

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI



İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALINDA TAKİPLİ BEHÇET HASTALIĞI, BİPOLAR
AFTÖZİS, REKÜRREN ORAL AFTÖZ STOMATİT VE SAĞLIKLI
KİŞİLERDEKİ *HELICOBACTER PİLORİ* BİRLİKTELİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Mohammed S.H. JHAİSH

Tez Danışmanı:

Prof.Dr. Afet AKDAĞ KÖSE

İSTANBUL – 2014

ETİK KURUL NO: 2009/1912

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr Afet AKDAĞ KÖSE, emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Gülsevim AZİZLERLİ, Prof. Dr. Güzin ÖZARMAÇAN, Prof. Dr. Rifkiye KÜÇÜKOĞLU, Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof. Dr. Esen ÖZKAYA'ya sonsuz şükranlarımı sunarken bir süre çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Dilek KOCABALKAN SELÇUKİ'ye de Tanrıdan rahmet diliyorum.

Birlikte çalıştığım Doç. Dr. Didem YAZGANOĞLU ile tüm değerli asistan arkadaşlarıma hemşire ve personelimize sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında, her aşamada bana yol gösteren, yapıcı öneri ve eleştirileri ile katkıda bulunan, yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE'ye ayrıca şükranlarımı sunarım. Tezimin istatistiksel analizlerinin yapılmasında bana yardımcı olan ve yol gösteren İstanbul Tıp Fakültesi Halk sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Halim İŞSEVER'e ayrıca teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Her zaman yanımda olan, sevgisini, maddi manevi her türlü yardımını esirgemeyen, eğitimim boyunca bana destek olan; hasret, destek ve özlemle dolu olduğum sevgili anneme, babama ve ayrıca eşime teşekkür ederim.

Dr. Mohammed S.H. JHAISH

İstanbul, 2014

İÇİNDEKİLER

TABLO İÇERİK LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ.....	V-VI
TÜRKÇE ÖZET.....	VII-IX
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	X-XII
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2-50
GEREÇ VE YÖNETEM.....	51
BULGULAR.....	52-65
TARTIŞMA.....	66-74
SONUÇLAR.....	75-77
KAYNAKLAR.....	78-108

TABLO İÇERİK LİSTESİ

- Tablo 1.** Behçet Hastalığı tanısında O'Duffy ölçütleri
- Tablo 2.** Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı ölçütleri
- Tablo 3.** Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri-Puanlama sistemi
- Tablo 4.** Aftların morfolojik sınıflandırması
- Tablo 5.** Bipolar aftozis ve Behçet Hastalığı için önerilen basamak tedavisi
- Tablo 6:** Behçet Hastalığı çalışma grubunun demografik özellikleri
- Tablo 7:** Behçet Hastalığı çalışma grubunda klinik bulguların dağılımı
- Tablo 8:** Bipolar Aftozis çalışma grubunun demografik özellikleri
- Tablo 9:** Rekürren Oral Aftozis çalışma grubunun demografik özellikleri
- Tablo 10:** Behçet Hastalığı çalışma grubunda yaş ortalaması ile sağlıklı kontrol grubu yaş ortalaması karşılaştırması
- Tablo 11:** Bipolar Aftozis çalışma grubunda yaş ortalaması ile sağlıklı kontrol grubu yaş ortalaması karşılaştırması
- Tablo 12:** Rekürren Oral Aftozis çalışma grubunda yaş ortalaması ile sağlıklı kontrol grubu yaş ortalaması karşılaştırması
- Tablo 13:** Çalışma gruplarının yaş ortalamaları açısından değerlendirilmesi
- Tablo 14:** Çalışma gruplarının cinsiyet açısından değerlendirilmesi
- Tablo 15:** Çalışma gruplarının hastalık süresi ortalamaları açısından değerlendirilmesi
- Tablo16:** Çalışma gruplarının hastalık başlangıç yaşı ortalamaları açısından değerlendirilmesi
- Tablo 17:** Çalışma gruplarının hastalık başlangıç yaş aralıklarının yaş dilimlerine dağılımı
- Tablo 18:** Çalışma gruplarının hastalık başlangıç yaş ve hastalık süresinin cinsiyete göre dağılımı
- Tablo 19:** Çalışma gruplarında *H. pylori* pozitif değerleri
- Tablo 20:** Çalışma gruplarında cinsiyete göre *H. pylori* pozitiflik oranları
- Tablo 21:** Çalışma gruplarında yaş ortalamasına göre *H. pylori* pozitifliği
- Tablo 22:** Çalışma gruplarında *H. Pylori* varlığına göre hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaş ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. İnsan lökosit antijen (HLA) bölgesi

Şekil 2: Behçet Hastalığı çalışma grubunda klinik bulguların dağılımı

Şekil 3: Çalışma gruplarının yaş ortalamalarının dağılımı

Şekil 4: Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Şekil 5: Çalışma gruplarına göre hastalık süresi dağılımı

Şekil 6: Çalışma gruplarına göre hastalık başlangıç yaş dağılımı

Şekil 7: Çalışma Gruplarında hastalık başlangıç yaşının yaş dilimlerine dağılımı

Şekil 8: Çalışma gruplarında *H. Piloni* pozitifliği görülme oranlarının dağılımı

Şekil 9: Bipolar aftozis çalışma grubunda *H. Piloni* pozitifliğine göre yaş ortalamalarının dağılımı

KISALTMA LİSTESİ

Alfabetik sıraya göre dizilmiştir

ADA: adenzin dezaminaz

ANA: antinuclear anticore

BA: Bipolar Aftozis

BH: Behçet Hastalığı

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CagA: cytotoxin-associated gene A

CD: Clusture of differentiation

CMV: Cytomegalovirus

CRP: C-reaktif protein

DNA: Deoksiribonucleik acid

FAPA: Fever, aft, farenjit, adenit

FMF: Familial Medeterrainian Fever

G6PD: Glukoz 6 fosfodehidrogenaz

HHV-6: Human Herpes Virus-6

HIV: Human İmmunodiffeciency Virüs

HLA: Human Leukocyte Antigene

HPsAg: *Helicobacter Pylori* yüzey antijeni

HP: *Helicobacter Pylori*

HSP: Heat Shock Protein

HSV: Herpes Simpleks Virus

IBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

ICAM-1: İnter Cellular Adherence Molecule-I

IceA: İnduced by contact with epithelium gene A

IFN: İnterferon

IL: İnterlökün

İL-KS: İntralezyonel-kortikosteroid

ISG: International Study Group
ISGBD: International Study Group of Behçet's Disease
KS: Kortikosteroid
KÜ: Kronik Ürtiker
MAGIC: Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage
MALP-404: Makrofaj Aktive Edici Lipopeptid
MALT: Mucosa Associated Lymph Tissue
MEFV: Medeterenian Fever
MHC: Major Histocompatibility complex
MICA: major histocompatibility complex class-I chain related gene-A
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NK: Natural Killer
eNOS: endothelial Cell Nitric Oxide Synthase
PAP: plazmin α_2 -antiplazmin kompleks
PCR: Polimerase Chain Reaction
PPI: Proton Pump Inhibitor
RA: Romatoid Artrit
RAS: Rekürren Aftöz Stomatit
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SNP: Single Nucleotide Peptide
TAT III: Trombin-antitrobin III kompleks
Th1: T helper1
TNF: Tumor necrosis factor
VacA: Vakülizasyon antijen
VZV: Varisella Zoster Virus

ÖZET

Helicobacter pylori (HP) genel popülasyonun hemen yarısını enfekte eden bir bakteridir. Gastrit, MALT lenfoma (Mucosa Associated Lymphatic Tissue lymphoma) ve gastrodoudenal hastalıkların etiolojisinde kesin rolü olduğu anlaşılmıştır. Behçet Hastalığı (BH), Rekürren Aftöz stomatit (RAS) ve Bipolar Aftözis (BA) hastalıkların etiolojisinde rolü olabileceği düşündürülen temel neden, bu hastalıkların sindirim sistemi ülserlerine benzeyen aft lezyonlar ile seyretmeleridir.

Bu araştırma; Behçet Hastalığı (BH), Rekürren Aftöz Stomatit (RAS) ve Bipolar Aftözis(BA) hasta gruplarında HP varlığını saptamak, HP pozitifliğinin klinik ve demografik özellikler üzerindeki etkisini belirlemek, mevcut hastalıklardaki HP varlığının sağlıklı kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırarak, klinik farklılıklara etkisini ortaya koymak amacı ile planlandı.

Çalışma kapsamında İstanbul Üniveristesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Behçet polikliniği ve genel poliklinikte 2008-2012 yılları arasında; 33 Behçet hastalığı, 30 rekürren aftöz stomatit ve 29 bipolar aftözis tanıları ile takip edilen, yaşları 10-64 arasında değişen 92 hastanın kayıtları; yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve HP varlığı açısından retrospektif olarak incelendi. Hastalık tanısı almış olan hastaların HP değerleri; genel polikliniğimize başvuran, sistemik hastalığı olmayan, özgün dermatolojik tanı almayan ve sağlıklı kabul edilen 27 kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin arasındaki ilişki Ki-Kare testi ve Fisher kesin Ki-Kare testi metodları ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Çalışmaya alınan toplam 119 olgunun 73'ü kadın (%61,3), 46'sı erkek (%38,7), erkek: kadın oranı 0,63: 1, yaş ortalaması $36,20\pm 1,63$ yıl idi. Gruplara göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Grupların yaş ortalamalarında farklılıklar vardı; Behçet grubu olgularının yaş ortalamaları, BA ($p=0.011$) ve kontrol grubu ($p=0.042$) olgularının yaş ortalamasından yüksek idi. Diğer gruplardaki olguların yaş ortalamaları arasında fark yoktu. Gruplarda hastalık süre ortalaması farklı idi. Behçet grubunda hastalık süresi, BA ($p=0.001$) ve RAS ($p=0.001$) olgularından anlamlı yüksek bulundu. Bipolar aftözis grubunun hastalık süresi de RAS grubundan ($p=0.001$) yüksek idi. Gruplara göre olguların hastalık başlangıç yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık vardı. Rekürren oral aftözis grubunda hastalık başlangıç yaşı, Behçet ($p=0.001$) ve BA grubundan ($p=0.001$) anlamlı yüksek bulundu. Behçet hastalığı ve BA grubu arasında ise fark saptanmadı. Gruplara göre olguların hastalık başlangıç yaş dilimleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p<0.01$). Rekürren oral aftözis grubu olgularının hastalık başlangıç yaşı 30-39 ve 40 yaş ve üzerinde olma

oranları, BH (p=0.004) ve BA grubu (p=0.001) olgularından anlamlı şekilde yüksekti. Behçet hastalığı ve BA grubu olgularda hastalık başlangıç yaşı dilimine göre aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tüm grupların cinsiyete göre hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı arasında istatistiksel farklılık yoktu.

Araştırmaya katılan olguların 74'ünde (%62,2) *HP* pozitif olarak saptandı; BH da %63.6, BA 'da %69, RAS'da %53.3, sağlıklı kontrol grubunda %63 *HP* pozitif olarak tespit edildi. Grupların *HP* pozitiflik oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Araştırma grupları kendi içinde *HP* pozitifliğine göre demografik özellikleri incelendiğinde; Bipolar aftozis grubunda; *HP* pozitif olguların yaş ortalaması, *HP* negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Tüm gruplarda; olguların cinsiyetine, yaş ortalamasına göre *HP* varlığı ile anlamlı ilişki yoktu. Rekürren oral aftozis grubu hariç grupların hiçbirisinde *HP* pozitif ve negatif olguların hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Rekürren oral aftozis grubunda *HP* pozitif olan olguların hastalık süreleri, *HP* negatif olan olgulardan istatistiksel anlamlı yüksek bulundu.

Araştırmanın sonucunda gruplarda *HP* görülme sıklığı, genel popülasyonda görülme sıklığına benzer olarak saptandı. Behçet hastalarında yaş ve hastalık süresinin diğer gruplardan yüksek saptanması BH'nın kronik özelliği ile uyumludur. Bipolar aftozis hastalarında *HP*+ olanların yaş ortalamasınının *HP*- olanlara göre daha yüksek saptanması da muhtemelen *HP* enfeksiyonun artan yaşa paralel olarak arttığı yönündeki literatür ile izah edilebilir diye düşünüyoruz.

Sonuç olarak tüm çalışma grupları dikkate alındığında elde edilen *HP* pozitifliği bize, *HP*'nin hastalık oluşturma potansiyelinin tartışmalı olduğunu düşündürmektedir. *Helicobacter Pylori* hastalık oluşturmaktan çok hastalık süresinin devamına katkı sağlıyor diye düşünüyoruz. *Helicobacter Pylori*'nin hastalıkların klinik bulguları üzerindeki rolünün ortaya konması için eradikasyon öncesi ve sonrası bulguların karşılaştırılması uygun olur kanısındayız. Ayrıca hastalıkların aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki *HP* pozitiflik oranları ortaya konarak, *HP*'nin hastalık oluşturma ve devamını sağlamadaki rolü belki açıklanabilir diye düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori* varlığı, Behçet Hastalığı, Bipolar (Kompleks) Aftozis, Rekürren Aftoz Stomatit, demografik ve klinik özellikler.

PRESENCE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN BEHÇET'S DISEASE, RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS AND BIPOLAR APHTOSIS AND COMPARING WITH HEALTHY SUBJECTS IN PATIENTS FOLLOWED UP AT BEHÇET'S AND OUTPATIENT CLINICS OF ISTANBUL MEDICAL FACULTY DERMATOVENEROLOGY DEPARTMENT

Helicobacter Pylori (*HP*) is a bacterium that infects about half of the world population. Clinical studies proved its etiologic role in gastritis, MALT (Mucosa Associated Lymphatic Tissue) lymphoma and gastroduodenal ulser. The main reason supporting the postulation that *HP* may have a role in the etiology of Behçet's disease (BD), Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) and Bipolar Aphthosis (BA) is the presence of aphthous lesions which exhibit similarity to gastrointestinal ulcers. This study was planned to investigate the presence of *HP* in BD, RAS and BA disease groups, determine the effect of *HP* positivity on clinical and demografic properties and outline its effect on clinical differences by comparing results with control group.

The study enrolled 33 BD, 30 RAS and 29 BA cases followed between 2008-2012 at the dermatovenerology outpatient and Behçet's clinics at Istanbul University Medical Faculty, patients ages ranged between 10-64 years. The total of the 92 cases' records were analyzed retrospectively for age, sex, age of disease onset, disease duration and *HP* presence. The *HP* values of patients with disease diagnoses were compared with results of 27 control group results who admitted our outpatient clinic and had no systemic or spesific dermatologic diagnosis. The relationship between the results was analysed by Ki-Square test and Fisher's Exact Ki-Square test methods, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Among the 119 cases enrolled in the study 73 (61.3%) were females, 46 (38.7%) were males; male to female ratio was 0.63: 1 and the mean age was 36.20 ± 12.63 years. There was no statistically significant difference between groups related to sex. There was differences between groups mean age; mean age of BD cases was significantly higer than mean age of BA ($p=0,009$) and control cases ($p=0,026$). There was no significant diference between mean age of other groups. Mean disease duration was different among groups. Disease duration in BD was significantly higer than BA ($p=0.001$) and RAS ($p=0.001$) groups. Also mean disease duration of BA group was significantly higher ($p=0.001$) than that of RAS group. There was significant difference among disease groups mean age of disease onset. Patients with RAS had significantly higher mean age of disease onset than BD ($p=0.001$) and BA ($p=0.001$) patients. There was no significant difference between BD and BA groups. There was significant difference between ranges of disease onset among groups. Age of disease onset between 30-39 and age of disease

onset over 40 years old ratios of RAS cases ($p < 0.01$) was significantly higher than BD ($p: 0.004$) and BA ($p: 0.001$) cases. There was no significant difference between BD and BA groups' in this regard. There was no significant difference between sex and disease duration and age of disease onset among groups. Among 119 cases *Helicobacter pylori* was positive in 74 cases (62.2%). *Helicobacter pylori* was positive in 63.6% of BD, 69% of BA, 53.3% of RAS and 63% of controls. There was no statistically significant difference in *HP* positivity rates among groups ($p > 0.05$). Demographic properties of groups in relation to *HP* were analyzed. Only in BA group the mean age of *HP+* cases was significantly higher than *HP-* cases ($p < 0.05$). There was no significant relationship between mean age, sex and *HP* presence among groups. Except in RAS group there was significant difference between *HP+* and *HP-* cases compared with disease duration and age of disease onset among groups. Disease duration of *HP+* cases was significantly higher than *HP-* cases in RAS group. The frequency of *HP* among groups was similar to general population. Higher age and disease duration in BD than other groups is a concordant finding with the chronic nature of the disease. We think higher age of *HP+* in BA cases can be explained by literature that supports increased *HP* frequency with age.

Considering *HP* results obtained from all study groups, the morbid potential of *HP* is still questionable. We think *HP* contributes to prolonging disease duration other than causing disease. In our opinion to figure out the role of *HP* on clinical findings of diseases the before and after eradication results must be compared. Besides we think figuring out *HP* positivity in activation and remission periods may help outline the role of *HP* in causing or perpetuating diseases.

Key words: *Helicobacter pylori*, Behçet's disease, Bipolar (Complex) Aphthosis, Recurrent Aphthous Stomatitis, demographic and clinical characteristics

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Behçet hastalığı(BH) 1937 yılında Ord. Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanan oral aft, genital ülser ve hipopiyonlu iridosiklit ile seyreden; deri ve çeşitli sistem tutulumları ile seyreden vaskülitik bir hastalıktır (1,2). Bazı mikrobiyal ajanlar ve çevresel faktörler ile tetiklenerek ortaya çıkan immun aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu yönünde çeşitli kanıtlar ileri sürülmüştür (3).

