

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
PROF. DR. Ali DEMİR

HASTALARIN ORAL LEZYONLARI TANIMLAYABİLME ÖZELLİKLERİ VE
ORAL LEZYONLARIN SIKLIĞININ ANAMNESTİK OLARAK BELİRLENMESİ

HAZIRLAYAN
DR. İLKER POLAT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. RECEP TUNÇ

KONYA- 2011

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER.....	i
II. KISALTMALAR.....	iii
III. ŞEKİL VE TABLOLAR.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Oral Lezyonlar.....	2
2.2. Behçet Hastalığı.....	6
2.2.1. Tanım.....	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.2.3. Etyopatogenez.....	8
2.2.3.1. Genetik Özellikler.....	8
2.2.3.2. Çevresel Etkenler.....	8
2.2.3.3. Hücresel ve Hümorale İmmünite.....	10
2.2.3.4. Behçet Hastalığı ve otoimmünite.....	11
2.2.4. Histopatoloji.....	11
2.2.5. Klinik Bulgular.....	11
2.2.5.1. Muko-kutaneöz Bulgular.....	11
2.2.5.2. Göz Bulguları.....	14
2.2.5.3. Eklem Bulguları.....	15
2.2.5.4. Nörolojik Bulgular.....	15
2.2.5.5. Vasküler Bulgular.....	15
2.2.5.6. Gastrointestinal Bulgular.....	16
2.2.5.7. Diğer Bulgular.....	17
2.2.6. Laboratuvar Bulguları.....	17
2.2.7. Tanı.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Etik Kurul Onayı ve Hasta Hakları.....	21
3.2. Çalışma Dizaynı.....	21
3.3. İstatistiksel Yöntemler.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	32
6. ÖZET.....	35
7. ABSTRACT.....	36

8. KAYNAKLAR.....	37
9. TEŞEKKÜR.....	42

II.KISALTMALAR

BH: Behçet hastalığı

GİS: Gastrointestinal sistem

SSS: Santral sinir sistemi

MHC: Major Histokompatibilite Antijen Kompleks

MICA: Major Histokompatibilite Antijen Kompleks (MHC) Sınıf-I ilişkili gen

MEFV: Ailesel Akdeniz Ateşi geni

HSP: Isı şok proteinleri

AECA: Antiendotelial hücre antikorları

RAS: Rekürrent Aftöz Stomatit

PPL: Papülopüstüler Lezyon

ENB: Eritema Nodosum benzeri

ISG: Uluslar arası Çalışma Grubu (International Study Group)

DVT: Derin Ven Trombozu

III. ŞEKİL VE TABLOLAR

Tablo 1. Oral Lezyonlar

Tablo 2. Oral Ülser ve Erezyonların Nedenleri

Tablo 3.Ülkemizde yapılan BH prevalans çalışmaları

Tablo 4. Dünyada yapılmış bazı BH prevalans çalışmaları

Tablo 5. Japonya Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Kriterleri

Tablo 6. Behçet Hastalığı O'Duffy Kriterleri

Tablo 7.Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Klasifikasyon Kriterleri

Tablo 8. Aft sorgusu resim ve sözel sorgulama karşılaştırılması

Tablo 9. Ülser sorgusu resim ve sözel sorgulama karşılaştırılması

Tablo 10. BH alt grubunda aft sorgusu resim ve sözel sorgulama karşılaştırılması

Tablo 11. BH alt grubunda ülser sorgusu resim ve sözel sorgulama karşılaştırılması

Tablo 12. Behçetli ve normal hastaların resim sorgulama cevapları

Tablo 13. Muayenede aft mevcut hastaların sözel sorgulama karşılaştırılması

Tablo 14. Muayenede aft mevcut hastaların resim sorgulaması karşılaştırılması

Tablo 15. Muayenede ülser mevcut hastaların sözel sorgulama karşılaştırılması

Tablo 16. Muayenede ülser mevcut hastaların resim sorgulaması karşılaştırılması

Tablo 17. BH'da resim sorgulaması ve muayene bulgularında aft ve ülser dağılımı

Şekil 1. Dünyada Behçet Hastalığı prevalansı

Şekil 2. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre çalışma grubu dağılımı

Şekil 3. Ağızda yara çıktığını ifade eden hastaların yaş gruplarına dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oral lezyonlar, ağız içi mukoza, dil ve diş etinde yerleşebilen, klinik olarak çeşitli manifestasyonlarda, ancak birbiri ile benzerlik gösterebilen, tümöral, enfeksiyöz, otoimmün veya konnektif doku hastalıklarına bağlı ya da aft veya ülserler şeklindeki lezyonlardır. Oral lezyonlar içinde en sık görüleni oral aftlardır. Aftlar, oral kavite içinde genellikle lokalize, ağrılı, oval-yuvarlak biçimde ve gri-beyaz renkte lezyonlardır (1).

Değişik çalışmalarda prevalans % 5-50 arası bildirilse de, genel populasyonun ortalama % 20' sinde oral mukozada aftlar, ülserler görülebilir, bunun en sık nedeni de rekürren aftöz stomatit (RAS)' dir, bunlar skar bırakmadan iyileşen basit aftlardır (2-6).

Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit ve çeşitli deri lezyonlarına neden olabilen sistemik bir vaskülitir (7). İlk klinik bulgu sıklıkla tekrarlayan oral aftlar ve/veya ülserlerdir. Uluslararası Çalışma Grubunun tanı kriterlerine göre Behçet hastalığı için tekrarlayan oral ülser, tanının olmazsa olmazıdır (8).

Aftöz lezyonlar, klinik seyrine göre semptom oluşturabilirler ve hastalar bunu hekime değişik şekillerde anlatabilirler. Burada önemli olan nokta, hastanın genellikle kendisine '*ağızda yara*' şeklinde sorulan soruyu, nasıl algıladığı ve bunu nasıl cevaplandığıdır. Başka bir deyişle hastanın ağızda yara diye tariflediği lezyon gerçekten bir oral ülser mi yoksa aft mıdır ? Bu noktada oral aft veya ülser varlığının hekim tarafından nasıl ve ne şekilde sorgulanacağı önem kazanmaktadır.

Bu çalışmamızın amaçlarından biri S.Ü.M.T.F. İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda oral lezyonların sıklığının belirlenmesi ve ağızda çıkan yaranın teşhisinde resim göstererek yapılan hasta sorgulamasının sözel yapılan sorguyla arasında fark olup olmadığını; bu yöntemin hekime ve hastaya ilave faydalar sağlayıp sağlamadığının tespit edilmesidir. Bir diğer amacımız ise Behçet Hastalığı tanısı ile takip edilen hastaların tanı zamanında ya da varsa halen devam eden oral lezyonlarının aft, ülser ayırımını gösterilen fotoğraflar yardımı ile yapmaya çalışarak Romatoloji kliniğinde BH tanısı ile takip ettiğimiz hastalarda aft ve ülser dağılımını tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Oral Lezyonlar

Oral lezyonlar, ağız içi mukoza, dil ve diş etinde yerleşebilen, klinik olarak çeşitli manifestasyonlarda, ancak birbiri ile benzerlik gösterebilen, tümöral, enfeksiyöz, otoimmün veya konnektif doku hastalıklarına bağlı ya da aft veya ülserler şeklindeki lezyonlardır. Hastanın yaşam kalitesini belirgin düzeyde olumsuz yönde etkileyebilirler (9). Bu lezyonlar tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. Oral Lezyonlar

<i>Tümörler</i>	<ul style="list-style-type: none">• Squamoz hücreli karsinom,• Lökoplaki,• Melanoma,• Sebaceöz glandların benign neoplazmı,• Mukosel (Mukoz glandların sıvı dolu kistleri)
<i>İnfeksiyöz nedenler</i>	<ul style="list-style-type: none">• Orofaringeal kandidiyazis,• Herpes simplex virus,• Varicella zoster,• Koksaki virus,• Human immune deficiency virus (HIV), <i>HIV ile ilişkili lezyonlar ve fırsatçı mikroorganizmalar</i> Oral kriptokokkozis ve histoplazmozis Mukormukozis Bakteriyel ülserasyonlar Mikobakterium avium interselülar Sitomegalovirüs (CMV), Herpes zoster Oral kavitede Kaposi sarkomu İlaçlarla ilişkili lezyonlar (foskarnet, interferon, dideoksicitidin)
<i>Oral Aftlar</i>	<ul style="list-style-type: none">• Sfiliz• Kompleks Aftozis• Siklik Nötropeni

Oral ve Genital Ülserler	<ul style="list-style-type: none"> • Behçet hastalığı • Liken planus
Otoimmün ya da Konnektif Doku Hastalıkları	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemik Lupus eritematozus (SLE) • Büllöz Pemfigoid • Skatrisial Pemfigoid • Pemfigus Vulgaris • Eritema Multiforme
Diğerleri	<ul style="list-style-type: none"> • Lingua nigra • Benign migratuar glossit • Çeilitis • Kontakt ya da irritant stomatit • Dental erozyon/hiperplazi • Epidermolizis büllöza

Oral lezyonlar içinde en sık görüleni oral aftlardır. Aftlar, oral kavite içinde genellikle lokalize, ağrılı, oval-yuvarlak biçimde ve gri-beyaz renkte lezyonlardır (10).

Histolojik olarak mononükleer hücre infiltratı ve fibrin örtüsü içeren aftların patofizyolojisinde, genetik, hormonal faktörler, gıda hipersensitivitesi, vitamin ve mineral eksiklikleri, stress ve çevresel faktörler, sigara, travma, enfeksiyonlar, immune disregülasyon üzerinde durulmaktadır. Rekkürren aftlı hastalarda, lokal hücresele immünitede ve sistemik T ve B hücre cevabında değişiklikler olduğu rapor edilmiştir (11).

İran'da 2008 yılında yapılan ve oral aft prevalansının araştırıldığı 10291 kişiyi içeren bir çalışmada oral aft prevalansı % 25.2 olarak bulunmuştur (4). İtalyada yapılan benzer bir çalışmada ise rekürent aft sıklığı yaklaşık %2 olarak bulunmuştur (6). Bu ve benzeri değişik çalışmalarda prevalans % 5-50 arası bildirilse de, genel populasyonun ortalama % 20' sinde oral mukozada aftöz lezyonlar görülebilir, bunun en sık nedeni de rekürent aftöz stomatit (RAS)' dir, bunlar skar bırakmadan iyileşen basit aftlardır (2-3, 5).

Basit aftlar, tek ya da birkaç adet olabilirler, 1-2 hafta içinde iyileşirler ve oral kaviteyle sınırlıdır. Kompleks aftlar ise epizodik ya da sürekli, geniş ve multipl, persistan, yavaş iyileşen, belirgin ağrılı ve genital ülser, artrit, göz ve deri bulguları, pozitif paterji testi gibi oral kavite dışındaki patolojilerle birliktelik gösterebilirler. PFAPA (*periodic fever, aphthosis, pharyngitis, adenitis*) sendromu, siklik nötropeni, HIV ilişkili

aftöz lezyon, Crohn hastalığı, MAGIC (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*) sendromu, sweet sendromu, ulkus vulva akutum, kompleks aftlarla ilişkili olabilen sistemik hastalıklardır. Vitamin B₁, B₂, B₆, B₁₂, folik asid ve çinko eksiklikleri de persistan kompleks aftlara neden olabilirler (12). Oral ülser ve erozyonların nedenleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Oral Ülser ve Erezyonların Nedenleri(10, 13)

<p>Travma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yanak yeme • Yanık <p>Mikrobiyal</p> <p>Viral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herpetik jinjivostomatit • Suçiçeği • Zona zoster • El ayak ağız hastalığı • Herpangina enfeksiyöz mononukleaz • HIV <p>Bakteriyel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streptekoksik jinjivostomatit • Akut nekrotizan jinvit • Gonokok stomatiti • Tüberküloz • Sfiliz <p>Fungal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kandidiyazis • Aktinomikozis • Histoplazmozis <p>Dermatozlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekkürren aftöz stomatit • Liken planus • Sweet sendromu • Pemfigus, pemfigoid • Dermatit herpetiformis • Eritema multiforme • Lineer IgA dermatiti • Epidermolizis bülloza 	<p>Sistemik hastalıklar</p> <p>Romatolojik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • SLE • Skleroderma • Sjögren sendromu • Reiter sendromu <p>Vaskülit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behçet hastalığı <p>Sindirim sistemi hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Çölyak hastalığı • Ülseratif kolit • Crohn hastalığı <p>Hematolojik hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemi • Lösemi • Siklik nötropeni <p>Vitamin-mineral eksikliği</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folik asit eksikliği • Demir eksikliği • Çinko eksikliği • Vitamin A eksikliği • Vitamin B eksikliği(B₁,B₂,B₃) <p>İlaçlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sitotoksik ilaçlar • NSAİİ <p>Oral mukoza malign tümörleri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skuamoz hücreli karsinom <p>Radyoterapi</p>
---	---

