

BEHÇET SENDROMU BULGULARI İLE MEVSİMLER ARASINDAKİ İLİŞKİ

The Relationship Between Behçet's Syndrome Findings and Seasons

Melih PAMUKCU¹ , Rabia AYDOĞAN BAYKARA² , Tuğba İZCİ DURAN³ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, ANKARA, TÜRKİYE

²Turgut Özal Üniversitesi, Malatya EAH., Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon B.D., MALATYA, TÜRKİYE

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Romatoloji B.D., SAMSUN, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Behçet sendromu ülkemizde yaygın olarak görülmekte olan bir hastalıktır ve bu hastalığın tüm komplikasyonlarının ve belirtilerinin şiddetlenmesinin mevsimsel ilişki gösterebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı Behçet sendromuna bağlı sistemik tutulumlar ile bu tutulumların mevsimsel ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Onsekiz yaşından büyük ve sistemik tutulumu olan 77 hasta bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, Behçet sendromu ve sistem tutulum tarihi bilgileri, C-reaktif protein değeri, eritrosit sedimentasyon hızı, hemogloblin, lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, albümin, kreatinin değerleri kaydedildi. Behçet sendromuna bağlı sistemik tutulum kaydına ulaşılan hastaların tutulum paternleri, artrit, üveit, derin ven trombozu, üveit + derin ven trombozu, nörobeçet ve enterobeçet olarak gruplara ayrıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 41.6±9.8 yıl iken, 31 (%40) hasta kadındı. Paterji testi pozitifliği 38 (%49) hastada saptandı. Behçet sendromu sistem tutulumlarının dağılımı incelendiğinde 7 hastada artrit, 36 hastada üveit, 8 hastada derin ven trombozu, 14 hastada üveit ve derin ven trombozu birlikte mevcutken, 10 hastada nörobeçet ve 2 hastada enterobeçet mevcuttu. Behçet sendromu tutulumlarının tanı tarihlerinin mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde üveit, derin ven trombozu ve bu iki tutulumun birlikte görüldüğü hastaların ilkbahar ve yaz mevsimlerinde sonbahar ve kış mevsimlerine göre daha yüksek oranda tanı aldığı görüldü (p<0.05).

Sonuç: Behçet sendromunun sistemik etkilerinin tanı alma dönemlerinin, diğer bir deyişle aktivasyon dönemlerinin mevsimlerle anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptandı. Bu ilişkinin diğer otoimmün inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi Behçet sendromunun da etiyolojisinde yer alan genetik yatkınlığa eşlik eden çevresel faktör etkisi nedeniyle olduğunu düşündürmektedir ve hastaların takibinde bu ilişki göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Behçet sendromu, mevsimler, üveit, venöz tromboz

ABSTRACT

Objective: Behçet's syndrome is a common disease in our country and it is thought that there may be a seasonal relationship with the exacerbation of all complications and symptoms of this disease. The aim of this study is to examine the seasonal relationship of systemic involvement in Behçet's syndrome.

Material and Methods: Seventy-seven patients older than 18 years old with systemic involvement were included in this retrospective study. Age, gender, history of Behçet's syndrome and system involvement, C-reactive protein value, erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, leukocyte, thrombocyte, neutrophil, lymphocyte, albumin, and creatinine values were recorded. The involvement patterns of patients with systemic involvement record due to Behçet's disease were divided into groups as arthritis, uveitis, deep vein thrombosis, uveitis+ deep vein thrombosis, neurobehçet and enterobeçet.

Results: While the mean age of the patients was 41.6±9.8 years, 31 (40%) of them were female. Pathergy test positivity was found in 38 (49%) patients. When the distribution of Behçet's syndrome system involvement was examined, 7 patients had arthritis, 36 patients had uveitis, 8 patients had deep vein thrombosis, 14 patients had uveitis and deep vein thrombosis, 10 patients had neurobehçet and 2 patients had enterobeçet. When the distribution of diagnosis dates of Behçet's syndrome involvement by seasons was examined, it was seen that patients with uveitis, deep vein thrombosis and with both involvements were diagnosed at a higher rate in spring and summer than in autumn and winter (p<0.05).

