



T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARININ BİLİNER ALT SINIFLARININ YENİ
BİR KOHORTTA VALİDASYONU

NAZLI TATLIBAŞ
ORCID ID: 0009-0006-7327-7379
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. SERVET AKAR

İZMİR-2025

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BEHÇET HASTALARININ BİLİNEREN ALT SINIFLARININ YENİ
BİR KOHORTTA VALİDASYONU

NAZLI TATLIBAŞ
ORCID ID: 0009-0006-7327-7379
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. SERVET AKAR

İZMİR-2025

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıp Fakültesi;

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı tarafından yürütülmüş olan “Behçet Hastalarının Bilinen Alt Gruplarının Yeni Bir Kohortta Validasyonu” başlıklı bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 01 / 08 / 2025

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Servet AKAR (ORCID ID: 0000-0002-3734-1242) (İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Üye : Prof. Dr. Ahmet ALACACIOĞLU (ORCID ID: 0000-0003-3428-5932) (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Üye : Doç. Dr. Zeynep Gülsüm GÜÇ (ORCID ID:0000-0001-8960-2208) (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

ONAY: Bu Uzmanlık tezi, Eğitim Planlama Kurulu’na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tuğrul BULUT

Dekan

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	4
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	1
1.3. Araştırmanın Hipotezi	2
1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Behçet Hastalığı.....	3
2.2. Patofizyoloji.....	4
2.3. Behçet Hastalığında Tanı.....	4
2.4. Behçet Hastalığında Tedavi.....	7
2.4.1. Hafif Klinik Tutulumlarda Tedavi.....	7
2.4.2. Orta ve Şiddetli Tutulumlarda Tedavi	7
2.4.3. Biyolojik ve Hedefe Yöneli Tedaviler	8
2.4.4. Takip ve Değerlendirme	8
2.5. Behçet Hastalığında Fenotipik Alt Gruplar	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM	11
3.1. Araştırmanın Değişkenleri.....	11
3.2. İstatiksel Analiz.....	11
3.3. Araştırma Takvimi	12
3.4. Etik İzinler.....	12
4. BULGULAR.....	13
4.1. Behçet Hastalarının Genel Özellikleri.....	13
4.2. Küme Analizi.....	15
4.2.1. Küme Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	15
4.2.2. Genel Değerlendirme.....	16
5. TARTIŞMA.....	18
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	22

7. KAYNAKLAR.....	23
ÖZGEÇMİŞ	29



TEŞEKKÜR

Zorlu asistanlık ve tez sürecinde desteęini hiç esirgemeyen, hepimize örnek olan deęerli hocam Prof. Dr. Servet Akar'a,

Asistanlığımızın ilk günlerinden bu yana önce dahiliyede sonrasında romatolojide ve bu tez sürecinde çok yardımı olan Uzm. Dr. Hasan Kocaayan'a,

4 yıllık asistanlık eğitimim boyunca birçok Őeyi paylaştığımız, kimiyle bir aile gibi olduğumuz asistan arkadaşlarıma ve hocalarıma,

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, sevgisini ve desteğini eksik etmeyen, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan canım aileme sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Nazlı TATLIBAŞ

ÖZET

BEHÇET HASTALARININ BİLİNEREN ALT GRUPLARININ YENİ BİR KOHORTTA VALİDASYONU

Nazlı TATLIBAŞ

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi, İzmir, Türkiye, 2025

Amaç: Behçet hastalığı, klinik olarak oldukça heterojen seyreden, multisistemik inflamatuvar bir vaskülit olup, farklı hasta gruplarında değişen klinik prezantasyonlar görülebilmekte olup bu çalışma ile daha önce literatürde tanımlanmış olan Behçet hastalığı alt gruplarının, yeni ve bağımsız bir hasta kohortu üzerinde küme analizi yöntemi ile doğrulanması hedeflenmektedir.

Yöntem: Çalışmaya ISG kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısına sahip hastanemiz polikliniğinde takip veya tedavileri yapılmış 442 hastanın medikal kayıtları incelenerek demografik verileri (yaş, cinsiyet), hastalığın tanı anındaki ve takip süresince gelişen organ tutulumları, daha önce ve mevcut olarak almakta oldukları tedavileri analiz edilmiştir. Verilerimizin analizi ve benzer klinik özelliklere sahip Behçet hastalığı alt gruplarının tanımlanması için log-likelihood mesafe ölçeği (log-likelihood distance measures) ile iki aşamalı küme analizi (two-step cluster) yapıldı. Behçet hastalarının alt gruplara dağılımı için hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, takip süresince görülen klinik tutulumlar, tedavi değişikliğine neden olan atak türleri değişkenleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen hastaların %48,2'si kadın idi. Kadın hastalarda tanı yaşı ortalaması $32,92 \pm 10,6$ yıl iken, erkeklerde bu değer $30,47 \pm 9,5$ yıl olarak saptandı ($p = 0,011$). Genital ülser sıklığı kadınlarda %78,9, erkeklerde ise %70,3 olarak bulundu ($p = 0,039$). Eritema nodozum, kadınlarda (%40,4) erkeklere kıyasla (%25,8) daha sık olarak bulundu ($p = 0,001$). Üveit sıklığı erkeklerde anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (erkeklerde %42,8, kadınlarda %29,1; $p=0,003$). Derin ven trombozu ve tromboflebit, erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (erkeklerde %27,1, kadınlarda %6,1; $p<0,001$). Bu analizde elde edilen 6 küme; hastalık fenotiplerinin cinsiyet, tanı yaşı ve sistemik tutulumlara göre ayrışabildiğini göstermektedir. Özellikle erkek bireylerde tromboz ve göz tutulumu ön

planda iken, kadın bireylerde eritema nodozum ve mukokutanöz bulgular öne çıkmaktadır.

Sonuçlar: Küme analizi, özellikle Behçet hastalığı gibi heterojen seyir gösteren multisistemik hastalıklarda fenotipik grupların tanımlanması açısından oldukça faydalı bir araçtır. Elde edilen bulgular, Behçet hastalığının heterojen klinik seyri ile uyumlu olarak alt gruplar halinde sınıflandırılabileceğini ve cinsiyetin fenotip belirleyiciliğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. bu grupların klinik yönetim ve prognoz açısından farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Bu cinsiyet temelli ayırım, hastalığın tedavi ve takip süreçlerinin bireyselleştirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, küme analizi



ABSTRACT

VALIDATION OF ESTABLISHED SUBGROUPS OF BEHÇET'S DISEASE IN A NEWLY ESTABLISHED COHORT

Nazlı TATLIBAŞ

**Izmir Katip Celebi University, Faculty of Medical Sciences Internal Medicine
Medical Specialization Thesis, Izmir, Türkiye, 2025**

Aim: Behçet's disease is a clinically heterogeneous, multisystemic inflammatory vasculitis that presents with variable clinical manifestations across different patient groups. This study aims to validate previously defined subgroups of Behçet's disease in the literature using cluster analysis in a new and independent patient cohort.

Methods: In this study, the medical records of 442 patients diagnosed with Behçet's disease according to the ISG criteria and who were followed or treated at our hospital outpatient clinic were reviewed. Demographic data (age, sex), organ involvements present at diagnosis and those developed during follow-up, as well as current and previous treatments, were analyzed. For the identification of subgroups of Behçet's disease patients with similar clinical features, a two-step cluster analysis using the log-likelihood distance measure was performed. Variables such as patients' age, sex, age at diagnosis, disease duration, clinical manifestations observed during follow-up, and types of attacks that led to treatment changes were evaluated for subgroup classification.

Results: Of the patients included in our study, 48.2% were female. The mean age at diagnosis was 32.92 ± 10.6 years in female patients and 30.47 ± 9.5 years in male patients ($p = 0.011$). The frequency of genital ulcers was 78.9% in females and 70.3% in males ($p = 0.039$). Erythema nodosum was more common in females (40.4%) than in males (25.8%) ($p = 0.001$). The prevalence of uveitis was significantly higher in males (42.8%) compared to females (29.1%) ($p = 0.003$). Deep vein thrombosis and thrombophlebitis were significantly more frequent in male patients (27.1%) than in female patients (6.1%) ($p < 0.001$). The six clusters obtained from this analysis demonstrated that disease phenotypes could be stratified based on gender, age at diagnosis, and systemic involvement. Thrombotic and ocular manifestations were more prominent in male patients, whereas erythema nodosum and mucocutaneous features were more prevalent among female patients.