Aftlar minör, majör ve herpetiform olmak üzere 3 değişik formda karşımıza çıkarlar. İçlerinde en sık görüleni yaklaşık %80 görülme sıklığı ile minör aftlardır (14). Minör aftlar genellikle küçük ve yüzeysel, 0.5 cm'den küçük boyuttadırlar. Oval ya da dairesel şekilli, etrafları kırmızı-eritematöz bir halo ile çevrili ve üzerleri gri-beyaz bir pseudomembran ile kaplıdır. Tek ya da multipl olabilirler ve çoğunlukla anterior yerleşimlidirler. Bu lezyonlar genellikle 10-14 gün içerisinde skar bırakmadan iyileşirler (15). Major aftlar ise çapları 1 cm'den büyük, genellikle ağrılı ve anterior yerleşim daha sık olmak üzere anterior ve posterior yerleşimlidirler. Aftöz lezyona sahip hastaların yaklaşık %10'unda görülürler. Major aftlar 6 haftaya kadar persiste edebilirler ve skar bırakarak iyileşirler(16). Herpetiform lezyonlar nadir görülür (%1-10), ağız içine dağılmış yaygın küçük, çapları 2-3 mm civarında veziküller şeklinde ağrılı lezyonlardır. Anterior ve posterior yerleşimlidirler (15-17). Ağız mukozasının herhangi bir yerine lokalize değişik çapta ve görünümde olabilen mukoza epitelinin bazen alt dokulara uzanan kaybı ile karakterize lezyonları oral ülser olarak tanımlanır. Bazen bir dermatolojik hastalığın bazen bir infeksiyon hastalığının veya bir sistemik hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkabilirler. Histolojide kronik mikst inflamatuvar infiltratlı nonspesifik ülsere mukoza görülür. Oral ülserler bazen viral, bakteriyel, mikotik infeksiyonların bir bulgusu olabilir. Oral mukozada bulgu veren viral infeksiyonlar genellikle küçük veziküller halinde başlar ancak hızla rüptüre olup yüzeysel erozyonlara döner ve birleşip derinleşerek ülser görünümünü alabilirler. Isırık, yiyecekler, diş fırçaları, kırık dişler, kötü protezler mukoza yaralanmalarına dolayısıyla doku kayıplarına yani ülsere neden olabilir. Çoğunlukla yanak mukozası, dil ve dudaklarda çevresinde görülür (18-20).

2.2.Behçet Hastalığı

2.2.1.Tanım

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral, genital ülserler ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumları ile seyreden geniş dağılımlı bir vaskülitir. Altta yatan patoloji arter ve venleri içine alan iltihabi yanıttır. Hastalık zaman içerisinde kendi kendini sınırlasa da, körlükle sonuçlanabilen posterior üveit, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, perforasyonla sonlanan gastrointestinal tutulum önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak ortaya çıkabilir.(21-22)

Behçet hastalığı etyolojisi kesin olarak bilinmeyen ancak klinik bulguları iyi tanımlanmış bir vaskülitir. Hipokrat'ın günümüzden 2450 yıl önce Behçet hastalığında görülen bulgulara sahip olan olgular tanımladığı bilinmektedir. Ancak farklı bir hastalık olduğunu ilk olarak tanımlayan İstanbul Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Hulusi Behçet'tir. Kendi adı ile anılan hastalığı ilk olarak 1937'de "Dermatologische Wochenschrift" dergisinde oral ve genital ülser ve hipopyonlu üveitli üç olgu olarak bildirmiştir. 1947 yılında yapılan Uluslararası Dermatoloji kongresi'nde bu semptomlara sahip olguların daha önceden tanımlanmamış bir hastalığa sahip olduğu kabul edilmiştir.

2.2.2.Epidemiyoloji

Hastalık en çok Akdeniz ülkeleri, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde görülür bu dağılım nedeniyle "İpek Yolu Hastalığı" olarak da adlandırılmaktadır (22-24). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda BH sıklığının 2-42/10.000 olduğu bildirilmektedir (25-29). Türkiye'de yapılan BH prevalans çalışmalarının özeti Tablo 3'de görülmektedir. Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında Türkiye en yüksek BH prevalansına sahiptir. Prevalansın İran'da 1.67/10.000, Irak'da 1.7/10.000, S. Arabistan'da 2/10.000, Çin'de 1.4/10.000, Japonya'da 2.2/10.000 olduğu bildirilmektedir (30-31). Tablo 4'de çeşitli Ülkelerde yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda saptanan BH prevalansı toplu halde görülmektedir.

Tablo 3.Ülkemizde yapılan BH prevalans çalışmaları(25-29)

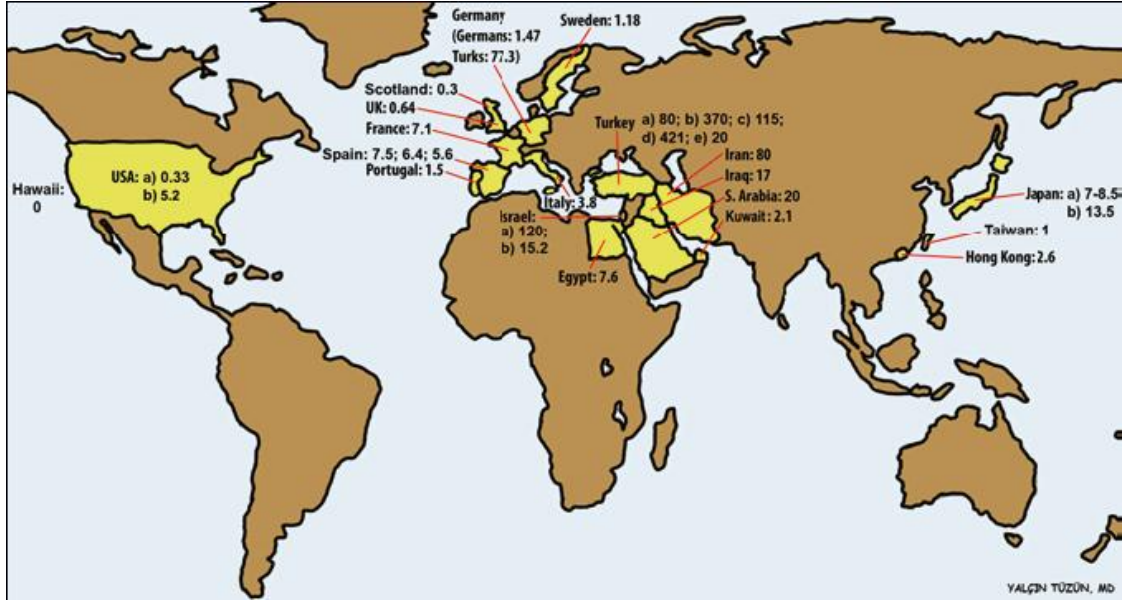
KAYNAK	BÖLGE-YIL	PREVALANS (1/10.000)
Demirhindi	Silivri-1981	8
Yurdakul	Fatsa, Ordu-1988	37
İdil	Ankara-2002	11
Azizlerli	İstanbul-2003	42
Çakır	Havsa, Edirne-2004	2

Tablo 4. Dünyada yapılmış bazı BH prevalans çalışmaları

KAYNAK	ÜLKE-YIL	PREVALANS (1/100000)
O'Duffy(32)	ABD-1978	0.33
Mousa(32)	KUVEYT-1986	2.1
Chamberlain(33)	ABD-1979	0.12
Pivetti-Pezzi(33)	İTALYA-1988	2.5
Gharibdoost(33)	İRAN-1993	100
Crespo(33)	PORTEKİZ-1993	1.53
Davatchi(33)	İRAN-1997	16.7
Zouboulis(34)	ALMANYA-1994	22.6 (Türk:20.7, Alman: 0.55)
Mok(35)	ÇİN-2002	2.62
Ek ve Hedfors(36)	İSVEÇ-1992	1.18
Jankowski(37)	İSKOÇYA-1992	0.27
Gonzalez-Gay(38)	İSPANYA-2000	0.65

BH'da erkeklerin kadınlardan daha sık etkilendiği bilinmekte, ancak çalışmalar arasında farklı oranlar mevcut (28). Başlangıçta Türkiye, Kore ve Japonya kaynaklı

çalışmalarda hastalık erkeklerde daha sık bildirilmişse de, son yıllarda yapılan araştırmalar hastalığın her iki cinste eşit olarak görüldüğünü göstermiştir (39-40). Dünyanın değişik bölgelerinde yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde istisna olarak halen Arap ülkelerinde BH'da erkek hakimiyeti göze çarpmaktadır (39).



Şekil 1. Dünyada Behçet Hastalığı prevalansı (1/100000) (39)

BH erkeklerde kadınlara nazaran daha şiddetli bir klinik seyir izler (41). BH'da prognostik faktörler olan göz ve SSS tutulumları erkeklerde daha sık görülmektedir. Kırsal alanda yapılan tarama çalışmalarında, semptomları hafif olan kadınlar fazla iken, hastane bazlı çalışmalarda semptomları ağır olan erkekler fazla bulunmuştur (42).

Paterji testi pozitifliği prevalansı Japonya ve Akdeniz bölgelerinin dışındaki ülkelerde belirgin olarak azalmaktadır. Çok merkezli yapılan bir çalışmada bölgesel farklılık olabilmekle beraber paterji testi Türk hastaların %58'inde pozitif sonuç verirken, İngiliz hastalarda negatif olarak bulunmuştur. Türkiye ve Japonya'da BH'da paterji pozitifliği %60-70 iken Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'lı hastalarda nadiren pozitif saptanmıştır (43).

2.2.3.Etyopatogenez

Behçet Hastalığında immünolojik faktörlerin, enflamasyon mediatörlerinin, streptokok ve herpes gibi enfeksiyon ajanlarının, organik fosfat yapısındaki maddelerin patogenezde rol aldığı öne sürülmüş fakat bu etkenlerin BH gelişiminde oynadığı roller tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Günümüzde yaygın görüş ise genetik yatkınlığı bulunan kişilerde bazı mikrobiyal veya çevresel etkenler sonucunda immün sistemde meydana gelen değişiklikler ve bunun sonucunda hastada klinik bulguların görüldüğü yönündedir (44). Patogenezde rol alan faktörler aşağıda kısaca sıralanmıştır.

2.2.3.1.Genetik Özellikler

Ahmet Gül ve arkadaşlarının 170 hastayı kapsayan çalışmasında Behçet Hastalığı tanıli hastanın kardeşlerinin bu hastalığa yakalanma risk oranının 11,4-52,5 olduğu görülmektedir (45). HLA-B51 pozitif kişilerde negatiflere göre BH'na yakalanma olasılığı Türkiyede:13.3, Japonyada 6.7 kat artmıştır (45-46). Bununla birlikte HLA-B allellerinin hangi mekanizma ile hastalığa yatkınlığı arttırdığı konusu açık değildir. Aynı aile bireylerinin genetik yatkınlık yanı sıra aynı çevresel faktörlere maruz kalmaları da hastalığa eğilimde sadece genetik geçişin etken olamayacağını düşündürmektedir (47). Ayrıca BH sık görülen toplumlarda HLA-B51 prevalansının beklenenden az görülmesi ve HLA-B51 negatif BH vakalarında bulunması primer bir ilişkiden daha farklı genetik faktörlerin de etkili olduğu fikrini desteklemektedir (48). Yapılan çalışmalar Major Histokompatibilite Antijen Kompleks (MHC) Sınıf-I ilişkili gen (MICA) ve HLA-Cw1602 genlerinin de hastalığın oluşumunda etkili olduğunu göstermektedir (46). Son zamanlarda yürütülen çalışmalar ise Ailesel Akdeniz Ateşi geni (MEFV) mutasyonu bulunan hastalarda genetik olarak BH yatkınlığının olduğunu göstermektedir (49-51).

2.2.3.2.Çevresel Etkenler

BH'ye yatkınlıkta genetik etkenlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkisi vardır. Almanya'da yaşayan Türkler'de ve Hawaii ve Amerika Birleşik Devletlerinde yaşayan Japonlarda hastalık prevalansı Türkiye ve Japonyada yaşayanlara göre daha düşük bulunmuştur (34, 39). En olası çevresel etken olarak herpes simpleks virüs 1, hepatit virüsleri, parvovirüs B19, mikobakteriler, *Streptococcus sanguis*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Helicobakter pylori* gibi enfeksiyöz ajanlar düşünülmektedir (39, 47). En yaygın kabul gören teori; farklı enfeksiyöz ajanların ortak özelliği olarak dikkati çeken ısı

şok proteinlerinin, insandaki homologları ile benzerliğinin çapraz reaksiyona yol açarak immün cevabı tetiklediğidir. Ek olarak bu teoriyi destekler nitelikte Behçet hastalarında T hücrelerini spesifik olarak uyaran ısı şok proteinlerinin (HSP) saptandığı çalışmalar mevcuttur (52-54).