Bipolar aftözis(BA); kompleks aftözis veya Neumann tipi aftözis olarak da adlandırılan ve BH'nin inkomplet formu veya rekürant aftöz stomatitin (RAS) farklı bir alt grubu olarak kabul edilen klinik bir antitedir (4,5).

Rekürren aftöz stomatit(RAS); altta yatan sistemik bir hastalık olmaksızın ortaya çıkan, oral mukozada yerleşen, ağrılı, tekrarlayan ülserasyonlardır (6,7).

Helicobacter pylori'nin(HP) çeşitli hastalıkların etyopatogenezinde rol oynadığı yoğun olarak çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. *Helicobacter pylori* gram negatif, kamçılı, mikroaerofilik bir bakteri olup, peptik ülser, gastrit (8), duodenal ülser (9), MALT lenfoma (10) gibi gastrointestinal (11) kardiovasküler (12), sistemik ve çeşitli deri hastalıklarında etkili olduğu düşünülmüş ve araştırılmıştır (13).

Behçet hastalığı, rekürren aftöz stomatit ve bipolar aftözisin kesin etyopatogenezi bilinmemekte; enfeksiyöz ajanların rolü üzerinde durulmaktadır. Behçet hastalığı ve RAS'da HP ile ilişki birçok çalışmaya konu olmuş iken BA ve HP ilişkisini araştıran her hangi bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Bu bağlamda yaptığımız çalışma ilk olma niteliği taşımaktadır.

Bu çalışmada BH, RAS ve BA'da HP sıklığını; sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslayarak ortaya koymak, HP sıklığı ile hastaların demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak inceleyerek HP'nin bu hastalıkların oluşumu üzerindeki katkısının ortaya çıkarılması ve tartışılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BEHÇET HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Behçet Hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde araya giren bakteriyel, viral gibi çevresel faktörlerin etkisi ile gelişen immunolojik bozukluklar sonucunda deri, mukoza, göz, damar, eklem, gastrointestinal, ürogenital, pulmoner ve nörolojik sistem tutulumu ile seyreden, kronik, tekrarlayıcı, etyolojisi bilinmeyen sistemik vaskülitik bir hastalıktır.

2.1.2. Tarihçe

Behçet hastalığı, ağız ve genital bölgede tekrarlayan aftöz ülserler, hipopiyonlu iridosiklit ile karakterize bir hastalık olup 1937 yılında Ord. Prof.Dr. Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır (1). Bununla birlikte ilk tanımlamanın bundan 2500 yıl öncesine dayandığı düşünülmekte; Hipokrat (M.Ö. 460-377) Epidemion isimli kitabında Küçük Asya'da aftöz ülserasyonlar, genital bölgede akıntı, hastaların büyük çoğunluğunun görmesinde bozukluklara neden olan göz bulguları, büyük herpesik lezyonlar ile karakterize endemik bir hastalık tanımlamıştır (14).

Avrupa'da klasik trisemptom kompleksi 1900'lü yılların başlarında tanımlanana dek tıp literatüründe Behçet hastalığı ile ilgili kaynak bulunmamaktadır. Önceleri bu kompleks sifilizin manifestasyonu olarak değerlendirilmiş ve bildirilerde belirli semptomlar üzerinde durulmuş özellikle tekrarlayıcı hipopiyonlu üveit veya iridosiklite vurgu yapılmıştır (15).

Yunan bilim adamı Adamantiades 1930 yılında 20 yaşındaki bir erkek hastada tekrarlayıcı hipopiyonlu üveitin yanı sıra deri, mukoza ve artrit bulguları olduğunu tespit etmiş, çoğunlukla da tekrarlayıcı hipopiyonlu üveite odaklanmış ve bu yönde çalışmalar yapmıştır (16).

Bu klinik bulguları ayrı bir hastalık olarak bildiren ilk hekim Hulusi Behçet'tir. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlamasını sağlayan çalışmaları 1924 yılında başlamıştır. Hulusi Behçet bu dönemde ilk gördüğü ve uzun yıllar boyunca takip ettiği birinci hastada tekrarlayan oral aft, genital ülser, eritema nodozum ve görme bozukluğu olup

daha önce sifiliz, tüberküloz gibi tanılar konmuş olmasına karşın kendisi yeni bir viral hastalığın varlığından şüphelenmiştir. İkinci hastasını 1930, üçüncü hastasını da 1936 yılında incelemiş, çalışmasından elde etmiş olduğu sonuçları 1937 yılında yayınlamıştır. Hulusi Behçet bu çalışmasından birkaç yıl sonra hastalığın ayrı bir klinik antite olduğunu ileri sürmüştür. Hulusi Behçet'in ileri sürmüş olduğu görüş 1947 yılında Cenevre'de gerçekleştirilen Uluslararası Tıp Kongresi'nde kabul görmüş ve onaylanmıştır. Prof.Dr. Mischner'in yapmış olduğu teklif ile Hulusi Behçet tarafından tespit edilen bu bulgular "Morbus Behçet" olarak isimlendirilmiştir. İlk dönemlerde "Behçet's Syndrome, Trisymptom Behçet" gibi farklı isimler verilen bu hastalık günümüz tıp literatüründe "Behçet Hastalığı" (Behçet's Disease) olarak geçmektedir (16,17,18,19,20,21).

Hulusi Behçet tarafından hastalığın tanımlanmasını takip eden yıllarda diğer araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalar ile Uluslar arası Behçet Hastalığı grubu oluşturularak hastalıkla ilgili tanı kriterleri belirlenmiştir; yapılan çalışmalar doğrultusunda 2 yılda bir ulusal ve uluslararası Behçet Hastalığı konferansları düzenlenmekte ve yaşanan son gelişmeler tartışılmaktadır (22).

2.1.3. Epidemiyoloji

Behçet hastalığının dünya üzerindeki dağılımında coğrafi açıdan bariz farklılıklar söz konusudur (23).

Behçet hastalığı İpek Yolu boyunca, Ortadoğu ve Akdeniz ile komşu olan ülkelerden Uzakdoğu ülkelerine kadar oldukça geniş bir alanda görüldüğü için aynı zamanda "İpek Yolu Hastalığı" olarak da bilinmektedir. Behçet hastalığının İpek Yolu boyunca göç eden Türkler veya göçebe kabileler ile Japonya'dan Ortadoğu'ya, Asya'dan Avrupa'ya yayılmış olabileceği ileri sürülmektedir. İpek Yolu boyunca seyahat eden Doğu Asyalılar ile Avrupalılar arasındaki gen aktarımını gösteren mitokondrial DNA çalışmaları neticesinde Behçet hastalığına ait olan bu coğrafi dağılımın altında yatan nedenin genetiksel olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir. Aynı zamanda bu bölgede yaşayan sağlıklı bireylerde HLA-B51 pozitifliğinin, diğer coğrafi bölgelere oranlar daha yüksek olması da artış gösteren prevalansa katkı sağlamaktadır (24).

Türkiye, sahip olduğu 20-420/100.000 prevelans ile hastalığın en sık görüldüğü ülke konumunda iken Japonya'da bu oran yaklaşık olarak 6.3-13.5/100.000'dir (25,26,27,28). Yapılan araştırmalarda Kuzey Avrupa ülkelerinde ve Amerika'da ise Behçet hastalığı prevelans 1/100.000 altındadır (29).

Afrika kökenli siyahi ırkta daha az oranda görülmekte ve çoğunlukla mukokütan semptomlar ile seyretmektedir. Almanya'da yaşamlarını devam ettirmekte olan Türk vatandaşlar arasında Behçet hastalığı prevelansı 21/100.000 ile Türkiye'dekinden daha düşük, fakat Alman vatandaşlar arasındaki 0.42-0.55/100.000 prevalans ile kıyaslandığında ise oldukça yüksektir (26).

Japonya'nın Hokkaido bölgesinde yaşayan Japonlar ile Amerika'da Hawaii'de yaşayan Japonlar arasında hastalığın görülme sıklığı arasında yaklaşık olarak 30 kat fark söz konusudur. Türkiye'de gerçekleştirilen çalışmalar neticesinde de farklı prevelans oranları elde edildiği görülmüştür. Benzer etnik kökene sahip ancak farklı enlem ve boylamlardaki yerleşim alanlarında yaşamlarını sürdüren populasyonlarda Behçet prevelansının farklı bulunması hastalığın başlamasında yahut gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkili olabileceğini göstermektedir (26).

Konu ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalar, hastalığın ailesel yığılma eğiliminde olduğunu ortaya koymuştur. Geçmişte aile öyküsü pozitifliği, tanı-sınıflandırma ölçütü olarak da kullanılmıştır. Ailesel yığılma, bir özelliğin akrabalar arasında görülme sıklığının toplumun geneline kıyasla daha fazla olması şeklinde ifade edilebilir (30). Epidemiyolojide ailesel yığılma kalıtım lehine kabul edilen bir durumdur. Behçet hastalığında aile içi sıklık dünya genelinde %2-5 arasında iken Ortadoğu ülkelerinde bu oran %15'e çıkmaktadır (31). Türkiye'de bu konu ile ilgili olarak gerçekleştirilmiş olan çalışmalarda hastaların %7,3'ünde ailede Behçet hastalığı anamnezde tespit edilmiştir (32). Ailesel olguların büyük bölümü Türkiye ve Japonya'dan bildirilmiştir (33,34). Yapılan çalışmalarda ailesel vakaların juvenil hastalarda daha yüksek düzeyde görüldüğü belirlenmiştir (35). Ailesel vakalarda herediter geçiş paterni gösterilememiştir (36) ancak juvenil Behçet hastalığında genetik yatkınlık görülmüştür (37).

Behçet hastaları genel olarak üçüncü dekatta tanı almaktadır. Bildirilen serilerde tanı esnasındaki yaş ortalaması, genel olarak 20'li yaşların ikinci yarısı ile 30'lu yaşların ilk yarısı arasında değişmektedir (38). Bölgesel ve etnik unsurlar, hastalığın tanı süresi üzerinde de etkili olabilmektedir. Almanya'dan gösterilmiş iki seride, semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin, Türk hastalarda Almanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha kısa olduğu bildirilmiştir (38).

Behçet hastalığı çocukluk döneminde oldukça az ise de literatürde neonatal dönemde bildirilen olgular vardır (2,39). Behçet hastalığı olguları arasında juvenil başlangıç, Türkiye'de %5.3 (40), Tunus'ta %2 (41,42), İran'da ise %3 oranında gözlenmektedir (43). Behçet hastalığı ender de olsa ileri yaşlarda başlayabilmektedir (44,45).

Behçet hastalığında cinsiyete bakıldığında; daha önceki dönemlerde yapılmış olan çalışmalarda hastalığın kadınlara oranla erkeklerde daha sık olduğu, buna karşın son yıllarda elde edilen bulgularda kadınlarda da erkeklere benzer oranlarda Behçet hastalığına rastlandığı bildirilmektedir (46,47,48,49). Tursen erkek/kadın oranını 1.03 olarak bildirmektedir (49).

Cinsiyet Behçet hastalığının klinik bulguları ve prognozu üzerinde etkindir. Hastalık mortalite ve morbiditesinin genç erkeklerde açık bir şekilde arttığı, Türkiye'den bildirilen farklı serilerde erken yaşta başlayan hastalığın erkeklerde daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (50). Kore'de hastalığın kadınlarda erkeklere nazaran daha sık görülmesine karşın erkek bireylerde daha ağır bir seyre sahip olduğu bildirilmiştir (51).

2.1.4. Etyoloji ve Patogenez

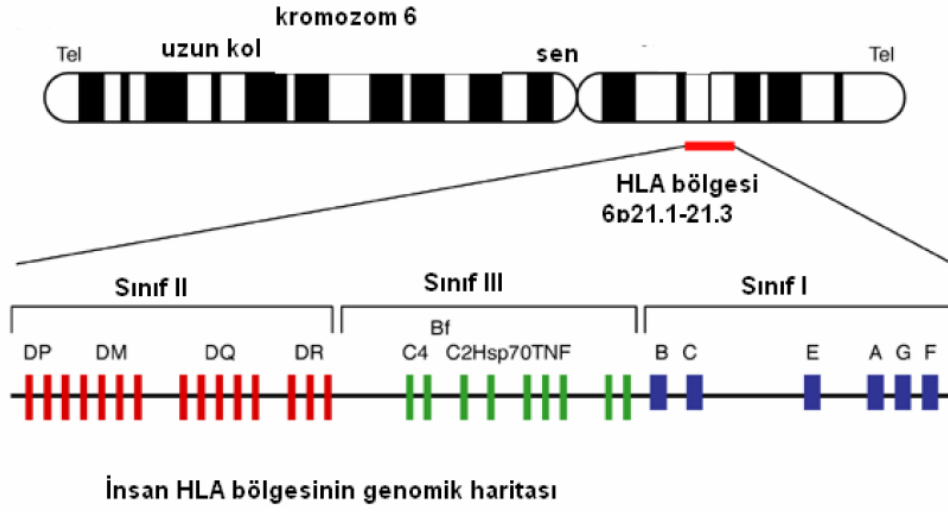
Behçet hastalığının etyoloji ve patogenezi tam manasıyla bilinmemektedir. Hastalık tanımında yoğun görüş; genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesi ile ortaya çıkan otoimmün, inflamatuvar bir yanıt olduğu yönündedir (3, 52).

2.1.4.1. Genetik faktörler

Behçet hastalığı prevalansının tarihi İpek Yolu coğrafyası üzerinde belirli etnik gruplarda daha fazla oranda görülmesi, hastalığın patogenezinde çevresel faktörler ile tetiklenen genetik yatkınlık olduğunu düşündürmektedir (53).

Behçet hastalığında HLA ilişkisinde, ailesel yığılma eğiliminin varlığı, kliniğin coğrafi ve etnik farklılıklara sahip olması, hastalığın Mendel kanunları ile kalıtılan genetik bir hastalık olmadığı düşüncesini desteklemektedir (54). Behçet hastalığının patogenezinde etkili olduğu tahmin edilen genler, major doku uygunluk kompleksi (MHC) lokusuna yerleşen genler ve MHC lokusu dışında yerleşen genler şeklinde iki grupta ele alınır. Bunlar HLA-B51, major histocompatibilite complex class-I chain related gene-A (MICA), TNF ve MHC lokusunda yerleşen genlerdir (55). Bunların arasında hastalık ile en güçlü ilişkiye sahip olanı HLA-B51'dir (56). Yakın bir tarihte gerçekleştirilen Behçet hastalarının tüm genomik incelemesinde 16. kromozomda yerleşen MHC dışı bölgelerin de Behçet hastalığında önemli olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında IL-1, faktör V, ICAM-1, eNOS ve MEFV genlerinin MHC lokusu dışına yerleştiği ve hastalık patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (57).

İnsan Lökosit Antijeni (HLA) genleri 6. kromozomda HLA gen bölgesinde 3500kb'ın üzerinde bir alanda dağılmış şekilde bulunmaktadırlar. HLA kromozom 6p21.1-p21.3 bölgesinde sınıf-I genleri kısa kol üzerinde, sınıf-II ve sınıf-III genleri ise uzun kol üzerinde yerleşmiştir. Sınıf-I gen ürünleri CD8 sitotoksit T lenfositlerin fonksiyonlarını sınırlamakta olup organizmaların kendilerine olan antijenlere karşı ve virüsün bulaştığı hedef hücrelere karşı bağışıklık cevaplarına aracılık etmektedirler. Sınıf-II HLA molekülleri ise yabancı antijenlerin yardımcı T hücrelerine sunumu ile ilgilidir. Sınıf-III bölgesi, hücre aracılı bağışıklık yanıtı ile ilgili olmayıp bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ile ilgili proteinleri ifade etmektedirler. Bunun yanı sıra sınıf-III gen ürünleri tümör nekrozis faktör (TNF), ısı şok proteinleri (ISP) ve C2, C4 gibi komplement proteinlerinin düzenlenmesinde de görev almaktadırlar (58) (Şekil 1).



Şekil 1. İnsan lökosit antijen (HLA) bölgesi (58).

HLA-B51, T hücrelerine antijen sunumu ve çok sayıda HLA kodlanmasından sorumludur. Yapılan çalışmalarda HLA-51'in Behçet hastalığında en güçlü genetik yatkınlık gösteren gen olduğu tespit edilmiştir.

Behçet hastalığı ile sınıf-I HLA kompleksine ait HLA-B5 arasındaki genetik ilişki ilk olarak 1982'de Ohno ve arkadaşları tarafından tespit edilmiştir (56). HLA-B5 lokusu, HLA-B51 ve HLA-B52 allellerinden meydana gelmektedir. HLA-B52, HLA-B51'den yalnızca 2 aminoasit farklı olmasına rağmen Behçet hastalığı ile ilişkisi yoktur (59). HLA-B51 geni en güçlü genetik yatkınlık faktörü olmasına karşılık Behçet hastalarının yaklaşık olarak %40'ında saptanamamaktadır. Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda HLA-B5 prevalansı %50-80 olarak belirlenmiştir (60). Bununla birlikte Yurdakul ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise bu oran %26 olarak tespit edilmiştir (48). Kendi çalışmamızda HLA-B51 oranı %45,5 olarak saptandı. Yapılan çalışmalar neticesinde elde edilen bu sonuçlar, allelin yüksek prevalanslı bölgelerde hastalığın ortaya çıkma riskine katkı yaptığını göstermektedir.

