \text{ Oküler tutulum prevalansı (\%)} = 8.75 + 3.75 \text{ Zaman (yıl)}$$

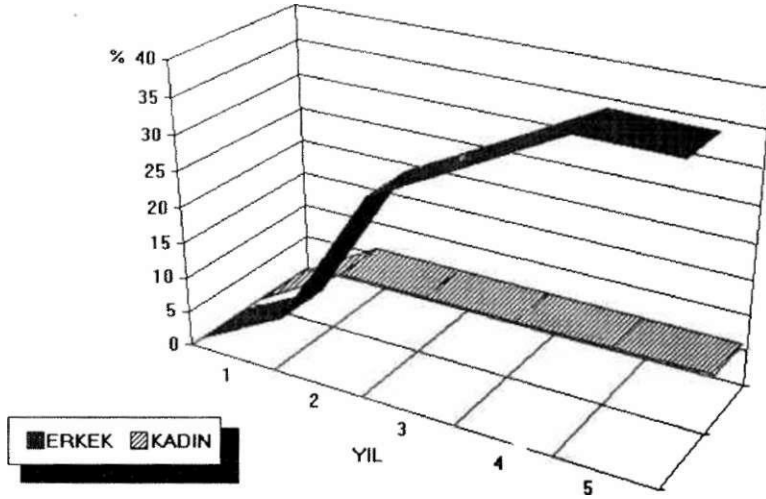
$$(r = 0.866, F = 9.00, p = 0.0577)$$

olarak hesaplandı. (1) nolu regresyon denklemleri kullanılarak yapılan eksplozasyon, çalışma kapsamına giren tüm olguların oküler tutulum göstermesi için



Şekil 1. Göz tutulumunun yıllara göre kümülatif oranı.

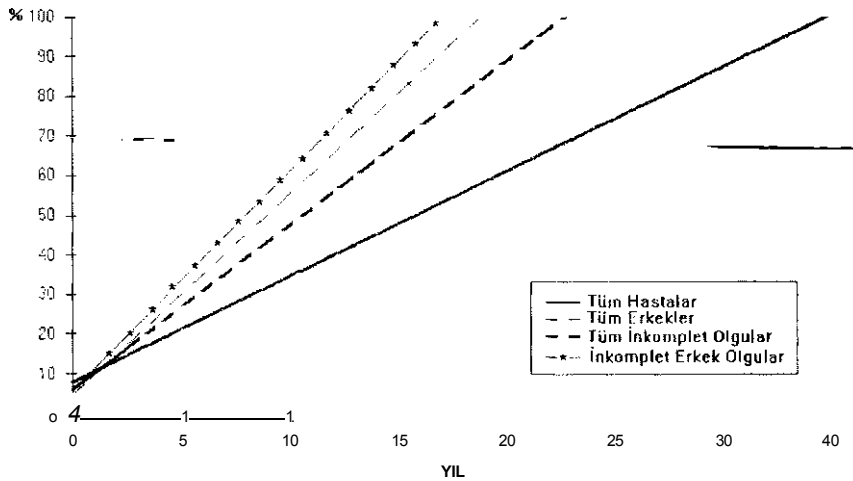
BEHÇET HASTALIĞINDA OKÜLER TUTULUM: SIKLIK VE RİSK FAKTÖRLERİ



Şekil 2. İnkomplet olgularda cinslere göre oküler tutulum prevalansı.

gereken sürenin 34,98 yıl olduğunu açığa çıkardı. Benzer şekilde (2) nolu formülle tüm erkek olgularda bu süre 18,33 yıl, (3) nolu formülle tüm inkomplet olgularda 22,67 yıl, (4) nolu formülle inkomplet erkek olgularda 17,24 yıl olarak hesaplandı. Kadın olgularda zamana bağımlı benzer bir regresyon saptanamadığından, tümünün oküler tutulum gösterebileceği bir zaman limiti tanımlanamadı.

Göz tutulumu gelişen 11 olgunun 8'inde (%72,72) paterji testi olumlu sonuç verdi. Göz tutulumu gelişenlerde paterji testinin pozitif olma sıklığı, göz tutulumu gelişmeyenlerden fazlaydı ($X^2=6.554$, $p=0.0105$, ortalama göreceli risk=7.552) (Tablo 5). Ayrıca göz tutulumu gelişenlerde, gelişmeyenlere oranla HLA B5 doku tipinin ($X^2=6.915$, $p=0.0085$, ortalama göreceli risk=9.301) ve ailesinde oküler Behçet öyküsünün ($X^2=5.155$, $p=0,0232$, ortalama göreceli



Şekil 3. Oküler tutulum prevalansının zamana bağımlı regresyonu.

risk» 16.904) daha sık olduğu saptandı (Tablo 5). Paterji ve HLA B5 birlikteliği, göz tutulumu olanlarda (%63,63), olmayanlara oranla (%17,39) fazlaydı ($X^2=7.551$, $p=0.0059$).