2.2.3.3.Hücreyel ve Hümorale İmmünite

Behçet hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalar özellikle hücreyel immüntenin aktivasyonu ile ilgili kanıtlar ortaya koymuş olsa da son zamanlarda immün sistemdeki değişikliklerin sadece hücreyel değil humoral immün değişikliklerle de ilişkili olduğunu göstermektedir. Hücreyel immünite ile ilgili bozukluklara ait bulgular özellikle T-helper 1(Th-1)/T-helper 2(Th-2) oranında değişiklik ve Th-1 cevabı sonucu oluşturulan sitokin salınımı ve sonuçta gelişen doku infiltrasyonu olduğu görülmektedir. Özellikle aktif evredeki BH'da Th-1 lenfositlerden salgılanan IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ve IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı, BH'nın lezyonlarında normal deri ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde IL-8, monosit kemoatraktan protein-1, IFN- γ ve IL-12 mRNA ekspresyonunda artışın gözlenmesi BH patogeneğinde Th-1 lenfositlerin rolünü desteklemektedir (55-56). BH'da Th-1 sitokinlerinde artış olduğunun gösterilmesi üzerine Th-2 lenfositlerden salgılanan ve Th-1 üzerinde inhibisyon görevi yapan IL-10 ve IL-12 düzeyleri ölçülmüş ve yüksek bulunmuştur. IL-10 düzeyinin, artmış Th-1 sitokinlerine karşı cevap olarak arttığı düşünülmektedir (57). Pozitif paterji testinin histopatolojik incelenmesinde ise T lenfosit ve makrofajlardan oluşan infiltrasyon görülmektedir (58).

Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak immünglobulin düzeyindeki artış saptanmaktadır. Kompleman düzeyleri ise normal olarak kalmaktadır. Behçet hastalarının %44-60'ında spesifik antijene karşı oluşmamış heterojen yapıda IgG, IgA, IgM tipinde immün kompleksler bulunmaktadır. Ayrıca serum IgA ve Doğal öldürücü hücre düzeylerinde artış; bunun yanında fonksiyonlarında azalma tespit edilmiştir (59).

2.2.3.4. Behçet Hastalığı ve otoimmünite

BH'da HSP dışında da bazı otoantijenlere karşı inflamatuvar yanıt olduğu saptanmıştır. Antiendotelial hücre antikorları (AECA) BH'da sık ancak nonspesifik bir bulgudur. Retinal S antijen esas olarak retinada yer alan bir otoantijendir. Ayrıca ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunda da BH'da artış görülmüştür. Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği BH'da son derece nadirdir ve patogeneğinde rol oynamadığına inanılmaktadır. Günümüze kadar BH'da diğer tanımlanan otoantijene karşı otoantikorlar;

okside-LDL, anti-kardiyolipin-IgM, tropomiyozin, ko-stimülatör proteinlerdir. Bu moleküllerin gerçek anlamda patogeneizde etkin mi olduğu yoksa yoğun inflamasyona ikincil hedefler mi olduğu henüz bilinmemektedir (48, 60-61).

2.2.4.Histopatoloji

BH'da klinik bulgulardan sorumlu olan histopatolojik lezyon, özellikle venülleri tutan vaskülitir. Lezyonun yaşına göre farklılık gösterse de karakteristik olarak perivasküler lenfositik ve monositik hücrel infiltrasyon gözlenir. Nötrofil infiltrasyonu özellikle paterji reaksiyonunda erken dönemde dikkati çeken bir bulgudur (39, 48).

2.2.5.Klinik Bulgular

Mukokutaneöz lezyonlar BH'yi karakterize eden ve hastalığın seyri sırasında herhangi bir dönemde en sık rastlanılan bulgulardır. Oral ve Genital lezyonlar, deri ve göz belirtileri, cilt ve eklem bulguları en sık saptanan belirtilerdir (34, 39, 41, 62).

2.2.5.1.Muko-kutaneöz Bulgular

Oral Lezyonlar

Oral aftlar hastalığın en sık görülen bulgusu olmakla beraber hastaların yaklaşık %65-70'inde ilk semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Oral aftların hastalığın tanısından 6-7 yıl önce hastalarda mevcut olduğu ve değişik hasta gruplarında hastalığın herhangi bir döneminde ortalama %90 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (39). Oral aft BH tanılı hastalarda yapılan değişik çalışmalarda Türkiye'de %100, İran'da %96.8, Japonya'da %98.2, Kore'de %97.5, Fas'da %100 ve İngiltere'de %100 bulunmaktadır (63).

Ağrılı, etrafı kızarıklık, üzeri sarı-beyaz renkli ve tekrarlayıcı özellik gösteren bu aftlar bir veya birden fazla sayıda olabilirler. Aftlar genellikle kendiliğinden iyileşir ve haftalar içerisinde tekrar ortaya çıkarlar. Oral aftlar hastalığın diğer belirtileri olmaksızın uzun süreler boyunca tek başlarına görülebilirler (39). Genellikle dudak ve yanak mukozasında, yumuşak damakta, dilin alt ve yan yüzlerinde yerleşirken sert damak, diş etleri ve dilin üzerinde daha nadir görülürler (64-65). Sigara kullanan insanlarda sigara bırakıldıktan sonra oral aftların arttığı ve BH'de transdermal nikotin bandlarının oral lezyonların iyileşmesinde yararlı olduğu da bazı çalışmalarda ileri sürülmüştür (22).

Bang ve arkadaşları 1997 yılında yayınladıkları çalışmalarında 67 RAS'lı olguyu prospektif olarak izlemiş ve bu hastaların 35'inde ortalama olarak 7,7 yıl sonunda BH

bulgularının geliştiğini tespit etmiştir (66). Ülkemizde Ekmekçi ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı bir başka çalışmada ise RAS tanısı ile takipli 1238 hastanın 36'sında (%2,9) BH geliştiği bildirilmiştir (67).

Genital Ülserler

Genital ülserler BH'nin ikinci en sık görülen semptomu olup hastaların %80-90'ında görülür. Behçet hastalarında genital ülserlerin görülme sıklığı Türkiye'de %88.2, Japonya'da %73.2, İngiltere'de %89 olarak bildirilmektedir (39-40, 62-63). Hastalık süresince birkaç kez ortaya çıkarlar yani oral lezyonlar kadar sık tekrarlamazlar ve yine oral lezyonların aksine sayıda az ve yaygın olmayan lezyonlardır. Başlangıçta genellikle papülo-püstüler veya vezikülo-püstüler lezyonlar şeklindedirler ve takip eden süreçte hızla ülserleşirler. Bu ülserler zimba deliği görünümünde, çeperi ödemli ve hiperemik, zemini nekrotik veya sarı-beyaz bir membran ile kaplı lezyonlardır. Genital ülserler oral ülserlere oranla daha büyük, daha derin olmaları ile birlikte görünüm ve lezyonun seyri açısından oral lezyonlara benzerler (42, 63, 68). Derin ve büyük lezyonlar sikatris bırakarak iyileştikten hastada genital ülser o anda olmasa bile önceki lezyonlara ait sikatrislere rastlanabilir (68).

Kadın hastalarda lezyonlar sıklıkla labiumlarda görülmekle beraber vulva ve vagen yerleşimli de olabilmekte iken erkek hastalarda lezyonlar %90 sıklıkla skrotumlarda görülür. Erkek hastalarda daha nadir olarak peniste de genital ülser yerleşimi izlenmektedir. Cinsiyet farkı gözetmeksizin hastalarda lezyonlar perianal bölge ve inguinal kıvrım yerleşimi gösterebilmektedir. Lezyonlar tedavi verilmede dahi sekonder enfeksiyon gelişmez ise çoğunlukla 3-6 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşmektedir (39, 69).

Cilt Bulguları

BH'da görülen cilt bulgularını Papülopüstüler lezyonlar (PPL), Eritema nodozum benzeri lezyonlar (ENB), diğer cilt bulguları ve Paterji testi reaksiyonu başlıkları altında toplanabilir.

Papülopüstüler Lezyonlar

BH kliniğinde en sık görülen cilt belirtisi olup, eritemli bir zemin üzerinde follikülit veya akneyi andıran steril püstüller ile karakterize lezyonlar olarak tarif edilebilir. Sıklıkla sırt , göğüs duvarı ön yüzü, alt ekstremitte ve yüz yerleşimlidirler. Akneye benzer lezyonlar erkeklerde siktir ve özellikle saç çizgisi boyunca yerleşim gösterirler (70). İleride bahsedilecek olan Uluslar arası Çalışma Grubu (ISG) tanı-klasifikasyon kriterlerinde de

yer alan foliküler lezyonlarında dahil edildiği ve Türkiye’de yapılmış olan araştırma da bu tip lezyonların hastaların %96’sında bulunduğu, fakat sağlıklı kontrol grubunda da foliküler ve akneiform lezyonlara %89 gibi yüksek bir oranda rastlanması nedeniyle hastalığa spesifik bir belirti olmadığı bildirilmiştir (71).

Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar

Değişik BH çalışmalarında %15-78 görülme sıklığı bildirilen bu bulgu daha sık olarak kadın hasta grubunda izlenmektedir. ENB lezyonlar sıklıkla alt ekstremitelerde, daha nadir olarak da yüz, boyun, ense ve kalçalarda lokalize oval, 0.5-2 cm arası değişen çaplarda, parlak kırmızı-pembe ve ağrılı nodüler lezyonlardır. Lezyonlar 10-15 gün içerisinde kendiliğinden ve ülser olmadan iyileşirler (39, 68).

Diğer Cilt Bulguları

BH’de görülen diğer cilt bulgularından en sık karşılaşılanlar yüzeysel tromboflebit ve ekstragenital ülserlerdir. BH’de vasküler tutulum oranı değişik çalışmalarda %7.7-60 arasında bildirilmiştir. Koç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada vasküler tutulumun ana alanının %88 gibi bir oranla venöz sistem olduğu bulunmuştur. Venöz sistemde ise en sık tutulum şekli ise yaklaşık %47 gibi bir sıklıkla yüzeysel tromboflebittir. Hastalar eritemli, hassas ve doğrusal tarzda dağılım gösteren subkutan nodüler lezyonlara sahiptirler. Tarif edilen nodüller tek taraflıdır ve bir ven trasesini takip ederler (72).

Ekstragenital ülserler hastaların yaklaşık %3’ünde görülür ve hastalığın diğer ülseröz lezyonlarına benzerler. Bacaklar, aksiler bölge, meme, inguinal bölge ve boyunda yerleşim gösterebilmektedirler (42).

Paterji Testi Reaksiyonu

Derinin aseptik nonspesifik hiperreaktivitesini gösterdiği düşünülen paterji testi, papülopüstüller belirtilerin travma yoluyla oluşturulması esastır. BH’nin aktif döneminde %50-80 oranında pozitifdir ve özgünlüğü çok yüksektir (39, 73).

Paterji testi avasküler ön kol ekstansör yüzüne enjektör iğnesi ile ve en az iki ayrı noktaya iğne yarası açılarak uygulanması gerekir. Reaksiyonun gelişebilmesi için iğnenin dermise kadar incek derinlikte (5mm) ve 45 derecelik açı ile uygulanması gerekmektedir. Yara alanında 24. saatte başlayan ve 48. saatte maksimum olan 2 mm’den daha büyük eritemli papül veya püstül oluşumu pozitif reaksiyonu gösterir. Genellikle 3 veya 4 gün içinde düzelir (42, 68).

Deri paterji reaksiyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Erkeklerde pozitiflik oranı daha yüksektir. Sweet sendromu ve Pyoderma gangrenozum gibi reaktif dermatozlarda da belirli oranda pozitif olabilmektedir (68). Deri paterji testinin pozitiflik

oranı %6-71 arasında değişmektedir. Yazıcı ve Chamberlain'in yaptığı ortak çalışmada bölgesel farklılık olabilmekle beraber, paterji reaksiyonu Japon ve Türk hastalarda İngiliz ve Amerikalı hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda pozitif saptanmıştır. Ortadoğu ülkelerinde %60 pozitif iken, Kore'de %15 ve beyaz ırkta %5'ten daha az oranda pozitifdir (40, 43, 74).

2.2.5.2. Göz Bulguları

En önemli organ tutulumlarından biri olan ve görme kaybı ile sonuçlanabilen göz tutulumu %30-70 oranında görülmektedir. Erkeklerde ve genç erişkinlerde göz tutulumu daha sık ve ağırdır. Göz lezyonları genellikle BH'nın ilk bulgularından ortalama 2-3 yıl sonra ortaya çıkar. Olguların yaklaşık %20'sinde ilk belirti olarak ortaya çıkabilir (74). Japonya, İran ve Türkiye'deki Behçet hastalarında daha sık ve daha şiddetli görülür. Paterji pozitifliği ve HLA-B51 pozitifliği göz tutulumu olanlarda daha yüksek saptanmıştır (63, 75). Tutulum sıklıkla bilateraldir, ancak başlangıçta tek taraflı olabilir. Hastalığın gözdeki doğal seyri alevlenmeler ve iyileşmeler şeklindedir. Hastalar bulanık görme, ağrı, fotofobi, sekresyonda artış ve kızarıklık gibi şikayetlerle başvurabilirler (75). Behçet hastalığı'nın en sık karşılaşılan göz bulgusu bilateral, tekrarlayıcı, granülomatöz olmayan iridosiklittir. En karakteristik göz bulgusu ise posterior üveit olup, en sık körlük nedenidir. Hipopiyonlu üveit BH için karakteristik bir bulgu olsa da, günümüzde erken tedavi nedeniyle nadir olarak görülmektedir. Ön kamarada yoğun iltihabi infiltrasyonun çökmesi sonucu göz hastalarının %20'sinde görülen bir tablo olup, genellikle kötü prognoza işaret eder (74). Sekonder glokom ve katarakt gibi komplikasyonların da ayrıca eklenmesiyle görme azalır. Konjoktivit, sklerit, keratit, vitröz hemoraji ve optik nörit görülebilen diğer bulgulardır. Göz tutulumu bulunan hastaların ancak %10-20'sinde körlüğe kadar gidebilen ağır bir seyir söz konusudur. Hastalığın seyri ve prognozu değişkendir. Anterior üveitin baskın olduğu olgularda prognoz daha iyidir. Göz tutulumu morbiditeyi en fazla etkileyen faktördür (75-76).