Conclusion: It was determined that the diagnosis periods of the systemic effects of Behçet's syndrome, in other words, the activation periods were related to the seasons. This relationship is thought to be due to the environmental factor effect accompanying the genetic predisposition in Behçet's syndrome etiology as in other autoimmune inflammatory diseases, and this relationship should be considered in the follow-up of patients.

Keywords: Behçet's syndrome, seasons, uveitis, venous thrombosis



Yazışma Adresi / Correspondence:
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., Romatoloji B.D., SAMSUN, TÜRKİYE
Tel / Phone: +90 533 4914400
Geliş Tarihi / Received: 21.04.2021

Dr. Tuğba İZCİ DURAN
E-posta / E-mail: drtugbaizciduran@gmail.com
Kabul Tarihi / Accepted: 07.07.2021

GİRİŞ

Behçet sendromu, tekrarlayan oral ve genital ülserlere, sinovite, üveite, kutanöz püstüler vaskülit ve meningoensefalite neden olabilen multisistemik inflamasyonla seyreden kronik bir hastalıktır (1). Genetik, enfeksiyon, immün kompleksler ve çevresel faktörleri de içine alan birtakım hipotezler oluşturulmuşsa da Behçet sendromunun sebebi ve patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır (2-5). Teşhis 12 aylık dönemde en az 3 kez tekrarlayan oral aftöz ülserler ile birlikte genital ülserler, oküler tutulum, cilt lezyonları veya pozitif paterji testinden herhangi ikisinin bulunması ile konulur (6). Genetik yatkınlığı olan hastalarda enfeksiyon ajanları, güneş ışığı, yağış durumu gibi çevresel faktörler Behçet sendromunun ortaya çıkmasında ve/veya hastalığın aktive olarak komplikasyonların gelişmesinde etkili olabilir. Maruz kalınan bu çevresel faktörler mevsimlere göre değişkenlik göstermektedirler. Jae Hee Cheon ve arkadaşlarının Behçet sendromunun intestinal tutulumunu ve bu tutulumun mevsimsel özelliklere göre atak sıklığını inceledikleri bir çalışmada, hastaların en fazla ilkbahar ve sonbahar mevsiminde, özellikle mayıs ve eylül aylarında aktive olduğunu bildirdiler (7). Pek çok otoimmün hastalıkta, hastalığın epidemiyolojisinde ve patogenezinde mevsimsel etkileri açıklayabilmek için araştırmalar yapılmıştır. Önceki çalışmalarda sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi otoimmün hastalıkların aktivasyonlarına mevsimlerin etkisi araştırılmıştır (8-10).

Behçet sendromu ülkemizde yaygın olarak görülmekte olan bir hastalıktır ve bu hastalığın tüm komplikasyonlarının ve belirtilerinin şiddetlenmesi ile mevsimsel ilişkiyi inceleyen bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız Behçet sendromuna bağlı sistemik tutulumlar ile bu tutulumların mevsimsel ilişkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2019-Ocak 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğe başvuran ve Behçet sendromu sınıflandırma kriterlerine (6) göre tanı almış, 18 yaşından büyük ve sistemik tutulumu olan 77 hasta bu retrospektif çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri; 18 yaş altı, gebelik, emzirme, malign hastalık hikayesi, diğer kronik inflamatuvar hastalık hikayesi, aktif hepatit, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, trombofili hikayesi, santral sinir sistemi tutulumu yapan nörolojik hastalıklar olarak belirlendi. Komplikasyon gelişimi açısından hastaların hastane başvuruları incelendi. Daha önce Behçet sendromuna bağlı tutulum şüphesi ile tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastane kayıtları üzerinden hastaların yaşı, cinsiyeti, Behçet sendromu ve sistem tutulumu tarihi bilgileri, C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hemoglobin, lökosit, trombosit, nötrofil, lenfosit, albümin, kreatinin değerleri kaydedildi. Bununla birlikte ek hastalık hikayesi, kullanılan ilaçlar, alışkanlıklar (sigara, alkol vb.), aile hikayesi ve sistemik muayene bulguları da anamnezlerden elde edildi. Hastane sisteminde paterji testi sonucu bulunanların sonuçları kaydedildi.