Tüm olgular göz önüne alındığında kayıt anında, ilk semptomlarından ortalama 5.437 ± 5.001 (1 hafta-20 yıl) geçim*tl. Beklenildiği gibi bu süre inkomplet olgularda en uzun (6.685 ± 6.063); şüpheli (5.132 ± 3.411) ve olası olgularda (2.064 ± 1.409) giderek azalmaktaydı, inkomplet olguların ilk semptomlarından beri geçen süre, şüpheli Behçet olgularından istatistiksel olarak farklı bulunmazken ($t=0.946$, $p>0.05$), olası Behçet olgularından daha uzun bulundu ($t=2.814$, $p<0.05$).

Göz tutulumu olan olguların ilk ana semptomlarından göz tutulumuna kadar geçen süre ise ortalama 5.789 ± 5.618 (3 ay-17,5 yıl) yıldı. Kadın (5.895 ± 10.051) ve erkek (5.75 ± 4.028) olgular arasında bu süre açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu süre inkomplet olgularda 7.286 ± 6.211 yıl, şüpheli olgularda 4.458 ± 3.346 yıl ve tek olası olguda da 1,333 yıldı. İnkomplet ve şüpheli olguların ilk ana belirtiden göz tutulumuna kadar geçen süreleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($t=0.727$, $p>0.05$). Çalışmaya başlandıktan sonra saptanan "Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu" kriterlerine göre değerlendirildiğinde (14), klinik olarak Behçet tanısı alan olgularda oküler tutulumun ortalama 5.863 ± 4.676 (1-14) yıl sonra geliştiği belirlendi.

Yardımcı semptomlar incelendiğinde en sık (%49,12) artrit geliştiği saptandı ($p<0.05$) (Tablo 5). Artrit genellikle diz, dirsek, ayak ve el eklemlerini tutmakta ve ataklar halinde gelişmekteydi. Çekilen eklem grafilerinde herhangi bir değişiklik saptanmadı, ikinci sıklıkta gastrointestinal ve solunum sistemi bulgularının geliştiği izlendi (%10,53). Gastrointestinal sistem bulguları genellikle karın ağrısı, ishal ve 2 olguda saptanan düodonal ülserasyon şeklindeydi. 1 olguda nedeni bilinmeyen pulmoner lobektomi öyküsü bulunmaktaydı. Bunları azalan sıklıkla tromboflebit tarzında vasküler bulgular (%3,51), 2 olguda epididimit ve 1 olguda (%1,75) nöro-Behçet izlemekteydi. Olguların bir çoğu mental konfüzyon ve unutkanlıktan yakınmasına rağmen bu bulgular özgül bulunmadıklarından değerlendirmeye alınmadı. Yardımcı semptomların, cinsler arasında ve göz tutulumu gelişen grupla gelişmeyen grup arasındaki karşılaştır-

Tablo 5. Oküler tutulum için risk faktörleri.

	Paterji		HLA B5		Aile öyküsü		Total
	+	-	+	-	+	-	
Oküler Tutulumu Olan	8(72,72)	3(27,27)	9(81,82)	2(18,18)	3(27,27)	8(72,73)	11
Oküler Tutulumu Olmayan	12(26,09)	34(73,91)	15(32,61)	31(67,39)	1(2,17)	45(97,83)	46
Total	20(35,09)	37(64,91)	24(42,11)	33(57,89)	4(7,02)	53(92,98)	57

malarında, hiçbiri için anlamlı fark saptanamadı ($p>0.05$).