2.2.5.3. Eklem Bulguları

Eklem bulguları her 2-3 hastadan birinde görülebilmektedir. Hastaların %50-60'ında özellikle alt ekstremitelerde oligo-monoartrit bulguları gelişir. Oligoartiküler tutulum simetrik veya asimetrik olabilir. Artrit birkaç haftada kendiliğinden geçer ve deformite

bırakmaz. En sık diz eklemi, takiben ayak bileği, el bileği ve dirsekler gibi büyük eklemler tutulur. El-ayak küçük eklemlerinin tutulumu nadirdir. Eklem ponsiyonu ile elde edilen sıvı genellikle inflamatuvar özelliktedir ve müsin pıhtı testi pozitifdir. Sinovyum histolojisi nonspesifiktir. Nadiren vasküler tutulumla bağlı aseptik nekroz görülebilir (48, 74, 77). Sakroiliyak eklem tutulumu %0.5-1 oranında bildirilse de, BH'de sakroileit görülmediğini ileri süren çalışmalar da vardır (78).

2.2.5.4. Nörolojik Bulgular

Hastaların %5-10 kadarında görülür. Nörolojik tutulum hastalığın ilk beş yılında görülür ve yüksek morbidite riski taşır, mortalite oranı %5-10 civarındadır. Erkeklerde daha sık gözlenir. En sık parankimal tutulum gelişir (%80) ve sıklıkla beyin sapı, bazal ganglionlar, beyin hemisferleri ve spinal kord tutulumu ile seyreder. Parankimal tutulumlu hastaların prognozu daha kötüdür. Dural sinüs trombozu, aseptik menenjit ve arteryel vaskülitte karakterli nonparankimal tutulum ise nispeten daha iyi prognozludur. Klinik prezentasyon oldukça değişkendir, en sık bilateral piramidal belirtiler, hemiparezi, davranış bozuklukları, baş ağrısı, sfinkter bozuklukları görülür. Anormal beyin omurilik sıvısı (BOS) bulgularıyla beraber parankimal tutulum kötü prognoz göstergesidir. Periferik sinir tutulumu nadirdir. BH'de kronik hastalık ve/veya steroid psikozuna bağlı psikiyatrik bozukluklar da görülebilir. Hastalarda akut bir nörolojik atak olmasa dahi düzenli nörolojik inceleme yapılmalıdır (48, 74).

2.2.5.5. Vasküler Bulgular

BH, her boyda arter ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Küçük damar tutulumu patolojik belirti ve bulguların çoğundan sorumludur, büyük damar tutulumu ise hastaların %7-49'unda aşikar bir bulgu olarak ortaya çıkar (74). Vasküler tutulum özellikle genç erkeklerde gözlenen ve prognostik önemi olan bir bulgudur. Vasküler tutulumun göz tutulumu olanlarda daha az sıklıkta ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Venöz lezyonlar arteryel lezyonlardan daha sıktır. Venöz tutulum sıklığı %6.3-23 oranında bildirilmektedir. Venöz tutulum daha çok alt ekstremitelerde yüzeysel tromboflebit veya derin ven trombozu (DVT) şeklinde görülür (48). Üst ve alt vena kava, hepatik ve kranial ven trombozları da görülebilir. Klinikte bu tür venöz tutulum vena kava süperior sendromu, vena kava inferior sendromu, Budd-Chiari sendromu ve dural ven trombozuna bağlı kafa içi basınç artışı

sendromu olarak karşımıza çıkabilir (74). BH'de arteryel lezyonlar, arterlerde tıkanıklık ve anevrizma oluşumuna yol açabilir. Arteryel tutulum sıklığı %1-3.2 olarak rapor edilmiştir ve venöz tromboz varlığı ile ilişkilidir. Pulmoner arter tutulumu mortalite açısından en önemli arteryel tutulum formudur. Türkiye'de yapılan 24 hastalık seride pulmoner arter anevrizması %1 sıklıkla görülmekte olduğu ve çalışmada ki tüm hastalarda hemoptizi ile prezente olduğu belirtilmektedir (79). Gerek oklüzyon gerekse anevrizma sonrası yapılan cerrahiye takiben yeniden anevrizma gelişimi siktir ve olayın paterji fenomeni ile ilgisi olduğu sanılmaktadır. Venöz girişim sonrası tromboz gelişimi de BH'de sık görülmektedir. Bu nedenle hem venöz hem de arteryel tutulumu olan kişilerde tanı veya tedavi amaçlı invaziv işlemlerden kaçınılmasında yarar vardır (48).

2.2.5.6. Gastrointestinal Bulgular

Behçet hastalığı'nda gastrointestinal tutulum toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Türkiye (%2-5) ve Hindistan (%5)'da düşük; Fransa (%14), İngiltere (%14), Kuveyt (%21) ve Amerika (%30)'da orta; İskoçya (%50) ve Japonya (%60)'da yüksek sıklıkta görülmektedir. Klinik olarak semptomların geniş bir yelpazesi vardır; iştahsızlık, kolik tarzda karın ağrısı, zaman zaman kanlı ishal, kusma, bulantı, disfaji, şişkinlik hissi gibi yakınmalara neden olabilir. gastrointestinal şikayet saptamışlardır. Behçet hastalığı'nda gastrointestinal tutulum özefagustan anüse kadar herhangi bir yerde oluşabilen ülserasyonlarla karakterizedir. Gastrointestinal tutulum en sık ilioçekal bölgede gelişir. İnflamasyon Crohn hastalığındaki gibi segmental mukozal inflamasyon ve ülserle lezyonlar şeklindedir. Histopatolojik olarak granülom oluşumu Crohn hastalığını BH'den ayırmada önemli bir bulgudur. BH'de GİS tutulumu ilioçekal bölgedeki ülserlerin perforasyon riski nedeniyle kötü prognostik bir faktördür (74, 80).

2.2.5.7. Diğer Bulgular

Epididimit; hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Bir-iki haftada kendiliğinden geçer, tekrarlama eğilimindedir. Kardiyak tutulum nadirdir. Ancak perikardit, endokardit, miyokardit, pankardit, kapak lezyonları, koroner vaskülit ve buna bağlı miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma, dilate kardiyomiyopati olguları bildirilmiştir. Geniş bir seride dört endomiyokardiyal fibrozis olgusu tanımlanmıştır (74, 81). Hastaların %5'ten azında pulmoner arter anevrizması, pulmoner arter veya ven oklüzyonu, pulmoner

infarktüs, plevral sıvı ve fibrozan alveolit şeklinde pulmoner tutulum görülür. Klinik olarak; tekrarlayan hemoptiziler, öksürük ve yan ağrısı gibi yakınmalara neden olur (48). Diğer vaskülitlerin tersine BH’de renal tutulum nadirdir. Sporadik olgular halinde glomerülonefrit ve amiloidoz bildirilmiştir. Amiloidoz, 1330 hastalık bir çalışmada %1 oranında bildirilmiştir. Erkeklerde, çoklu organ tutulumu olanlarda ve uzun süreli hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir. Amiloidozlu Behçet hastalarında da majör problem, ailesel Akdeniz ateşinde olduğu gibi nefrotik sendromdur (82-83).

2.2.6. Laboratuvar Bulguları

BH’nin laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Hastaların yaklaşık %15’inde kronik hastalık anemisi ve lökositoz görülür. Eritrosit sedimentasyon hızında artış ve C-reaktif protein yüksekliği gözlense de hastalık aktivitesi ile doğrudan korelasyon göstermez. Aktif orogenital, göz ve SSS tutulumuna rağmen normal olabilir. Serum immünglobulinlerinde ve C9 daha belirgin olmak üzere serum komplemanlarında artış gözlenebilir. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar negatiftir. HLA tiplendirmesi, HLA-B51’in düşük sensitivitesinden dolayı yararlı değildir (48, 74).

2.2.7. Tanı

BH’nin tanısı spesifik bir laboratuvar bulgusunun olmaması nedeniyle klinik bulgulara dayanılarak konur. Bununla birlikte klinik bulguların asenkronize görülmesi nedeniyle tanı yine de gecikmektedir. Bugüne kadar Hewitt ve ark., Mason ve Barnes, Zhang, James, O’Duffy ve Goldstein, Dilşen, Japonya Behçet hastalığı araştırma komitesi gibi çeşitli kişi ve grupların klasifikasyon kriterleri kullanılmıştır. Günümüzde en çok kullanılan 1990 yılında yayınlanan Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleridir (8, 47).

Bugüne kadar tespit edilmiş tüm kriterlerin üç ana ortak noktası oral ülser, genital ülser ve göz lezyonlarıdır (47). İlk olarak 1969’da Mason ve Barnes tespit ettikleri kriterlerden 3 major veya 2 major ve 2 minör kritere sahip hastalara BH tanısı konulmasını uygun görmüşlerdir. Bu kriterlerden major kriterler: oral ülser, genital ülser, göz lezyonları ve cilt bulguları iken minör kriterler: gastrointestinal lezyonlar, tromboflebit, kardiyovasküler tutulum, artrit, santral sinir sistemi lezyonları ve aile öyküsü olarak tespit edilmiştir.

1972’de yayınlanan Japon BH araştırma komitesi kriterleri Tablo 5’de görülmektedir. Bu kriterlere göre hastalığın seyri esnasında farklı zamanda veya eş zamanlı 4 majör kriter komplet BH, 3 majör kriter veya 2 majör + 2 minör kriter veya oküler tutulum + herhangi bir majör kriter veya 2 minör kriter inkomplet BH, 2 majör kriter veya 1 majör + 2 minör kriter şüpheli BH ve 1 majör kriter olası BH tanısı almaktadır (84).

Tablo 5. Japonya Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Kriterleri

Japonya Behçet Hastalığı Araştırma Komitesi Kriterleri
Majör Kriterler
<ul style="list-style-type: none">• Tekrarlayan oral aft• Deri lezyonları; eritema nodozum benzeri lezyonlar, subkutanöz tromboflebit, follikülit, akne benzeri lezyonlar, deri hipersensitivitesi• Göz lezyonları; tekrarlayan iridosiklit hipopiyoulu üveit, koryoretinit, retinoüveit• Genital ülser
Minör Kriterler
<ul style="list-style-type: none">• Ankiloz veya deformite bırakmayan artrit• Gastrointestinal lezyonlar; ilioçekal bölgede multipl ülserler• Epididimit• Vasküler lezyonlar; obliteratif tromboflebit, oklusif arteryel hastalık, anevrizma• Santral sinir sistemi semptomları; beyin sapı ve meningoensefalomyelitik sendrom,• konfüzyonel tip nöropsikiyatrik semptomlar

1974’de O’Duffy ve arkadaşlarının belirlediği kriterler ise Tablo 6’da görülmektedir. O’Duffy kriterlerine göre BH tanısı koymak için; rekürren oral veya genital afta listedeki 2 sistemik bulgunun, inkomplet BH tanısı için ise tekrarlayan oral veya genital aftöz lezyona bir sistemik bulgunun eşlik etmesi gerekmektedir. Behçet hastalığı tanısı konmadan önce inflamatuvar barsak hastalığı, SLE, Reiter’s sendromu ve herpetik enfeksiyonlar dışlanmalıdır (47).

Tablo 6. Behçet Hastalığı O’Duffy Kriterleri

Behçet Hastalığı O’Duffy Kriterleri
<ul style="list-style-type: none">• Aftöz stomatit• Genital ülserasyon• Üveit• Kutanöz püstüler vaskülit• Sinovit• Meningoensefalit

Bunları takiben 1980’de Zhang, 1986’da Dilsen benzer kalsifikasyon-tanı kriterleri yayınlamışlardır. 1990’da ise günümüzde en sık kullanılan ISG tarafından belirlenen BH klasifikasyon kriterleri yayınlandı (Tablo 7). Uluslararası Çalışma Grubu Kriterlerine göre BH tanısı koyabilmek için; hastada tekrarlayan oral ülser ek olarak, diğer kriterlerden en az ikisinin de bulunması gereklidir (8).