Conclusion: Cluster analysis is a highly useful tool for identifying phenotypic subgroups in multisystemic diseases with heterogeneous courses, such as Behçet's disease. The findings suggest that Behçet's disease can be classified into subgroups in accordance with its heterogeneous clinical manifestations, and that gender plays a significant role in phenotypic determination. These groups may differ in terms of clinical management and prognosis. This gender-based distinction highlights the necessity of individualized treatment and follow-up strategies in the management of the disease.

Keywords: Behcet's disease, cluster analysis



SİMGELER VE KISALTMALAR

BH: Behçet Hastalığı

DVT: Derin Ven Trombozu

ERAP 1: Endoplazmik Retikulum Aminopeptidaz 1

ICBD: International Criteria for Behcet's Disease

IL-2R: İnterlökin-2 reseptörü

IL-6: İnterlökin-6

IL-10: İnterlökin-10

IL-17: İnterlökin-17

IL-23: İnterlökin-23

IL-23R: İnterlökin-23 reseptörü

ISG: International Study Group

HLA-B51: Human Leukocyte Antigen-B51

HSV-1: Herpes Simplex Virüs 1

JAK/STAT: Janus kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription

MCA: Multiple Correspondence Analysis

NSAİİ: Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar

SSS: Santral Sinir Sistemi

Th1: T helper 1

Th17: T helper 17

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör-alfa

TABLÖLAR

Tablo 1: Behçet Hastalığı Kriterleri ISG 1990 vs. ICBD 2014

Tablo 2: Behçet Hastalarının Demografik ve Hastalık İlişkili Klinik Özellikleri

Tablo 3: Cinsiyete Göre Tutulumlar

Tablo 4: Kliniğimizde Takip Edilen Behçet Hastalarının Küme Analiz Sonuçları



1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Behçet hastalığı, etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış, sistemik ve kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır. İlk kez 1937 yılında Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından, oral aft, genital ülser ve göz tutulumu şeklindeki triad ile tanımlanmıştır. Zaman geçtikçe bu klasik triadın dışında çok sayıda sistemik belirtinin eşlik ettiği anlaşılmıştır ve bugün Behçet hastalığı, hem arteriyel hem venöz damarları tutabilen, multisistemik bir vaskülit olarak kabul edilmektedir (1).

Behçet hastalığı, başta İpek Yolu coğrafyası olmak üzere, Türkiye, İran, Çin, Japonya ve Akdeniz ülkelerinde daha sık görülmektedir. Türkiye, hastalığın en sık görüldüğü ülkelerden biri olup, prevalans 100.000’de 80 ila 420 arasında değişmektedir (2), (3). Hastalık genellikle 20–40 yaş arası bireylerde ortaya çıkar ve erkeklerde daha ağır seyredebilir (4).

Hastalığın klinik spektrumu oldukça geniştir. Oral ve genital ülserler ile eritema nodosum, papülopüstüler lezyonlar gibi kutanöz bulgular en sık görülen bulgularken; göz, eklem, vasküler, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi tutulumları daha ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Özellikle göz tutulumu ve büyük damar tutulumu, hastalığın morbidite ve mortalitesini belirleyen en önemli faktörlerdendir. Göz bulguları, Behçet hastalarının yaklaşık %50’sinde görülür ve uygun tedavi edilmezse görme kaybına yol açabilir (1).

Behçet hastalığının heterojen klinik sunumu, hastalığa ait klinik alt tiplerin varlığını düşündürmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu farklı klinik tabloları sınıflandırmak amacıyla küme (cluster) analizi gibi veri temelli yöntemlere yönelmiştir (5), (6). Bu sınıflandırmalar, hastalık yönetimini daha kişiselleştirilmiş hale getirme, prognoz tahmini ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli rol oynayabilir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Behçet hastalığı, klinik olarak oldukça heterojen seyreden, multisistemik inflamatuvar bir vaskülit olup, farklı hasta gruplarında değişen klinik prezantasyonlar görülebilmektedir. Bu klinik çeşitlilik, hastalığın yönetiminde güçlükler doğurmakta; tanı, takip ve tedavi süreçlerinde daha kişiselleştirilmiş yaklaşımlara duyulan ihtiyacı artırmaktadır.

Bu çalışma ile daha önce literatürde tanımlanmış olan Behçet hastalığı alt gruplarının, yeni ve bağımsız bir hasta kohortu üzerinde küme analizi yöntemi ile doğrulanması hedeflenmektedir. Bu doğrultuda çalışmada, retrospektif hasta verileri kullanılarak hastaların gruplandırılması ve bu grupların önceki çalışmalarla tutarlılık düzeyinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Elde edilecek bulgular, hastalık içi sınıflamanın güvenilirliğinin artmasına, riskli hasta gruplarının tahmin edilmesi ile klinik karar verme süreçlerinde de uygun ve hedeflenmiş yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

1.3. Araştırmanın Hipotezi

Behçet hastalığı, klinik olarak heterojen bir seyir izleyen ve çok sayıda organ sistemini etkileyebilen bir vaskülit olup, hastalar arasında belirgin klinik alt grupların varlığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu çalışmanın hipotezi; göz, vasküler ve diğer ciddi organ tutulumu olan Behçet hastalarının kendine has özellikleri olduğudur.

1.4. Araştırmanın Önemi ve Yaygın Etkisi

Behçet hastalığı, sistemik vaskülit özelliği gösteren, multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır ve tanı, prognoz ve tedavi planlaması klinik çeşitlilik nedeniyle güçleşmektedir.(6) Bu nedenle, hastaların daha homojen alt gruplara ayrılması, hem klinik karar süreçlerini kolaylaştırabilir hem de hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilir (7).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, küme (cluster) analizi gibi yöntemler kullanılarak Behçet hastalarının klinik özelliklerine göre sınıflandırılması mümkün olmuştur (8), (9). Güncel çalışmalar, 'vasküler', 'oküler', 'muskuloskeletal' ve 'mukokütanöz' alt grupların tutarlı biçimde tanımlanabildiğini göstermiştir. Buna ek olarak, cinsiyet-temelli farklılıklar içeren kümeler ortaya çıkmıştır. (10), (11) Bu bulgular, hastalığın fenotiplerinde biyolojik ve demografik heterojenitenin önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir.

Bu çalışmanın önemi, gerçek yaşam kohortunda Behçet hastalığının varsa alt gruplarının küme analizi kullanılarak ortaya konması ile daha önce tanımlanmış alt tiplerin iç tutarlılığı, klinik geçerliliği ve genellenebilirliğinin değerlendirilebilecek olmasıdır. Ayrıca, bu alt grupların belirlenmesi, ileride Behçet hastalığı için uygulanabilecek bireyselleştirilmiş tedavi modelleri, klinik izlem algoritmaları ve alt tip-temelli prognostik yaklaşımlar için bilimsel bir temel oluşturmaya katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, göz tutulumu ve deri bulguları ile karakterize, sistemik vaskülit özellikleri gösteren kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. İlk olarak 1937 yılında Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından tanımlanmış olan Behçet hastalığı vasküler ağacın hem arteriyel hem de venöz tarafını tutabilmesi yanında hemen her çapta damarları etkileyebilen vaskülitlerdendir. Hastalık; göz, eklem, deri, vasküler, gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi gibi çok sayıda organı etkileyebilecek şekilde multisistemik bir seyir izler. (1), (12).