HLA-B51 sıklığı toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Türk ve Japon Behçet hastalarında sık görülmesine karşın İngiliz hastalarda ise görülme sıklığı düşmektedir (56,60). Bunların yanı sıra Amerika'larda Behçet hastalığının HLA ile bir ilgi tespit edilememiştir (61). Gül ve arkadaşları HLA-B bölgesi ile Behçet hastalığı arasında ilişki olduğunu yapmış oldukları çalışmada göstermişler fakat bu bölgenin hastalığa olan genetik yatkınlığını %12-19 olarak hesaplamışlardır. Yapılan çalışmalar

neticesinde elde edilen bu sonuçlar ışığında HLA-B51'in etiyopatogenezden sorumlu olan tek gen olmadığı, yakınındaki gen yada genlerle dengesiz bağlantı ilişkisi içerisinde Behçet hastalığının gelişiminden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (62). Alpsoy ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada HLA-B51 sıklığı %70 olarak belirlenmiş ve haploitlerinden B51-DR5 ile A1B51 arasında pozitif bir bağlantı dengesizliği olduğu tespit edilmiştir (63). Bunun yanı sıra HLA-B51'in intron ve promotor bölgelerinde bazı tek nükleotid polimorfizmler (SNP) belirlenmesine karşılık Behçet hastalığı ile ilişkili ve hastalığa özgü bir polimorfizm ya da mutasyon gösterilememiştir (64). Buna karşılık Behçet hastası olsun ya da olmasın HLA-B51 taşıyan bireylerin nötrofilleri aşırı fonksiyon göstermesi nedeniyle HLA-B51 molekülünün nötrofillerden salgılanan proinflamatuvar sitokin üretimini kontrol ettiği düşünülmektedir (65).

2.1.4.2. Enfeksiyöz ajanlar

Behçet hastalığının etyopatogenezinde enfeksiyöz ajanların rol alabileceği ile ilgili ilk görüşler Dr. Hulusi Behçet tarafından belirtilmiştir (1). Behçet hastalığında gözlenen mukozal lezyonlarda bazı virüs ve bakteri türlerinin rolüne değinilmiş olmakla beraber bu çok sayıda organ üzerinde etkili olabilen vaskülitik patolojinin ortaya çıkışını açıklama konusunda yetersiz kalmaktadır. Günümüzde gelinen nokta Behçet hastalığının genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı mikrobiyal ajanlar ve çevresel faktörler ile tetiklenerek ortaya çıkan immün aracılı inflamatuvar bir etyopatogenezinin olduğu yönündedir (3).

Etyolojide Streptococcus spp., mikobakteriler, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, Herpes Simplex Virüs (HSV), Human Herpes Virus (HHV)-6, parvovirus B19 ve hepatit A, B, C ve E virüslerinin etkili olduğu düşünülmektedir (66,67). Konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda enfeksiyöz ajanların patogenezde rol oynadığı histopatolojik ve istatistiksel olarak gösterilmesine karşılık bu enfeksiyöz ajanlardan hiçbirisi Behçet hastalığı nedeni olarak izole edilememiş ve kanıtlanamamıştır (66).

2.1.4.2.1. Virüsler

Behçet hastalığının patogenezinde infeksiyöz ajanlar suçlanmış fakat hiçbirinin etyopatogenezdaki rolü kesin olarak ispatlanamamıştır (68-71). HSV Tip-1'in homolog DNA'sı, Behçet hastalarının periferik kan lenfositlerinin çekirdeğinden izole edilmiş, bu da virüsün muhtemelen etyolojide rol aldığını düşündürmüştür (72). Asiklovire yanıt veren Behçet hastaları olduğu; ayda beş gün süre ile günde 5x200 mg asiklovir kullanan hasta grubunda, plasebo hasta grubuna göre atakların sıklığı, süresi ve lezyonların sayısının azaldığı gözlemlenmiştir (73,74). Buna karşın asiklovirden yarar görmemiş hastalar da bildirilmiştir (75,76). Behçet hastalarında yakın zamanlarda tükürükten HSV DNA'sı için yapılan PCR incelemesinde aktif oral ülseri olan ve olmayanlar arasında fark bulunmamıştır (77). Konu ile ilgili yapılan başka bir çalışmada rekürren aftoz somatitli 21 hastanın ülserinden alınan biyopsi örneklerinde HSV 6 tesbit edilmiş VZV veya CMV izole edilememiştir (78).

Behçet hastalarının periferik mononükleer hücrelerinde HSV-1 DNA'sının normal popülasyonlara kıyasla anlamlı derecede artış gösterdiği (67), genital ve intestinal ülserlerde HSV DNA'sı (79), aktif dönem Behçet hastalarında anti-HSV-1 IgG tipi antikorlar ve HSV-1 antijeni ile dolaşan immun komplekslerin yüksek düzeyde bulunduğu gösterilmiştir (66,67,80). Araştırmacılar Behçet hastalığında HSV'nin rolünü virüsün direkt etkisinden ziyade T hücre immun regulasyonuna olan etkisi ile açıklamaktadırlar (81).

2.1.4.2.2. Bakteriler

Behçet hastalarının büyük bölümünde ilk bulgunun oral aftöz lezyonlar olması, oral aftöz lezyonların diş tedavilerinin ardından artması, benzatin penisilinin bazı klinik bulguların ortaya çıkmasını azalttığının bildirilmesi gibi durumlar, oral floranın patogenezdaki rolü olabileceğini düşündürmüştür (82). Başta Ord. Prof. Dr.Hulusi Behçet olmak üzere çok sayıda araştırmacı Behçet hastalarında olası etken streptokoklarla beraber diş çürüğü, periodontit veya tonsilit öyküsünün fazla olduğunu vurgulamışlardır (83).

Streptokoklar Behçet hastalığı etiyopatogenezinde var olduğu düşünölen enfeksiyon etkenler arasında üzerinde en fazla durulan bakteriyel ajanlardır (84). Japon araştırmacılar tarafından Behçet hastalığı ile *Streptococcus spp* arasındaki ilişki araştırılmış; Behçet hastalarında *Streptococcus spp'a* bağlı tonsillit ve diş çürükleri insidansı yüksek bulunmuştur (85). Ayrıca dental girişimler ve streptokokkal antijenlerle deri testinden sonra Behçet hastalığı semptomlarının tetiklendiği saptanmıştır. Diğer yandan, Behçet hastalığına aftların histopatolojik incelemesinde, inflamasyon bölgesinde streptokokkal antijenlerin birikimi, nötrofil ve T lenfositleri içeren inflamatuvar infiltrasyonun ortaya çıktığı görölmüştür (86). *Streptococcus sanguis* Behçet hastalarının oral florasında yüksek konsantrasyonda saptanmış ve bu nedenle rekürren aft etkeni olabileceği düşünölmüştür (69,87). Bunun yanı sıra Behçet hastalarının oral florasında bazı atipik streptokok türlerinin dominant olduğu ve streptokok deri testlerine duyarlı oldukları tespit edilmiştir. Artmış deri duyarlılığına ilaveten bazı hastalarda deri testleri esnasında streptokok antijenlerinin hastalık bulgularını ortaya çıkarttığı gözlenmiştir (88). Behçet hastalığı ile arasında ilişki kurulan bazı streptokok türleri *S.sanguis*, *S.faecalis*, *S.pyogenes* ve *S.salivarius'dur*. Bu türler içerisinde *S.sanguis* ve *S.pyogenes'e* karşı antikorlar Behçet hastalarının serumlarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında açık bir şekilde daha yoğun bulunmuştur (89). Bunun yanı sıra Behçet hastalarında bulunup sağlıklı bireylerde bulunmayan *S.sanguis* alt tipinin trombositlere seçici bağlanma yeteneğinin olduğu belirlenmiş ve bunun vaskulite yol açacağı düşünölmüştür (90). *Streptococcus sanguis* partiküllerinin Behçet hastalarının periferik kan T hücrelerinde IL-6 ve IFN- γ sekresyonunu artırdığı ve T hücresi kültürlerinde γ LT hücrelerinin üretimini artırdığı yapılan laboratuvar çalışmalarla gösterilmiştir (91).

E.coli ve *Staphylococcus aureus'un* Behçet hastalığına lenfositleri aktive etmek suretiyle IFN- γ ve IL-6 sekresyonuna yol açtığı ve Behçet hastalarının T lenfositlerinin kontrollere kıyasla stafylokok süperantijenlerinin daha düşük dozlarına yanıt verdiği tespit edilmiştir (92). Hastalıkla ilgili bir diğer deri bulgusu olan püstöler lezyonlar incelendiğinde bunların steril olmadığı ve *S.aureus*, *P.akne*, koagülaz negatif stafylokoklar, *E.coli* ve *Prevotella* türleri içerdiği saptanmıştır (93).

Son dönemlerde konu ile ilgili yapılan çalışmalarda Behçet hastalarının serumlarında mikoplazma fermentazın lipoproteini olan makrofaj aktive edici lipopeptid

(MALP)-404 tespit edilmiştir. Mikoplazmaların mukozal enfeksiyonlara yol açması ve MALP-404'ün HLA-B51 ile aynı peptit düzenine sahip olması sebebiyle bu bakterilerin de hastalık patogeneğinde etkili olabileceği düşünülmektedir (94).

2.1.4.3. Isı şoku proteini

Stres yahut ısı şoku proteinleri (Heat shock protein = HSP), mikroorganizmalarda ve hayvan dokularında bulunan immun reaktif proteinler olup tüm prokaryotik ve ökaryotik hücrelerde bulunur ve enfeksiyon, travma, ısı gibi çevresel faktörlerce indüklenebilen stres ile ilişkilidir. Behçet hastalığı etyopatogeneğinde üzerinde durulmakta olan 4 farklı tip streptokokun da HSP içerdiği belirlenmiştir. İnsan mitokondrial HSP ve streptokokal HSP arasında önemli bir yapısal benzerlik ve buna bağlı antijenik çapraz reaksiyon bulunmaktadır. Bu bulgu Behçet hastalarında başlangıçta streptokokal HSP'ye karşı ortaya çıkan immun yanıtın zamanla kendi HSP'sine yönelebileceğini ve otoimmun mekanizmayı başlatmak suretiyle Behçet hastalığındaki patolojik değişiklikleri başlatabileceğini düşündürmektedir. Aktif Behçet hastalarında vitreus, serebrospinal sıvı ve bronkoalveolar lavajda HSP artmış olarak tespit edilmiştir (66).

2.1.4.4. $\alpha\beta$ Kristalin ve ISP70

Omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokularda salgılanan $\alpha\beta$ kristalin küçük bir stres proteinidir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda parankimal tipte beyin tutulumu olan Behçet hastalarında, serum ve beyin omurilik sıvısında anti- $\alpha\beta$ kristalin antikorları yüksek düzeyde tespit edilmiştir (95). Beyin-omurilik sıvısında ISP ve $\alpha\beta$ kristaline karşı meydana gelen immun yanıtın paralellik göstermesi, her ikisinin de ortak mekanizmalar ile etkili olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde anti-ISP70 antikorları da Behçet hastalarında yüksek düzeyde tespit edilmiş olmasına karşın patogeneze ile ilişkisi tam olarak anlaşılamamıştır (96).

2.1.4.5. Retinal S antijeni

Retinal-S antijeni protein yapıda olup üveit ile ilgili olan en etkili otoantijendir. Behçet hastalığı ve benzeri birçok üveitte Retinal-S antijenine karşı T hücre yanıtı olduğu tespit edilmiştir (66,83,97).

2.1.4.6. İmmunolojik bozukluklar

Behçet hastalığında çok sayıda immunolojik bozukluk olduğu bildirilmiştir. Nonspesifik hiperreaktivite Behçet hastalığının önemli bir bulgusu olup bunun en klasik örneği ise paterji reaksiyonudur. Günümüzde Behçet hastalığı üzerine yapılan immunolojik çalışmalar özellikle hücrel immunité üzerine yoğunlaşmıştır. Behçet hastalarında periferal kanda ve doku örneklerinde T hücre aktivasyonu görülmektedir (5,83). Behçet hastalarında T hücrelerinden salınan Th1 sitokinleri Th2'lere kıyasla daha ön plandadır. Özellikle hastalığın aktif döneminde IL-2 ve IFN- γ gibi Th1 tipi proinflamatuvar sitokinlerin artmış düzeyde üretildiği görülmektedir (98,99). Behçet hastalarının serumunda, beyin-omurilik sıvısında (BOS) ve deri lezyonlarında IL-12 ve IFN- γ düzeylerinde artış olduğu belirlenmiştir. IL-12 plazma seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında bir korelasyon olması da aktif hastalıkta Th1 tipi immün yanıtın patogeneizde önemli olduğunun bir göstergesidir (100).

Behçet hastalığında monosit aktivasyonunun da patogeneizde önemli bir rol oynadığını gösteren çalışmalar söz konusudur. Hastalarda monositlerden hastalık aktivasyonu ile ilişkili olarak spontan proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 üretiminde artış olduğu gözlenmektedir (101). Bunlar arasından özellikle IL-8'in patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir ve hastalık aktivitesi ile IL-8 seviyesi arasında da bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (102).

Birçok çalışma TNF, IL-1, çözünür IL-2 reseptörü ve çözünür CD8 antijeni gibi immünmediatörlerin Behçet hastalığındaki rolünü araştırmıştır. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve Sjögren sendromunda daha önce gösterildiği gibi Behçet hastalarında da aktif T hücrelerinin eksojen IL-2'ye zayıf yanıt gösterdiği bildirilmiştir (103,104,105). Interlökin-2'yi inhibe eden çözünür IL-2 reseptörü, juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, romatoid artritteki gibi Behçet hastalarında da

yükselmiştir (106,107,108,109). Antijen SCD-8 bir insan süpresör/sitotoksik T hücre belirteçidir ve Romatoid Artrit(RA), Sistemik Lupus Eritematozus(SLE) gibi otoimmün hastalıklar, renal transplantasyonlu hastalar ve Behçet hastalığında artmıştır (110,111,112). Tromboflebitli hastalarda artmış SCD-8 antijeni ve çözümlü IL-2 reseptör serum düzeyi ile Behçet hastalarında vaskülit açıklanmaya çalışılmaktadır (113),

Tümör nekroz faktörü(TNF) akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda bulunabilen, lenfositler ve retikuloendotelial hücrelerden salınan bir sitokindir (114). Behçet hastalığında seviyesi artmış olmasına rağmen, hastalığın aktivitesini önceden bildirmez (115). Monositler ve doku makrofajları tarafından salınan IL-1, infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda konağın cevabı açısından, önemli bir immünolojik mediatördür. T hücre aktivasyonu ile üretilir, sinir sistemi ile etkileşerek ateş oluşumunu sağlar (116). Bir çalışmada, IL-1 seviyesi Behçet hastalarında kontrol grubundan yüksek bulunmuş, bu nedenle IL-1 Behçet hastalarının inflamatuvar cevabında anahtar rol oynuyor olabilir görüşü ileri sürülmüştür (117). Interlökin-2 üreten CD4 hücreleri, aktif üveit ve retinit hastalarında, inaktif hastalardan daha yüksek bulunmuş, IL-4 üreten CD4 hücrelerinde ise fark görülmemiş, bu nedenle Th1'in oküler tutulum patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (118). Müköz membranlardaki ülserasyon Behçet hastalığı ve kompleks aftözis için tanı koydurucu bir özelliktir. Müköz membran düzeyinde salgılanan IgA'nın koruyucu etkisi vardır (119). Behçet hastalığı ile ilgili çalışmalar bağlı ve serbest IgA bileşenlerinde eksiklikleri gösterirken, parotis, tükürük ve serum IgA değerleri sağlıklı kişilere oranla yüksek saptanmış, serum ve salgısal IgA'nın aktivasyonla ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir (120,121). Çalışmalarla total T hücre sayısı ve Th/Ts oranında azalma, Behçet hastalarında NK aktivasyonunda azalma ve anormal B hücre fonksiyonu gösterilmiştir (122, 123).

Behçet hastalığının otoimmün kökenli bir hastalık olduğu üzerinde durulmuş, bu durumu destekler nitelikteki en önemli bulgu ise yüzey antijenlerine karşı otoantikörlerin, anti-lenfosit antikörlerin gösterilmesi ve genel B hücre aktivasyonudur (124). Son dönemlerde başta ısı şoku proteini olmak üzere α -enoloz ve kinektin gibi çok sayıda otoantijene karşı antikör yanıtı geliştiği belirlenmiştir (96, 125, 126, 127).

Behçet hastalığının otoimmün hastalık olabileceği yönünde önemli kanıtlarından birisi de 2009'da Akdağ Köse'nin yaptığı Behçet hastalarının lezyonlu ve lezyonsuz derilerinde Direkt İmmün Floresan(DİF) ile antikor varlığını araştıran çalışmasıdır. Bu çalışmada Behçet hastalarının immün birikimleri SLE ve sağlıklı kişilerin verileri ile karşılaştırılmış, sonuçta Behçet hastalığının en az SLE kadar otoimmün olabileceği sonucuna varılmıştır (128). Bunların yanı sıra hastalığın tedavisinde azatiopurin ve siklofosfamid gibi klasik immunosupresiflerin ve T hücre inhibitörü olan siklosporinin etkili olması da bu görüşü destekler niteliktedir (129). Bozkurt'un 2013'de yaptığı tez çalışmasında Behçet hastalarında otoimmün hastalık birlikteliği %10,5 olarak bulunmuş, bu veri Behçet hastalığının otoimmün bir hastalık olabileceği yönünde kanıt olarak gösterilmiştir (130). Buna karşın diğer otoimmün hastalıklarda oldukça sık karşılaşılan HLA haplotiplerinin gösterilememesi, ANA ve benzeri sık görülen otoantikorların bulunmaması gibi verilerin varlığı nedeniyle Behçet hastalığının otoimmün hastalıklar grubuna dahil olmadığı görüşü ileri sürülmektedir (131).