Tablo 7.Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Klasifikasyon Kriterleri

Uluslararası Çalışma Grubu Behçet Hastalığı Klasifikasyon Kriterleri
Tekrarlayan oral ülserler: Doktor veya hasta tarafından gözlenen, 12 aylık süre boyunca en az 3 kez tekrarlayan
Tekrarlayan genital ülserler: Doktor veya hasta tarafından gözlenen genital ülserasyon
Göz lezyonları: Göz doktorunun saptadığı anterior üveit, posterior üveit, panüveit retinal vaskülit veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre
Deri lezyonları: Doktor veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum benzeri lezyonlar, kortikosteroid tedavisi olmayan puberte sonrası hastalarda doktor tarafından gözlenen akneiform papülopüstüler, psödofolikülit veya nodüler lezyonlar
Pozitif paterji testi: Önkolun steril enjektörle delinmesinden sonraki 24. ve 48. saatte doktor tarafından testin pozitif yorumlanması

Yukarıda sayılan kriterlerin hepsi hastalığın tanısından çok, bir bilimsel araştırmanın güvenilirliğini arttırmak ve çalışmaya alınacak hastaların homojenizasyonunu sağlayarak hata payını azaltmak üzere geliştirilmiş klasifikasyon kriterleridir ve takip eden yıllarda yapılan çalışmalarda tekrar incelenmiş; revize edilmesi ve tanı kriteri olarak

kullanılmaması yalnızca bilimsel araştırmalara kabul edilecek hastaların klasifiye edilmesi için kullanılması çok sayıda yazı ile önerilmiştir (85-89).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Hasta Hakları

Çalışma projesi tüm ayrıntıları ile üniversitemiz Yerel Etik Kuruluna sunuldu. 2009/088 karar sayılı ve 30.12.2009 tarihli etik kurul izni alındı. Çalışmanın tüm safhalarında insan ve hasta haklarına riayet edildi.

3.2. Çalışma Dizaynı

Çalışmaya Aralık 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D Polikliniklerine başvuran hastalar alınmıştır. İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran her bireye önce anamnestik olarak ‘‘ağızda yara’’ öyküsü sorulacak, hastanın bu soruya cevap olarak tariflediği yaranın nitelik özellikleri, şeklen tarifi, boyutları kaydedilecektir. Daha sonra hastaya daha önceden belirlenen şekilde oral aft ve ülser lezyonu sözel olarak tarif edilecek ve ağızdaki yaranın bu lezyonlara benzeyip benzemediği konusunda verdiği cevaplar hastanın sözel sorgulama cevabı olarak kaydedilecektir. Daha sonra ağızda yara tarifleyen hastalara, Prof. Dr. Recep Tunç’un kendi arşivinden alınan oral aft ve ülser resimleri görsel olarak gösterilerek, ağızda tariflediği yaranın fotoğraftaki olup olmadığı ya da buna benzeyip benzemediği sorgulanacak ve resim sorgusu olarak kaydedilecektir. Bu arada başvuru esnasında oral lezyonu olanlar veya oral lezyon nedeniyle İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların, bu lezyonları muayene edilerek, özellikleri de kaydedilecektir.

Bu sorgulamalar sonucunda, kompleks aftöz lezyon veya sistemik hastalık araştırılması gereken hastalarda (Behçet, Crohn, siklik nötropeni, sweet send.....vs.), klinik ve etik olarak bunlar araştırılacak, ancak bu sonuçlar çalışmaya dahil edilmeyecektir. Çünkü çalışmamızın amacı oral lezyonların sebebinin araştırılması değildir.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

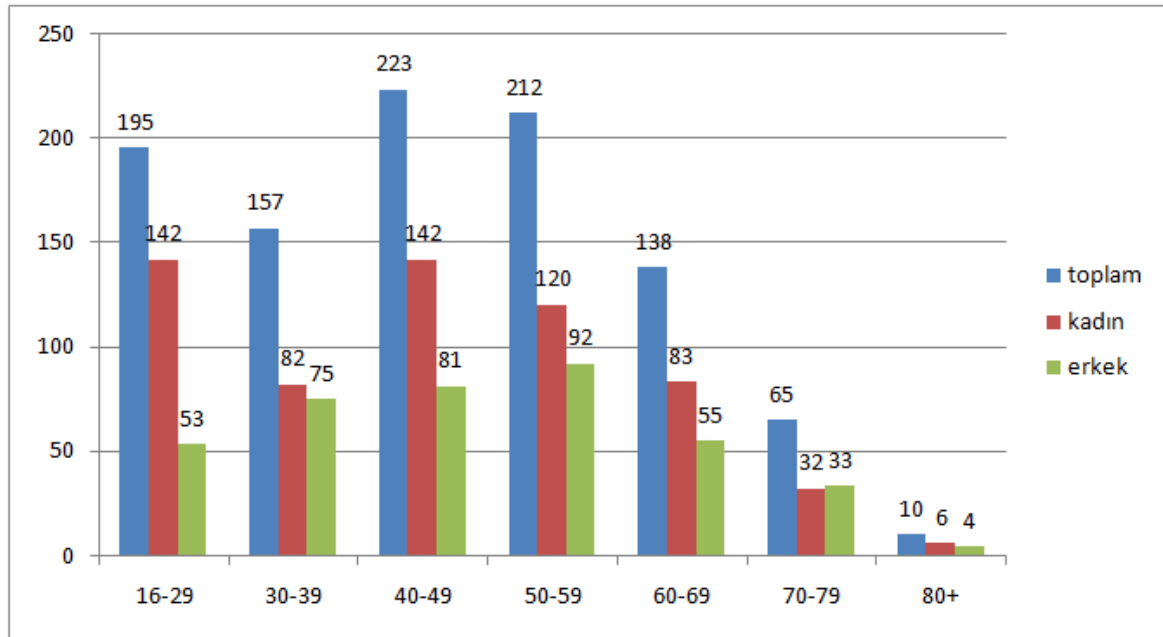
Toplanan tüm veriler SPSS 15.0 programına yüklendi. Halk sağlığı ve İstatistik bölümünün görüşleride alınarak istatistiki değerlendirilme yapıldı. Kategorik verilerin istatistiksel analizinde ‘ki-kare testi’ ve gerektiğinde ‘Fisherin kesin ki-kare testi’ kullanıldı. Yöntemlerin birbirleri ile uyumlarının karşılaştırılmasında Kappa testi kullanıldı. Bu testlerde P değerinin 0.05 değerinin altında olduğu sonuçlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplanan Kappa katsayısı değerlendirilirken <0: hiç uyuşma yok , 0-0.20: Önemsiz uyuşma, 0.21-0.40 : zayıf derecede uyum, 0.41-0.60: ekseriyetle uyuşma

olması-orta derecede uyum, 0.61-0.80:Yüksek uyum, 0.81-1.0: mükemmele yakın uyum sınırları kabul edildi. (90-91).

4. BULGULAR

Çalışmaya 607'si kadın, yaş ortalaması $45,8 \pm 15,7$ yıl olan 1000 Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları poliklinik hastası katıldı. Kadınların yaş ortalamaları $44,7 \pm 15,7$ yıl, erkeklerin yaş ortalaması ise $47,6 \pm 15,5$ yıl idi. Çalışmaya alınan bireylerin cinsiyetlerine ve yaş gruplarına göre dağılımları Şekil 2'de görülmektedir.

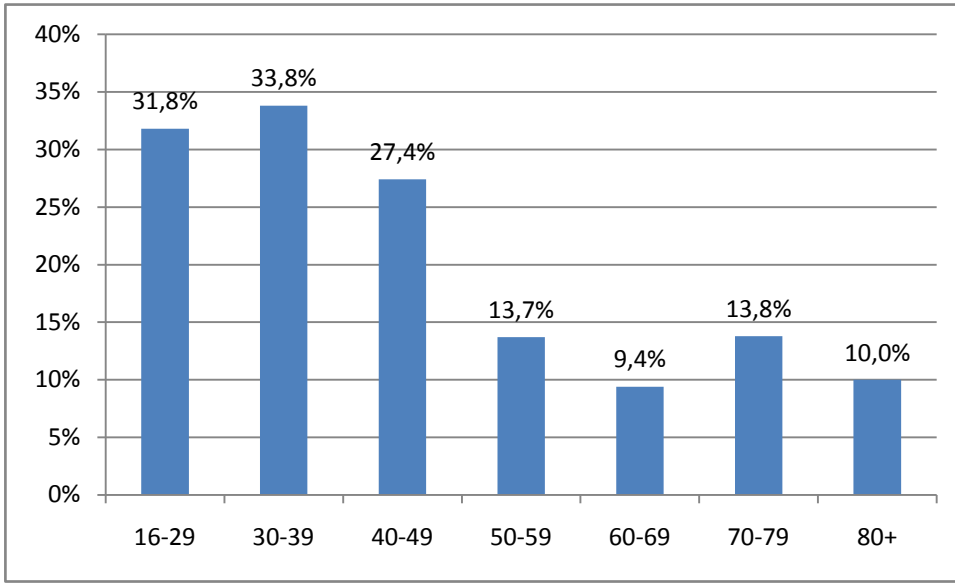
Şekil 2. Cinsiyet ve yaş gruplarına göre çalışma grubu dağılımı



143'ü kadın olan 227 hasta (%22,7) "ağzınızda yara çıkıyor mu?" sorusuna evet dedi. Ağzında yara çıktığını söyleyen hastaların yaş dağılımları Şekil 3'de görülmektedir.

Ağzında yara çıktığını ifade eden 227 hastanın 62 tanesi Behçet Sendromu tanımlı hastalardı. Behçet sendromlu hastaların 34'ü kadın olup yaş ortalamaları $34,7 \pm 11,1$ yıl idi. Ağzında yara çıktığını ifade eden 227 kişinin 91 tanesinde (çalışma popülasyonunun %9.1'inde) muayene esnasında oral lezyonlar tespit edildi. Oral lezyonların 59'u oral aft ve 22'si oral ülserdi. Muayene esnasında ağzında yara olduğunu söyleyenlerin 81/91 (%89) oranında oral aft ve/veya ülser olduğu görüldü. Bu nedenle Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğinde gördüğümüz hastaların $227 \times 81/91$ (202 kişi-çalışma popülasyonunun %20,2'si) oranında oral aft veya ülser olduğu sonucuna vardık.

Şekil 3. Ağzında yara çıktığını ifade eden hastaların yaş gruplarına dağılımı



Ağzında yara çıktığını söyleyen 227 hastanın 176 tanesi, resimle uyumlu aft çıktığını söyledi. Populasyonun %17,6 kadarında aft görüldüğü anlaşıldı. Ağzında yara çıktığını söyleyen 227 hastanın 77 tanesi, resimle uyumlu ülser çıktığını söyledi. Populasyonun %7,7 kadarında ülser görüldüğü anlaşıldı.

Sözel aft sorgulamasına evet diyen 180 hastaya aft resimleri gösterildiğinde gerçek aftlı hasta sayısı 146'ya düştü. Bu durum aft için yapılan sözel sorgulamaya evet diyenlerin 34/180 (%18) oranında aftı yanlış tariflediklerini gösterir. Sözel aft sorgusuna hayır diyen 47 hastadan 30 tanesi aft resmini gördükten sonra ağızlarında çıkan yaraların aft ile uyumlu olduğunu söyledi.

Aft görüntüsüne bakarak ağızdaki yaraların görüntü ile uyumlu olduğunu söyleyen 176 kişiden 146 tanesi (%83) aftın sözel sorgulamasına evet demişti. Bu nedenle sözel sorgulama 30/176 (%17) oranında aft kaybına yol açmaktadır. Sözel aft sorgulamasına evet diyen 180 kişinin 34 tanesinde (%19) gerçek aft yoktu. Sözel aft sorgulaması gerçek aftlarda %17 oranında kayba, aft dışı yaraların %19'unun aft olarak algılanmasına yol açmaktadır.

Sözel aft sorgulaması ile aft resminin gösterilmesi yöntemlerinin uyumuna Kappa katsayısı hesaplanarak bakıldığında yöntemler arasında %17 (kappa=0,17) uyumluluk bulundu. Bu kappa değeri oldukça düşük uyum anlamına gelir.

Tablo 8. Aft sorgusu resim ve sözel sorgulama karşılaştırılması

		Resim sorgusu		Toplam
		Hayır	Evet	
Sözel sorgu	Hayır	17	30	47
	Evet	34	146	180
Toplam		51	176	227

Ağzında yara çıktığını ifade eden 227 hastanın 88 tanesi sözel ülser sorgulamasına evet dedi. Sözel ülser sorgulamasına evet diyen 88 hastaya ülser resmi gösterildiğinde ülserli hasta sayısı 52'ye geriledi. Sözel ülser sorgusuna hayır diyen 139 hastaya ülser resmi gösterildikten sonra 25 tanesi (%18'i) ağız yaralarının ülser resmi ile uyumlu olduğunu söyledi. Ülser görüntüsüne bakarak ağızdaki yaraların görüntü ile uyumlu olduğunu söyleyen 77 kişiden 52 tanesi ülserin sözel sorgulamasına evet demişti. Sözel sorgulama 25/77 (%32,4) oranında gerçek ülseri olanların kaybına yol açmaktadır. Sözel ülser sorgulamasına evet diyen 88 kişinin 36 tanesinde (%40,9) gerçek ülser yoktu. Sözel ülser sorgulaması gerçek ülserlerde %32,4 oranında kayba, ülser dışı yaraların %40,9'unun ülser olarak algılanmasına yol açmaktadır.