Olguların öykülerinden ve izlemlelerinden saptanan ana semptomların gelişim sırası Şekil 4'te gösterilmiştir, ilk ana bulguların hem cinsler arasında ($X^2=1.237$, $p=0.8719$) hem de oküler tutulum gelişenlerle gelişmeyenler arasında ($X^2=4.069$, $p=0.3967$) farklı olmadığı belirlendi. Tüm olgular göz önüne alındığında, ilk bulgu olarak en sık (%66,67) sadece aft gelişmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($z=2.669$, $p=0.0038$). Buna karşın diğer bulgular arasında, aft ve genital bulgu beraberliğinin aft ve dermatolojik bulgu beraberliğinden sık olması ($z=1.960$, $p=0.025$), dışında herhangi bir sıklık farkı saptanamadı. Olguların %84,22'sinde ilk başvuruları esnasında aft izlenebilmekteydi. Bunu azalan sıklıklarda genital (%24,57), dermal (%8,77) bulgu takip etmekteydi, ilk bulgular arasında aftın genital ($z=5.263$, $p=7.07 \times 10^{-10}$) ve dermal bulgulardan ($z=9.486$, $p=1.199 \times 10^{-21}$) daha sık İJenmesi, genital bulguların dermal olanlardan daha fazla olması ($z=2.148$, $p=0.0159$) anlamlıydı.

ikinci bulgular incelendiğinde, ilk bulgu olarak aft gelişen hasta grubunun % 68,75'ininde ikinci bulgu olarak genital ülserasyon belirlendi. Bu geçiş, hem tüm ikinci bulgular arasında hem de ilk lezyonu aft olanlar da en sık rastlanan klinik seyri oluşturmaktaydı ($p<0.05$) Böylece ikinci evrede olguların %98,25'inde aft, %24,56'sında dermal, %63,17'sinde genital ve %1,75'inde de oküler bulgular gelişmiş olacaktır (Şekil 4). İkinci bulguların gelişme sırası ve sıklığı açısından cinsler arası ve oküler tutulum gösterenlerle göstermeyenler arasında fark saptanamadı ($p>0.05$).

Üçüncü bulgunun oluşma evresine gelindiğinde, en büyük grubu oluşturan aft ve genital ülserasyonlu olgular, istatistiksel olarak oküler tutulumdan fazla oranda dermatolojik bulgu göstermekteydi ($z=4.865$, $p=0.0057$). Bu kural oküler tutulum olan olgular için de geçerliydi ($z=2.075$, $p=0.019$) (Şekil 4). Bu evrede olguların %98,25'inde aft, %82,47'sinde genital, %61,41'inde dermal ve %7,01'inde oküler bulgular saptandı.

Göz tutulumu olan olguların ana semptomları incelendiğinde en sık (%45,45) aft, genital, dermal ve oküler bulgu sıralamasının gerçekleştiği gözlemlendi (Şekil 4). Bunu aft, genital ve oküler bulgu sıralaması (%18,18) ile aft, oküler (%9,09); aft, dermal, genital, oküler (%9,09); aft+genital, oküler (%9,09); aft+dermal, genital, oküler (%9,09); bulgu dizileri izlemekteydi. En sık olarak rastlanan aft, genital, dermal ve oküler bulgu sıralamasının, aft, genital ve oküler bulgu sıralaması dışındaki dizilerden anlamlı olarak farklı olduğu belirlendi ($z=1.876$, $p=0.0303$).

5 yıllık izlem sonunda, oküler tutulum gelişen 11 olgunun 3'ünde (%27,27) pan üveit, 5'inde (%45,45) arka üveit ve 3'ünde (%27,27) de ön üveit gelişti. Pan üveitlerin tamamı ile arka üveitlerin 4'ü (%80) erkek olgularda saptanırken; ön üveitlerin 2'si (%66,67) kadın olgularda gelişti. Ön üveit atağı geçiren iki olgunun herhangi bir yakınmaları yokken periyodik izlemeleri esnasında saptanması ve daha sonraki izlemlerinde biri panüveit diğeri ise arka üveit gelişen iki olguda da benzer sessiz ön üveit ataklarının saptanması dikkatli çekti. 5 yıllık izlem sonucu 6 ol-

Tablo 6. Yardımcı bulguların dağılımı

	Artril			GIS			Damarsal			RS			Epd	CNS			
	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam	Kadın	Erkek	Toplam		Erkek	Kadın	Erkek	Toplam
Göz(-)																	
i	84,62	44,44	68,18	15,38	0	9,09	7,69	0	4,55	7,69	0	4,55	7,69	0	0	0	0
Ş	40	33,33	37,5	30	0	18,75	0	16,67	6,25	0	0	0	16,67	0	0	0	0
O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	37,5	0	0	0	0	0
Top.	60	28,57	45,65	20	0	10,87	4	4,76	4,35	4	14,28	8,69	9,52	0	0	0	0
Göz(+)																	
I	0	66,67	57,14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16,67	14,29	
Ş	100	50	66,67	100	0	33,33	0	0	0	0	50	33,33	0	0	0	0	0
O	100	0	100	0	0	0	0	0	0	100	0	100	0	0	0	0	0
Top.	66,67	62,5	63,63	33,33	0	9,09	0	0	0	33,33	12,5	18,18	0	0	12,5	9,09	
TOP.	60,71	37,93	49,12	21,42	0	10,53	3,57	3,45	3,51	7,14	13,79	10,53	6,9	0	3,45	1,75	