Behçet hastalığının dağılımı, tarihsel İpek Yolu boyunca uzanan coğrafyalarda daha belirgindir. Türkiye, İran, Çin, Japonya ve Kore gibi ülkelerde hastalığın prevalansı yüksektir. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda BH prevalansı 100.000 kişide 200 ile 420 arasında değişirken, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da bu oran 0.3–5/100.000 düzeyindedir (13). Hastalık en sık 20–40 yaş aralığında başlamakta olup, erkeklerde kadınlara göre daha ağır seyretmektedir. Özellikle erkek hastalarda göz ve damar tutulumları daha sık görülmekte ve morbidite oranlarını artırmaktadır. Pediatrik yaş grubunda görülen Behçet hastalığı ise daha nadir olmakla birlikte, sıklıkla daha agresif bir klinik tablo sergilemektedir (14).

Behçet hastalığının etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte hastalığın multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan geniş ölçekli genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) bu multisistemik inflamatuvar hastalığın genetik yatkınlıkla güçlü biçimde ilişkili olduğunu göstermiştir. Behçet hastalığıyla en kuvvetli ilişkilendirilen alel olan HLA-B51, hastalık riskini belirgin düzeyde artırmakta ve bu ilişki farklı etnik gruplarda da tekrarlanabilir bulunmuştur (15). Buna ek olarak IL10, IL23R-IL12RB2 ve ERAP1 gibi bağışıklık yanıtını düzenleyen gen bölgelerinde de anlamlı varyantlar tespit edilmiştir (16), (17), (18). Özellikle HLA-B51 ve ERAP1 arasındaki epistatik etkileşim, antijen sunumunun yanı sıra inflamatuvar sitokin yanıtını da etkileyerek hastalığın patogeneze katkıda bulunmaktadır (17). Bu genetik belirteçler, hastalığın inflamatuvar doğasını desteklemekte ve bireysel duyarlılığı anlamada yeni terapötik hedefler sunmaktadır (18).

Genetik yatkınlığın yanı sıra enfeksiyöz ajanların da tetikleyici rol oynadığı öne sürülmektedir. Streptococcus sanguinis ve Herpes Simplex Virus tip 1 (HSV-1) gibi mikroorganizmaların, moleküler taklit mekanizmaları yoluyla immün yanıtı başlatarak otoinflamatuvar süreci tetiklediği düşünülmektedir (19). Ayrıca hastalığın patogeneğinde doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sistemlerinin birlikte rol oynadığı; özellikle nötrofillerin hiperaktivitesi, IL-6, TNF- α , IL-17 ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artış ile T helper 1 (Th1) ve T helper 17 (Th17) hücrelerinin etkinliğinin belirgin olduğu gösterilmiştir (20). IL-17 ve IL-23 ekseninin uyarılması, mukozal ve oküler inflamasyonun şiddetlenmesinde önemli bir rol oynarken, TNF- α ise vasküler inflamasyonu tetikleyen başlıca faktörlerden biridir (21). Bu bulgular, sitokin hedefli biyolojik ajanların (örneğin TNF inhibitörleri) Behçet tedavisinde neden etkili olduğunu da açıklamaktadır.

2.2.Patofizyoloji

Behçet hastalığında temel patolojik süreç, hem küçük hem de büyük damarları etkileyen nonspesifik bir vaskülit tablosudur. Damar duvarında endotel hasarı, lökosit infiltrasyonu ve trombüs oluşumu ön plandadır. Bu inflamatuvar süreçte nötrofillerin hiperaktivitesinin belirgin olduğu; kemotaksis, fagositoz ve serbest oksijen radikali salınımı arttığı bildirilmiştir. (21).

Hastalığın bağışıklık sistemi komponentlerine bakıldığında, T helper 1 ve T helper 17 hücreleriyle ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-6, IL-17, TNF- α) düzeylerinde artış saptanmıştır (20), (22). Dendritik hücre disfonksiyonu ve doğal bağışıklık sistemi elemanlarının (nötrofil, makrofaj) aşırı aktivitesi de patogeneze katkıda bulunuyor olabilir. Ek olarak, endotel disfonksiyonu ve fibrinolitik sistemin bozulması, özellikle venöz tromboz gelişiminde önemli rol oynar (19).

2.3.Behçet Hastalığında Tanı

Behçet hastalığı, klinik spektrumu geniş ve tutulum çeşitliliği fazla olan sistemik bir vaskülit olup, tanı için özgül bir laboratuvar testi bulunmadığından tanı esas olarak klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır (1). Hastalığın tanısında, benzer belirtilerle seyreden diğer multisistemik hastalıkların dışlanması ve karakteristik semptomların belirlenmesi önemlidir.

Zaman içinde değişik sınıflandırma kriterleri ileri sürülmüştür. 1990 yılında oluşturulan International Study Group (ISG) kriterleri, uzun yıllar boyunca uluslararası geçerliliğini korumuştur. Bu kriterlerde oral ülser zorunlu unsur olarak yer

almakta, buna ek olarak genital ülser, göz tutulumu, deri bulguları ve paterji testi gibi en az iki kriterin eşlik etmesi beklenmektedir (23). Ancak ISG kriterlerinin bazı klinik formları (örneğin nörolojik ve vasküler tutulum) dışarıda bırakması ve düşük duyarlılık nedeniyle, daha geniş kapsamlı ve puanlamaya dayalı yeni sistemler geliştirilmiştir.

Bu nedenle 2014 yılında International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) güncellenmiştir. Bu kriter setinde nörolojik ve vasküler tutulumu da dahil eden puan bazlı bir sınıflandırma algoritması benimsenmiştir. ICBD sisteminde her bulguya belirli puanlar verilmekte; toplam ≥ 4 puan alınması durumunda BH tanısı konulabilmektedir. Oral ülser, genital ülser ve göz tutulumu her biri 2 puan olarak değerlendirilirken; deri bulguları, paterji testi, nörolojik ve vasküler tutulum 1'er puan ile tanıya katkı sağlamaktadır (12).

Tablo 1. Behçet Hastalığı Kriterleri ISG 1990 vs. ICBD 2014

Kriter	ISG 1990 (International Study Group)	ICBD 2014 (International Criteria for Behçet's Disease)
Zorunlu Kriter	Aftöz oral ülser (tekrarlayan, en az 3 kez son 12 ayda)	Yok – Tüm kriterler puan sistemine göre değerlendirilir
Oral ülser	Zorunlu kriter	2 puan
Genital ülser	1 kriter (skar ile birlikte ya da değil)	2 puan
Göz lezyonu	Üveit, retinal vaskülit, iridosiklit	2 puan
Cilt lezyonları	Eritema nodozum, papülopüstüler lezyon, psödofolikülit	1 puan
Paterji testi	Pozitiflik 24–48 saatte papül oluşumu	1 puan (opsiyonel, klinisyene bağlı)
Eklem tutulumu	Dahil değil	1 puan
Santral sinir sistemi bulgusu	Dahil değil	1 puan
Vasküler tutulum	Dahil değil	1 puan

Tanı eşiği	Oral ülser + en az 2 diğer bulgu	Toplam ≥ 4 puan
Avantajı	Basit ve özgül kriterler	Daha duyarlı, daha geniş klinik spektrum kapsar
Dezavantajı	Duyarlılığı düşük (%60–80); bazı sistemik formları dışarıda bırakabilir	Tanı karmaşık olabilir; deneyim gerektirir

Paterji testi, ciltte travma sonrası gelişen aşırı inflamatuvar yanıtı gösteren, Behçet hastalığının tanısında kullanılan bir yöntemdir. Testin duyarlılığı (%17–70) ve özgüllüğü (%98'e kadar) coğrafi ve etnik faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (24), (25). Özellikle hastalığın endemik olduğu Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde testin pozitiflik oranı daha yüksektir. Örneğin Türkiye'de %50–70, İran'da %55–60, Japonya'da %40, buna karşılık Avrupa ülkelerinde %10–20 düzeyindedir (24), (26). Ayrıca, testin uygulanma şekli (iğne tipi, sterilizasyon düzeyi, intrakutanöz/dermal derinlik) de sonuçları etkileyebilmektedir (25) , (27). Bu değişkenlik nedeniyle 2014 ICBD kriterlerinde paterji testi opsiyonel hale getirilmiş ve tanı skorlamasında isteğe bağlı olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (12).