Sözel ülser sorgulaması ile ülser resminin gösterilmesi yöntemlerinin uyumuna Kappa katsayısı hesaplanarak bakıldığında yöntemler arasında %42 (kappa=0,421) uyumluluk bulundu. Bu durum uyumun orta derecede olduğunu gösterir.

Tablo 9. Ülser sorgusu resim ve sözel sorgulama karşılaştırılması

		Resim sorgusu		Toplam
		Hayır	Evet	
Sözel sorgu	Hayır	114	25	139
	Evet	36	52	88
Toplam		150	77	227

62 Behçet sendromlu hastanın tamamı “ağzında yara çıkıyor mu?” sorusuna evet dedi. Behçetlilerin hepsinde hem sözel hem de görsel sorgulamada oral aft ve/veya ülser mevcuttu. 62 hastanın 52 tanesi (%83,8) sözel aft sorgulamasına evet dedi. Sözel aft sorgulamasına evet diyen 52 Behçetli hastaya aft resimleri gösterildiğinde gerçek aftlı hasta sayısı 50’ye düştü. Sözel aft sorgusuna hayır diyen 10 Behçetliden aft resmi gösterildikten sonra 3 tanesi (%30’u) ağız yaralarının aft resmi ile uyumlu olduğunu söyledi. Aft görüntüsüne bakarak ağızdaki yaraların görüntü ile uyumlu olduğunu söyleyen 50 Behçetliden 47 tanesi aftın sözel sorgulamasına evet demişti. Sözel sorgulama 3/50 (%6) oranında gerçek aftı olanların kaybına yol açmaktadır. Sözel aft sorgulamasına evet diyen 52 Behçetliden 5 tanesinde (%9,6) gerçek aft yoktu. Bu durum Behçet hastalarında sözel sorgulama aft dışı ağız yarası olanların %9,6 kadarını aftmış gibi algılanmasına yol açmaktadır. Sözel aft sorgulaması ile aft resminin gösterilmesi yöntemlerinin uyum için Kappa katsayısı hesaplandığında ise yöntemler arasında %55,9 (kappa=0,559) orta derecede uyumluluk bulundu.

Tablo 10. BH alt grubunda aft sorgusu resim ve sözel sorgulama karşılaştırılması

		Resim sorgusu		Toplam
		Hayır	Evet	
Sözel sorgu	Hayır	7	3	10
	Evet	5	47	52
Toplam		12	50	62

Behçetli 62 hastanın 38 tanesi (%61,2) sözel ülser sorgulamasına evet dedi. Sözel ülser sorgulamasına evet diyen 38 Behçetli hastaya ülser resimleri gösterildiğinde gerçek ülserli hasta sayısı 33’e düştü. Sözel ülser sorgusuna hayır diyen 24 Behçetliden ülser resmi gösterildikten sonra 10 tanesi (%41,6’sı) ağız yaralarının ülser resmi ile uyumlu olduğunu söyledi. Ülser görüntüsüne bakarak ağızdaki yaraların görüntü ile uyumlu olduğunu söyleyen 43 Behçetliden 33 tanesi ülserin sözel sorgulamasına evet demişti. Sözel sorgulama 10/43 (%23,2) oranında gerçek ülseri olanların kaybına yol açmaktadır. Sözel ülser sorgulamasına evet diyen 38 Behçetliden 5 tanesinde (%13,1) gerçek ülser yoktu. Bu durum Behçet hastalarında sözel sorgulamanın ülser dışı ağız yarası olanların

%13,1 kadarını ülsermiş gibi algılanmasına neden olduğunu ortaya koymuştur. Sözel ülser sorgulaması ile ülser resminin gösterilmesi yöntemlerinin uyumuna Kappa katsayısı hesaplanarak bakıldığına yöntemler arasında %47 (kappa=0,47) uyumluluk bulundu.

Tablo 11. BH alt grubunda ülser sorgusu resim ve sözel sorgulama karşılaştırılması

		Resim sorgusu		Toplam
		Hayır	Evet	
Sözel sorgu	Hayır	14	10	24
	Evet	5	33	38
Toplam		19	43	62

Behçet tanısı olmayan ve “ağzınızda yara çıkıyor mu?” sorusuna evet cevabı veren 165 hastanın sözel ve resim sorgulamasına verdikleri cevaplar incelendiğinde; sözel aft sorgulamasına evet diyen 128 hastanın, 29’u aft resmini gördükten sonra kararını değiştirdi. Sözel aft sorgulamasına hayır diyen 37 hastadan 27’si ise aft resmini gördükten sonra ağzında çıkan yaraların aft olduğuna karar verdi. Behçet tanısı olmayan hastalarda iki yöntem arasındaki uyumu değerlendirmek için kappa katsayısı hesaplandığında Kappa=0,04 olarak bulundu. Bu da bize bu grupta uyumun çok zayıf olduğunu gösterdi.

Behçet tanısı olmayan hastaların 126’sında resim sorgusunda aft mevcuttu. Bu hastaların sözel sorgulamaya yalnızca 99 tanesi evet cevabı verdi. Behçetli hastaların ise resim sorgusunda 50’sinde aft mevcuttu. Behçetli ve aftı bulunan 50 hastanın 47’si sözel aft sorgulamasına evet dedi. Behçetli ve normal hastaların verdikleri bu cevaplar birbirleri ile karşılaştırıldığında arada anlamlı fark mevcuttu ($p<0,005$). Bu durum Behçet olmayan kişilerdeki aft bilgisinin düşük olabileceğini, bu nedenle görsel sorgulamanın Behçet tanısı esnasında daha uygun olabileceğini akla getirmektedir.

Tablo 12. Behçetli ve normal hastaların resim sorgulama cevapları

		AFT		Toplam
		Behçet	Normal	
	Evet	47	99	146
	Hayır	3	27	30
Toplam		50	126	176
		ÜLSER		Toplam
		Behçet	Normal	
	Evet	33	19	52
	Hayır	10	15	25
Toplam		43	34	77

Tüm grupta ve oluşturulan alt gruplarda yapılan incelemeler sözel ve resim ile sorgulama arasında kuvvetli bir uyum olmadığını göstermekte idi. Hastaların verdikleri cevaplar tablolardan incelendiğinde sözel sorgulama sonrası gösterilen resim ile hastaların önemli bir kısmının fikrinin değiştiği gözlemlendi. Bu nedenle görüşme esnasında yapılan muayenede ağızda lezyonu bulunan hastalardan oluşturulan bir alt grup içerisinde doktorun muayenede rapor ettiği lezyon ile hastanın sözel ve resim göstererek yapılan sorgulamada belirttiği lezyon arasındaki uyum aft ve ülser lezyonları için toplu halde Tablo 13-16'da görülmektedir.

Ankete alınan hastaların 81 tanesinde muayenede aft veya ülser tespit edildi. Bu 81 hastanın 65 tanesi sözel aft sorgulamasına evet dedi. Sözel aft sorgulamasına evet diyen 65 hastadan 52 tanesinde muayenede aft tespit edildi. Muayene bulgusu olan ve sözel aft sorgusuna hayır diyen 16 hastadan 7'sinin ağızda aft mevcuttu. Muayenede aftı mevcut olan 59 hastadan 52 tanesi aftın sözel sorgulamasına evet demişti. Sözel sorgulama 7/59 (%13,4) oranında muayenede aftı olanların kaybına yol açmaktadır. Muayene bulgusu olan ve sözel aft sorgulamasına evet diyen 65 kişinin 13 tanesinde (%20) muayenedeki lezyon aft değildi. Bu durum, sözel sorgulamanın diğer ağız içi lezyonları olan hastaların %20'sinin aftmış gibi, algılanmasına yol açmaktadır. Sözel aft sorgulaması ile muayene

bulgularının kapa katsayısı hesaplandığında ise yöntemler arasında %30 (kappa=0,3) uyumluluk bulundu.

Tablo 13. Muayenede aft mevcut hastaların sözel sorgulama karşılaştırılması

		Muayenede Aft		Toplam
		Hayır	Evet	
Sözel Aft sorgusu	Hayır	9	7	16
	Evet	13	52	65
Toplam		22	59	81

Muayenede aft veya ülser tespit edilen 81 hastanın 65 tanesi resim göstererek yapılan aft sorgulamasına evet dedi. Resimle aft sorgulamasına evet diyen 65 hastadan 56 tanesinde muayenede aft tespit edildi. Muayene bulgusu olan ve resimle aft sorgusuna hayır diyen 16 hastadan 3 tanesinin ağızda aft mevcuttu. Muayenede aftı mevcut olan 59 hastadan 56 tanesi aftın resim göstererek yapılan sorgulamasına evet demişti. Görsel sorgulama 3/59 (%5) oranında muayenede aftı olanların kaybına yol açmaktadır. Muayene bulgusu olan ve görsel aft sorgulamasına evet diyen 65 kişinin 9 tanesinde (%13) muayenedeki lezyon aft değildi. Bu durum görsel sorgulamanın aft dışı ağız yarası olanların %13 kadarını aftmış gibi gösterdiğini ortaya koymuştur. Resim göstererek aft sorgulaması ile muayene bulgularının kapa katsayısı hesaplandığında ise yöntemler arasında %60 (kappa=0,6) uyumluluk bulundu.

Tablo 14. Muayenede aft mevcut hastaların resim sorgulaması karşılaştırılması

		Muayenede Aft		Toplam
		Hayır	Evet	
Resim sorgusu	Hayır	13	3	16
	Evet	9	56	65
Toplam		22	59	81

Muayenede aft veya ülseri bulunan 81 hastanın 35 tanesi sözel ülser sorgulamasına evet dedi. Sözel ülser sorgulamasına evet diyen 35 hastadan 17 tanesinde muayenede ülser tespit edildi. Muayene bulgusu olan ve sözel ülser sorgusuna hayır diyen 46 hastadan 5 tanesinin ağzında ülser mevcuttu. Muayenede ülseri mevcut olan 22 hastadan 17 tanesi ülserin sözel sorgulamasına evet demişti. Sözel sorgulama 5/22 (%22,7) oranında muayenede ülseri olanların kaybına yol açmaktadır. Muayene bulgusu olan ve sözel ülser sorgulamasına evet diyen 35 kişinin 18 tanesinde (%51) muayenedeki lezyon ülser değildi. Sözel ülser sorgulaması ile muayene bulgularının kapa katsayısı hesaplandığında ise yöntemler arasında %31 (kappa=0,31) uyumluluk bulundu.

Tablo 15. Muayenede ülser mevcut hastaların sözel sorgulama karşılaştırılması

		Muayenede Ülser		Toplam
		Hayır	Evet	
Sözel Ülser sorgusu	Hayır	41	5	46
	Evet	18	17	35
Toplam		59	22	81

Muayenede aft veya ülser tespit edilen 81 hastanın 38 tanesi resim göstererek yapılan ülser sorgulamasına evet dedi. Resimle ülser sorgulamasına evet diyen 38 hastadan 21 tanesinde muayenede ülser tespit edildi. Muayene bulgusu olan ve resimle ülser sorgusuna hayır diyen 43 hastadan 1 tanesinin ağzında ülser mevcuttu. Muayenede ülseri mevcut olan 22 hastadan 21 tanesi ülserin resim göstererek yapılan sorgulamasına evet demişti. Resim göstererek yapılan sorgulama 1/22 (%4) oranında muayenede ülseri olanların kaybına yol açmaktadır. Muayene bulgusu olan ve resim göstererek yapılan ülser sorgulamasına evet diyen 38 kişinin 17 tanesinde (%40) muayenedeki lezyon ülser değildi. Resim göstererek yapılan ülser sorgulaması ile muayene bulgularının kapa katsayısı hesaplandığında ise yöntemler arasında %55 (kappa=0,55) uyumluluk bulundu.

Tablo 16. Muayenede ülser mevcut hastaların resim sorgulaması karşılaştırılması

		Muayenede Ülser		Toplam
		Hayır	Evet	
Resim sorgusu	Hayır	42	1	43
	Evet	17	21	38
Toplam		59	22	81

Behçet hastalarının resim göstererek yapılan sorgulamaya verdikleri cevaplar göz önüne alındığında toplam 62 hastanın tamamı aft ve/veya ülser tarifledi. Behçetli hastaların 50 tanesinde (%80,6) aft ve 43 tanesinde (%69,3) ülser mevcuttu. Bu hastaların 19'unda (%30,6) ülser olmaksızın yalnızca aft mevcuttu. Muayenede ise BH tanılı hastaların 32'sinde oral lezyona rastlandı ve bunlardan 19'u (%59) oral afttı. Resim sorgulaması ve muayene bulgularında aft ve ülser dağılımı Tablo 17'de görülmektedir.