Behçet sendromuna bağlı sistemik tutulum kaydına ulaşılan hastaların tutulum paternleri artrit, üveit, derin ven trombozu (DVT), üveit+DVT, nörobeçet ve enterobeçet olarak gruplara ayrıldı. Mukokutanöz bulgular Behçet sendromu tanısı için majör tanı kriteri olduğu için ayrı bir sınıf olarak değerlendirmeye alınmadı.

Dünyanın birçok yerinde yıl, belirli hava koşulları (sıcaklık, atmosfer basıncı, nem ve yağış) ve gün ışığı saatleri ile karakterize edilen üçer aylık dört mevsime (kış, ilkbahar, yaz ve sonbahar) bölünmüştür (11).

Mevsim sınıflaması Türkiye'nin sıcaklık ve iklim koşullarına uygun olarak belirlendi. Mart, nisan, mayıs ayları ilkbahar; haziran, temmuz, ağustos ayları yaz; eylül, ekim, kasım ayları sonbahar ve aralık, ocak, şubat ayları kış olarak kaydedildi. Hastanın Behçet sendromuna bağlı gelişen sistemik tutulumunun tanı tarihi temel alınarak uygun olan mevsim ile eşleştirildi.

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır. Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı (Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 17.02.2021, sayı no: 2021/75).

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 23.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik veriler frekans (yüzde), sayı ve ortalama±standart sapma veya median (min-maks) olarak gösterildi. Numerik değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler ki-kare testiyle değerlendirildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma örnekleminin yaş dağılımına baktığımızda; ortalama yaş 41.6 ± 9.8 yıl idi. Cinsiyet dağılımında 31 (%40) hasta kadın cinsiyette idi. Paterji testi pozitifliği 38 (%49) hastada saptandı. Hastaların ortalama hemoglobin değeri 13.3 ± 1.7 g/dL, trombosit değeri ise $280\pm 68\times 10^3/\text{mL}$ idi. İnflamasyon göstergesi olarak kabul edilen CRP değeri ise 4.1 (1.3–8.7) mg/L ve ESH 10 (5–18) mm/saat idi (Tablo 1).

Behçet sendromu sistem tutulumlarının dağılımı incelendiğinde 7 hastada artrit, 36 hastada üveit, 8 hastada DVT, 14 hastada üveit ve DVT birlikte mevcuttken, 10 hastada nörobeçet ve 2 hastada enterobeçet bulunmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 1: Behçet hastalarının demografik ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	Hasta grubu (n=77)
Yaş (yıl, ortalama±standart sapma)	41.6 ± 9.8
Kadın cinsiyet (n, %)	31 (%40)
Hemoglobin (g/dL)	13.9 ± 1.7
Lökosit ($10^3/\text{mL}$)	7.9 ± 1.9
Trombosit ($10^3/\text{mL}$)	280 ± 68
Nötrofil ($10^3/\text{mL}$)	4.8 ± 1.6
Lenfosit ($10^3/\text{mL}$)	2.2 ± 0.7
Eritrosit sediment. hızı (mm/saat)	10 (5-18)
C-reaktif protein (mg/L)	4.1 (1.3-8.7)
Albümin (g/dL)	4.5 (4.2-4.7)
Kreatinin (mg/dL)	0.8 ± 0.2
Paterji pozitifliği (n, %)	38 (%49)