Tanıda yardımcı olabilecek diğer bulgular arasında HLA-B51 alleli Behçet hastalığında en güçlü genetik yatkınlık belirteci olarak öne çıkmaktadır. Bu alelin taşıyıcılığı, genel popülasyona kıyasla Behçet hastalarında yaklaşık 5.78 kat artmış riskle ilişkilendirilmiştir (15). Meta-analizlere göre HLA-B51, Behçet hastalarının %50–80'inde pozitif bulunurken, bu oran sağlıklı bireylerde genellikle %10–20 aralığındadır (1) , (28). Türkiye, Japonya, İran ve diğer İpek Yolu ülkelerinde HLA-B51 sıklığı daha yüksek olup, klinik olarak göz tutulumu, vasküler komplikasyonlar ve erkek cinsiyetle korelasyon göstermektedir (28) , (29). Ancak HLA-B51 pozitifliği hastalık tanısı için yeterli olmayıp, sadece duyarlılık belirteçidir ve tanısal özgüllüğü düşüktür.

Sonuç olarak, BH tanısı için altın standart bir laboratuvar testi bulunmamakta; tanı klinik gözlem, destekleyici testler ve ayırıcı tanı süreci ile birlikte konulmaktadır. Günümüzde ICBD kriterleri, geniş tutulum spektrumu ve yüksek duyarlılığı sayesinde uluslararası düzeyde önerilen tanı aracı haline gelmiştir.

2.4.Behçet Hastalığında Tedavi

Behçet hastalığı, sistemik ve relapslarla seyreden bir vaskülit tablosu oluşturduğundan, tedavide temel amaç; semptomların kontrol altına alınması, organ hasarının önlenmesi, nökslerin azaltılması ve yaşam kalitesinin korunmasıdır. Hastalığın tedavisi, tutulan organlara, tutulumun şiddetine ve hastalığın aktivitesine göre bireyselleştirilmelidir (7).

Behçet hastalığının tedavi stratejilerinde, hem muko-kutanöz semptomlara hem de organ tutulumlarına yönelik çok katmanlı yaklaşımlar giderek önem kazanmaktadır. Geleneksel olarak kullanılan kolşisin, kortikosteroid, azatiyoprin ve siklosporin gibi immünsüpresif/immünmodülatör ajanlar yanında, son yıllarda biyolojik ve hedefe yönelik tedaviler tedavi kütüphanesinde belirgin bir yer tutmaktadır.

2.4.1. Hafif Klinik Tutulumlarda Tedavi

Muko-kutanöz lezyonlar, oral ve genital ülserler, artrit ve yüzeysel tromboflebit gibi nispeten hafif bulgular, ilk basamakta kolşisin, topikal kortikosteroid veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) tedavi edilebilir. Kolşisin, özellikle genital ülserler ve artrit üzerinde belirgin fayda sağlar (30). Oral aftların tedavisinde topikal steroidler, antiseptik gargaralar ve lokal anestezi kombinasyonları da destekleyici olarak kullanılabilir. Son yıllarda, apremilast (fosfodiesteraz-4 inhibitörü), oral ülserlerin sıklığını ve ağrısını azaltmada etkili bulunmuş ve ülserlerin nöks sıklığında anlamlı azalma sağlanmıştır (7), (31). Apremilast sürekli oral kullanım için iyi tolere edilmekte ve standart tedaviye alternatif olarak her geçen yıl yaygınlaşmaktadır (32).

2.4.2. Orta ve Şiddetli Tutulumlarda Tedavi

Göz, santral sinir sistemi (SSS), büyük damar ve gastrointestinal sistem tutulumları, hastalığın morbiditesini ve mortalitesini artıran başlıca faktörlerdir. Bu durumlarda klasik immünsüpresanlar olan azatiyoprin, siklosporin A, kortikosteroidler ve gerektiğinde alkileyici ajanlar (siklofosfamid) tercih edilir (31), (33).

Refrakter üveit, vasküler ve nörolojik tutulum gibi kritik organ tutulumu olan olgularda infliksimab ve adalimumab gibi anti-TNF- α ajanların yüksek remisyon oranlarına ulaşmaya yardımcı olabildikleri gösterilmiştir. (31), (34).

2.4.3. Biyolojik ve Hedefe Yönelik Tedaviler

Refrakter ve konvansiyonel tedaviye dirençli hastalarda biyolojik ajanların kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Anti-TNF ajanlarına ek olarak, interlökin-1 inhibitörleri (anakinra, canakinumab), IL-6 inhibitörleri (tocilizumab), IL-12/23 inhibitörleri (ustekinumab) ve IL-17 blokörleri (secukinumab) çeşitli olgularda başarıyla kullanılmıştır (30), (34).

Son dönemde Behçet patogeneğinde önemli rol oynayan JAK/STAT yolaklarına yönelik ajanlar da araştırmalarda umut verici sonuçlar vermiştir. Bu ajanlar, özellikle vasküler tutulumlu veya "difficult-to-treat" olarak tanımlanan hasta alt gruplarında değerlendirilmektedir (6), (34).

2.4.4. Takip ve Değerlendirme

Behçet sendromunun yönetiminde bireyselleştirilmiş yaklaşım kadar, multidisipliner hasta takibi de hayati önem taşımaktadır. Takip protokollerinde hastalığın alevlenme-remisyon ile giden seyri göz önünde bulundurulmalı, tedavi planları remisyon idamesi ve atakların hızlı baskılanması ilkelerine dayalı olmalıdır (32), (33). Ayrıca, tedavi sırasında olası biyolojik ajan yan etkileri, enfeksiyon riski ve immün dengenin bozulması gibi durumlar açısından dikkatli izlem gereklidir.

Ek olarak son yıllarda yapılan sistematik derlemeler ve veri temelli analizler, Behçet hastalığının tek bir klinik yörüngeden ziyade heterojen fenotip kümeleri ile seyredebildiğini göstermektedir. Farklı fenotipik alt grupların epidemiyolojik ve klinik davranışlarına yönelik cluster analizlerinin göstermiş olduğu çeşitlilik, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için veriye dayalı zemin sunmaktadır (6). Bu yaklaşım, hastalığın immünopatogeneğini anlamada olduğu kadar, tedavi hedeflerini belirlemede de kritik bir dönüm noktasıdır. Gelecekte yapılacak prospektif ve genetik alt grup analizleri, Behçet tedavisinde fenotipe özgü algoritmik yaklaşımların standart hale gelmesini mümkün kılabilir.

2.5. Behçet Hastalığında Fenotipik Alt Gruplar

Behçet hastalığının klinik olarak heterojen bir tablo sunması, değişik organ tutulumlarına sahip alt fenotip kümelerinin varlığını düşündürmüştür. Tunç ve arkadaşları, Türkiye'deki 272 Behçet hastasının dahil edildiği bir faktör analizinde dört ana semptom grubu tanımlamışlardır. Bu gruplar; (1) oral ve genital ülser ile eritema nodozum birlikteliği; (2) vasküler tutulumda yüzeysel ve derin ven trombozu

birlikteliği; (3) üveit (kadınlarda eritema nodozum ile olumsuz şekilde ilişkili); ve (4) papülopüstüler lezyonlarla artrit kümesi olarak tanımlanmıştır (35). Bu analizler, semptom kümelerinin sadece coğrafi değil, aynı zamanda klinik olarak da anlamlı olduğunu; örneğin papülopüstüler lezyon/artrit kümesinin belirli hasta gruplarında birlikte ortaya çıktığını göstermiştir.

Aynı gruptan Karaca ve arkadaşlarının ailesel Behçet hastalarını incelediği çalışma da bu fenotip kümelenmeyi genetik zemine taşıyarak, papülopüstüler lezyon ve artrit kümesinin ailesel formda daha sık görüldüğünü vurgulamıştır: ailevi grupta bu kümenin sıklığı %39.2 iken, sporadik vakalarda %21.5 olarak bildirilmiştir ($p<0.001$, $RR=6.47$). Ayrıca aynı fenotipik özellik, hastanın birinci derece akrabasında da tekrar etme eğilimindedir (ilişkili çiftlerde %29 vs. kontrol çiftlerde %4.5, $p=0.004$). Bu durum fenotipin genetik tabanla ilişkili olduğunu ve potansiyel olarak spesifik patojenik yollara işaret ettiğini ortaya koymaktadır (36).