Tablo 17. BH'da resim sorgulaması ve muayene bulgularında aft ve ülser dağılımı

		Resim Ülser		Toplam
		Hayır	Evet	
Resim Aft	Hayır	0	12	12
	Evet	19	31	50
Toplam		19	43	62
		Muayenede Ülser		Toplam
		Hayır	Evet	
Muayene Aft	Hayır	30	13	43
	Evet	19	0	19
Toplam		49	13	62

5. TARTIŞMA

Çalışmaya alınan toplam 1000 Meram Tıp Fakültesi İç hastalıkları poliklinik hastasının yaş ortalaması $45,8 \pm 15,7$ idi. Çalışma grubunun %60,7'sini kadınlar ve % 39,3 ünü ise erkekler oluşturmaktaydı. Çalışmaya aldığımız 1000 hastadan 227 tanesi (%22,7) ağzında yara çıktığını ifade etti. Bu 227 hastadan 180'i (çalışma popülasyonunun %18'i) sözel sorgulama ile aft tarif ederken, resim göstererek yapılan sorgulama sonucunda aftı olan hasta sayısı 176 (çalışma popülasyonunun %17,6'sı) idi. Gerek sözel gerekse resim göstererek yapılan sorgulamaya verdikleri cevaplar değerlendirildiğinde kadın ve erkekler arasında aft sıklığında fark yoktu ($p=0,51/0,32$). İran'da 2008 yılında normal popülasyonda anket sorgulama yöntemi ile yapılan çalışmada oral aft prevalansı %25,2 olarak bulunmuş (4). İtalya'nın Turin bölgesinde kesitsel dosya taraması şeklinde ve sadece dosyaya not edilmiş verilere bakılarak yapılan başka bir çalışmada ise bu sıklık %2 civarında tespit edilmiştir (6). 1995 yılında Japonya'da seçilmiş Kamboçyalı 1900 kişilik özel bir grupta yalnız çalışma esnasında var olan muayene bulguları olan hastalar ele alınarak yapılan çalışmada ise toplam oral lezyon sıklığı %4,8 olarak bildirilmiştir. Kuveyt'te normal popülasyonda yapılmış olan bir başka sözel sorgulama anket çalışmasında %27 (92), İsveç'te ise sıklık %17,7 olarak bildirilmiştir (93). Ülkemizde 2004 yılında yapılmış çalışmada sözel sorgulama ile tekrarlayan aft sıklığı %25,5 olarak tespit edilmiştir (94). Yukarıda sıralanan çalışmaların çoğu normal popülasyonda yapılmış iken bizim çalışmamızın herhangi bir neden ile hastaneye başvurmuş popülasyonda yapılmış olması nedeniyle elde edilen oranların birbirleri ile karşılaştırılması doğru olmayacaktır. Ayrıca İran, Kuveyt, İsveç'te yapılmış çalışmalar ve Ülkemizde 2004 yılında yapılmış olan çalışma tamamen sözel sorgulamayı esas alırken, bizim çalışmamız resim göstererek yapılmış sorgulamaya dayanmaktadır. Bizim bulduğumuz aft sıklığının bu çalışmalardan düşük olmasında yöntemlerimizin farklı olmasının etken olabileceğini düşündük. İtalya'nın Turin bölgesinde yapılmış olan kesitsel çalışma hastaneye başvuran bireylerde yapılmış kesitsel bir çalışma olması nedeniyle bizim çalışmamız ile benzerlik gösterse de sadece hasta dosyalarına düşülmüş muayene bulgularının esas alınması ve hastalara oral lezyonlar yönünde özel bir sorgulamayı içermemesi nedeniyle bizim çalışmamızdan farklıdır.

Ağızlarında yara çıktığını ifade eden ve yapılan sözel sorgulamada lezyonun afta benzemediğini söyleyen hastaların %63,8'i aft resmini gördükten sonra fikirlerini değiştirerek kendi yaralarının da aft olduğunu ifade etmesi ve yine sözel tarif edilen afta lezyonlarını benzeten kişilerin %81,1'inin resmi gördükten sonra halen aft kararında kalmaları; benzer şekilde sözel tariflenen ülser lezyonuna hayır diyen hastaların %18'i

ülser resmini görünce karar değiştirirken, sözel tariflenen ülser lezyonuna ağızdaki yarayı benzeten bireylerin %41'i resmi gördükten sonra yine karar değiştirmeleri sözel sorgulama ile resim göstererek yapılan sorgulamalar arasında bir fark olduğunu göstermektedir.

Yapılan istatistiksel hesaplar ve muayenede doktor tarafından tespit edilmiş aftı ve/veya ülseri mevcut hastaların sözel ve resim göstererek yapılan sorgulamalara verdikleri cevaplar ve yapılan uyum hesapları resim göstererek yapılan sorgulamanın belirgin olarak üstün olduğunu ve sadece sözel sorgulama ile atlanabilecek veya yanlış anlaşılacak lezyonun tespitinde faydalı olabileceğini bulduk. Hastaların muayene esnasında çoğunun ağızda lezyon olmayabileceği bununla beraber ağızda yara çıkma hikayesi tarif eden hastanın lezyonunun doğru tespit edilerek ileri tanıya gidebilme ve bazı ciddi hastalıkları yakalayabilme olanağını sağlaması açısından resim göstererek yapılacak sorgulama hem vakit hem de tanısız açıdan ilave yararlar sağlayabilir. Behçetli hasta grubu ile normal hastaların verdikleri cevaplar arasında anlamlı fark olması, Behçetli hastaların oral lezyonlar konusundaki farkındalığının daha yüksek olduğunu gösterdi. Normal hastaların oral lezyonlar açısından sorgulanmasında resim göstererek yapılan sorgulamanın daha faydalı olacağı sonucuna vardık.

Behçet hastalarının resim göstererek yapılan sorgulamaya verdikleri cevaplar göz önüne alındığında toplam 62 hastanın tamamı aft ve/veya ülser tarifledi. Behçetli hastaların 50 tanesinde (%80,6) aft ve 43 tanesinde (%69,3) ülser mevcuttu. Bu hastaların 19'unda (%30,6) ülser olmaksızın yalnızca aft mevcuttu. Muayenede ise BH tanılı hastaların 32'sinde oral lezyona rastlandı ve bunlardan 19'u (%59) oral afttı. Behçet Hastalarının %50'si ise aft ve ülser lezyonlarının birlikte olduğunu ifade ediyordu. Daha önce ülkemizde ve değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda oral lezyonların Behçet Hastalığındaki sıklığı %91,4-100 arasında bildirilmiş bulunmasına rağmen ayrıntılı inceleme yapılmış, oral lezyonların şekillerine göre dağılımlarının verildiği çalışmalar nadirdir (27, 63, 95-100). Çalışmamız Behçet Hastalığında önemli bulgu olan oral lezyonların dağılımının tespiti açısından da önemlidir.

Özetle; Meram Tıp Fakültesi İç hastalıkları polikliniklerine başvuran 1000 hastada yaptığımız kesitsel çalışmada resim göstererek yapılan sorgulama ile aft sıklığı %17,8, ülser sıklığı %7,7 idi. Resim göstererek yapılan sorgulamaya oranla, sözel aft sorgulaması gerçek aftlarda %17 oranında kayba, aft dışı yaraların %19'unun aft olarak algılanmasına yol açmaktadır. Sözel ülser sorgulaması gerçek aftlarda %32,4 oranında kayba, aft dışı yaraların %40,9'unun aft olarak algılanmasına yol açmaktadır. Behçet tanısı olmayan hastalarda sözel ve resim göstererek yapılan sorgulamada Kappa katsayısı ile uyum çok

düşük idi (Kappa=0,04). Behçet tanılı hastalarda ise 2 yöntem arasındaki uyum orta kuvvette idi (Kappa=0,559). Behçet tanısı olan ve olmayan hastaların sözel ve resim göstererek yapılan sorgulamalara verdikleri cevaplar karşılaştırıldığında arada anlamlı fark mevcuttu. Buda bize Behçet olmayan kişilerdeki aft bilgisinin düşük olabileceğini, bu nedenle görsel sorgulamanın Behçet tanısı esnasında daha uygun olabileceğini gösterdi.

6. ÖZET

Oral lezyonlar içinde en sık görüleni oral aftlardır. Değişik çalışmalarda prevalans % 5-50 arası bildirilse de, genel populasyonun ortalama % 20' sinde oral mukozada aftlar, ülserler görülebilir. Behçet hastalığı tekrarlayan oral ve genital ülserler, üveit ve çeşitli deri lezyonlarına neden olabilen sistemik bir vaskülitir. İlk klinik bulgu sıklıkla tekrarlayan oral aft ve/veya ülserlerdir.

Meram Tıp Fakültesi İç hastalıkları polikliniklerine başvuran 1000 hastada yaptığımız kesitsel çalışmada resim göstererek yapılan sorgulama ile aft sıklığı %17.8, ülser sıklığı %7.7 idi. Resim göstererek yapılan sorgulamaya oranla, sözel aft sorgulaması gerçek aftlarda %17 oranında kayba, aft dışı yaraların %19'unun aft olarak algılanmasına yol açmaktadır. Sözel ülser sorgulaması gerçek aftlarda %32,4 oranında kayba, aft dışı yaraların %40,9'unun aft olarak algılanmasına yol açmaktadır. Behçet tanısı olmayan hastalarda sözel ve resim göstererek yapılan sorgulamada Kappa katsayısı ile uyum çok düşük idi (Kappa=0,04). Behçet tanılı hastalarda ise 2 yöntem arasındaki uyum orta kuvvette idi (Kappa=0,559). Behçet tanısı olan ve olmayan hastaların sözel ve resim göstererek yapılan sorgulamalara verdikleri cevaplar karşılaştırıldığında arada anlamlı fark mevcuttu. Resim sorgusunun esas alınarak Behçet Hastalığı tanılı hastalar incelendiğinde toplam 62 hastanın tamamı oral lezyon tarifledi. Bu hastaların %30,6'sında ülser olmaksızın yalnızca aft mevcuttu. Muayenede ise BH tanılı hastaların 32'sinde oral lezyona rastlandı ve bunlardan %59'u oral afttı.

Çalışmamızda resim göstererek yapılan oral lezyon sorgulamasının belirgin olarak üstün olduğunu ve sadece sözel sorgulama ile atlanabilecek veya yanlış anlaşılacak lezyonun tespitinde faydalı olabileceğini bulduk. Özellikle Behçet olmayan kişilerdeki aft bilgisinin düşük olabileceğini, bu nedenle görsel sorgulamanın Behçet tanısı esnasında daha uygun olabileceğini gösterdi.

7. ABSTRACT

Oral aphthae are the most common form of oral lesions. Although the prevalence is reported between 5-50% in different studies, 20% of the general population have oral aphthae and ulcers. Behçet's disease is a systemic vasculitis which can cause repetitive oral and genital ulcers, uveitis and variable skin lesions. First clinical finding is especially repetitive oral aphthae and/or ulcers.

In the cross-sectional study that we made between 1000 patients applied to Meram Medicine Faculty Internal Medicine clinic for outpatients, the prevalence of oral aphthae and ulcers were 17,8% and 7,7% respectively. Verbal questioning can cause 17% underestimation of real aphthae and cause 19% of non-aphthous lesions to be perceived as aphthous ulcers compared to questioning with pictures. Verbal aphthae questioning causes 32,4% overlook to real aphthae and causes 40,9% of non-aphthous lesions to be perceived as aphthous lesions.

The consistency with kappa factor between verbal questioning and questioning with pictures was very low ($\kappa:0,04$) between patients who were not diagnosed as Behçet disease. The consistency of 2 methods was medium between patients who had Behçet's disease ($\kappa:0,559$). Between the answer of patient with Behçet's disease and without the diagnosis of Behçet's disease which they gave to verbal questioning and questioning with pictures there was significant difference. When questioning with pictures is accepted as main diagnostic tool all of the 62 patients with Behçet's disease diagnosed described oral lesions. At 30,6% of these patients there were ulcers without aphthae. In physical examination of 32% of patients who were diagnosed as Behçet's disease there were oral lesions and 59% of them were oral aphthae.

In our study questioning the oral lesions with pictures was significantly superior and was beneficial to establish the lesions which can be overlooked or misdiagnosed by only verbal questioning. This study showed us especially the knowledge about aphthae can be insufficient between patients without Behçet's disease so visual questioning is more favorable.