Rakamlar % değerleri ifade etmektedir.

I= İnkomplet

Ş= Şüpheli

O= Olası

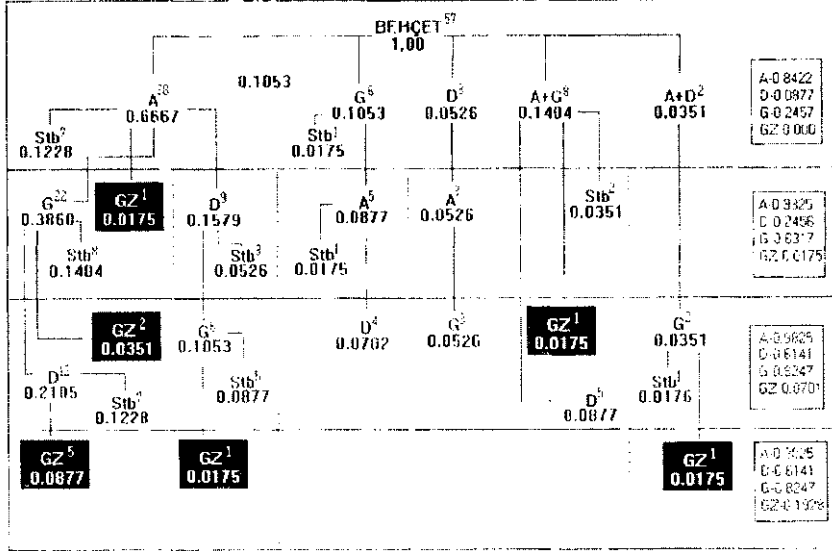
GIS= Gastrointestinal sistem bulguları

RS= Solunum sistemi bulguları

Epd= Epididimit

CNS= Santral sinir sistemi bulguları

BEHÇET HASTALIĞINDA OKÜLER TUTULUM: SIKLIK VE RISK FAKTÖRLERİ



Şekil 4. Sembollerin sağ üst köşesindeki sayı o evredeki olgu sayısını, altındaki rakam ise yüzde cinsinden değeri ifade etmektedir.

G= Genital Bulgular
D= Dermatolojik Bulgular
A - Aft
Gz= Oküler Bulgular
Stb- Stabil

guda (%54,54) oküler tutulum bilateralite kazandı.

Olgulara uygulanan diğer hematolojik ve immünojenik testlerde patolojik bir sonuç saptanmadı.

TARTIŞMA

Behçet hastalığı nedeni bilinmeyen ve tekrarlayan inflamasyon atakları ile karakterce bir süreçten multisistem hastalığıdır. Uzun bir süre elde edilen histolojik ve klinik veriler (12) olayın nedeninin immün kompleks vaskülit olduğu kanısı uyandırmışsa da, bugün için geçerli olan görüş, olayın T-hüore baskılayıcı sistem bozukluğunun ana rolü oynadığı yaygın ve ağır bir immünojenik bozukluk olduğudur (1). Bu immünojenik bozukluğu yaratan etmenin ne olduğu bilinmemekle beraber çevresel atıkların da aralarında olduğu bir çok etmen ile ilgili teori üretilmiştir (15). Bunlar arasında bu sendromu tanımlayan Dr.Hulusi Behçet'in öne sürdüğü ve ilk laboratuvar çalışmalarını Dr. Necdet Sezer'in gerçekleştirdiği viral enfeksiyon ile ilgili teori hala taraftar bulmaktadır (1,16,17).