Behçet hastalığının otoinflamatuvar bir hastalık olduğu yönündeki görüşe göre ise; görünen bir neden olmaksızın özellikle doğal immunitenin rol aldığı, yineleyen inflamasyon atakları, bariz bir otoimmün patolojinin yokluğu ile karakterize olan kalıtsal hastalıklar olup, bunların içerisinde en iyi bilineni ve Türkiye'de en fazla görüleni Ailevi Akdeniz Ateşi'dir. Behçet hastalığı tekrarlayan mukokutan lezyonlar, deformite bırakmayan artrit ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile gelişmiş inflamatuvar yanıt ile bu spektruma dahil görünmekte olmasına karşın iki hastalık arasında çeşitli klinik bulgu farklılıkları söz konusudur. Pediatrik başlangıç, serozal inflamasyonun paroksizmal atakları ve ateş otoinflamatuvar hastalıkların karakteristik özelliği iken, Behçet hastalığında karakteristik değildir (131). Panüveit, yoğun vaskülit, hiperkoagulabilite ve hastalığın şiddetinin ilerleyen yaşlarda azalması ise ortak özelliklerdir (132). Diğer önemli bir fark ise uzamış inflamatuvar deri yanıtıdır. Ailevi Akdeniz Ateşi'nde Behçet hastalığında görülen paterji pozitifliği ve üre kristallerine deri yanıtı görülmez iken erizipel benzeri deri lezyonları ve nadiren nötrofil infiltrasyonu ile kutane vaskülit görülebilir (133).

Yukarıdaki bilgiler dikkate alındığında Behçet hastalığını kesin otoimmün veya otoinflamatuvar bir hastalık olarak tanımlamak mümkün değildir.

2.1.4.7. Endotel disfonksiyonu, koagulasyon ve fibrinolitik sistem anormallikleri

Behçet hastalığının önemli özelliklerinden birisi vasküler tutulum olup ülkemizde hastaların yaklaşık olarak %15-20'sinde izlenmektedir. Behçet hastalığı başlıca venöz damarlarda tromboza eğilim ile diğer vaskülitlerden farklılık arz eder. Behçet hastalığında gözlenen tromboz, inflamasyonlu damar duvarına yapışık şekildedir ve tromboemboli riski oldukça düşüktür. Konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda endotel aktivasyonunu gösteren endotel kaynaklı von Willebrand faktör, trombomodulin ve E-selectin serum seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (3). Koagulasyon yolağının aktivasyonunu gösteren faktörlerden olan trombin-antitrombin III kompleks (TAT) ve protrombin fragmant 1+2'nin yüksek düzeyde tespit edilmesi Behçet hastalarında intravasküler trombin yapımının arttığını ifade etmektedir (134,135). Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar birbirinden farklı olmakla beraber protein C, protein S, antitrombin III eksiklikleri, faktör V ve protrombin II mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi bilinen bütün kalıtsal ve kazanılmış prokoagulan durumların Behçet hastalığında gözlenen tromboz eğilimine katkısının olduğu belirtilmiştir(136,137). Behçet hastalarında plazmin α_2 -antiplazmin kompleks (PAP) gibi fibrinolitik sistem aktivasyonunu gösteren araçlar da yüksek düzeyde tespit edilmiştir(134,135). Behçet hastalığında immün yanıtı bağlı inflamasyon neticesinde ortaya çıkan endotel disfonksiyonunun, tromboza eğilimin temel belirleyicisi olduğu, Behçet hastalığına özgün diğer bir bozukluğun olmadığı, bunun yanı sıra yukarıda adı geçen faktörlerin büyük bir kısmının sekonder olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir (102).

2.1.4.8. Çevresel faktörler, oksidatif stres, antioksidatif defans ve eser elementler

Behçet hastalığı dünyada yoğun olarak belli bölgelerde görülen bir hastalıktır. Bu nedenle araştırmacılar hastalık üzerinde çeşitli çevresel faktörlerin etkili olduğunu düşünmüşler ve bu doğrultuda çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. Behçet hastalığında ataklardan önce serum bakır düzeylerinin yükseldiği saptanmış, bu yükselmenin akut

faz reaktanlarından seruloplazminin yükselmesine paralel olabileceği üzerine yoğunlaşmıştır (138,139). Behçet hastalarında eritrosit glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz aktiviteleri, eritrosit selenyum, plazma demir, manganez ve çinko düzeyleri kontrol değerleinden daha düşük; plazma bakır, eritrosit çinko ve manganez düzeyleri kontollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (140). Behçet hastalığında artış gösteren serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde selenyum eksikliği, patogeneizde sorumlu tutulmaktadır (140). Behçet hastalığında antioksidan etkisi bilinen vitamin A, C, E ve β -karoten düzeyinin azaldığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (141). Özellikle alevlenme dönemlerinde aşırı süperoksit anyon üretiminin, adenozin dezaminaz (ADA) aktivitesini, hidrojen peroksit ile uyarılan hidroksil radikalini ve malondialdehid üretimini artırdığı tespit edilmiştir (142). Bunun yanı sıra aktif Behçet hastalarının nötrofillerinin inaktif hastalara kıyasla oksidatif strese çok daha meyilli olduğu belirlenmiş, endojen serbest radikalleri temizleyen süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerin seviyeleri daha düşük seviyede tespit edilmiştir (143).

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. Oral aft

Behçet hastalığına özgü bir bulgu olmamasına rağmen oral aft bu hastalığın tanısında olmazsa olmazı olarak tanımlanmıştır (22). Bildirilen serilerde görülme sıklığı %90-100 arasında değişmektedir (25,26,38,144,145,146). Genelde hastaların %47-86'ında ilk belirti olarak ortaya çıkar ve diğer semptomlardan yıllar önce başlar (26,32,101,147,148). Behçet hastalığında aftların klinik görünümü RAS'taki aftlardan farklı değildir ve en sık diş eti, bukkal mukoza, dil ve dudaklarda; daha az sıklıkla farenks, tonsiller, sert v yumuşak damakta da oluşabilir (149). Behçet hastalığında oral aftlar morfolojik olarak üçe ayrılır(101). Minor aft; sayıca 1-5 adet arasında görülür, 1cm'den küçük, sığ, eritemli halka ile çevrili, hafif ağrılı, 4-14 gün içinde skar bırakmaksızın iyileşir. Major aft; 1-10 adet arsında, morfolojik olarak minör aftlara benzer ancak daha ağrılı, 2-4 haftada skarla iyileşir. Herpetiform aftlar; sayıca fazla küçük (2-3mm) ağrılı, birleşme eğilimi gösteren aftlar olarak sınıflandırılmıştır (101).

2.1.5.2. Genital ülser

Sıklık açısından oral afttan sonra gelen genital ülser, hastaların %57-93'ünde görülmektedir (25,26,147,150). Hızla ülserleşen, ağrılı veya ağrısız, kırmızı hale ile çevrili, oval ya da yuvarlak, idrar yaparken veya cinsel birleşme esnasında ağrıya neden olan, papül veya püstül şeklinde başlar (151,152). Morfolojik açıdan oral aftlara benzer ancak daha geniş, daha derin, daha yavaş iyileşir ve daha az tekrar eder (153). Genital ülser genital bölgenin herhangi bir yerinde; erkeklerde en sık skrotum ve peniste iz bırakarak iyileşen, kadınlarda 10 mm'den daha büyük, daha derin, labia major ve labia minörde sık vajen ve servikste daha seyrek görülmektedir (154).

2.1.5.3. Göz

Behçet hastalığında göz tutulumu %20,7-70 arasında, tedaviye rağmen bazı serilerde %25'inde körlüğe neden olduğu bildirilmektedir (66,155,156,157). Göz tutulumu erkeklerde daha sık ve daha ağır seyirlidir (49,155,156). Göz tutulumu genellikle iki taraflı, hastalığın başlangıcından 2-3 yıl sonra ve hastaların %20-30'unda ilk belirti olarak ortaya çıkar (155,156). Behçet hastalığında göz tutulumu çoğunlukla ön veya arka kamarayı veya her ikisini tutan, nekrotizan, tıkaçıcı, retinal vaskülit ile birlikte görülen, tekrarlayıcı, granümatöz olmayan üveit şeklindedir (158,159,160,161). Başlangıçta göz tutulumu %50-%87 tek taraflıdır ve en çok üveanın anterior kısmını etkiler, ancak zamanla hastaların %75'inde kronik tekrarlayıcı seyir gösteren bilateral panüveit şeklini alır (50,155,160,161). Diğer göz tutulum şekilleri ise iridosiklit, keratit, episklerit, sklerit, vitrit, vitre kanaması, retinal vaskülit, retinal ven tıkanıklığı, retinada neovaskülarizasyon ve optik nörittir (22,162). Klinik belirti ve bulgular; bulanık görme, fotofobi, gözyaşı artışı, kanlanma artışı, periorbita veya glob ağrısı şeklindedir(66). Tekrarlayıcı enflamatuvar ataklar posterior ve/veya anterior sineşi, iris atrofisi, enflamasyona veya ilaçlara bağlı katarakt, sekonder glukom, retina atrofisi, optik atrofi, maküler ödem, maküler dejenerasyon, retinal ven tıkanıklığı, proliferatif vitreoretinopati gibi sekonder komplikasyonlara yol açmaktadır (162,163,164).

2.1.5.4. Deri belirtileri

Deri belirtileri %38-99 arasında değişen oranlarla görölmektedir (26,52,147). En sık görölen deri belirtileri papölopüstül, psödofolikülit ve eritema nodozum iken piyodermi, nekrotizan lezyonlar, ülserasyonlar, Sweet sendromu ve yüzeysel tromboflebit daha nadir görölen diğer deri lezyonlarıdır (165). Papölopüstül ve akne benzeri lezyonlar deri lezyonları arasında en sık görölen bulgulardır (%28-96) ve akne vulgarise göre yüz, ekstremiteler, gövde ve kalçalarda yaygın dağılım gösterirler (26,147). Eritema nodozum lezyonları kadınlarda daha sıktır ve özellikle bacakları tutar, ancak yüz, boyun, ve kalçalarda nadir de olsa ortaya çıkar, ülserleşmez ve pigmentasyon bırakarak iyileşirler (26,150). Ekstragenital ülserler %3-7,4 sıklıkla görölmektedir (25,150). Klinik görünümü aftlara benzer, tekrarlayıcı ve skarlaşma ile iyileşirler. Boyun, göğüs, aksilla, inguinal bölge ve bacak gibi bölgelerde görülür (25,150). Deri lezyonlarının histopatolojisi vaskülit ve tromboz ile karakterizedir. Erken lezyonlar lökositoklastik vaskülit veya nötrofilik vasküler reaksiyon, eski lezyonlar ise lenfositik vaskülit bulguları gösterir (150,166,167).

2.1.5.5. Paterji

Paterji hafif travma ile tetiklenen nonspesifik, bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur (168). Paterji testi hastanın önkol derisine 20-22 gauge iğne batırılarak uygulanır, 48 saat sonra uygulandığı yerde $2\text{mm} \geq$ eritem, endurasyon ve/veya papül ve/veya püstül şeklindeki reaksiyon pozitif; $2\text{mm} <$ eritem, endurasyon negatif olarak kabul edilir (168). Bildirilen serilerde sıklığı %6-71 arasında değişmektedir, Japonya ve Akdeniz ölkelerinde bu oran %60-70 iken batılı ölkelerde daha düşüktür (26,169,170). Behçet Hastalığı'na özgü bir bulgudur ve tanı kriterleri arasında önemli bir yere sahiptir ancak nadir olmakla beraber sağlıklı bireyler, spondiloartropatiler ve piyoderma gangrenozumda pozitif saptanması bu bulgunun spesifitesini düşürmektedir (2,171). İmmunosupresif tedavi gören hastalarda paterji testinde negatifleşme sık görölmektedir (172). Paterji pozitif lezyonlarda yapılan histolojik ve immunofloresan incelemelerde vaskülit saptanmıştır (173,174). Bu bulgular paterji testin özgüllüğü hakkında kanıt niteliğinde olup güvenilirliğini arttırmaktadır (174).

2.1.5.6. Kas-iskelet sistemi

Kas iskelet sistem tutulumu BH'da sık raslanan bir durumdur(175). Artrit ve artralji en sık görülen sistem tutulumu olup görülme sıklığı %40-70 arasında değişmektedir (176,177,178). Artrit genelde oligoartiküler, asimetrik, orta ve büyük eklemleri tutar ve eroziv değildir (176,177,178,179,180). En sık tutulan eklemler; el-ayak bilekleri ve dizlerdir (2). Sakroileit görülen diğer bir tutulum şeklidir, %7 sıklıkla ortaya çıkmaktadır (172). Miyozit ise nadir görülen diğer bir kas iskelet sistem tutulumudur, yaygın veya lokalize şekilde seyreder (173).

2.1.5.7. Gastrointestinal sistem

Sindirim sistem tutulumu %3-30 arasında, Japonya'da görülme sıklığı Orta Doğu ve Akdeniz bölgelerinden daha fazladır (181,182,183,184). Klinik olarak iştahsızlık, kusma, dispepsi, ishal, karın ağrısı semptomları ile kendini gösterir. Barsakların herhangi bir yerinde mukoza inflamasyonu ve ülserler oluşabilir. En sık ileoçekal bölge tutulumu görülürken, kolon daha az sıklıkla etkilenmekte, rektum ve ösefagusta da tutulum gelişebilir (182,183,184).

2.1.5.8. Sinir sistemi

Sinir sistemi tutulumu %2-30 sıklıkla, yüksek mortalite ve morbiditeye yol açması nedeniyle BH'nin en ciddi tutulumudur (26). Genellikle hastalığın başlangıcından 5 yıl sonra ortaya çıkar ve en sık erkekleri etkiler (185,186). Parankimal beyin tutulumu (NöroBehçet) daha siktir, özellikle beyin sapını ve/veya bazal ganglionları tutar, kötü prognozla seyreder (185). Dural sinus trombozu, arteriyel vaskülit, aseptik menenjit nonparenkimal sinir sistem tutulumunu olarak görülür (185). Sıklıkla baş ağrısı ve diğer bir nörolojik bulgu ile kendini gösterir (152). Bilateral piramidal bulgular, hemiparezi, ekstrapiramidal bulgular, davranış değişiklikleri, kraniyal sinir tutulumu ve mononöropati multipleks diğer klinik bulgulardır

(185,187,188). Beyin parankimindeki tutulum küçük damar vaskülit nedeniyle ortaya çıkmaktadır (185).

2.1.5.9. Damar tutulumu

Behçet hastalığı farklı çaptaki ven ve arterleri etkileyebilir (181,189). Damar tutulumu BH'da % 2-37 sıklığındadır (152). Arter tutulumu en sık alt ekstremitelerde görülür. Arterlerde meydana gelen anevrizmaların prognozu, tromboza göre daha kötüdür. Pulmoner arter anevrizması en ciddi ve ölümcül arteriyel tutulum şeklidir, hemoptizi ile kendini gösterir ve erkeklerde daha sıktır (190). Venöz tutulum daha sık olup yüzeysel tromboflebit veya derin ven tromboz şeklinde görülür (191). Derin ven trombozu en sık görülen venöz tutulum şeklidir (152). Superior vena cava, inferior vena cava, mezenterik, hepatik ve suprahepatik (Budd Chiari sendromu) venlerin tutulumu görülmektedir (153).

2.1.5.10. Diğer belirtiler

Behçet hastalığında akciğer tutulumu vaskülit, emboli, fibroz, plevrit ve infeksiyon gibi çeşitli nedenlere bağlı meydana gelmektedir (192). En önemli yakınma hemoptizidir. Dispne, öksürük, göğüs ağrısı, halsizlik, ateş ve kilo kaybı görülen diğer yakınmalardır (193). Nadir görülmesine rağmen akciğer tutulumu pulmoner arter anevrizması nedeniyle ölüm sebeplerinden birisidir (192) .

Kardiyak tutulum nadir olmakla birlikte anjina pectoris, infarktüs ve perikardit olarak ortaya çıkmaktadır (153).

Böbreklerde glomerulonefrit şeklinde tutulum söz konusudur (152).

Bunların dışında epididimit, orşit, sakroileit, rekürren otit ve Raynaud fenomeni görülen diğer tutulum ve bulgulardır (194,195,196).

2.1.6. Histopatoloji

Behçet hastalığında tüm organ sistemlerindeki ortak histopatolojik bulgu vaskülitir. Hastalığın temel patolojik bulguları lökosit ağırlıklı lenfomononükleer hücrelerin damar çevresine birikimi, endotel hücre proliferasyonu sonucu küçük damarlarda kısmi tıkanıklık ve fibrinoid dejenerasyondur. Elde edilen histopatolojik ve klinik veriler, Behçet hastalığına immun kompleks vaskülitinin yol açtığı kanısını uyandırır da bugün için geçerli olan görüş, T-hücre baskılayıcı sistem bozukluğunun ana rol oynadığı, ağır bir immunolojik bozukluk olduğu yönündedir (197,198).

Behçet hastalığında her tip, çap ve lokalizasyondaki arter ve venleri tutan bir inflamasyon, deri lezyonlarının temelini oluşturmaktadır. Lezyonların erken döneminde gerçekleştirilen biyopsilerde çoğunlukla lökositoklastik vaskülit, postkapiller venüllerin fibrinoid nekrozu veya perivasküler nötrofilik birikimler görülebilirken, lezyonların geç döneminde yapılan biyopsilerde ise hakim histolojik görünüm lenfositikvaskülit yada lenfositik perivasküler infiltrasyon şeklindedir (101,199). Behçet hastalığı mukokütanöz lezyonlarının diğer deri hastalıkları ile ayırıcı tanısında immunofloresan yöntemlerin yardımcı olduğu görülmektedir. Son dönemde yapılan çalışmalarda BH'nın özellikle mukokütanöz lezyonlarının histopatolojik ve immunhistokimyasal değerlendirilmesi, tanısal değeri arttırmak amacıyla öne çıkmaktadır (200). Akdağ Köse'nin yaptığı çalışmada BH'da lezyonlu ve lezyonsuz örneklerde direkt immunfloresan ile anlamlı immünreaktan birikiminin gösterilmesi bu tanısal yöntemlerin önemini vurgulamaktadır (128).