Behçet sendromu tutulumlarının tanı tarihlerinin mevsimlere göre dağılımı incelendiğinde üveit, DVT ve bu iki tutulumun birlikte görüldüğü hastaların ilkbahar ve yaz mevsimlerinde sonbahar ve kış mevsimlerine göre daha yüksek oranda tanı aldığı görüldü. Üveit tanısı alan 36 hastanın 22'si (%61.1) ilkbahar mevsiminde, 8'i (%22.2) yaz mevsiminde, 4'ü (%11.1) kış ve 2'si (%5.6) sonbahar mevsiminde tanı almıştı. DVT+üveit tanıları bulunan 14 hastanın 6'sı (%42.9) yaz mevsiminde, 4'ü (%28.6) ilkbahar mevsiminde, 2'ser (%14.3) hasta da sonbahar ve kış mevsimlerinde tanı almıştı. Nörobeçet tanılı 10 hastanın 4'ü (%40) ilkbahar mevsiminde tanı alırken, 2'ser (%20) hasta da yaz, sonbahar ve kış mevsimlerinde tanı almıştı. Artrit tanısı alan 7 hastanın 5'i (%71.4) ilkbahar mevsiminde, 2'si (%28.6) de yaz mevsiminde tanı almıştı. Enterobeçet tanılı iki hasta mevcuttu ve bu hastalar kış mevsiminde tanı almıştı (Tablo 2).

Behçet sendromunun sistemik tutulumlarının tanı alma tarihleri mevsimlerle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili saptanmış olup ($p=0.046$), hasta sayısının az olması, sistemik tutulum sınıfının fazla

olması ve komplikasyonların DVT-üveit grubunda olduğu gibi eş zamanlı olarak ortaya çıkabilmesi nedeniyle her bir komplikasyonun mevsimlerle olan ilişkisi ayrı ayrı incelenememiştir.

Tablo 2: Behçet sendromu ile mevsimsel ilişki

	Mevsim				p
	Kış	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	
Artrit (n=7)	0	5 (%71.4)	2 (%28.6)	0	0.046
Üveit (n =36)	4 (% 11.1)	22 (%61.1)	8 (%22.2)	2 (%5.6)	
DVT (n =8)	0	6 (%75)	2 (%25)	0	
DVT-Üveit (n =14)	2 (% 14.3)	4 (%28.6)	6 (%42.9)	2 (% 14.3)	
Nörobeçet (n =10)	2 (%20)	4 (%40)	2 (%20)	2 (%20)	
Enterobehçet (n =2)	2 (%100)	0	0	0	

DVT: Derin ven trombozu

TARTIŞMA

Behçet sendromu morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Multisistemik tutulumla gidebilmekte ve etiyojisinde çevresel faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir. Romatolojik hastalıkların etiyojisini araştırmaya yönelik olarak yapılan çalışmaların bir kısmında bu hastalıkların mevsimlerle olan ilişkileri de incelenmiştir. Behçet sendromu ülkemizde yaygın olarak görülmektedir ve bu hastalığın tüm komplikasyonlarının ve hastalığın belirtilerinin şiddetlenmesi ile mevsimsel ilişkiyi inceleyen bir çalışma literatürde henüz bulunmamıştır. Bu çalışmada hastaların artrit, üveit, DVT, DVT+üveit, nörobeçet ve enterobehçet tutulumları değerlendirildi ve Behçet sendromunun bu sistemik tutulumlarının tanı alma tarihleri mevsimlerle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili saptandı.