Çin'den Zou ve arkadaşlarının büyük kohort çalışmasında "cluster analizi" ile beş ana küme tanımlamış olup bunlar; mukokutanöz, papülopüstüler/artrit, intestinal, oküler ve vasküler/ kardiyak fenotip kümeleridir ($n=760$ civarında) ve her fenotipin farklı demografik özellikler sergilediği belirtilmiştir. Örneğin, oküler tutulum gösteren hastaların tamamında tanı yaşı daha erken olup erkek cinsiyet daha yüksek oranda iken, intestinal tutulum gösteren fenotipte kadın hastaların oranı daha yüksek bulunmuştur. Erkek cinsiyet; üveit ($RR 2.32$), vasküler ($RR 2.00$), kardiyak ($RR 5.46$) ve CNS tutulumuyla ($RR 2.95$) anlamlı ilişkiye sahipken; genital ülser sıklığında negatif korelasyon gösterilmiştir ($RR 0.84$) (37).

Türkiye'den bildirilen Yazıcı ve arkadaşlarının 914 Behçet hastası üzerinde yürüttüğü kapsamlı bir analizde, hastalarda üç ana küme tanımlanmıştır: mukokutanöz-dominant grup (oral/genital ülser, papülopüstüler lezyonlar), oküler-dominant grup (bilateral üveit) ve vasküler-dominant grup (derin ven trombozu, büyük damar tutulumu). Bu kümeler klinik karar alma süreçleri açısından anlamlı ayrımlar sunmuştur (1). Kural-Seyahi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve uzun dönem izlemi içeren başka bir çalışmada ise, özellikle vasküler tutulumu olan erkek hastaların prognozunun daha kötü olduğu ve sistemik tedaviye daha çok ihtiyaç duyduğu bildirilmiştir (4). Davatchi ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında ise Türkiye'den bildirilen BH vakaları, ağırlıklı olarak oral ve genital ülser, papülopüstüler lezyonlar gibi mukokutanöz bulguların egemen olduğu kümelere dahil olmuştur. Bu

durum, Türkiye popülasyonunda mukokutanöz fenotipin baskınlığını göstermesi açısından dikkat çekici olmuştur (2).

İtalya'dan Talarico ve arkadaşları, çoklu karşılık analizi (multiple correspondence analysis-MCA) ile dört fenotip tanımlamıştır. Bu gruplar; gastrointestinal/büyük damar tutulumu, muko-kutanöz tutulum/artrit, oküler/nörolojik tutulum, paterji testi pozitifliği ve biyobelirteçlerle karakterize inflamatuvar özelliklerin baskın olduğu grup şeklinde ortaya çıkmıştır (38). Sonuçlar, coğrafi ve metodolojik farklılıkların fenotip dağılımına etkisinin altını çizmekte ve global ölçekte tutarlı alt gruplar olduğunu göstermektedir.

Küme analizi (cluster analysis) araştırmacılara ayırt edici bazı farklılıkları ile aynı hastalıkta potansiyel alt grupların saptanmasına olanak sağlayan bir istatistikî prosedürdür. Bir algoritma yardımı ile mümkün olan küme analizi heterojen hastalık tablolarından fenotipik alt grupların belirlenmesi yanında genotip/fenotip korelasyonu yapılmasına da olanak sağlayabilmektedir. Bu durum hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılmasına, benzer prognoza ve benzer tedavi yaklaşımlarına yanıt verme olasılığı olan paternlerin ortaya konmasına da yol açabilir.

Bu nedenle fenotipik alt grup çalışmaları, sadece tanısal sınıflama için değil aynı zamanda fenotipe özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından da öneme sahiptir. Klinik karar süreçlerinde bu fenotip kümeleri göz önünde bulundurularak, tedavi algoritmalarının kişiselleştirilmesi hastanın prognozunu iyileştirebilir. Bu nedenle bu çalışmada amacımız bir Türk Behçet hastalığı grubunda farklı prognoza sahip olabilecek klinik alt grupların varlığını araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif kohort çalışmasına İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde Behçet tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların medikal kayıtları incelenerek demografik verileri (yaş, cinsiyet), hastalığın tanı anındaki ve takip süresince gelişen organ tutulumları, daha önce ve mevcut olarak almakta oldukları tedavileri standart bir form kullanılarak kaydedilmiştir.

Çalışmaya ISG kriterlerine göre Behçet hastalığı tanısına sahip hastanemiz polikliniğinde takip veya tedavileri yapılmış 492 hasta dahil edildi. Dışlama kriteri; ek bir romatolojik hastalığa sahip olmak olarak belirlenmiştir. Bu nedenle ek romatizmal hastalığı bulunan 10 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Analizler sırasında tanı tarihi ve tanı yaşı bilinmeyen 40 hasta küme analizine dahil edilememiştir.

Bu çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındıktan sonra yapılmıştır.

3.1. Araştırmanın Değişkenleri

Sürekli Değişken: Hastanın tanı yaşı

Kategorik değişkenler: Genital ülser varlığı, papülopüstüler lezyon varlığı, eritema nodosum varlığı, üveit varlığı, derin ven trombozu ve tromboflebit varlığı, artrit varlığı, hastanın cinsiyeti

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 16.0 yazılım programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilen ortalama \pm standart sapma şeklinde tanımlandı. Demografik veriler bağımsız örneklem t-testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile analiz edildi. Verilerimizin analizi ve benzer klinik özelliklere sahip Behçet hastalığı alt gruplarının tanımlanması için log-likelihood mesafe ölçeği (log-likelihood distance measures) ile iki aşamalı küme analizi (two-step cluster) yapıldı. Behçet hastalarının alt gruplara dağılımı için aşağıdaki değişkenler kullanıldı: hastaların yaş, cinsiyet, tanı yaşı, hastalık süresi, takip süresince görülen klinik tutulumlar, tedavi değişikliğine neden olan atak türleri incelendi.

3.3. Araştırma Takvimi

Mayıs 2024 – Haziran 2024: Çalışma konusu belirlendi, çalışma tasarımı yapıldı.

Temmuz 2024 – Ađustos 2024: Belirlenen konu hakkında literatür taraması yapıldı.

Eylül 2024: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulundan onay alındı.

Aralık 2024 – Nisan 2025: Hasta verileri toplandı.

Haziran 2025 – Temmuz 2025: Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri yapıldı, araştırma raporu yazıldı.

3.4. Etik İzinler

Bu alışma İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulundan onay alımını takiben gerçekleştirilmiştir (19.09.2024 tarih ve 0115 karar numaralı).

4. BULGULAR

4.1. Behçet Hastalarının Genel Özellikleri

Çalışmamıza toplamda ISG kriterlerini karşılayan 442 Behçet hastası dahil edilmiştir. Hastaların %48,2'si kadın (n=213) idi. Dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı 31 ± 10 yıl olarak hesaplanmıştır. Kadın hastalarda tanı yaşı ortalaması $32,92 \pm 10,6$ yıl iken, erkeklerde bu değer $30,47 \pm 9,5$ yıl olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p = 0,011$). Bu bulgular, Behçet hastalığının genellikle genç erişkin yaş grubunda tanı aldığını ortaya koymaktadır. Hasta grubumuza yönelik genel özellikler Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalarda en sık bildirilen klinik bulgu genital ülser olup, olguların %74,4'ünde (n=329) saptanmıştır. Genital ülser sıklığı kadınlarda %78,9, erkeklerde ise %70,3 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,039$).

Papülopüstüler lezyonlar, hastaların %21,9'unda (n=97) tespit edilmiştir; bu oran erkeklerde biraz daha yüksek olmasına rağmen cinsiyetler arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p = 0,528$). Bu kutanöz bulgular, sıklıkla hastalığın muko-kutanöz fenotipiyle ilişkilidir ve sıklıkla yüz, gövde veya alt ekstremitelerde gözlenmektedir.

Eritema nodozum, hastaların %32,8'inde (n=145) bulunmuştur. Bu bulgu, kadınlarda (%40,4) erkeklere kıyasla (%25,8) daha sık olup, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,001$).