2.1.7. Laboratuvar bulgular

Çeşitli laboratuvar testler çalışılmış olmasına karşın hiçbir Behçet hastalığı için spesifik bulunmamıştır. Lökositoz, sedimentasyon artışı, serumda IgG, IgA, IgM, cRP ve alfa-2 globulin yüksekliği, hastalığın aktivasyonu esnasında tespit edilmiştir (201, 202,203,204). Azizlerli ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada tükürük ve parotis salgısında IgA düzeylerini, Behçet hastalarında kontrollere göre anlamlı yüksek saptarken, hastalığın alevlenme dönemlerinde tükürük ve serum IgA düzeyleri arasında anlamlı

ilişki saptamamışlardır (121). Nörolojik bulguları olan hastalarda ise serebrospinal sıvıda protein ve hücre sayısında artma görülmüştür (108,205).

2.1.8. Tanı

Patognomik laboratuvar testlerinin veya histolojik bulguların yokluğundan dolayı Behçet hastalığının tanısı klinik kriterlere göre yapılmaktadır. Bugüne kadar çeşitli grupların tanı kriterleri kullanılmıştır. Tanı kriterleri, klinik ve patogenez ile ilgili bilgiler ilk olarak 1972 yılında Japon araştırma komitesi tarafından oluşturulmuş olup 1974 yılında O'Duffy ve arkadaşları, 1979 yılında Lehner ve arkadaşları, 1985 yılında Dişlen ve arkadaşları tarafından çeşitli tanı kriterleri geliştirilmiştir (206). Bu tanı kriterleri arasında O'Duffy, tanı için oral veya genital ülser varlığının olmasına dikkat çekmiş ve aynı zamanda vaskülitte vurgu yapmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Behçet hastalığı tanısında O'Duffy ölçütleri (205).

Kriter

- Aftöz stomatit
- Aftöz genital ülser
- Uveit
- Kutane "püstüleri" vaskülit
- Sinovit
- Meningoensefalit

Tanı

- En az 3 kriter varlığı, bir tanesi rekürren aftöz ülserasyon olmalı

Inkomplet form

- İki kriter varlığı, bir tanesi rekürren aftöz ülserasyon olmalı

Dışlanması gerekenler

- Inflamatuvar barsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus, Reiter's hastalığı, ve herpetik infeksiyon

Dişlen ve arkadaşları, paterji test pozitifliğini vurgularken, Japon Araştırma Komitesi kriterlerinde ise oküler tutulum öne çıkarılmıştır (207). Japon Behçet

Kriterlerinin 1987’de tanımlanmasını takiben Mizushima ve arkadaşlarınca revize edilmiş ve tüm dünya genelinde oldukça fazla kabul görmüştür. Bu kriterler dört majör ve 5 minör bulgudan oluşmuş, 4 majör bulgunun varlığında komplet Behçet, 3 majör kriter veya 2 majör ve 2 minör kriter yada tipik oküler semptomlar ve 1 majör kriter veya 2 minör kriterin varlığında ise inkomplet Behçet tanısı konması kabul edilmiştir (208).

Günümüzde tanısal amaçla ortaya konan farklı tanı kriterleri içerisinde en fazla 1990 yılında tanımlanmış olan “Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri” tercih edilmektedir (Tablo 2). Temel kriterlerini mukokütanöz bulgular oluşturmakta ve tanı için rekürren oral ülser, olmazsa olmaz bulgu olarak kabul edilmektedir (22).

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı ölçütleri (22).

Kriter	Tanımlama
Oral	Minör, major, veya herpetiform aftlar hekim tarafından rapor edilen veya güvenilir bir şekilde hasta tarafından ifade edilen, 12-aylık süre içinde en az 3 defa tekrarlamalı
Artı; sıradaki kriterlerden iki tanesi:	
Genital	Tekrarlayıcı genital aftlar veya skarlaşma, özellikle erkeklerde skrotumda, hekim tarafından görülen veya güvenilir bir şekilde hasta tarafından ifade edilen.
Göz	Ön üveit, arka üveit, biyomikroskop muayenesinde vitrede hücreler, uzman hekim tarafından gözlemlenmiş.
Deri	Eritema nodozum-benzeri lezyonlar hekim tarafından gözlemlenmiş, veya Behçet hastalığı ile uyumlu papülopüstüler lezyonlar, hekim tarafından gözlemlenmiş.
Paterji	Pozitif paterji test (nötrofilik vasküler reaksiyon veya löksitoklastik vaskülit) 24 veya 48 saat sonra hekim tarafından okunmalı, steril şartlarda eğik bir şekilde 20 guage veya daha küçük bir iğnenin deriye batırılması ile.

Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterleri 2006’da 27 farklı ülkeden elde edilen hasta verilerine göre değerlendirilmiş ve “Uluslararası Behçet

Hastalığı Tanı Kriterleri” şeklinde yeniden düzenlenmiştir. Bu bağlamda Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine Behçet hastalığının karakteristik tutulumları arasında olan vasküler tutulum ilave edilmiştir. Vasküler tutulumlar; yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu, büyük ven trombozu, arterial tromboz ve anevrizma olarak tanımlanmıştır (Tablo 3). Bu kriterler arasında oral aft, genital ülser, eritema nodozum, papülopüstüler lezyon, vasküler bulgular, göz bulguları, paterji pozitifliği gibi bulgular yer almaktadır. Bu sınıflandırmaya göre genital ülser ve göz tutulumu diğer bulgulara göre daha yüksek tanısal değere sahiptir ve her biri 2 puan değerindedir. Üç ve üzerinde puan alan olgulara Behçet Hastalığı tanısı konulmaktadır (209).

Tablo 3. Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterleri-Puanlama sistemi (209).

Puan skorlama sistemi: ≥ 3 puan= Behçet hastalığı tanısı.

Belirti	Puan
Genital ülser	2
Göz tutulumu	2
Oral aft	1
Psödofolikülit	1
Vasküler tutulum	1
Paterji pozitifliği	1

2.1.9. Ayırıcı tanı

İnflamatuvar barsak hastalıkları, SLE, Reiter's sendromu, herpetik enfeksiyonlar aftöz lezyonlar ve romatolojik bulgular ile başlayabildiği için Behçet hastalığı tanısından önce bu tanılar dışlanmalıdır. Uluslararası Çalışma Grubu (ISG) tarafından 1990'da yayımlanan Behçet hastalığı tanı kriterlerine pozitif paterji testide girmiştir. Paterji, kutanöz travmadan 48 saat sonra püstüler lezyonların ortaya çıkışı olup bazı çalışmalarda kullanışlı bir tanı kriteri olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra Davies ve arkadaşları Behçet hastası olan 19 İngiliz hastanın yalnızca 1/3'ünde paterji pozitifliği

tespit etmişler. Tanıda genç yetişkinlerde akne benzeri deri lezyonlarının yaygın olması dikkate alınmalıdır(210).

Sistemlerin tam gözden geçirilmesi; artralji, artrit, göz tutulumu, gastrointestinal sistem ve nörolojik sistem semptomlarının değerlendirilmesi zorunludur. Radyolojik muayene ile, spesifik eklem şikayetleri olan hastalarda eroziv artrit dışlanabilir. Aile otoimmün hastalık öyküsü olan hastalarda, özellikle Reiter Sendromu ve inflamatuvar barsak hastalığının değerlendirilmesi için HLA B27 istenebilir. Behçet hastalığı'nın kutanöz bulgularının ayrımı için uygun lezyonlardan biyopsi ve DİF yapılması, tam bir dermatolojik muayene tüm hastalara gerekebilir. Üç haftadan fazla sebat eden aftlarda, liken planus, eritema multiforme, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris gibi oral kavite hastalıklarının ayırıcı tanısı için biyopsi ve DİF gerekebilir (128, 211).

Kore, Japonya, Büyük Britanya ve Ortadoğu'daki hastalar üzerinde yapılmış olan çeşitli araştırmalar Behçet hastalığı ile HLA B51 arasında oldukça sıkı bir ilişkinin varlığını gösterirken, Reiter sendromu ve inflamatuvar barsak hastalıkları spektrumu ile ilişkili olan HLA B27 antijeni ile Behçet hastalığı arasında ilişki bulunmamaktadır (209,212). Ayrıca HLA-DR1 ve HLA- DQw1 genlerine az rastlanması bu genlerin Behçet hastalığına direncin varlığı, Behçet hastalığının gelişmesi açısından koruyucu etkisi olduğu anlamına gelmektedir (72).

2.1.10. Prognoz

Behçet hastalarının büyük bir bölümü zamanla remisyona girerler. Mortalite çoğunlukla genç ve erkek hastalarda pulmoner arter anevrizması ve nörolojik tutulumla bağlı olarak gelişir. Yine genç ve erkek hastalarda göz tutulumu, kadın ve yaşlı hastalara oranla daha siktir ve ciddi bir morbidite nedenidir. Günümüzden yaklaşık 20-30 yıl önce göz tutulumu olan Behçet hastalarının %75'inde görme kaybı gelişirken; günümüzde %15'inden az hastada görme kaybı gözlenmektedir (213). Kısaca kadın ve 40 yaşından büyüklerde Behçet hastalığı semptomatik olarak tedavi edilebilir. Fakat genç ve özellikle erkek hastalar letal ve görme kaybı ile seyredebileceği için tedavide daha agresif davranılmalıdır. Bundan dolayı hastalığın prognozu ve tedavisi, semptomların tipine, kliniğin şiddetine, cinsiyet ve yaşa göre değişmektedir (213,214).

2.1.11. Tedavi

Son dönemlerde Behçet hastalığının tedavisinde patogenez ve terapötik ajanlarda meydana gelen yenilikler sayesinde daha etkili sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Fakat tam remisyon söz konusu değildir. Bunun yanısıra bazı tedavilerin önemli yan etkileri söz konusudur. Tedavinin seçimi genel olarak organ tutulumuna göre değişmekte ve temel amacı geri dönüşümsüz organ hasarının önüne geçmektir (129).

Hastalığın tedavisi temel olarak topikal ve sistemik tedavi şeklinde ikiye ayrılmaktadır. Topikal tedaviler lokal etkilidir ve hemen daima sistemik bir tedavi ile beraber kullanılmalıdır. Başlıca mukokütöz lezyonlardan olan oral ülserasyon ve genital ülserasyonların çoğunluğu lokal kortikosteroidler, lidokain, mepivakain, tetrakain jel gibi lokal anestetikler, klorheksidin ihtiva eden gargaralar ile tedavi edilebilmektedir (215). Lokal kortikosteroidler; ağrının şiddetini azaltıp, iyileşmeyi hızlandırmakta, inflamasyonu baskılamakta ve bu nedenle özellikle inflamasyonun yoğun olduğu erken dönemde kullanıldıkları zaman etkili olabilmektedirler. Diğer bir tedavi seçeneği olan tetrasklinin 250 mg'lık kapsülü günde dört kez 5ml su içerisinde çözülerek birkaç dakika ağız içerisinde tutulduktan sonra yutulur (215). Sükralfat süspansiyonunun, oral ve genital ülserlerin sıklık, iyileşme süresi ve ağrı yakınmalarını, tedavi öncesi dönem ile kıyaslandığında açık bir şekilde azalttığı gösterilmiştir (216).

Sistemik tedavi olarak en sık kullanılan tedavilerden birisi kolşisindir. Nötrofil kemotaksisini inhibe eder, TNF- α , lökotrien-B₄, siklooksigenaz-2 aktivitesini ve prostoglandin E₂'yi baskılar. Kolşisin kullanan kadın hastalarda genital ülser ve eritema nodosum sıklığının azaldığı, hem erkek hem de kadın hastalarda artrit tedavisinde etkili olduğu belirlenmiştir (217). Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda 3 haftada bir 1.200.000 IU benzatin penisilin ile kolşisin kombine tedavisinin tek başına kolşisin kullanıldığı tedaviye oranlar daha etkili olduğu, oral ülser ve eritema nodosum süresinin kısaldığı ve genital ülser ile artrit sıklığının azaldığı tespit edilmiştir (129).

Sistemik kortikosteroidler, Behçet hastalığında hemen hemen tüm lezyonların tedavisinde kullanılabilir. Özellikle mukokütöz lezyonlar, akut üveit ve nörolojik tutulumda etkili bir tedavi seçeneğidir. Monoterapi olarak kullanılmasının yanı sıra kolşisin, IFN- α , siklosporin ve azotiopurin gibi diğer sistemik tedavilerle

kombine olarak da kullanılabilir (129). Diğer bir kullanım şekli olan depo kortikosteroidin eritema nodosum lezyonlarının kontrolünde yarar sağladığı bildirilmiştir (213). Fakat sistemik kortikosteroidlerin bilinen yan etkilerinden dolayı uzun dönem ve yüksek dozlarda kullanılmaları sakıncalıdır (215).

Dapson, kemotaktik aktiviteyi engelleyerek kolşisine alternatif olarak kullanılabilmektedir. Fakat hemolitik anemi, methemoglobulinemi gibi yan etkilerinden dolayı ilacın kullanımı kısıtlıdır (129).

Talidomid, TNF- α sentezini inhibe etmek suretiyle etkisini gösterir. Talidomid tedavisi esnasında eritema nodosum dışındaki Behçet lezyonlarının tamamen gerilediği, fakat bırakılmasını 20 gün takiben tekrarladığı bildirilmiştir. Nörolojik ve teratojenik yan etkileri nedeniyle klinikte kullanımı sınırlıdır (129, 215).

Azatiopurin, hücrel ve humoral immunitiyi baskılayarak anti inflamatuvar etki gösteren bir ajandır. Azatiopurin, üveit ataklarını azaltır, yeni göz tutulumu gelişimini önler ve görme keskinliğini korur. Bunun yanı sıra ilaç tedavi süresince oral aft, genital ülser, artrit ve derin ven trombozunu baskılamaktadır. Yararlı etkisi ilaca başladıktan 2-3 ay sonra ortaya çıkar. Bazı yazarlar, ciddi mukokutanöz tutulumu olan genç erkek hastalarda, ilacın profilaktik kullanımının göz tutulumunu önleyebileceğini belirtmişlerdir (129,217).

Siklosporin, azatiopurin gibi özellikle göz tutulumu olan hastalarda kullanılır. Ancak azatiopurine göre hızlı etki eder ve özellikle retinal vaskülit, progresif üveit ve görme keskinliğinin azaldığı durumlarda tercih edilir. Göz tutulumunun yanında mukokutanöz lezyonlarda da etkindir. Dirençli olgularda azatiopurin ile kombine kullanılabilir. Böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hirsutismus, gingival hiperplazi ve nörotoksisite ilacın temel yan etkileridir. Bu ciddi yan etkileri sebebiyle ilacın dikkatli kullanılması önerilmektedir (213, 129, 215).

Siklofosfamid, hızlı alkilleyici bir ajandır. Göz tutulumu, hastalığın en ciddi tutulumu olan büyük damar ve nörolojik tutulumlarında etkinliği gösterilmiştir. Myelosupresyon, pulmoner fibrozis, renal toksisite, hemorajik sistit, infertilite, malignensi ve alopesi ana yan etkileridir. Ciddi yan etkileri ve toksisitesi sebebiyle diğer tedavi ajanlarına dirençli durumlarda tercih edilmelidir (129, 215).

Behçet hastalığında son zamanlarda kullanılmaya başlanan bir diğer tedavi alternatifi biyolojik ajanlardır. İnterferonun antiviral ve immünomodülatör etkileri ile

deri ve mukoza belirtileri, eklem ve göz belirtilerinde belirgin iyileşme gözlenmiştir (218). Interferonun kesilmesinden sonra uzun remisyon sağlaması umut vericidir ancak ciddi yan etkileri ve pahalı bir ilaç olması sebebiyle klinik kullanımı kısıtlıdır (213, 215). Bir diğer biyolojik ajan olan TNF- α antagonistleri, Behçet hastalığı patogenezinde suçlanan, hastalığın aktif fazında artış gösteren bir inflamatuvar sitokin olan TNF- α 'yı antagonize ederek etki gösterirler. Bu ajanlar, genel olarak hastalığın tüm semptomlarını hızlı ve etkili bir şekilde baskılamaktadır. Ancak uzun dönem etkilerinin bilinmemesi, henüz ideal doz, süre ve sıklığın belirlenmemesi ile tedavi sırasında etkin olup sonrasında semptomların tekrarlaması sebebiyle, bu ilaçların BH'da kullanımı halen tartışmalıdır. Ciddi yan etkilerinin varlığı ve oldukça pahalı olmaları nedeniyle TNF- α antagonistlerinin tedaviye dirençli olgularda yeni ve etkili bir seçenek olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (215).

2.2. REKÜRREN AFTÖZ SOMATİT

2.2.1. Tanım

Aft terimi, Yunanca'da ülserasyon anlamındaki "aphtha" kelimesinden türetilmiştir (219). Rekürren aftöz stomatit (RAS) terimi ise, altta yatan sistemik bir hastalık yokluğunda oluşan, oral mukozada yerleşen ağrılı, tekrarlayan ülserasyonlar için kullanılmaktadır (6, 7). Rekürren aftöz somatit(RAS), periyodik olarak oral kavitede ortaya çıkan, belirgin sınırlı, eritematöz halosu ve gri veya sarı bir zemini olan, yuvarlak ya da oval ülserler ile karakterize, sık rastlanan bir hastalıktır (220). Bu hastalıkta ülserler tek yada çok sayıda olabilir, yılda birden fazla sayıda tekrar edebilir (221). Genel olarak çocukluk ve ergenlik dönemlerinde başlamakta olan bu hastalık 10-19 yaş aralığında daha sık görülür (222). Bu yüzeysel ve yuvarlak ülserler temel olarak keratinize olmayan mukozayı içeren, inflamasyon şeklinde tanımlanabilir (223). Hastaların büyük bir bölümünde uzun süreli ülsersiz dönemler izlenmekte olup yılda birkaç defa görülen minör, majör yada herpetiform aft dönemleri ortaya çıkabilir (224).