Sıcaklık ve nem gibi hava koşullarının özellikle eklemeleri etkileyen bazı romatizmal rahatsızlıkların belirtilerini etkileyebileceğine inanılmaktadır. SLE aktivitesi üzerindeki mevsimsel etkiye ilişkin önceki

çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir; bazıları yalnızca yaz aylarında ışığa duyarlı kızarıklıkların artmış bir insidansı olduğunu öne sürmekteyken (12, 13), diğerleri ise kış ve ilkbaharda daha fazla eklem ağrısı olduğunu bildirmiştir (14-16). Başka bir çalışmada sınıf V lupus nefriti hastalığının kış ve ilkbahar aylarında anlamlı derecede daha yüksek prevalansa sahip olduğu belirtilmiştir (8). SLE tanısı konulan 2102 hastanın dahil edildiği bir çalışmada fotosensitivite, eklem tutulumu ve hastalık aktivite skorları ilkbahar ve yaz aylarında yüksek saptanırken, renal aktivitede yaz aylarında yılın diğer dönemlerine göre anlamlı azalma saptanmıştır (10). RA başlangıcının kış aylarında daha yaygın olduğu ve havanın RA aktivitesi üzerindeki etkisine sıcaklık, nem, atmosferik basınç gibi çeşitli faktörlerin aracılık ettiği gösterilmiştir (17-21), ancak bu faktörlerin bir kısmı halen tartışmalıdır (22, 23). Başka bir RA çalışmasında ağrının sıcaklık ve buhar basıncı ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (14, 16). Artrit semptomları kış veya ilkbaharda başlayan erken RA'lı hastaların 6 ay sonra daha fazla radyografik eklem hasarı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (24). Kas-iskelet

sistemi ağrısı olan hastaların semptomlarının kışın daha kötü olduğuna da yaygın olarak inanılmaktadır. Japonya'da 280 RA hastasının %63'ünün kış ve ilkbahar aylarında mevsimsel kötüleşmeyi fark ettiğini bildirmişlerdir (25). Akut gut ataklarının insidansının ise ilkbaharda en yüksek olduğu bildirilmiştir (26). Diğer taraftan Pierre-Marie Duret ve arkadaşlarının yakın tarihte primer Sjögren sendromlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, halsizlik, ağrı ve kuruluk semptomlarında mevsimsel olarak anlamlı bir değişim saptanmadığı bildirilmiştir (27). Psöriatik artritli hastalarda da mevsimlerle ilişki gösterilememiştir (28).

Mevsimsel değişimin Behçet Sendromu üzerindeki etkisine ilişkin bilgiler azdır. Behçet hastalarının hava/mevsim ile ilişkili semptomlarını analiz eden 5 çalışma belirledik (7, 14, 29-31). Krause ve arkadaşları sonbahar ve/veya ilkbaharda kötüleştiği bildirilen eklem semptomları dışında, Behçet hastalarının hava koşulları ile hastalık şiddeti arasında ve oral ülser alevlenmeleri ile hava/mevsim arasında bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir (14). Kore'den yapılan diğer 2 çalışmada, Behçet sendromu semptomlarının şiddetlenme miktarında mevsimsel farklılıklar bulduklarını belirtirken, bu çalışmada semptomlar net bir şekilde açıklanmamıştır (29, 30). Türkiye'de yapılan çalışmaya 90 oral aftı olan Behçet sendromu hastası dahil edilmiş; kış ve sonbaharda oral ülser alevlenmesinde artış olduğu gösterilmiştir (31). Bu çalışmada ise nörobeçet, üveit, DVT, üveit+DVT ve artrit görüldüğü hastaların ilkbahar ve yaz mevsimlerinde daha sık tanı aldığı görüldü. Behçet sendromunun intestinal tutulumunu ve bu tutulumun mevsimsel özelliklere göre atak sıklığını inceleyen Jae Hee Cheon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların en fazla ilkbahar ve sonbahar mevsiminde, özellikle mayıs ve eylül aylarında aktivasyon gösterdiği bildirilmiştir (7). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda enterobehçet tanısı almış olan iki hastanın da kış mevsiminde tanı aldığı görüldü. Behçet sendromu patogenezi tam olarak tanımlanamasa da, genetik, immünolojik ve çevresel