Üveit sık rastlanan organ tutulumlarından olup, hastaların %36,2'sinde (n=160) saptanmıştır. Üveit sıklığı erkeklerde anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (erkeklerde %42,8, kadınlarda %29,1; $p=0,003$).

Artrit, %26,2 (n=116) oranında kaydedilmiş olup, cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,812$). Behçet hastalığında sıklıkla non-eroziv, oligoartiküler artrit tipi gözlenir.

Derin ven trombozu ve tromboflebit, %17 (n=75) hastada bildirilmiş olup, vasküler tutulumun önemli bir göstergesidir. DVT (derin ven trombozu), erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (erkeklerde %27,1, kadınlarda %6,1; $p<0,001$). Vasküler tutulum hastalığın prognozunu etkileyebilecek ciddi komplikasyonlar arasında yer almaktadır.

Gastrointestinal tutulum, %2,3 (n=10) hastada izlenmiş olup, İpek Yolu kuşağı dışındaki Asya popülasyonlarında bu oranların daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Nörolojik tutulum, hastaların %3,8'inde (n=17) tespit edilmiştir. Nöro-Behçet sendromu, hastalığın nadir ancak ağır seyredabilen bir formudur.

Kardiyak tutulum ise en nadir bulgu olarak, yalnızca %0,9 (n=4) hastada izlenmiştir. Behçet hastalığında kardiyak tutulum nadirdir ancak görüldüğünde ciddi morbidite riski taşır.

Nörolojik ve gastrointestinal tutulumların erkeklerde daha sık olduğu gözlenirse de yalnızca SSS tutulumunda cinsiyetler arasında anlamlı fark saptandı (p = 0,038).

Hastalığın cinsiyete göre tutulumlarına dair veriler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 2. Behçet Hastalarının Demografik ve Hastalık İlişkili Klinik Özellikleri

Cinsiyet, kadın n (%)	213 (%48,2)
Tanı yaşı, ortalama (SD)	31 ± 10
Genital ülser, n (%)	329 (%74,4)
Papülopüstüler lezyon, n (%)	97 (%21,9)
Eritema nodosum, n (%)	145 (%32,8)
Üveit, n (%)	160 (%36,2)
Artrit, n (%)	116 (%26,2)
Derin ven trombozu ve tromboflebit, n (%)	75 (%17)
Gastrointestinal tutulum, n (%)	10 (%2,3)
Nörolojik tutulum, n (%)	17 (%3,8)
Kardiyak tutulum, n (%)	4 (%0,9)

Tablo 3. Cinsiyete Göre Tutulumlar

Tutulum	Kadın n, (%)	Erkek n, (%)	p değeri
Genital ülser	168 (%78,9)	161 (%70,3)	0,04
Papülopüstüler lezyon	44 (%20,7)	53 (%23,1)	0,52
Eritema nodosum	86 (%40,4)	59 (%25,8)	0,001

Üveit	62 (%29,1)	98 (%42,8)	0,003
Artrit	57 (%26,8)	59 (%25,8)	0,81
Derin ven trombozu ve tromboflebit	13 (%6,1)	62 (%27,1)	<0,001
SSS tutulumu	4 (%1,9)	13 (%5,7)	0,038
GIS tutulumu	5 (%2,3)	5 (%2,2)	0,90

4.2. Küme Analizi

Çalışmamızda Behçet hastalığına ait alt grupların ortaya konulması amacıyla yapılan küme analizinde TwoStep küme algoritması kullanılmış ve 8 değişken dahil edilmiştir. Bu analiz sonucunda 6 ayrı küme olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4). Küme modelinin kalite değerlendirmesi için kullanılan Silhouette katsayısı yaklaşık 0,3 olup, bu değer kümeler arasında belirli bir ayrışmanın olduğunu ancak mutlak netlikte bir farklılaşma sağlamadığını göstermektedir. Bu nedenle modelin orta düzeyde bir küme kalitesine sahip olduğu söylenebilir.

Küme büyüklükleri incelendiğinde, en büyük kümenin 101 birey ile (%21,2), en küçük kümenin ise 45 birey ile (%9,5) temsil edildiği görülmektedir. Kümeler arası büyüklük oranı 2,24 olarak bulunmuştur. Bu oran, kümelerin homojen büyüklüklerde olmadığını ve bazı kümelerin diğerlerine göre oldukça küçük örneklem sayısına sahip olduğunu göstermektedir.

4.2.1. Küme Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Küme 1: Bu küme, %67,3 kadın bireyden oluşmakta olup, genital ülser (%68,3) ve eritema nodozum (%93) gibi mukokutanöz bulgular oldukça belirgindir. Diğer sistemik bulgular ise minimal düzeydedir. Papülopüstüler lezyonlar (%2) ve artrit (%7) nadiren görülmekte olup, bu küme muhtemelen hafif mukokutanöz-dominant fenotipi yansıtmaktadır. Tromboz oranı %27,7 olup dikkat çekicidir.

Küme 2: İkinci küme, %55,2 kadın bireyden oluşmaktadır ve bu gruptaki hastaların tamamında artrit (%100) görülmektedir. Ayrıca tüm bireylerde genital ülser (%100) mevcuttur. Diğer bulgular daha seyrek izlenmektedir; örneğin eritema nodozum %29,9, üveit %32,8 oranındadır. Bu küme, muhtemelen inflamatuvar eklem

bulgularının önde olduğu ve mukozal bulgularla desteklenen bir fenotipi temsil etmektedir.

Küme 3: Bu kümede hastaların çoğunluğu kadın (%50,6) gibi görülse de cinsiyet dağılımı daha dengeli olup, papülopüstüler lezyonlar tüm hastalarda (%100) ve genital ülser grubun büyük çoğunluğunda (%75,8) mevcuttur. Ayrıca üveit %34,5 oranındadır. Artrit %27,5, eritema nodozum %44,8 oranında görülmektedir. Bu karma fenotip; deri, göz ve eklem bulgularının birlikte yer aldığı orta şiddette seyreden bir alt grubu temsil ediyor olabilir.

Küme 4: Bu kümede tüm bireyler kadın (%100) olup, genital ülser %100 oranındadır. Diğer sistemik bulgulara rastlanmamıştır. Bu nedenle bu küme, tek sistem tutulumu olan genital ülser-dominant hafif bir fenotipi temsil etmektedir.

Küme 5: Beşinci kümede bireylerin çoğu erkektir (%55,5) ve üveit oranı %77,7 ile en yüksek düzeyde bulunmuştur. Bu durum, bu kümenin oküler-dominant fenotip olduğunu düşündürmektedir. Genital ülser %34,3, artrit %18,2 oranındadır. Diğer sistemik bulgular çok seyrek.

Küme 6: Altıncı küme, tamamı erkek bireylerden (%100) oluşmakta olup, DVT/tromboflebit %100 oranında izlenmektedir. Bu kümede üveit (%40) de yüksektir. Bu bulgular bu kümeyi belirgin biçimde vasküler-dominant bir alt grup haline getirmektedir. Genital ülser %35,6 oranındadır. Bu küme, vasküler Behçet formuna karşılık geliyor olabilir.

4.2.2. Genel Değerlendirme

Bu analizde elde edilen kümeler; hastalık fenotiplerinin cinsiyet, tanıda yaş ve sistemik tutulumlara göre ayrışabildiğini göstermektedir. Özellikle erkek bireylerde tromboz ve göz tutulumu ön planda iken, kadın bireylerde eritema nodozum ve mukokutanöz bulgular öne çıkmaktadır. Bu bulgular, önceki literatürde bildirilen cinsiyet temelli klinik farklılıklarla örtüşmektedir.

Küme 1'de hem genital ülser hem eritema nodozum hem de tromboz görülmesi, inflamatuvar kutanöz-fenotipin sistemik komponentle birleştiği bir formu temsil edebilir. Küme 2'de genital ülser + artrit birlikteliği dikkat çekmekte olup, olası bir eklem-dominant form olarak yorumlanabilir. Küme 5'te izlenen yüksek üveit oranı (%77,7), bu grubun daha agresif, yüksek morbiditeli bir formu temsil ettiğini düşündürür.