Hastalığın temel patolojisi ile ilgili çalışmaların hemen tümünde sistemik arter ve venlerde gelişen tıkaçıcı ve nekrotizan

vaskülit saptanmıştır (1,8,18,19). Bu lezyonun silyer, retinal veya episkleral damarlarda da gelişmesi ile olgularda %68-79 oranında oküler tutulum gelişebilmektedir (20). Prognostik olarak oküler lezyonlar iki grupta toplanmaktadır. Kadınlarda daha sıklıkla geliştiği bildirilen iridosiklit tipinde görsel kayıp daha az olmakta, buna karşın sıklıkla erkeklerde gelişebilen üveoretinit tipinde görme kaybı hızla ilerlemektedir (21). Behçet hastalığının ön segment formunun klasik olarak daha sık görüldüğü bilinmesine karşın son yıllarda detaylı incelemelerle fundus lezyonlarının sıklığının %93'e ulaşabileceği gösterilmiştir (22). Oküler lezyonlar arasında en popüler olanı orijinal tanımda yer alan hipopiyanonlu iridosiklittir. Erken ve etkili tedavi ile sıklığı azalmakla beraber, günümüzde 1/3 olguda, özellikle aç bölgelerine lokalize, çıplak gözle görülemeyen hipopiyanon saptanabilmektedir. Retinal lezyonlar son derece çeşitli olmakla beraber (8,23), tekrarlayıcı retinal eksudatlarla seyredenlerin en kötü prognoza sahip olduğu; bunu azalan derecelerde trombotik retinal vaskülit, retinal vazodilatasyon ve vasküler hiperpermeabilite ile seyredenlerin izlediği bilinmektedir⁽⁴⁾). Bunların dışında oküler lez-

yonların son derece değişik tablolar oluşturabileceği bildirilmiştir (24,25,26).

Behçet hastalığında oküler tutulum sonrasında prognozu araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Tümü farklı ve standart olmayan cins, evre ve sayıda olguları içeren bu serilerde farklı sonuçlar alınmış olmakla beraber, yaygın kanı olguların %80'ninin 5 yılda ağır görme kaybına uğrayacağı ve lminünojenik tedavi ile bu oranın %5'e indirilebileceğidir (22). Buna karşın biz bu çalışmada bu hastalığın bir basamak öncesine yönelerek, oküler tutulumu olmayan ve standart klinik özelliklere sahip olgu gruplarının oküler tutulum oranını ve olası risk faktörlerini araştırdık.

Bu çalışmaya alınan olguların tamamında 5 yıllık oküler Behçet insidansı %19,30 bulundu. Her ne kadar insidans, olası, şüpheli ve inkomplet Behçet akında artış izlense de, bu evrelerdeki, hem total olguların hem de her iki cinsin tutulumu arasında istatistiksel fark saptanmadı. Bu da olguların ana bulgu sayısından bağımsız oküler tutulum gösterebileceklerine işaret etmektedir. Behçet olgularının değişik ülkelerdeki farklı demografik özelliklerinden biri de erkek/kadın oranıdır. Japonyada önceleri 1,2/1 ve daha sonraları 0,77/1 olarak bildirilen bj oranın ülkemizde 3,3/1 olduğu ve erkeklerin komplet Behçet'e geçişlerinin daha sık olduğu bilinmektedir (1). Bununla uyumlu olarak, oküler tutulumu olan Türk olgularında bu oranın 4,8/1 olduğu saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda da başlangıçta erkek/kadın oranı 1,036 iken 5 yılın sonunda oküler tutulum gösterenlerde bu oran 2,667'ye çıkmıştır. Bu ülkemizdeki erkek Behçet olgularında, oküler tutulum ve bulguların ilerlemesinin daha sık olduğunu göstermektedir. Buna karşın cinsler arası tutulum farkı sadece inkomplet evrede ve ancak 3. yıldan sonra anlam göstermektedir. Bu da ülkemizde, erkek olgularda hastalığın komplet formuna geçişin daha sık olduğu gözlemlerini desteklemektedir.

Çalışma ile olguların total oküler tutulumu için gerekli süreler hesaplandığında, bunun 17,24 yıllı en kısa olarak inkomplet erkeklerde gerçekleşebileceğinin saptanması ve bu olguların oküler tutulum riski altında olduklarına işaret etmektedir. Öte yandan da olası ve şüpheli gruplar için zamana bağımlı anlamlı regresyon kurulamadı. Bununla birlikte total erkek popülasyonu için saptanabilen 18,33 yıllık süreye karşın herhangi bir klinik evredeki kadın olgular için tutulum zamanının belirlenememesi kadın olgularda, şüpheli ve olası Behçet olgularında oküler

tutulum için zaman limitinin tanınmasını imkansız kılmaktadır.