faktörlerin neden olduğu multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir (32) ve çevresel faktörler Behçet semptomlarının alevlenmesinde iyi bilinen bir nedendir (33). Genetik olarak duyarlı hastalarda, bulaşıcı mikroorganizmalar, güneş ışığı ve yağış gibi belirli çevresel faktörler Behçet sendromunun gelişmesine ve komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunabilir. Bu çevresel faktörlere maruz kalma da mevsime göre değişmektedir.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktaydı. Çalışmanın tek merkezli olması nedeniyle komplikasyon gelişen hasta örneklemini az sayıda hastadan oluşmaktaydı. Hastaların tanı tarihleri sistem üzerinden kaydedilmiş olup, tanıdaki muhtemel gecikmeleri saptamak mümkün olmamıştır. Bununla birlikte komplikasyon gelişiminin ilk tanı tarihi esas alınmış olup sonraki alevlenmeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bulguların saptandığı dönemde sıcaklık, barometrik basınç ve bağıl nem dikkate alınmamıştır. Alevlenmelerin takibi için prospektif takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Behçet sendromunun organ tutulumu gelişmesi hastalığın aktivasyon göstergesi kabul edilmektedir. Bu çalışmada, Behçet sendromunun sistemik etkilerinin tanı alma dönemlerinin, diğer bir deyişle aktivasyon dönemlerinin mevsimlerle istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptadık. Bu ilişkinin diğer otoimmün inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi Behçet sendromunun da etiolojisinde yer alan genetik yatkınlığa eşlik eden çevresel faktör etkisi nedeniyle olduğunu düşünülmüştür ve hastaların takibinde bu ilişki göz önünde bulundurulmalıdır. Hasta sayımızın az olması nedeniyle tüm sistem tutulumlarını ayrı ayrı değerlendiremedik ancak yeterli hasta sayısı ile prospektif çalışmalar yapılması önemli katkılar sağlayacaktır.

Çatışma Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Yazarlar makaleye eşit oranda katkı sağlamış olduklarını beyan eder.

Destek / Teşekkür Beyanı: Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onamı: Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; tarih: 17.02.2021, sayı no: 2021/75.

KAYNAKLAR

1. Uzkeser H, Haliloglu S, Cayir Y, Bilen N, Karaaslan Y, Kosar A, et al. Is mean platelet volume a new activity criteria in Behçet's disease? Blood Coagul Fibrinolysis. 2015;26(7):836-9.
2. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. Cell Mol Life Sci. 2003;60(9):1903-22.
3. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. J Oral Pathol Med. 2012;41(8):577-83.
4. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk MA, Haznedaroğlu IC, Celik I, Calgüneri M. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behçet's disease. Thromb Res. 2002;105(2):125-33.
5. Uzkeser H, Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Uyanik MH. Antistreptolysin O levels in patients with Behçet's disease. Eurasian J Med. 2011;43(3):169-72.
6. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet. 1990;335(8697):1078-80.
7. Lee JH, Cheon JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Seasonal variation in flares of intestinal Behçet's disease. Dig Dis Sci. 2015;60(11):3373-8.
8. Schlesinger N, Schlesinger M, Seshan SV. Seasonal variation of lupus nephritis: high prevalence of class V lupus nephritis during the winter and spring. J Rheumatol. 2005;32(6):1053-7.
9. Hawley DJ, Wolfe F, Lue FA, Moldofsky H. Seasonal symptom severity in patients with rheumatic diseases: a study of 1,424 patients. J Rheumatol. 2001;28(8):1900-9.
10. Duarte-García A, Fang H, To CH, Magder LS, Petri M. Seasonal variation in the activity of systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2012;39(7):1392-8.
11. Alpert P, Osetinsky I, Ziv B, Shafir H. A new seasons definition based on classified daily synoptic systems: an example for the eastern Mediterranean. International Journal of Climatology. 2004;24(8):1013-21.
12. Amit M, Molad Y, Kiss S, Wysesbeek AJ. Seasonal variations in manifestations and activity of systemic lupus erythematosus. Br J Rheumatol. 1997;36(4):449-52.
13. Haga HJ, Brun JG, Rekvig OP, Wetterberg L. Seasonal variations in activity of systemic lupus erythematosus in a subarctic region. Lupus. 1999;8(4):269-73.
14. Krause I, Shraga I, Molad Y, Guedj D, Weinberger A. Seasons of the year and activity of SLE and Behçet's disease. Scand J Rheumatol. 1997;26(6):435-9.
15. Szeto CC, Mok HY, Chow KM, Lee TC, Leung JY, Li EK et al. Climatic influence on the prevalence of noncutaneous disease flare in systemic lupus erythematosus in Hong Kong. J Rheumatol. 2008;35(6):1031-7.
16. Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. Br Med J. 1973;2(5858):96-100.
17. Smedslund G, Hagen KB. Does rain really cause pain? A systematic review of the associations between weather factors and severity of pain in people with rheumatoid arthritis. Eur J Pain. 2011;15(1):5-10.