8. KAYNAKLAR

1. FREEDBERG IM, editor. Freedberg IM. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5 th ed. Vol 1. New York, NY:McGraw-Hill, 1999. ed.
2. Rogers RS, 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg.* 1997 Dec;16(4):278-83.
3. Axell T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy Suppl.* 1976;36:1-103.
4. Davatchi F, Tehrani-Banihashemi A, Jamshidi AR, Chams-Davatchi C, Gholami J, Moradi M, et al. The prevalence of oral aphthosis in a normal population in Iran: a WHO-ILAR COPCORD study. *Arch Iran Med.* 2008 Mar;11(2):207-9.
5. Ikeda N, Handa Y, Khim SP, Durward C, Axell T, Mizuno T, et al. Prevalence study of oral mucosal lesions in a selected Cambodian population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1995 Feb;23(1):49-54.
6. Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis.* 2008 May;14(4):356-66.
7. Yazıcı H. Behçet's syndrome. In: Hochberg MC eds. *Textbook of Rheumatology*, 3rd ed. 2003: 151.1665-1669.
8. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet.* 1990 May 5;335(8697):1078-80.
9. Mumcu G, Inanc N, Ergun T, Ikiz K, Gunes M, Islek U, et al. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behcet's disease. *Oral Dis.* 2006 Mar;12(2):145-51.
10. McBride DR. Management of aphthous ulcers. *Am Fam Physician.* 2000 Jul 1;62(1):149-54, 60.
11. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006 Jan;12(1):1-21.
12. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Piccolo S, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Aug;26(8):728-32.
13. Scully C, Shotts R. ABC of oral health. Mouth ulcers and other causes of orofacial soreness and pain. *BMJ.* 2000 Jul 15;321(7254):162-5.
14. Field EA, Brookes V, Tyldesley WR. Recurrent aphthous ulceration in children--a review. *Int J Paediatr Dent.* 1992 Apr;2(1):1-10.
15. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr;46(3):198-206.
16. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med.* 1989 Jan;18(1):21-7.
17. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc.* 2003 Feb;134(2):200-7.
18. Compilato D, Cirillo N, Termine N, Kerr AR, Paderni C, Ciavarella D, et al. Long-standing oral ulcers: proposal for a new 'S-C-D classification system'. *J Oral Pathol Med.* 2009 Mar;38(3):241-53.
19. *Color Atlas of Common Oral Diseases* Robert P. Langlais, Craig S. Miller 1992. 1 ed: Lea & Febiger
20. Derviş E. Oral Ülserler. *Klinik Gelişim.* 2009;22(2):24-8.
21. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. Behcet's Disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1998 Feb;27(4):197-217.

22. Scheid P, Bohadana A, Martinet Y. Nicotine patches for aphthous ulcers due to Behcet's syndrome. *N Engl J Med*. 2000 Dec 14;343(24):1816-7.
23. Oh SH, Lee JH, Shin JU, Bang D. Dermatological features in Behcet disease-associated vena cava obstruction. *Br J Dermatol*. 2008 Sep;159(3):555-60.
24. James DG. Silk Route disease. *Postgrad Med J*. 1986 Mar;62(725):151-3.
25. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behcet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67(12):1656-62.
26. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R, et al. Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S53-5.
27. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gul A, Tutkun IT, Kulac M, et al. Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003 Oct;42(10):803-6.
28. Idil A, Gurler A, Boyvat A, Caliskan D, Ozdemir O, Isik A, et al. The prevalence of Behcet's disease above the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiol*. 2002 Dec;9(5):325-31.
29. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, Tankurt N, Pazarli H, Ozyazgan Y, et al. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol*. 1988;15(5):820-2.
30. Kaneko F, Nakamura K, Sato M, Tojo M, Zheng X, Zhang JZ. Epidemiology of Behcet's disease in Asian countries and Japan. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:25-9.
31. Al-Rawi ZS, Neda AH. Prevalence of Behcet's disease among Iraqis. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:37-41.
32. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoglu M. Behcet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol*. 1999 Mar-Apr;17(2):209-23; discussion 105-6.
33. Pamuk ÖN. The Epidemiology of Behcet's Disease. *Türkiye Klinikleri J İnt Med sci* 2005;1(25):3-9.
34. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*. 1997 Dec;38(6):411-22.
35. Mok CC, Cheung TC, Ho CT, Lee KW, Lau CS, Wong RW. Behcet's disease in southern Chinese patients. *J Rheumatol*. 2002 Aug;29(8):1689-93.
36. Ek L, Hedfors E. Behcet's disease: a review and a report of 12 cases from Sweden. *Acta Derm Venereol*. 1993 Aug;73(4):251-4.
37. Jankowski J, Crombie I, Jankowski R. Behcet's syndrome in Scotland. *Postgrad Med J*. 1992 Jul;68(801):566-70.
38. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Branas F, Lopez-Lazaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behcet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):703-7.
39. Yazıcı H YY, editor. Behçet's Syndrome. New York: Springer Science; 2010.
40. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Oct;150(6):488-98.
41. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1984 Dec;43(6):783-9.
42. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V. Behçet Sendromu. Ed; Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2008;913-928.

43. Yazici H, Chamberlain MA, Tuzun Y, Yurdakul S, Muftuoglu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1984 Feb;43(1):74-5.
44. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behcet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J.* 1997 Dec;38(6):350-8.
45. Gul A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.* 2000 Aug;59(8):622-5.
46. Ota M, Mizuki N, Katsuyama Y, Tamiya G, Shiina T, Oka A, et al. The critical region for Behcet disease in the human major histocompatibility complex is reduced to a 46-kb segment centromeric of HLA-B, by association analysis using refined microsatellite mapping. *Am J Hum Genet.* 1999 May;64(5):1406-10.
47. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O, et al. Behcet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009 May-Jun;32(3-4):178-88.
48. Z. Özbalkan SB. Behçet Hastalığı-Review. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2006;37(1):14-20.
49. Imirzalioglu N, Dursun A, Tastan B, Soysal Y, Yakicier MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(1):56-8.
50. Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, Ehrenfeld M, Langevitz P, Livneh A. Common FMF alleles may predispose to development of Behcet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol.* 2007 Jan-Feb;36(1):48-52.
51. Ayesh S, Abu-Rmaileh H, Nassar S, Al-Shareef W, Abu-Libdeh B, Muhanna A, et al. Molecular analysis of MEFV gene mutations among Palestinian patients with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2008 Sep-Oct;37(5):370-4.
52. Direskeneli H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis.* 2001 Nov;60(11):996-1002.
53. Ergun T, Ince U, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L, et al. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2001 Dec;45(6):904-9.
54. Saruhan-Direskeneli G, Celet B, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H. Human HSP 60 peptide responsive T cell lines are similarly present in both Behcet's disease patients and healthy controls. *Immunol Lett.* 2001 Dec 3;79(3):203-8.
55. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behcet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol.* 1997 Jan;24(1):128-32.
56. Homan H, Hamzaoui A, Ben Ghorbal I, Khanfir M, Feki M, Hamzaoui K. Abnormal expression of chemokine receptors in Behcet's disease: relationship to intracellular Th1/Th2 cytokines and to clinical manifestations. *J Autoimmun.* 2004 Nov;23(3):267-73.
57. Sayinalp N, Ozcebe OI, Ozdemir O, Haznedaroglu IC, Dundar S, Kirazli S. Cytokines in Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1996 Feb;23(2):321-2.
58. Treudler R, Zouboulis CC, Buttner P, Detmar M, Orfanos CE. Enhanced interaction of patients' lymphocytes with human dermal microvascular endothelial cell cultures in active Adamantiades-Behcet disease. *Arch Dermatol.* 1996 Nov;132(11):1323-9.
59. Borlu M. Etiopathogenesis of Behçet's Disease. *Journal of Health Sciences.* 2007;16(1):63-72.
60. Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS. Autoreactivity in patients with Behcet's disease. *Br J Rheumatol.* 1993 Oct;32(10):908-10.
61. Burrows NP, Zhao MH, Norris PG, Lockwood CM. ANCA associated with Behcet's disease. *J R Soc Med.* 1996 Jan;89(1):47P-8P.

62. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J.* 1997 Dec;38(6):423-7.
63. F. Davatchi FS, C. Chams, H. Chams and A. Nadji Behçet's Disease. *Acta Medica Iranica.* 2005;43(4):233-42.
64. Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2009 Apr;156(1):1-11.
65. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol.* 2000 Nov-Dec;21(6):389-93.
66. Bang D, Yoon KH, Chung HG, Choi EH, Lee ES, Lee S. Epidemiological and clinical features of Behcet's disease in Korea. *Yonsei Med J.* 1997 Dec;38(6):428-36.
67. Ekmekci P, Boyvat A, Ozdemir E, Gurler A, Gurgey E. Is long term observation of patients with recurrent aphthous stomatitis necessary? Clinical follow-up of 1238 cases. *Adv Exp Med Biol.* 2003;528:127-30.
68. Alpsyoy E. Behçet Hastalığının Deri ve Mukoza Belirtileri. *Türkderm.* 2003;37(2):92-9.
69. Kontogiannis V, Powell RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J.* 2000 Oct;76(900):629-37.
70. Yesudian PD, Edirisinghe DN, O'Mahony C. Behcet's disease. *Int J STD AIDS.* 2007 Apr;18(4):221-7.
71. Alpsyoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behcet's patients. *Int J Dermatol.* 1998 Nov;37(11):839-42.
72. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1992 Mar;19(3):402-10.
73. Ergun T, Gurbuz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 1998 Dec;37(12):929-33.
74. Marshall SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004 Jun;18(3):291-311.
75. Atmaca LS SP. Behçet hastalığında göz tutulumu. *Ret-Vit.* 2004;12:77-86.
76. Kim HB. Ophthalmologic manifestation of Behcet's disease. *Yonsei Med J.* 1997 Dec;38(6):390-4.
77. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yalcin B, Altac M, et al. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 1983 Oct;42(5):505-15.
78. Yazici H, Tuzlaci M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1981 Dec;40(6):558-9.
79. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tuzun H, Tuzuner N, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol.* 1994 Jan;33(1):48-51.
80. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2000 Mar;30(2):144-54.
81. Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW. Intracardiac thrombus in Behcet's disease: a systematic review. *Chest.* 2000 Aug;118(2):479-87.
82. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Amyloidosis in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1990 Oct;33(10):1586-9.
83. Akpolat T, Akpolat I, Kandemir B. Behcet's disease and AA-type amyloidosis. *Am J Nephrol.* 2000 Jan-Feb;20(1):68-70.
84. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med.* 2004 Sep;4(1):10-20.

85. Tunc R, Uluhan A, Melikoglu M, Ozyazgan Y, Ozdogan H, Yazici H. A reassessment of the International Study Group criteria for the diagnosis (classification) of Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Sep-Oct;19(5 Suppl 24):S45-7.
86. O'Neill TW, Rigby AS, Silman AJ, Barnes C. Validation of the International Study Group criteria for Behcet's disease. *Br J Rheumatol*. 1994 Feb;33(2):115-7.
87. Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behcet's disease--towards internationally agreed criteria. The International Study Group for Behcet's disease. *Br J Rheumatol*. 1992 May;31(5):299-308.
88. Dervis E, Geyik N. Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for Behcet's disease in a group of Turkish patients. *J Dermatol*. 2005 Apr;32(4):266-72.
89. Chang HK, Kim SY. Survey and validation of the criteria for Behcet's disease recently used in Korea: a suggestion for modification of the International Study Group criteria. *J Korean Med Sci*. 2003 Feb;18(1):88-92.
90. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.
91. Dirican A. Evaluatin of the diagnostic test's performance and their comparisons. . *Cerrahpaşa J Med* 2001;32(1):25-30.
92. Fahmy MS. Recurrent aphthous ulcerations in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1976 Jul;4(4):160-4.
93. Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand*. 1985 May;43(2):121-5.
94. Cicek Y, Canakci V, Ozgoz M, Ertas U, Canakci E. Prevalence and handedness correlates of recurrent aphthous stomatitis in the Turkish population. *J Public Health Dent*. 2004 Summer;64(3):151-6.
95. Verpilleux MP, Bastuji-Garin S, Revuz J. Comparative analysis of severe aphthosis and Behcet's disease: 104 cases. *Dermatology*. 1999;198(3):247-51.
96. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol*. 1995 Jun;32(6):968-76.
97. Uslu M. AYDIN'DA BEHÇET HASTALIĞI DENEYİMİ: 67 HASTANIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 9(3):21-6.
98. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Validation of the International Criteria for Behcet's disease (ICBD) in Iran. *Int J Rheum Dis*. 2010 Feb 1;13(1):55-60.
99. Chang HK, Lee SS, Bai HJ, Lee YW, Yoon BY, Lee CH, et al. Validation of the classification criteria commonly used in Korea and a modified set of preliminary criteria for Behcet's disease: a multi-center study. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jul-Aug;22(4 Suppl 34):S21-6.
100. Özkan Ş. Clinical Manifestations in Behcet's Disease: Retrospective study. *DEU Tıp Fakültesi Dergisi*. 2001;15(4):319-24.

9.TEŞEKKÜR

Dağıldığımda beni toparlayan, hayata tutunmamı sağlayan en değerli varlığım olan eşime ve beni sonsuz sevgileri ile büyüterek bugünlere getiren aileme teşekkür ederim.

Tez konumun tespitinde ve çalışma boyunca her türlü kolaylığı gösteren, yoğun programına rağmen yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof. Dr. Recep TUNÇ'a, asistanlık eğitimim boyunca desteğini hissettiğim ve bana yeni ufuklar açan sevgili hocam Prof.Dr. Ali DEMİR'e ve eğitimime katkı sağlayan tüm diğer hocalarıma, tek başına yapabileceği her yayınına beni de ortak eden sevgili ağabeyim Dr. Yalçın SOLAK'a, desteğiyle ve yardımları ile her an yanımda olduğunu hissettiğim sevgili ağabeyim Dr. Gökhan GÜNGÖR'e, her zaman beni düşünen dostum Dr. M. Hakan GÖKTEPE'ye ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.