2.2.2. Epidemiyoloji

Rekürren aftöz stomatitin toplumda görülme sıklığı %5-66 arasında değişmektedir(225,226). Bununla birlikte toplum bazlı olarak yapılan çalışmalarda yetişkinlerde %0.85, çocuk ve adolesanlarda %1.5 sıklıkla daha düşük prevalans bildirilmiştir. Rekürren aftöz stomatit epizodik olması nedeniyle sıklık tam olarak bilinmemekte yetişkin hastalarda kadın baskınlığından söz edilmektedir (227,228). Kırk yaş altı bireylerde, beyaz ırkta, sigara içmeyenlerde ve yüksek sosyoekonomik statüye sahip olan bireylerde RAS daha sık görülmektedir. Rekürren aftöz stomatit başlangıcının beş yaş öncesi olanlarda prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir (227).

Rekürren aftöz stomatit olgularının %40'ından fazlasında aile öyküsü söz konusudur. Hem anne hem de babada RAS varsa çocukta RAS görülme ihtimali de artmaktadır. Ancak RAS ile birliktelik gösterilen belirli bir HLA haplotipi bulunamamıştır (229).

2.2.3. Etyopatogenez

Rekürren aftöz stomatit'in etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastaların yaklaşık 1/3'ünde aile öyküsü bulunmaktadır. İnsan lökosit antijeni (HLA) A2, A11, B12, DR2 gibi bazı HLA tiplerinin de artmış sıklığı ile de genetik predispozisyon varlığını desteklemektedir (230). Oral mukozaya lokal anestezi enjeksiyonu, diş tedavileri, diş fırçalama gibi travmalar RAS gelişimini tetikleyebilen durumlardır (219).

Nikotinin mukozal keratinizasyonu artırdığı ve bu nedenle de travma ve mikrobiyolojik ajanlara karşı mekanik ve koruyucu bir rolü olduğu düşünülmektedir (231). Aynı zamanda nikotinin adrenal steroidlerin üretimini tetiklediği ve makrofajları direkt olarak etkilediği, inflamatuvar sitokinlerin üretimini azalttığı belirlenmiş olup RAS sıklığının sigara kullananlarda azaldığı ifade edilmektedir (232).

Kaptopril, altın tuzu, nikorandil, fenobarbital, sodyum hipoklorid ve bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların da RAS gelişimine yol açtığını gösteren bulgular söz konusudur (219). Rekürren Aftöz stomatit hastalarının demir, B12 ve folik asit

seviyelerinin sağlıklı bireylere göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (233).

Rekürren aftöz stomatit etyopatogenezinde bazı mikroorganizmalar üzerinde de durulmuş olup bunlardan üzerinde en fazla çalışma yapılanlar ise streptokoklardır. Streptokokal ısı şok proteinleri ile oral mukoza arasında çapraz reaksiyon olduğu ve RAS hastalarında bu ısı şok proteinine karşı oluşmuş antikor gözlenmiştir. Hastalığın etyopatogenezinde araştırılan bir diğer grup ise gram negatif, gastrit ve düodenal ülserle neden olan *Helicobacter pylori*'dir. Oral ülser dokularında *H.pylori* varlığı saptanmış fakat RAS hastalarında *H.pylori*'ye karşı antikor sıklığında herhangi bir artış görülmemiştir (219).

Rekürren aftöz stomatit etyolojisinde üzerinde çalışma yapılan diğer ajanlar virüslerdir. Ülserlerde gözlenen lenfositik infiltrasyon, otoantikorların ve inklüzyon gövdelerinin varlığı viral enfeksiyöz etyolojiyi destekler nitelikteki bulgular olarak bulunmasına karşın kesin bir şekilde kanıtlanmış patojen virüs bulunamamıştır (219).

Hamilelik, premenstrüel ve menopozal dönemde meydana gelen hormonal değişikliklerin RAS sıklığını artırdığı düşünülmektedir (217).

Rekürren Aftöz stomatit etyolojisinde önemli olduğu düşünülen bir diğer durum ise diyetdir. Gönül ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada maydanoz, portakal, beyaz peynir, çay, limon, yoğurt ve marulun patogeneze etkili olabileceğini belirtmişlerdir (234). Erdoğan ve arkadaşları da ceviz, çikolata ve esmer ekmeğin aft gelişimine karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini, çok fazla çay ve baharat tüketenlerde aft görülme sıklığının daha yüksek olduğunu ifade etmişlerdir (222).

2.2.4. Klinik bulgular

Rekürren aftöz stomatitin 3 farklı klinik görünümü tanımlanmış; adlandırmaları lezyonların klinik boyutları veya görünümleri ile ilişkilidir (235). Lehner'in 1968 yılında RAS'ı tanımlamasından sonra Cooke 1969 yılında RAS lezyonlarını minör aftöz ülserler, majör aftöz ülserler ve herpetiform ülserler olmak üzere 3 gruba ayırmış (236).

İlk kez 1898'de von Mikulicz-Radecki tarafından tarif edildiği için Mikulicz aftları olarak da bilinen minör aftöz ülserler, tüm aftöz lezyonların yaklaşık olarak %75-85'ini oluşturmaktadır (235). Lezyonlar yanma, batma gibi prodromal semptomlar ve

eritematöz bir makül ile başlar, daha sonra bu makül sarımsı-beyaz, kaldırılabilen fibrinopürülan zar ile kaplı ve eritematöz bir sınırla çevrili ülserasyon haline gelir (237). Aftöz ülserlerin sayıları 10 adetten az çoğunlukla 1-3 tane, 8-10mm büyüklüğünde, ortalama 12 gün içinde skar bırakmadan iyileşir (235,238). Çoğunlukla dudak mukozasında olmak üzere yanak, ağız tabanı, dilin ön ve yanları, oral kavitenin keratinize olmayan mukozasının tamamında görülebilmektedirler (235). Çoğunlukla oral kavitenin ön kısmı tutulur, tonsil bölgesi ve farinks yerleşimi oldukça nadirdir (239).

Majör aftöz ülserler ilk olarak 1911'de Sutton tarafından "Periadenitis Mukoza Nekrotika Rekürens" şeklinde tarif edildiği için Sutton hastalığı olarak da bilinmektedir (239). Minör tükrük bezi üzerindeki mukozayı tutmaya meyilli olup tüm aftöz olguların yaklaşık olarak %10-15'i majör aftöz ülserlerdir ve genel olarak pubertede başlar. Minör aftöz ülserlere göre daha derin ve ağrılıdır. Kabarık, düzensiz kenarlı çoğunlukla bir cm'den büyüktür (235). Minör aftöz ülserlerin aksine skar bırakarak iyileşir ve iyileşmeleri için gerekli olan süre altı haftadan fazladır (224). Dudak, yumuşak damak ve boğazda da görülmektedir (235).

Herpetiform aftöz ülserler ise diğer iki tipe göre daha ender görülmekte ve tüm RAS hastalarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Ağız içinde herpes simplex lezyonlarına benzer şekilde, çok fazla sayıda (5-100), 1-3mm boyutunda, grup yapan, yuvarlak, küçük ve ağrılı ülserlerdir (235). Herpetiform aftöz ülserler kadınlarda daha fazla görülmekte ve diğer RAS tiplerine kıyasla daha ileri yaşta başlamaktadır (240). Keratinize olmayan oral mukozanın her yerinde görülse de en fazla dilin lateral bölgesi ile ağız tabanında ortaya çıkar. Gri renkteki herpetiform aftların etrafında eritemli halka yoktur (241). Bu grupta yer alan ülserler genel olarak 10-14 günde iyileşmekle birlikte bazı durumlarda bir aya kadar iyileşme uzayabilir (235). Bazı durumlarda birleşmek suretiyle daha büyük bir lezyon oluşturabilirler ve bu durum iyileşmede skar oluşumuna neden olur. Küçük boyutlu olmalarına karşın oldukça ağrılı olup yemeyi ve konuşmayı zorlaştırabilirler (241).

2.2.5. Histopatoloji

Aftöz ülserlerin histopatolojisi karakteristiktir, fakat patognomonik değildir. Fibrinopurulan bir materyalle kaplı bir epitelyal erozyon söz konusudur. Bağ dokusunda lenfosit, histiyosit ve nötrofillerden oluşan karışık bir inflamatuvar infiltrat ve artmış vaskülarite mevcuttur. Bu inflamatuvar hücreler aynı zamanda perivasküler yerleşim de göstermektedir (230).

2.2.6. Tanı

Rekürren aftöz stomatitin tanısı, anamnez ve klinik bulgulara dayalı olarak konulmakla birlikte özellikle yetişkin olan hastalarda aniden RAS görülmeye başlandığında her zaman muhtemel sistemik bir neden akla getirilmelidir (220). Bu hastalarının yalnızca %7'sinde anormal hematolojik bulgular vardır (235). Pratikte yaygın olan görüş, hastalardan tam kan sayımı, folat, ferritin ve B12 vitamin düzeylerinin istenmesi şeklindedir (220). Aftöz ülserler ile birlikte üveit semptomları, konjonktivit, genital ülserasyonlar, artrit, ateş veya adenopati varlığında sistemik etyolojiye yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Kesin tanı için herhangi bir klinik veya laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır. Rekürren aftöz stomatitin kesin tanısında biyopsi yararlı olmayıp biyopsi yapılması durumunda; yoğun lenfositik infiltrasyon, makrofaj ve polimorf nükleuslu lökositlerden baskın infiltrasyon, vasküler dilatasyon içeren nonspesifik bir ülserasyon görülür. Bunun yanı sıra özellikle klinik tanıda oral malignite veya vezikülobüllöz hastalık gibi şüpheli durumların varlığında biyopsi önerilmektedir (235).

Oral ülser sebebiyle gelen hastalar değerlendirilirken hastanın yaşı, ülserin süresi, seyri, ağrı varlığı, sistemik veya dermatolojik hastalık varlığı, ilaç kullanma öyküsü gibi durumlar sorgulanmalı, mevcut ülserlerin yeri, şekli, sayısı, palpasyon ile indüre olup olmadığı ve varsa ağız içerisindeki diğer değişiklikler de incelenmelidir (242).

2.2.7. Tedavi

Rekürren aftöz somatit için güvenilir, etkili, tekrarlayan epizotları önleyebilecek spesifik bir tedavi bulunmamakta, tedaviler çoğunlukla semptomatiktir. Cerrahi ve lazer ablasyonunun çok sınırlı yararı olduğu bildirilmiştir (233). Tedavi, ağrının şiddetine, aft oluşum sıklığına ve kullanılması planlanan tedavinin olası yan etkilerine göre belirlenmektedir. Altta yatan spesifik bir neden yokluğunda tedavinin amacı, ağrının ve inflamasyonun azaltılmasıdır. Rekürren aftöz somatit tedavisinde çeşitli topikal ve sistemik ajanlar kullanılmaktadır (7).

Hastaların travma, sert gıda gibi presipite edici unsurlardan uzaklaşması önerilmektedir. Sigarayı bırakan hastalarda nikotin replasman tedavisinin rekürren aftöz somatit gelişimini önlediği belirlenmiştir. Topikal tedaviler çoğunlukla minör ve hafif formlar için tercih edilmektedir. Topikal steroidlerin günde 4 kez uygulanması, ülser iyileşmesini hızlandırıcı etkiye sahiptir ve aynı zamanda ağrıyı azaltır. Kullanım kolaylığı nedeniyle diş pastası içeren preparatlar tercih edilmektedir. Oral kandidiyazis ve ülser oral mukozadan sistemik emilim olası yan etkiler arasında yer almaktadır (7). Diğer topikal tedavi seçenekleri arasında yer alan lokal anestetikler ağrıyı hafifletirken klorheksidin, triklosan gibi antiseptik ve antiinflamatuvar özelliğe sahip olan solüsyonlar ise inflamasyonu baskılayıcı etki gösterirler (243). Antibiyotik solüsyonu olarak tetrasiklin ile gargara yapılması, aftın boyutunu küçültmekte, süresini ve ağrısını azaltmakta isede rekürren aftöz somatit insidansı ve tekrarlama üzerine etkisi yoktur. Beş günden fazla kullanılması durumunda tat alma duygusunda bozukluk, deri reaksiyonları, oral kandidiyazis, angüler keilitis, yanma ve acılık hissi gibi yan etkilere yol açabilir. Günde 4 kez kullanılan sukralfat solüsyonunun lezyonlar üzerinde düzeltici etki gösterdiği ve mukozada koruyucu bir bariyer meydana getirdiği bilinmektedir (230).

Ciddi ve dirençli rekürren aftöz somatit formlarında sistemik tedaviye gerek olabilir. Sistemik kortikosteroidler, talidomid, kolşisin, dapson, pentoksifilin sistemik tedavi alternatiflerindedir. Sistemik kortikosteroidler, topikal tedavilerde kombine olarak veya tek başına 1.0 mg/kg başlangıç dozu ile yavaş yavaş azaltılarak kullanılabilir. Antiinflamatuvar özelliğe sahip olan bu ajanlar, aft tedavisinde etkilidir fakat hastalığın prognozunu etkilemezler. Bunun yanı sıra depresyon, hiperglisemi,

lipodistrofi, aydede yüz görünümü, hipotalamik-pituiter-adrenal aks suppresyonu ve osteopeni/osteoporoz gibi ciddi ve önemli yan etkileri bulunmaktadır (7). Diğer tedavi ajanlarından, dapson polimorfonükleer lökositlerin migrasyonunu inhibe eder. Kolşisin, inflamatuvar hücrelerin mikrotübül proteinlerini depolimerize ederek kemotaksisi, mobilizasyonunu ve adezyonunu önler. Talidomid ve pentoksifilin immunmodülatör ve antiinflamatuvar özellikler gösterir ve anti-TNF α üretimini inhibe eder. Mimura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kolşisin, dapson, talidomid ve pentoksifilin ciddi RAS hastalarına uygulanmış ve ilacın kullanımı sırasında en etkili ve en iyi tolere edilen ilaç talidomid olarak belirlenmiştir. Ancak rekürrensleri engellemede Dapson diğer tedavilere üstün bulunmuştur. Kolşisin ve pentoksifilin kullanımları sırasında yeni atakları önlemede yetersiz ancak yan etkiler açısından daha güvenilir oldukları görülmüştür. Fakat hiçbir sistematik tedavinin, tedavi sonrası remisyon sağlamadığı, tedavi süresinde etkili oldukları belirtilmiştir (244). Volkov ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise vitamin B12 düzeylerine bakılmaksızın, RAS hastalarında vitamin B12 tedavisinin etkili, ucuz ve yan etkisi nadir bir tedavi olduğu belirtilmiştir (245).

2.3. BİPOLAR AFTOZİS (KOMPLEKS AFTOZİS)

2.3.1. Tanım ve Tarihçe

Bipolar aft ilk olarak 1984 yılında Jorizzo ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup sistematik hastalık bulgularına sahip olmayan rekürren oral ve genital aftöz ülserleri veya hemen hemen sabit, multiple oral aftları tanımlamak için kullanılmıştır (4). Bu klinik durum literatürde bipolar aftozis, Neumann tip aftozis veya Psödo-Behçet tanımlamaları ile anılmaktadır fakat bipolar aftözis sık tercih edilen tanımlama olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu klinik durum Behçet hastalığının inkomplet formu olarak kabul edilmektedir (4,5). Behçet hastalığı, oral ve genital aft, artrit, kütanöz lezyonlar, oküler, gastrointestinal ve nörolojik bulgular ile karakterize olan kronik multisistem bir hastalıktır (246). Temel olarak bipolar aftozisin Behçet hastalığından ayırt edilmesi zor olabilir çünkü Behçet hastalığının ilk klinik sunumu çoğunlukla mukokütanöz lezyonlar ile olmaktadır.

2.3.2. Epidemiyoloji

Bipolar aftozis, RAS olarak adlandırılan oral ülserasyonların farklı bir formu olarak tanımlanmaktadır (247). Rekürren aftlar genellikle çocukluk ve adolesan dönemlerde başlamakta olup yaşın artmasıyla birlikte sıklığı ve ağrısı azalmaktadır (248,249). Bipolar aftozis ise, büyük olasılıkla rekürren aftoz somatitin bir ileri varyantını oluşturmaktadır (211).

2.3.3. Patogenez

Behçet hastalığı gibi bipolar aftozisin patogenezinde immüdisregülasyon, inflamatuvar mediatörler, HSV ve Streptococcus gibi faktörlerin kombinasyonu ile açıklanabilir (211). Behçet hastalığı ve bipolar aftozis arasındaki en önemli fark, dolanan antikörlerin varlığı ve artmış nötrofil göçüdür. Ayrıca her iki hastalık hem bipolar aftozis hemde Behçet hastalığının tedaviye yanıtları tartışmalıdır ve bundan dolayı tanınmaları zorlaşmaktadır (211).

2.3.4. Effektör mekanizmalar

Daha önce tanımlanan oranlara benzer olarak, Behçet hastalarının % 48'inde kontrollerden daha yüksek, dolaşımda immün kompleks bulunduğu göstermiştir (250-254). Dolaşımda immün kompleks aracılıklı hasar ile birlikte nötrofil migrasyonu Behçet hastalığının mukokutanöz ve sistemik bulgularının patogenezinde rol oynamaktadır (250). İmmün kompleksler Behçet hastalığının sistemik lezyonları ve mukokutanöz püstüler lezyonlarına neden olan nötrofilik vaskülitte yol açmaktadır (246). Oral talidomidin Behçet hastalığı tedavisinde oldukça etkili bir ilaçtır. Nötrofil kemotaksisini bazı *invitro* çalışmalarda inhibe ettiği gösterilmiş ancak talidomidin etkisi daha çok immün kompleksler üzerinden gerçekleştiği ileri sürülmüştür (255,256). Yapılan çalışmalarda bipolar aftozis olgularında Behçet hastalığında olduğu gibi, serumda artmış immün kompleks veya nötrofil migrasyonunda artma saptanmıştır (4).