18. Smedslund G, Mowinckel P, Heiberg T, Kvien TK, Hagen KB. Does the weather really matter? A cohort study of influences of weather and solar conditions on daily variations of joint pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(9):1243-7.
19. Savage EM, McCormick D, McDonald S, Moore O, Stevenson M, Cairns AP. Does rheumatoid arthritis disease activity correlate with weather conditions? *Rheumatol Int.* 2015;35(5):887-90.
20. Abasolo L, Tobías A, Leon L, Carmona L, Fernandez-Rueda JL, Rodriguez AB et al. Weather conditions may worsen symptoms in rheumatoid arthritis patients: the possible effect of temperature. *Reumatol Clin.* 2013;9(4):226-8.
21. Terao C, Hashimoto M, Furu M, Nakabo S, Ohmura K, Nakashima R et al. Inverse association between air pressure and rheumatoid arthritis synovitis. *PLoS One.* 2014;9(1):e85376.
22. Cay HF, Sezer I, Firat MZ, Kaçar C. Which is the dominant factor for perception of rheumatic pain: meteorology or psychology? *Rheumatol Int.* 2011;31(3):377-85.
23. Jena AB, Olenski AR, Molitor D, Miller N. Association between rainfall and diagnoses of joint or back pain: retrospective claims analysis. *Bmj.* 2017;359:j5326.
24. Mouterde G, Lukas C, Logeart I, Flipo RM, Rincheval N, Daurès JP et al. Predictors of radiographic progression in the ESPOIR cohort: the season of first symptoms may influence the short-term outcome in early arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1251-6.
25. Sadamoto K, Ogawa T, Ogura T, Saito E. Season and activity of rheumatoid arthritis in Japan. *APLAR Journal of Rheumatology.* 2007;10(1):29-31.
26. Schlesinger N. Acute gouty arthritis is seasonal: possible clues to understanding the pathogenesis of gouty arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(4):240-2.
27. Duret PM, Meyer N, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Seror R, Le-Guern V et al. Seasonal effect on fatigue, pain and dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):39.
28. Touma Z, Eder L, Zisman D, Feld J, Chandran V, Rosen CF et al. Seasonal variation in vitamin D levels in psoriatic arthritis patients from different latitudes and its association with clinical outcomes. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(10):1440-7.
29. Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):428-36.
30. Kim HJ, Bang D, Lee SH, Yang DS, Kim DH, Lee KH et al. Behçet's syndrome in Korea: a look at the clinical picture. *Yonsei Med J.* 1988;29(1):72-8.
31. Cansu D, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. Is there any relationship between season/weather and oral ulcer in Behçet's disease? *Eur J Rheumatol.* 2014;1(3):89-91.
32. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med.* 2004;4(1):10-20.
33. Hatemi G, Yazici H. Behçet's syndrome and microorganisms. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):389-406.