Bu çalışmada incelenen parametreler arasında HLA B5 varlığı, aile öyküsü ve paterji testinin olumlu olmasının oküler tutulum için risk faktörü olduğu saptanmıştır. HLA B5'in Behçet hastalarında ve hatta aile bireylerinde sık görüldüğü birçok seride bildirilmiştir (1,9,27,28,29). Ayrıca normal Türk popülasyonunda %27 (27) - 30 (30) oranında bulunan HLA B5 sıklığının oküler Behçetli Türk hastalarda %62'ye çıkabileceği (30); bu doku tipinin varlığında klinik bulguların daha ağır seyrettiği (9) bilinmektedir. Bu çalışma ile oküler tutulum olmayan olgularda HLA B5 varlığının oküler tutulum gelişmesi riskini 9.301 kat artırdığı gösterilmiştir. Bu HLA B5 doku tipinin rol oynadığı immünolojik olayların oküler tutulum öncesinde de etkili olabileceğini ortaya koymasından önemlidir. HLA B5'in oküler tutulum için, ülkemizde ve Behçet için benzer klinik özelliklerin gözlemlendiği Akdeniz kuşağında bida bir risk faktörü olabileceği düşünülebilir. Ne var ki, HLA paternlerinin farklı olduğu Amerika Birleşik Devletleri veya İngiltere'deki olgular için böyle bir genellemenin yapılmasının yanlılığına neden olabileceği kanısındayız. Bu iki biyode.ı benzer bir ark da paterji konusunda bulunmaktadır, ingiltere'de saptanan Behçet hastalarında paterji testi tanısıl bir önem taşımazken (31), Türk olgularda paterji pozitifliği %58 gibi yüksek bir oranda olabilmektedir[^]). Hatta bu iki testin birlikte olmasının tanısıl olabileceği öne sürülmüştür (33). Gözü tutulan olgularımızın paterji pozitifliğinin (%72,72) ve HLA B5 ile birlikteliğinin (%63,63) oküler tutulumu olmayanlara oranla anlamlı derecede yüksek olması, bu faktörün bir risk faktörü olarak kabul edilmesi gerekliliğini göstermektedir. Bu çalışmada paterji pozitifliğinin oküler tutulum için 7.552 kat risk içerdiği belirlenmiştir. Paterji testinin Behçet olgularındaki tanısıl değeri "Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu"nun çalışmaları ile de açığa çıkmıştır(14).

Saptanan risk faktörleri içinde 16.904 ile en yüksek riske sahip olan, ailede oküler Behçet öyküsüydü. Behçette aile bireyleri arasında hastalığın yaygın olduğuna ait gözlemler bulunmaktadır (34). Bunun nedeni tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte benzer genetik yapıdaki bireylerin aynı immünolojik hasarı yaratabilecek çevre şartları

na ya da genetik zemine sahip olmaları ile açıklanabilir.

Olgularımızda en sık yardımcı bulgu olarak artrit geliştiğini gözledik. Yardımcı bulguların hiçbirini göz tutulumu açısından prognostik değer taşımamaktaydı. Benzer şekilde yardımcı laboratuvar testlerinde de herhangi bir bozukluk saptanmadı. Bu konuda yapılan bir dizi kapsamlı laboratuvar çalışmasında da sonuç alınamaması (28), Behçet hastalığında doğrudan tanı koyduracak bir laboratuvar yönteminin olmadığını doğrular niteliktedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada bizim bulgularımıza karşın, serum IgA düzeylerinin yüksek bulunmasının (35), bu ülkede Behçet'in gastrointestinal komplikasyonlarının Türkiye'den fazla olması (32) ile ilgili olabileceği kanısındayız.

Tüm Behçet olguları göz önüne alındığında en sık rastlanan ve her basamaktaki geçişli anlamlılık ifade eden semptom dizisi aft, genital ülserasyon, dermatolojik bulgular ve göz tutulumu idi. Göz tutulumu gelişen olguların yaklaşık yarısında (%45,45) semptomlar bu dizin ile uyumlu olarak gelişmekteydi. Bazı klasik, kitaplarda (1) dermatolojik bulguların, genital bulgulardan daha önce geliştiği belirtilmesine karşın bizim kanımız özellikle kapalı toplumlardaki bireylerin genital ülserasyonu ifade etmekten kaçındıkları yönündedir. Bizim bu çalışmada yaptığımız gibi, ancak etrafı bir jinekolojik muayene ile aktif ülser ya da skarı aranırsa genital bulgu sıklığının sanıldığından daha çok olduğu açığa çıkacaktır. Bu çalışmada ayrıca daha önce bildirilen (1) cinslerin semptom gelişme dizinleri arasındaki farkı tesbit edemedik. Hastalığın her evresinde kadın ve erkeklerin izleyeceği semptom yolları arasında fark olmaması çalışmaların kapsam ve planlanmasından farklılıktan kaynaklanabilir