2.3.5. Klinik

Altta yatan sistemik hastalığa bağlı aft ile soliter aftı klinik olarak ayırmak mümkün değildir. Aftöz stomatit kliniğinin bir ucunda RAS, ortasında bipolar aftozis ve diğer bir ucunda BH bulunmaktadır (4,211,257,258). Bu aftlar dağınık, oval veya yuvarlak, psödomembranla kaplı kenarları oldukça kızarık ülserlerdir (224). Aftlar keratinize olmayan bukkal ve labial mukozada, dilin lateral ve ventral yüzeyinde, yumuşak damak ve orofarenkse yerleşmektedir (249,257,259,260,261). Bu lezyonlar ağrılı olup yemeyi, konuşmayı ve yutmayı zorlaştırabilirler. Genç sağlıklı hastaların çoğu az veya çok sayıda minör, major veya herpetiform aft atağı ile basit aftozis kliniği sergileyebilir (224).

2.3.6. Sınıflandırma

Aftlar morfolojik veya klinik hastalık şiddetine göre iki şekilde sınıflandırılabilir. Morfolojik sınıflandırma minör, major ve herpetiform aftlardan oluşmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Aftların morfolojik sınıflandırması (224)

Minör (%80):
Tek yada birkaç adet <1.0cm
7-10 gün içinde spontan iyileşme, genelde skarsız
Major (Sutton hastalığı/periadenitis mukoza nekrotika rekürrens) (%10):
Tek-birkaç aft >1.0cm, derin ülserler
Haftalar/aylar içinde iyileşme, genelde skar ile
Herpetiform aftlar (%10):
10-100 küçük (1-3 mm), gruplaşmış ülserler
Günler-haftalar içinde, bazen skar ile iyileşirler

Klinikteki hastalığın şiddetine göre ise aftlar; basit veya bipolar aftozis olarak sınıflandırılmıştır (224). Bipolar aftozis primer (idiopatik) veya bir hastalığa bağlı sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar Barsak Hastalığı (IBH), İnsan İmmün yetmezlik Virüsü (HIV), siklik nötropeni, FAPA (Fever, Aphthous Stomatit,

Pharengitis, Adenitis), hematolojik eksiklikler (demir, çinko, folat, B1,B2, B6, B12 vitamin eksiklikleri), gluten enteropatisi, ulkus vulva akutum ve MAGIC (Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage) sendromu sekonder bipolar aftozisin altında yatan hastalıklardır (211, 257, 259, 262- 269).

2.3.7.Laboratuvar bulgular

Bipolar aftozisli hastalar başlangıçta HSV kültürleri veya PCR ile değerlendirilmelidir. Temel laboratuvar testleri, serum vitamin B12, folat ve demir seviyeleri, tam kan sayımını içerir. Rutin idrar analizi, Behçet hastalığı'nda sık olmayan renal disfonksiyonu, proteinüri ve mikroskopik hematüriyi tesbit edebilir (211).

2.3.8. Tanı ve ayırıcı tanı

Bipolar aftozis tanısı; hemen hemen devamlı multiple (≥ 3) oral aft varlığı veya tekrarlayan oral ve genital aftların varlığında (Behçet hastalığı dışlandıktan sonra) konulmaktadır (4, 246,211).

Oral ve genital; oral, genital ve oküler; veya oral, genital, oküler ve deri bulgular sergileyen hastalarda psödo-Behçet tablosu var olabilir (270). Pödo-Behçet hastalığı terimi BH tanısı ile başvuran fakat BH olmayan hastaları tanımlamak için kullanılan bir terimdir (271, 272). Oral, genital ya da oküler lezyonların varlığı bipolar aftozis, HSV infeksiyonu, Crohn hastalığı, Kronik Ülseratif Kolit, Reiter sendromu, liken planus, eritema multiforme, paraneoplastik pemfigus, pemfigus vulgaris, lineer IgA büllöz hastalıklarda görülmektedir (270). Mukokutan bulgular ile seyreden bu hastalıkların BH ve idiopatik bipolar aftozis kliniği ile karışabileceğinden ayırıcı tanıda dikkate alınmaları gerekir.

2.3.9. Prognoz

Behçet hastalığında mortalite düşük ancak olduğunda pulmoner, MSS kanaması veya barsak perforasyonu nedeni ile gerçekleşmektedir. Özellikle körlüğe neden olan

oküler hastalıkla morbidite artmaktadır. Bipolar aftozis tanısıyla izlenen hastalar Behçet hastalığı geliştirme riski nedeniyle sistemik bulgular açısından izlenmelidir.

Şiddetli oral veya genital ülserasyonlar bipolar aftozis ve Behçet hastalarını zayıf düşürmektedir (211). İdeal olan Behçet hastalığı geliştirme riskine sahip bipolar aftozis hastalarını belirleyen bir testin olmasıdır ancak böyle bir test yoktur (224). HLA-B51 allel durumu ve paterji testi üzerinde BH geliştirme olasılığını belirleme amacı ile çalışmalar yapılmış fakat hiç birisi bu amaç için yeterli bulunmamıştır (4,273). Letsinger ve arkadaşları yapmış oldukları 6 yıllık bipolar aftözis tanılı 42 hasta takibi ile hastaların hiç birinde Behçet hastalığının gelişmediğini, 6-8 yılda BH geliştiğini iddia eden çalışmaları ise abartılı bulmuşlardır (224,32,148,258). Primer bipolar aftozisli hastalar Behçet hastalığı geliştirme yönünden dikkatle izlenmesi gereken bir hasta popülasyonunu teşkil etmektedir (224).

2.3.10. Tedavi

Bipolar aftozis ve Behçet hastalığında tedavi klinik seyir değişkenliği ve çift-kör çalışmaların azlığı nedeni ile çok kesin değildir (211). İlaç tedavisindeki amaç, inflamasyonu baskılamak ve kalıcı organ hasarını önlemeye yöneliktir (263). Genel olarak tedavi hastalığın şiddetine ve organ tutulumuna göre basamaklar şeklinde önerilmektedir (211,263).

Bipolar aftozis; B1, B2, B6, B12, folat, demir, çinko eksikliklerinde görülebilir ve replasman tedavilerine yanıt verir (274,275). Aftozisle ilişki gösteren diğer hematolojik anormallikler, siklik nötropeni ve agranulositozdur (276,277). Hastalık granülosit koloni stimulan faktör ile tedavi edilebilir (278). İnek sütü, gluten, renklendiriciler ve koruyucular gibi çeşitli yiyeceklere karşı gelişen allerji, rekürren aftozisli hastaların lezyonlarının patogeneğinde sorumlu olarak gösterilmektedir (279, 280).

Tedavi başlangıçta lokal anestezi, irritasyon önleyici ilaçlar, güçlü topikal kortikosteroidler, topikal takrolimus ve intralezyonel kortikosteroidlerdir (211). Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler oral ve genital ülserlerin hafifletilmesi için kullanılabilir. Yüksek potens jel baz içinde klas I-II kortikosteroidler günde 5-10 defa tercih edilmektedir. Daha şiddetli ülserler için 5mg/mL intralezyonel triamsinolon

yararlı olabilir. Şiddetli ağrı nedeni ile oral alımı azalan hastalar için yemekten önce viskoz lidokain uygulamak yararlı olabilir. Klorhexidin içeren ağız gargaraları ağrıyı azaltabilir (281). Tetrasiklin gargaranın oral aft tedavisinde antibakterial ve antikemotaktik özellikleri ile etki ettiği düşünülmekte ve uzun süreden beri kullanılmaktadır (282). Bu ilaçlara yeterli yanıt vermeyen hastalarda sistemik tedaviye geçilir.

Sistemik tedavide öncelikle tercih edilen kolşisinidir. Günde 2-3 kez 0,5-0,6-1,0mg kolşisin eklenebilir (174,283). Oral kolşisin aftların boyut, sıklık ve süresini yapılan bir çalışmada %50'ye kadar azalttığı gösterilmiştir (250). Diare, bulantı veya kusma gibi yan etkileri görüldüğünde dozu 0,6mg günde iki veya bire indirilir (211).

Dapson100mg/gün dozunda antinötrofilik etkisi ile diğer bir seçenektir (284). Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) düzeyi normal olmasına rağmen anlamlı hemoglobin düşüklüğü gelişen ve yorgunluktan yakınan hastalarda dapson 50mg/gün dozuna azaltılmalıdır (211).

Mukokutan tutulumlarda tercih edilen bir diğer ilaç Talidomittir. Şiddetli mukokutan lezyonları olan bipolar aftözis ve Behçet hastalarında oral talidomid kullanımı dikkatli izlendiğinde emniyetli bir ilaç olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (211). Talidomid teratojen etkisi nedeni ile kullanımı özellikle erkek hastalara, histerektomili veya tüp ligasyonu yaptıran hastalara verilmelidir. Bunun dışında kullanan hastalar 6 ayda bir polinöropati açısından değerlendirilmeli (256,285). Diğer sistemik tedaviler ise özellikle sistemik tutulumu olan Behçet hastalarında tercih edilmektedir (Tablo 5)

2.3.11.Korunma

Sigara içmenin oral ülserasyonlara karşı koruyucu etkisinin olduğu düşünülmektedir (286), sigara içmenin, artmış keratinizasyon vasıtasıyla mukoprotektif etkisinin olabileceği ileri sürülmektedir. Bipolar aftözisin menstrüel siklus ve stresle ilgisi tartışmalıdır (287). Nonsteroid antiinflamatuvar kullanımının ise rekürren aftoz somatit ile ilişkisi bilinmektedir (262). Diş macunlarında kullanılan sodyum lauril sülfat oral ülserasyonların ortaya çıkışını artırabilir (288).

Tablo 5. Bipolar aftozis ve Behçet hastalığı için önerilen basamak tedavisi (263).

Bipolar aftozis/mukokutan hastalık
Topikal yada intralezyonel KS
Kolşisin
Dapson
Yukardakilerin kombinasyonu
Şiddetli mukokutan hastalık
Talidomid
Düşük-doz metotreksat
Prednizon
Interferon alfa
Şiddetli oküler veya sistemik hastalık
Prednizon
Azatiopirin
Siklofosfamid
Klorambusil
Siklosporin

2.4. HELICOBACTER PYLORİ

2.4.1. Tanım ve Tarihçe

Helicobacter pylori, gram negatif, bir ucunda 4-7 flajellası bulunan, spiral mikroaerofilik bir basildir (289). 1982’de Avustralya’nın Perth kentinde gastritli hastaların numunelerinden yapılan kültürlerde tespit edilmiş ve *Camphylobacter pylori* olarak adlandırılmış, daha sonra yapılan genotipik ve fenotipik araştırmalarla 1989’da ayrı bir cins olduğu kabul edilerek *Helicobacter pylori* adını almıştır (290,291,292).

2.4.2. Epidemiyoloji

Helicobacter pylori bazı primatlarda gösterilmiş olsa da temel rezervuarı insandır. Bu bakterinin bulaş yolu tam olarak ortaya konamamış ancak ağız yolu ile bulaştığı düşünülmektedir. Hijyenik koşulların uygun olmadığı alanlarda ve kalabalık yaşam

alanlarında görülme sıklığının yüksek olması fekal-oral yol ile bulaştığına delil olarak gösterilmektedir (293,294).

H.pylori prevalansı, geçiş yolları ve risk faktörlerine ilişkin olarak yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Görülme sıklığı yaşa ve ülkelere göre farklılıklar gösterir. Bakterinin kolonizasyonunda cinsiyet, bazı ırk ve etnik gruplarda sıklık farklılıkları olduğu belirlenmiş, buna genetik yatkınlığın etkin olabileceği düşünülmüş, fakat nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (295).

Günümüzde dünya nüfusunun yaklaşık %50'sinin *H.pylori* ile enfekte olduğu kabul edilmekte; Avrupa ülkeleri ve ABD gibi gelişmiş ülkelerde yaşayanların çocukluk döneminde %0-5, 20 yaş civarında %10-20, yetişkinlerin %30-50 *H.pylori* ile enfekte oldukları bildirilmiştir (293,294). Özellikle 2. Dünya Savaşı'nın ardından batı ülkelerindeki sosyo-ekonomik gelişmeye paralel olarak *H.pylori* prevalansı azalma eğilimine girmiş, bu azalma peptik ülser ve mide kansinomlarında da izlenmiştir. Gelişmekte olan ülkelerdeki sosyo-ekonomik ve sağlıklı yaşam koşullarının yetersizliği nedeniyle *H.pylori* sıklığı 5-10 yaş arasında %60-70, yetişkinlerde de %85-90 civarındadır (293,294).

2.4.3. Patogenez ve patoloji

H.pylori ile enfekte olan bireylerin hepsinde gastrit gelişmekte olmasına karşın yalnızca %20-30'unda peptik ülser, mide kanseri, MALT lenfoma gibi patolojiler gelişmektedir. Fakat bu patolojilerin neden geliştiği tam olarak bilinmemekle birlikte bireye ait genetik ve immunolojik özellikler, sigara, alkol kullanımı, tuzlu diyet, tütülenmiş besin alımı, çinko, selenyum gibi elementlerin eksikliği, C, A ve E vitamin eksiklikleri ve çevresel faktörlerin yanı sıra bakteriye özgü patojenik özelliklerin etkili olduğu düşünülmüştür (296,297).

Bakteri esas olarak midede yerleşerek burada kronik bir enfeksiyona neden olur. Ayrıca *H.pylori*, mukoza ve gastrik metaplazi gibi gastrik tip epitelyum hücrelerinin olduğu duodenum, özofagus veya gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesine de yerleşebilmektedir (298).

Normalde mide mukozası bakteri enfeksiyonlarına karşı çok iyi korunmuştur. Yoğun asidik ortam bu durumda önemli bir rol oynamaktadır. *H. pylori*'nin mideye

yerleşebilmesi onun aside karşı dayanıklı olduğu anlamına gelmemekte, tam tersine aside karşı duyarlı bir bakteridir. Midenin korpus ve fundus bölümünde asidite daha yüksek olduğu için, asiditenin düşük olduğu antrum bölgesine daha kolay yerleşir. Bununla birlikte mide asiditesinin düşük olduğu viral enfeksiyon, ateşli hastalıklar ve asit sekresyonunun azaldığı durumlarda bakterinin mideye yerleşmesi kolaylaşmaktadır. *H.pylori* aynı zamanda kendi virülans faktörlerinden dolayı midedeki asidik ortama adapte olabilme potansiyeline sahiptir. Midenin asidik olan bakterisidal ortamından; hareketli olması ve en önemlisi de üreaz aktivitesinin var olması sayesinde kurtulabilir. Üreaz enzimi üreyi parçalayarak amonyak ve karbondioksit'e dönüştürür. Amonyak da asit ortamda amonyuma dönüşür. Ortaya çıkan bu amonyum, mukus tabaka içinde bakterinin canlılığını sürdürmesinde oldukça önemli rol oynar. Böylelikle bakteri, enfeksiyonun ilk adımı olan mukus tabakasına geçer. Spiral yapıda olması ve kamçıları sayesinde mukus tabakası içinde yüzebilir ve mide epiteline tutunabilir. Kolonize olan bakterilerin %90'ı mukus içinde yüzer durumda, %10'u ise epitelyume yapışmış durumdadır. İnvaziv bir bakteri olmadığı için epitel altına geçmez, bu nedenle ekstrasellüler bir bakteridir (290, 292),

H. pylori'nin mide epitel hücrelerine yapışmasında etkili olan bir takım adezin molekülleri tanımlanmıştır. Bunların en önemlisi Bab-A proteini (Blood Group Antigen-Binding Adhesin), epitelyumdeki Lewis B kan grubu antijenlerine bağlanır. Bunun haricinde, bakterinin ürettiği musinaz enzimi mukus tabakasını eriterek, doku hasarından dolayı açığa çıkan fosfolipaz A2 de mukus tabakasının altındaki fosfolipit yapıyı hasara uğratarak bakterinin epitel ile daha yakın temasına yol açar. Bakteri yüzeyindeki lipit, karbonhidrat ve gangliyozitlerin de yapışmada rolü olabileceği düşünülmüş, fakat tam olarak kanıtlanamamıştır (298). Yapışma sonrası bu bölgede mikrovilluslar kaybolmakta, VacA, CagA, IceA gibi bakteriyel sitotoksik faktörler epitel yıkımına, açığa çıkan ürünler lamina propriada inflamatuvar yanıtın başlamasına yol açmaktadır (299). Epitelde hasar oluşmasında amonyum da etkili olmaktadır. Amonyum epiteliyal hücrenin solunumunu ve enerji metabolizmasını bozarak vakuolizasyona yol açmaktadır. Aynı zamanda, inflamasyon bölgesine gelen nötrofillerin myeloperoksidaz aktivitesinden dolayı açığa çıkan hipoklorik asit de epitele toksik etkili monokloramin oluşumuna neden olur (300). Hasarlanmış epitel bölgesine nötrofillerin yanı sıra, T ve B lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar göç

eder. İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interferon- γ (IF- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artar. IL-8'in epitelyum kaynaklı nötrofil aktive edici kemokin aktivitesi vardır. CagA⁺ suşlarda negatif olanlara göre daha güçlü bir IL-8 yanıtı söz konusudur (300). Sonuçta hem mikroorganizmanın virülans faktörleri hem de epitelyal faktörler aracılığıyla mukozada lokal immunolojik yanıt ve sistemik inflamatuvar yanıt meydana gelir. Yine de mukus tabakası içindeki bakteriler eradike edilemez ve belirgin bir doku hasarı meydana gelir. Oluşan kronik inflamasyon hücre yenilenmesini ve apoptozizi de artırmaktadır. VacA ekzotoksininin de mitokondrial membrana etki ederek apoptozu indüklemeye özelliği vardır (298).