Tablo 4. Kliniğimizde Takip Edilen Behçet Hastalarının Küme Analiz Sonuçları

	1	2	3	4	5	6
Hasta sayısı	101 (%21,2)	67 (%14,1)	87 (%18,3)	77 (%16,2)	99 (%20,8)	45 (%9,5)
Tanı yaşı	32,32	31,69	29,26	31,52	33,20	30,62
Cinsiyet	Kadın %67,3	Kadın %55,2	Kadın %50,6	Kadın %53,2	Erkek %55,5	Erkek %100
Genital ülser	%68,3	%100	%75,8	%100	%34,3	%35,6
Eritema nodosum	%93	%29,9	%44,8	0	0	0
Papülopüstüler lezyon	%2	0	%100	0	0	%22,2
Üveit	%31,7	%32,8	%34,5	0	%77,7	%40
Artrit	%7	%100	%27,5	0	%18,2	%15,6
Dvt/ tromboflebit	%27,7	0	%6,9	0	0	%100

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Behçet hastalığına sahip 442 hastanın klinik ve demografik özellikleri değerlendirilmiş, klinik alt grupların varlığı ve özellikleri küme analizi yardımıyla ortaya konmuştur.

Çalışmamızda hastaların ortalama tanı yaşı 31 ± 10 yıl idi ve ayrıca erkeklerde hastalık tanı yaşı anlamlı olarak daha erken bulundu. Benzer şekilde, Türkiye'den Yazıcı ve arkadaşlarının 1931 hasta üzerinde gerçekleştirdiği geniş ölçekli bir çalışmada da ortalama tanı yaşı 30 yaş civarında bulunmuş ve hastaların çoğunluğunun 20–40 yaş aralığında tanı aldığı belirtilmiştir (39). Diğer bir çalışmada ise tanı yaşı kadınlarda daha ileri yaşta, erkeklerde daha erken yaşta saptanmış ve bu durum, kadınlarda klinik belirtilerin daha geç ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür (3). Bu tanı yaşı farkı, olası hormonal ya da immünolojik faktörlerle ilişkili olabilir ve cinsiyet temelli fenotipik farklılıkların da bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

Genital ülserin, hastalarımızda en sık bildirilen bulgu (%74,4) olduğu görülmüştür. Çeşitli kohort çalışmalarında genital ülser prevalansının %70-90 arasında değiştiği bildirilmiş olup, bu yüksek oran hastalığın mukokutanöz-dominant fenotipiyle uyumlu seyir gösterdiğini desteklemektedir (23), (40). Ayrıca bu durum genital ülserin, Behçet hastalığının karakteristik klinik tablosu ile tanı almada önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir.

Çalışmamızda, Behçet hastalarının %32,8'inde eritema nodozum saptanmış olup, bu bulgu kadın hastalarda erkeklere kıyasla anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Bu cinsiyet temelli farklılık, Behçet hastalığının mukokutanöz fenotipinin kadınlarda daha baskın olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde, eritema nodozumun kadın hastalarda daha sık görüldüğü çeşitli kohort çalışmalarında bildirilmiştir. Tursen ve arkadaşlarının, 2313 Türk Behçet hastasında yaptığı çalışmada, eritema nodozumun kadınlarda %41, erkeklerde ise %24 oranında görüldüğünü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymuştur (3). Benzer şekilde, Kural-Seyahi ve arkadaşlarının İstanbul'daki uzun dönemli gözlem çalışmasında da eritema nodozumun kadınlarda daha sık olduğu raporlanmıştır (4). Bu veriler, çalışmamızdaki bulgularla büyük ölçüde örtüşmekte ve cinsiyetin klinik fenotip üzerindeki belirleyici etkisini desteklemektedir. Bu bağlamda, özellikle kadın hastalarda mukokutanöz belirtilere yönelik dikkatli bir değerlendirme tanı sürecinde önem arz etmektedir.

Çalışmamızda üveit, olguların %36,2'sinde saptanmıştır. Cinsiyet dağılımı açısından incelendiğinde, erkek hastalarda üveit sıklığının (%42,8) kadın hastalara kıyasla (%29,1) anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,003$) ki literatürde de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Tugal-Tutkun ve arkadaşları, 880 Behçet hastasında yaptıkları çalışmada üveit görülme sıklığını %37 olarak raporlamış ve erkeklerde bu oranın daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (41). Aynı şekilde, Tursen ve arkadaşları tarafından bildirilen geniş Türk kohortu çalışmasında da erkek hastalarda üveit sıklığı %42 olarak bildirilmiş, kadınlarda ise bu oran %27 olarak kaydedilmiştir ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (3). Bu veriler, hastalığın erkeklerde daha ağır seyredebileceğini ve göz tutulumu açısından erkek cinsiyetin bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Göz tutulumu, hastalığın morbiditesinde önemli bir yer tutmakta olup, görme kaybı riskinden dolayı erken tanı ve etkin tedavi gerektirmektedir. Bu nedenle, özellikle genç erkek hastalarda oftalmolojik değerlendirme Behçet hastalığının yönetiminde öncelikli olmalıdır.

Behçet hastalığında üveit gibi vasküler tutulumun da erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Taşçılar ve arkadaşları tarafından yapılan Türkiye merkezli bir çalışmada vasküler tutulum erkeklerde %23,3, kadınlarda ise %7,8 oranında raporlanmıştır; bu da çalışmamızdaki bulgularla büyük oranda örtüşmektedir (42). Çalışmamızda vasküler tutulum, Behçet hastalarının %17'sinde ($n=75$) tespit edilmiş olup, cinsiyete göre incelendiğinde, DVT sıklığı erkeklerde %27,1 iken kadınlarda %6,1 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı saptanmıştır ($p<0,001$). Vasküler tutulumun en sık görülen şekli olan DVT, özellikle alt ekstremitelerde derin venlerinde yerleşmekte ancak genellikle pulmoner emboli yapmamakta fakat posttrombotik sendrom gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, Behçet hastalarında vasküler tutulum varlığı, hastalığın prognozu açısından kritik önemdedir.

Küme analizi, özellikle Behçet hastalığı gibi heterojen seyir gösteren multisistemik hastalıklarda fenotipik grupların tanımlanması açısından oldukça faydalı bir araçtır. Bu bağlamda, çalışmamızda TwoStep küme algoritması kullanılarak altı farklı küme elde edilmiştir. Elde edilen bulgular, Behçet hastalığının heterojen klinik seyri ile uyumlu olarak alt gruplar halinde sınıflandırılabilceğini ve bu grupların klinik yönetim ve prognoz açısından farklılıklar gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Kümelerin cinsiyet dağılımı incelendiğinde, mukokutanöz bulguların baskın olduğu Küme 1 ve büyük ölçüde yalnızca genital ülserin görüldüğü Küme 4 gibi alt

gruplarda kadın hastaların ağırlıkta olduğu görülmektedir. Bu bulgu, literatürde kadın Behçet hastalarında mukokutanöz bulguların daha sık izlendiğine dair verilerle uyumludur (40).