Oküler tutulum gelişen 11 olgunun 5'inde sessiz seyreden ön üveit ataklarının periyodik muayenelerde saptanması, olgularda oküler tutulum öncesi haberci öncül belirtiler olabileceğinin göstermektedir. Behçet hastalığında gelişen oküler inflamasyon kronik seyirli olmayıp, tekrarlayıcı ataklar halinde gelmektedir. Doğal olarak, ataklar arasında aktif inflamasyonu düşündürecek bulguların olmaması gerekmektedir. Ne var ki, bu olgularda laser cell-flare meter ile yapılan gözlemlerde kan-aköz bariyerindeki hasarın uzun süre devam ettiğinin gösterilmesi (13) bu kanı hakkında kuşku doğurmaktadır. Buna ilaveten görünür fundus patolojisi olmayan olguların %9,4'ünde

FFA ile kan-retina bariyerinin yıkıldığının gösterilmesi (8) de bizim sonuçlarımızla birlikte düşünülürse, olgularda klinik olarak oküler tjtulum diye tanımladığımız görünür lezyonların belirlenmesinden çok önce hasarın gelişmiş olabileceğini akla getirmektedir. Adeta öncül nitelik taşıyan bu lezyonların varlığı açısından olguların oküler tutulum gelişmeden önce, mümkün olduğunca dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Özellikle erken dönemde tedaviye başlanan olgularda daha yüz güldürücü sonuçların alındığı düşünülürse (9), bu konunun önemi çok daha iyi anlaşılacaktır.

Bu çalışma ile Behçet'in göz tutulumu öncesi döneminin özellikleri aydınlatılmaya ve olguların değerlendirilmesinde kullanılabilecek bazı kriterler belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının olguların izlemlerinde ve tedavilerinin planlanmasında yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Nussenblatt RB, Palestine AG. Behcet's disease and other retinal vasculitides. In: Uveitis. Fundamentals and clinical practice. Year Book Medical Publishers, Chicago, chp. 1989; 12: 212-47.
2. Geng L, Ohno S, Wang Y, Higuchi M. Clinical observations on Behcet's disease in Tianjin, China, Jap J Ophthalmol, 1986; 29: 310-4.
3. Barra C, Belfort JrR, Abreu MT, Kim MK, Martins MC, Petrilli MN. Behcet's disease in Brazil-a review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. Jap J Ophthalmol, 1991; 35: 339-46.
4. Chung YM, Liu JH, Tsi ST. Behcet's disease in Taiwan-a review of 53 cases. Jap J Ophthalmol, 1986; 30: 318-23.
5. Ohno S. HLA and Behcet's disease. Acta Ophthalmol, (Supp) 1984; 165: 40-5.
6. Behcet's Disease Research Committee of Japan. Behcet's disease: guide to diagnosis of Behcet's disease. Jap J Ophthalmol, 1974; 18: 291-4.
7. Mamo JG. The rate of visual loss in Behcet's disease. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 1970; 84:451-2.
8. Atmaca L. Fundus changes associated with Behcet's disease. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 1989;227:340-4.
9. Pezzi PF, Gasparri V, De Liso P, Catarinelli G. Prognosis in Behcet's disease, Ann Ophthalmol, 1985; 17:20-5.
10. Jacobs K, Vrijghem JC, Linsen C, Leys A, La maladie de Behçet: une etude de 20 cas. Bull Soc Beige Ophthalmol, 1989; 230: 85-93.
11. Ammannati P, Castiglioni C, Siravo D. Manifestazioni oculari osservate in trenta soggetti affetti da sindrome di Behcet. Ann Ottalm Clin Oculist 1989; 115: 355-62.
12. Mullaney J, Collum LMT. Ocular vasculitis in Behcet's disease. A pathological and immunohistochemical study. Int Ophthalmol, 1985; 7: 183-91.
13. Oshika T, Nishi M, Mochizuki M, Nakamura M, Kawashima M, Iwase H, Sawa K. Quantitative assessment of aqueous flare and cells in uveitis, Jpn J Ophthalmol, 1989; 33: 279-87.

BEHÇET HASTALIĞINDA OKÜLER TUTULUM: SIKLIK VE RİSK FAKTÖRLERİ

14. International study group for Behcet's disease, cri-tosis for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet*, 1990; 335: 1078-80.
15. Ikeda K, Homma K, Okuwaki K, Miyata K, Ishika-wa M. Plasma benzaldehyde levels in the diagno-sis of Behcet's disease. *Jap J Clin Ophthal*, 1988; 42:491-4.
16. Hollwtch F, Giraldi JP. La síndrome di Behcet. *Boll Oculist*, 1987; 66: 665-72.
17. Fodor F, Chrita E. Immunologic aspects of Beh-cet's syndrome. *Ophthalmologia* 1989; 33: 17-20.
18. O'Duffy JD. Vasculitis in Behcet's disease. *Rheum DisClin North Am*, 1990; 16: 423-31.
19. Ronkina TI, Chabrova LS. Morphologic changes in the Behcet's syndrome in the eye. *Oftalmol Z*, 1988; 7: 425-7.
20. Douglas AJ. The rheumatic diseases. In: *Retina*, Schachat AP, Murphy RB, Patz A (eds), The C.V. Mosby Company, St. Louis, Vol 2, chp 79: 454-80.
21. Masuda K. Behcet's disease. In: *Current Ocular Therapy*. Fraunfelder FT, Roy FH (eds), W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1990; chp 17: 359-60.
22. Atmaca L. Fundus changes in Behcet's disease: report of 148 fundi in 83 patients. In: Saylan T, Övül C, Azizleri G, Özarmagan B (eds) *II. Behcet's day*. University of Istanbul Publications, Sanal Matbaacılık, İstanbul, 1984; 14-20.
23. Palimeris G, Theodosiades G, Constantinidou B, Chimonidou E. La macula dans le syndrome d'A-damanti ad es-Behçet. *J Fr Ophthalmol*, 1989; 12: 887-90.
24. Nakagawa Y, Tada R, Ooji M, Suwa Y, Hara Y. Vitreous haemorrhage in Behcet's disease. *Folia Ophthalmol Jpn*, 1990; 41: 893-7.
25. Ohson T, Kanai K, Koure M. A case of Behcet's disease with uncommon fundus findings, *Jap J Clin Ophthalmol*, 1988; 42: 21 -5.
26. Yoshida H, Motokura M, Hosotani H, Mano T, Ohashi Y, Kawazu T. Recurrent conjunctivitis in a case with Behcet's disease. *Jap J Clin Ophthal-mol*, 1989; 43: 1901-4.
27. Yazıcı H, Akokan G, Yalçın B, Müftüoğlu A. The high prevalence of HLA-B5 in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol*, 1977; 30: 259-61.
28. Richard G, Dieckhues B. Klinische und immunolo-gische Veränderungen bei Morbus Behçet, *Ophthalmologics*, Basel, 1983; 186: 141-50.
29. Ohno S, Ichiishi A, Awata K, Matsuda H. Studies on HLA system of family members with Behcet's disease, *Acta Soc Ophthalmol Jpn*, 1989; 93: 215-7.
30. Oğuz V, Pazarlı H, Özyazgan Y, Yazıcı H, Yurdakul S, Tüzün Y, Serdaroglu S. Valeur pronostique de l'antigène HLA B5 dans les uvéites antérieures isolées de la maladie de Behçet. *J Fr Ophthalmol*, 1989; 12: 431-2.
31. Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR, Barnes CG, Dinning WJ. The pathergy test and Behcet's syn-drome in Britain. *Ann Rheum*, 1984; 43: 70-3.
32. Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients. *Ann Rheum*, 1984; 43: 74-5.
33. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yalçın B, Yurdakul S, Müftüoğlu A. The combined use of HLA B5 and pathergy test diagnostic markers of Behcet's di-sease in Turkey. *J Rheumatol* 1980; 7: 206-10.
34. Pezzi P, Moncada P, Catarmelli A, Dalt S. *Mallattia di Behçet familiare*. *Clin Ocul Pat Ocul*, 1988, 9: 353-357.
35. Nio T, Sunakawa M, Ohshio G, Arai I, Serum se-cretory IgA level in patients with Behcet's disease. *Acta Soc Ophthalmol Jpn*, 1988; 92: 1740-3.