Küme 1'de eritema nodozumun %93 gibi yüksek oranlarda izlenmesi, mukokutanöz fenotipin belirginliğini desteklemekte ve bu kümenin, daha önce tanımlanan “mukokutanöz-dominant” gruplar ile benzer özellikler taşıdığını göstermektedir (1). Küme 2’de genital ülser ve artrit birlikte görülmesi, daha önce bildirilen artrit-dominant fenotip tanımlamalarıyla benzerlik göstermektedir (43). Bu kümelenme, inflamatuvar artrit ve mukozal bulguların birlikte seyrettiği, kadın bireylerin ağırlıkta olduğu klinik tabloyu temsil etmektedir. Küme 3, karma fenotip olarak değerlendirilebilir. Bu grupta, papülopüstüler lezyonlar, genital ülser, artrit, eritema nodozum ve üveit bir arada görülmektedir. Bu klinik çeşitlilik, bazı Behçet hastalarının çoklu sistem tutulumlarıyla seyredebildiğini ve bu grubun orta şiddette seyreden bir klinik formu temsil edebileceğini göstermektedir. Karma fenotip olarak adlandırılacak bu kümede, mukokutanöz bulgularla birlikte oküler ve eklem tutulumu gibi sistemik bulguların birlikteliği dikkat çekmektedir. Davatchi ve ark. tarafından tanımlanan bir çalışmada, mukozal, göz ve eklem bulgularını birlikte taşıyan bir küme tanımlanmış ve bu hastaların klinik seyirlerinin, tek sistem tutulumuna sahip hastalara göre daha değişken ve kompleks olduğu vurgulanmıştır (26). Benzer şekilde Tugal-Tutkun ve arkadaşları tarafından bildirilen çalışma da, Türkiye'deki geniş bir kohortta bu tür karma fenotiplere dikkat çekmiştir (41). Küme 4’te yalnızca genital ülser izlenmesi ve diğer sistemik bulguların yokluğu, bu grubu hafif seyirli, lokalize Behçet formu olarak düşündürmektedir. Küme 5 ise %77,7 oranında üveit görülmesi ile ön plana çıkmaktadır. Bu durum, bu kümenin oküler-dominant alt grubu temsil ettiğini ve muhtemelen daha yüksek morbidite riskine sahip olduğunu düşündürmektedir. Özellikle erkek cinsiyetin üveit açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu ve bu bireylerin daha erken yaşta tanı aldıkları bildirilmektedir. (41). Küme 6’da tüm bireylerin erkek ve %100 oranında vasküler tutulumuna sahip olması, bu grubu klasik anlamda “vasküler-dominant” Behçet hastalığı alt grubuna yerleştirmektedir. Bu kümede ayrıca üveit sıklığı da yüksektir (%40), bu da vasküler formun göz bulguları ile birlikte seyredebildiğini düşündürmektedir. Derin ven trombozu ve tromboflebit gibi bulguların erkek hastalarda daha sık görüldüğü daha önce bir başka çalışmada da vurgulanmıştır (44).

Elde edilen sonuçlar, cinsiyetin fenotip belirleyiciliğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu cinsiyet temelli ayırım, hem hastalığın patogeneğinde hormonal ve immünolojik farkların etkili olabileceğini düşündürmekte hem de tedavi ve takip süreçlerinin bireyselleştirilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız Türkiye’den bildirilen geniş küme analizlerinden biri olup elde edilen bulgular, Behçet hastalığının klinik olarak oldukça heterojen bir hastalık olduğunu, bu heterojenitenin cinsiyet, tanı yaşı ve klinik bulgular temelinde fenotipik alt gruplara ayrılabilceğini desteklemektedir. Bu veriler, Behçet hastalığında bireyselleştirilmiş takip ve tedavi stratejilerinin önemini göstermektedir.

Çalışmamızın güçlü yönleri, tek merkezli geniş bir hasta popülasyonu ile yürütülmüş olması sayesinde homojen bir örneklem sunması, cinsiyet temelli karşılaştırmalar ve ileri düzey istatistiksel küme analizi kullanılmış olmasıdır. Bununla birlikte çalışmanın tek merkezli olması nedeni genel popülasyona genellenebilirliğinin kısıtlı olabileceği, bazı nadir tutulumların hasta popülasyonunda az olması nedeni az görülen fenotiplerin yeterince temsil edilememiş olabileceği de çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, küme analizleri, yeni tanı almış hastalarda olası organ tutulumu riskini öngörmek ve hasta izlemine rehberlik etmek adına klinik karar destek aracı olarak kullanılabilir. Cinsiyetin klinik prezantasyon üzerindeki belirleyici rolü göz önünde bulundurularak, hasta yönetiminde bireyselleştirilmiş izlem ve tedavi yaklaşımları gerekmekte olup daha geniş örneklemlemlerle ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Yazici, H., Seyahi, E., Hatemi, G., & Yazici, Y. (2010). Behçet syndrome: a contemporary view. *Nature Reviews Rheumatology*, 6(2), 119–126. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.239>
2. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. *Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis*. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):57–65.
3. Tursen U, Gürler A, Boyvat A. *Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease*. *Int J Dermatol*. 2003;42(5):346–51.
4. Kural-Seyahi, E., Fresko, I., Seyahi, N., et al. (2003). The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*, 82(1), 60–76.
5. İlgen U. Cluster analysis as a clinical and research tool in Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(1):3–8.
6. Macit B, Esatoglu SN, Akyuz-Yesilyurt K, Hatemi G. Variability in phenotype clusters of Behçet's syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2025;73:152744.
7. Hatemi, G., Christensen, R., Bang, D., et al. (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(6), 808–818.
8. İlgen U. Clusters in Behçet's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):242.
9. Zou J, Luo J-F, Shen Y, Cai J-F, Guan J-L. Cluster analysis of phenotypes of patients with Behçet's syndrome: a large cohort study from a referral center in China. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:45.
10. Kılıç G, Körüklü KF, Kumcu MG, Çakır E, Karkucak M, Kılıç E. Gender disparities in Behçet's syndrome: identifying distinct phenotypes through cluster analysis. *Immunologic Research*. 2024;72(5):975–981.
11. Tasdemir M, Duzgun N, Tunc SE, Erdem SS, Karahan S, Kinikli G. Characteristics of patients with Behçet disease from the Van Province, Eastern Turkey:

definition of disease clusters in a tertiary referral center. *J Clin Rheumatol*. 2024 Jan;30(1):17–22.

12. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(Suppl 84):S1–10.

13. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(2):245–61.

14. Tugal-Tutkun I, Quartier P, Bodaghi B. Pediatric uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(6):442–7.

15. Gül A. Genetics of Behçet's disease: lessons learned from genomewide association studies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(1):56–63.

16. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet*. 2010;42(8):698–702.

17. Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, 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;45(2):202–7.

18. Bakır-Güngör B, Remmers EF, Meguro A, Mizuki N, Kastner DL, Gül A, et al. Identification of possible pathogenic pathways in Behçet's disease using genome-wide association study data from two different populations. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(6):678–87.

19. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(4):297–350.

20. Gül A. Pathogenesis of Behçet's disease: autoinflammatory features and beyond. *Semin Immunopathol*. 2015;37(4):413–8.

21. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):996–1002

22. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H, Huang X, Kijlstra A. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul;49(7):3058–64.
23. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078–80.
24. Yurdakul S, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):793–809.
25. Vural Ö, Karadağ ŞG, Gür G, et al. Diagnostic sensitivity of different applications of pathergy test for Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(Suppl 127):27–31.
26. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):823–33.
27. Dilşen N, Aral O, Konice M, et al. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: Confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(12):823–5.
28. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):887–900.
29. Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):747–54.
30. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Uçar D, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42(Suppl 142):3–19.
31. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(Suppl 131):3–17.
32. Sulu B, Hatemi G. New and future perspectives in Behçet's syndrome. *Arch Rheumatol*. 2024;39(4):511–21.
33. Seyahi E, Albuz U, Karadaş M, Yazıcı H. Difficult-to-treat Behçet syndrome: a therapeutic approach. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(Suppl 135):42–50.

34. Cosan F, Kötter I, Yazici H, et al. Outcome measures used in clinical trials for Behçet syndrome. *J Rheumatol*. 2014;41(3):599–607.
35. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behçet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol*. 2002;29(11):2393–6.
36. Karaca M, Hatemi G, Sut N, Yazici H. The papulopustular lesion/arthritis cluster of Behçet's syndrome also clusters in families. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1053–60.
37. Zou J, Luo J-F, Shen Y, Cai J-F, Guan J-L, et al. Cluster analysis of phenotypes of patients with Behçet's syndrome: a large cohort study from a referral center in China. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:45.
38. Talarico R, Di Cianni F, Sulis A, Marinello D, Lorenzoni V, Mosca M. Assessing disease phenotypes in Behçet's syndrome: insights from a multiple correspondence analysis. *Front Immunol*. 2025;16:1605714.
39. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(3):148–155.
40. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*. 2016;43(6):620–632.
41. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373–380.
42. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2018–2022.
43. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis*. 2010;13(4):367-73
44. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, et al. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4 Suppl 67):S47-53