2.4.4. Klinik özellikler

H.pylori enfeksiyonu ile ilişkili klinik tablolar; asemptomatik kolonizasyondan, mide kanseri ve MALT lenfomasına kadar değişen geniş bir yelpazeye sahiptir (11).

2.4.4.1. Akut enfeksiyon

Çoğunlukla akut dönem asemptomatiktir. Hastaların bazılarında bulantı, kusma, üst karın bölgesinde ağrı, şişkinlik, gibi semptomlar ile karakterize üst gastrointestinal sistem hastalığı gelişebilir. Semptomlar 3-14 gün, genel olarak ise 1 haftadan daha kısa sürer. Alındıktan sonra midede uzun yıllar kalır, kolonizasyona karşı doku ve serolojik yanıtı yoktur (292).

2.4.4.2. Gastrit

H.pylori ile enfekte olan bireylerin tamamında gastrit gelişmektedir. Gastritin ortaya çıktığı bölgeye ve oluşan hasarın şiddetine göre düodenum ülseri, gastrik ülser, atrofik gastrit, mide kanseri, MALT lenfoma gibi patolojiler ortaya çıkar. Bakteri genel olarak korpusa oranla asiditenin daha düşük olduğu antrum bölgesine yerleşir. Asit salgısının fazla olması sebebiyle antral gastritte düodenal ülser gelişme riski

bulunmaktadır. Midenin korpus bölgesinde ortaya çıkan gastritte ise atrofi, intestinal metaplazi ve gastrik kanser gelişme riski bulunmaktadır (11,292).

2.4.4.3. Gastrik ülser

Gastrik ülserli hastalar, duodenal ülserli hastalarla karşılaştırıldığında daha az oranda *H.pylori* ile kolonizedirler. Gastrik ülserlerin en önemli sebebi nonsteroid antienflamatuar ilaç veya aspirin kullanımınıdır. Bunun dışındaki hastalarda en fazla görülen neden ise *H. pylori* olarak belirlenmiştir. Antimikrobiyal tedavi sonuçları duodenal ülserdekine benzer (11).

2.4.4.4. Duodenal ülser

Genel olarak başlangıç bölgesi olan bulbusta yerleşim söz konusudur. *H.pylori* ile ilişkisi daha fazladır. Duodenal ülserli hastaların yaklaşık %90'ı *H.pylori* ile kolonizedir. Bakteri duodenumda gastrik epitelin olduğu metaplazi adacıklarında kolonize olur. Kolonizasyon ve gastrik metaplazi sonrasında ülserin öncü lezyonu olan aktif duodenit gelişir (9).

2.4.4.5. Gastrik karsinoma

Dünya genelinde mide karsinomu en çok görülen solit tümörler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Uluslararası Kanser Çalışma Grubu 1994'de *H. pylori*'yi grup 1 karsinojenik olarak bildirmiştir. Üç prospektif epidemiyolojik çalışmanın meta-analiz sonuçları *H. pylori* pozitif hastaların normallere göre dört kat daha fazla kanser gelişme riski taşıdığını göstermiştir. Değişik çalışmalarda farklı yöntemler kullanılarak farklı sonuçlar çıkmasına karşın en iyimser tahminle, mide kanserlilerin ortalama 1/3'ünün nedeni *H. pylori* enfeksiyonudur, denilebilir. Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi kansere zemin hazırlayan öncül değişikliklerdir. Özellikle son yıllarda antrum ve mide korpus kanseri oranlarındaki düşüş *H. pylori* prevalansındaki azalma ile paraleldir (301,302).

2.4.4.6. Gastrik lenfoma (MALT lenfoma)

H. pylori enfeksiyonu ile doğrudan ilişkilendirilen ikinci tümöral oluşum mide lenfoması yani mukoza ile ilişkili lenfoid doku tümörüdür. MALT lenfoma'nın *H. pylori* ile ilişkisi mide kanserinden çok daha belirgindir. MALT lenfoması olan hastaların %72-98'inde *H.pylori* pozitifliği, ortalama % 70'inde ise CagA pozitifliği saptanmış, *H.pylori* eradikasyonundan sonra da olguların %70-80'inde gerileme olduğu gözlenmiştir. Patogeneizde *H.pylori*'nin neden olduğu kronik antijenik stimülasyonun rol oynadığı, buna bağlı olarak poliklonal lenfoit yanıtın uyarıldığı, sonrasında neoplastik transformasyonun geliştiği ileri sürülmektedir (303).

2.4.4.7. Gastroözofageal reflü

Son yüzyıl dikkate alındığında *H.pylori* sıklığında azalma söz konusudur. Buna karşın gastroözofageal reflü hastalığı, Barrett özofagusu, özofagus adenokarsinomu oranlarında artış gerçekleşmiştir. Bu durum da toplumda *H.pylori*'nin azalmasının bu hastalıkların patogenezi bir şekilde kolaylaştırıyor olma ihtimalini ortaya çıkarmıştır. Yapılan çalışmalarda Cag pozitif suşlar ile Barrett özofagusu ve özofageal adenokarsinoma arasında ters bir ilişki olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra duodenal ülserli hastalarda *H.pylori* eradikasyonundan sonra gastroözofageal reflü görülme oranının iki kat arttığı, gastroözofageal reflü hastaların sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında daha az oranda *H.pylori* ile kolonize olduğu görülmüştür (8,292).

2.4.5. Tanı yöntemleri

Tanıda ideal yöntem sensitivitesi ve spesifitesi yüksek, ucuz ve kolay uygulanabilen, hemen sonuç veren, minimal invaziv yöntemler önerilsede henüz böyle bir yöntem yoktur. Buna karşın mevcut yöntemler *HP* enfeksiyonu hakkında önemli bilgi sağlamıştır (304). *Helicobacter pylori* tanısında invaziv ve invaziv olmayan iki türlü yöntemler kullanılmaktadır.

İnvaziv yöntemler endoskopik biopsi ile elde edilen materyaliden *HP* varlığı araştırılmaktadır. Bu yöntemler arasında;

- Direkt Mikroskopik İnceleme ve Direkt Floresan Antikor Yöntemi
- Kültür
- Histolojik İnceleme
- Moleküler Yöntemler

İnvaziv olmayan yöntemler bakteriyi indirekt olarak saptamaya yönelik testler olup duyarlı ve özgül olmaları nedeniyle hastalık takibinde kullanılabilirler. Bunlar bakteriyi direkt izole etmedikleri için antibiyotik duyarlılığının saptanmasında yetersizdirler. Bu nedenle başlangıçta tanı için her invaziv olan ve olmayan iki yöntemin uygulanması tavsiye edilmektedir. Bu yöntemler arasında;

- Serolojik testler
- Üre nefes testi
- İdrarda veya kanda C13 ölçümü
- Fekal antijen testi

gibi yöntemler yer almaktadır (304)

İnvaziv testler gastrik kanser, tedaviye rağmen anoreksi, disfaji, gastrointestinal kanama, açıklanamayan anemi, kilo kaybı ve ciddi kusma gibi uzun süren semptomları olan hastalara uygulanmalıdır (304).

Direkt mikroskopik inceleme *HP*'nin hızlı tanısında kullanılan yöntemdir. Kullanılan boya yöntemine bağlı olarak duyarlılığı %70-100, özgüllüğü %42-100 arasıdır. Faz kontrast mikroskopisi boyalı yaymalardan daha iyi sonuç verebilir. Direkt immunofloresan yöntemi diğer tanı yöntemleri ile karşılaştırıldığında çok etkin bulunmamıştır (304).

Kültür kesin tanı yöntemi olmasına karşılık duyarlılığı düşük ve pahalı bir yöntemdir. Antibiyotik duyarlılığını araştırmak amacıyla kullanılmalıdır (305). Endoskopi sırasında elde edilen materyal mikroaerobik ortamda kültürü yapılmalı. Üreme elde edilen örneklerde üreaz, katalaz ve oksidaz enzimlerinin aktivitesinin olması tanı koydurucu. Giemza, Warthin-Stuart ya da Giemsa yöntemleri ile hazırlanan preparatlarda tipik bakteri saptanır. Öte yandan biopsi fokal bir örnekleme yöntemi olduğu için negatif sonuçları doğrulamalıdır (306, 307, 308).

Histolojik inceleme invaziv yöntemler arasında altın standart olarak kabul edilen, en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu yöntemin en büyük avantajı; hem gastritin tipini hemde *HP*'nin histolojik varlığını tespit etmesidir. Duyarlılığı %80-90, özgüllüğü %95-100 olmakla beraber kesitlerde bakterinin saptanması incelemeyi yapan kişi ile de ilgilidir. Bu nedenle en iyi sonuç histolojik incelemenin diğer tanı yöntemlerinden biri ile birlikte uygulanması halinde elde edilir (304).

Moleküler yöntemler biopsi örneklerinde; *HP*'nin hızlı şekilde saptanması veya biopsi dışı örneklerde epidemiyolojik amaçla kullanılır. Bu yöntemler değişik tanı yöntemleri ile şüpheli sonuçların alınması durumunda ve tedavinin izlenmesinde çok yararlıdır. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) *HP* tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir testtir (304).

İnvaziv olmayan testler sensitif ve spesifik olup infeksiyonun takibine olanak tanırırlar. En büyük dezavantajları, indirekt metot olmasına bağlı olarak bakterinin izole edilmesine ve antibiyotik duyarlılık testlerine izin vermemesidir. Dispepsi veya diğer gastrointestinal bulguları olan ve peptik ülser düşünülen hastalar için uygun yöntemlerdir (304).

Serolojik testler lokal immün yanıtın yanı sıra oluşan sistemik yanıtın saptamasını amaçlar. Serumda spesifik IgG ve IgA oluşmakta ancak koruyucu değeri olmayan bu immünoglobülinlerin artışı tanısız değer taşımamaktadırlar (309). Mevcut ELISA testlerinin çoğunun duyarlılığı %100'e, özgüllüğü ise %95'e ulaşmaktadır (309,310).

Üre soluk testi: Diğer bir noninvazif tanı yöntemidir. C13 veya C14 Karbon ile işaretli üre oral olarak verilir. Bakterinin içerdiği üreaz enziminin etkisi ile parçalanarak üreden açığa çıkan işaretli CO₂ miktarı saptanır. Gerek ilk tanı konulmasında gerekse tedaviye yanıtın izlenmesinde %95 civarında özgül ve duyarlı bir test olmasına karşılık pahalı ve komplike bir metottur (311).

Fekal antijen testi kolay uygulanabilen, özgüllüğü ve duyarlılığı oldukça yüksek olan bir yöntem olması nedeni ile özellikle epidemiyolojik ve eradikasyon sonrası *HP* saptamada sıkça tercih edilen bir tanı yöntemidir. Dışkı örneğinde *HP* antijenini ELİSA yöntemi ile saptayan bir tanı testidir (304).

2.4.6. Tedavi

Kolonize olan kişilerin tamamında gastrit gelişirken yalnızca %20'sinde peptik ülser, mide kanseri ve MALT lenfoma gibi patolojiler gelişmektedir. Özellikle gelişmemiş ülkelerde %80 gibi yüksek oranlara varan taşıyıcılık nedeniyle bu olguların tamamının tedavisi mümkün değildir. Zaten *H.pylori* pozitif olan tüm kişilerin tedavi edilmesine de gerek yoktur, yalnızca mideye ait yakınma ile hekime başvuran hastalar tedavi edilmelidir. Asemptomatik kişilerin ise ailesinde mide kanser öyküsü olanlar haricinde tedavi edilmesi önerilmemektedir (312).

H.pylori ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanmış hastalıklarda eradikasyon tedavisinin yapılması konusunda herhangi bir kuşku söz konusu değildir. Aktif *H.pylori* enfeksiyonu olan kişilerde mide asit sekresyonunu azaltan proton pompa inhibitörleri, antasit gibi ilaçların kullanımı, antrumdaki *H. pylori*'nin korpusa yerleşmesine veya daha önce korpusta lokalize olan enfeksiyonun ciddiyetinin artmasına, böylelikle kronik atrofik gastrit, mide kanseri riskinin artmasına yol açar. Bundan dolayı uzun süre anti sekretuar ilaç kullananlarda *H.pylori* eradikasyonu yapılmalıdır (8).

Mide ülseri, duodenal ülser, endoskopik ve histopatolojik olarak kanıtlanmış atrofik gastrit, MALT lenfoma, mide kanseri veya başka sebeplerle mide ameliyatı olanlara *H.pylori* eradikasyonu yapılması gerekmektedir. Ayrıca ailesinde mide kanseri öyküsü olanlar, gastro-özofageal reflü gibi uzun süre proton pompa inhibitörü alması gerekenler ve uzun süre nonstreoid anti inflamatuvar ilaç kullanan hastalara *H.pylori* eradikasyonu uygulanmalıdır (8).

Fonksiyonel dispepsili olgularda eradikasyon tedavisi hususunda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Aslında en ideal yaklaşım, dispepsi yakınması olanlara üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmasıdır. Fakat her hastada bu mümkün olamayacağından hastanın yaşı ve herhangi bir organik hastalığın varlığını düşündürecek semptom ve bulgularının varlığına göre hastanın değerlendirilmesi ve izlenmesi önerilmektedir (313).

Eradikasyon amacıyla kullanılan 1. Basamak standart tedavi protokolü proton pompa inhibitörü(PPI) 2x1+amoksisilin 2x1000mg+ klaritromisin 2x500 mg kombinasyonudur. Eradikasyonun başarısız olması durumunda 2. basamak tedaviye geçilir. Bu tedavi PPI 2x1+ bizmut subsalisilat/subsitrat (4x120mg/gün p.o.)+ tetrasiklin

(4x500mg/gün p.o.) en az 7 gün süre ile verilmelidir. Bundan sonraki yanıtız vakalar ileri tetkik, kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri için refere edilmelidir. Eradikasyon başarısını saptamak amacıyla en erken 4 hafta sonra üreaz nefes testi uygulanmalı, bulunmadığı durumlarda yerine dışkıda *HPsA* testi yapılmalıdır (314,315).

2.4.7. Sindirim sistemi dışı hastalıklarla ilişkisi

H.pylori'nin diğer hastalıklar ile ilişkisi üzerine yapılmış olan çok sayıda çalışma bulunmasına karşın kesin kanıtlar elde edilememiştir. Koroner kalp hastalığı, demir eksikliği anemisi, pernisiyöz anemi, oto-immün trombositopenik anemi, Diabetes mellitus, migren, gıda allerjisi, tiroidit gibi sistemik hastalıkların; ürtiker, skleroderma, liken planus, pruritus, rozasea, Raynaud fenomeni, , RAS, Behçet hastalığı gibi deri hastalıklarının *H. pylori* ile ilişkili olduğu ileri sürülmüş ancak aralarındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır (292,316).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda deri hastalıkları ve *HP* arasında ilişki olduğuna dair giderek artan kanıtlar mevcuttur. En tutarlı kanıtlar kronik ürtiker ve İTP hakkında elde edilmiş olup Avrupa *HP* Çalışma Grubu tarafından 2007'de yapılan konsensusta İTP hastalarında *HP* eridakasyonu önerilmiştir (13). Magen 2007'de yaptığı bir çalışmada eradikasyon tedavisi uygulanan KÜ hastalarında, eradikasyon uygulanmayan hasta grubuna göre daha anlamlı iyileşme bildirmiştir (317). Yadav yaptığı bir çalışmada KÜ ve kontrol grubu arasında *HP* pozitivliği açısından fark bulamamış ancak eradikasyon tedavisi uygulanan *HP* + hasta grubunda yakınmalarda iyileşme saptamıştır (318).

Yakın zamanda rozase'de *HP* etiyolojide rolü olabileceği gösteren çalışmaların yanı sıra *HP* sıklığının kontrollere göre rozase hastalarında arttığını gösteren çalışmalarda vardır (13). *Helicobacter Pylori*'nin gastrik mukoza enfeksiyonu psoriazisi tetikleyen mikroorganizmalardan olabileceği ileri sürülmüş (319.320,321).

2.4.8. *Helicobacter Pylori*'nin Behçet Hastalığı, Bipolar Aftozis ve Rekürren Aftoz Stomatit ile ilişkisi

HP'nin Behçet hastalığı ile ilişkisi birkaç çalışmaya konu olmuştur. *H. pylori* IgG Apan ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada kontrollere göre hafif yüksek fakat anlamlı bulunmamış. Ancak *cagA* pozitifliği Behçet hastalarında anlamlı yüksek bulunmuş, eradikasyon tedavisinden sonra Behçet hastalığı belirtilerinde belirgin iyileşme saptanmıştır (322). Avcı ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada *HP* eradikasyonun BH belirtileri üzerinde azaltıcı etkisi olduğu göstermiştir. Genital ve oral ülserlerin sayı ve boyutlarında, artrit ve artralajide ve diğer deri bulgularında anlamlı farklılıklar saptamışlar fakat diğer bulgularda farklılık bulmamışlardır (323). Ersoy ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada endoskopik bulguları, *HP* sıklığı ve eradikasyon oranların BH ve kontrol gruplarında benzer olduğunu saptamışlar (324). Behçet Hastalığı ile *HP* arasındaki nedensel ilişki BH etyolojisindeki enfeksiyöz etmenlerle tetiklendiği temeline dayanmaktadır, ancak literatürdeki bu tartışmalı ilişkiye ışık tutacak iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bipolar aftozis ile *HP* arasındaki ilişkiyi araştıran her hangi bir literatür bilgisine rastlanmadı.

Gastrik ve duodenal ülserlere benzerliği nedeni ile oral aftlarda da *HP* etyolojik rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Elsheikh ve arkadaşları özellikle MALT üzerinde gelişen oral aftlarda *HP* DNA'sının PCR yöntemi ile anlamlı bir şekilde varlığını göstermişler; bu sonuç ile *HP* aft oluşumundaki rolü üzerinde durulmuştur (325). Yapılan birçok çalışmada *HP*'nin RAS etyolojisinde rol oynadığı ileri sürülürken (326,327), zıddı sonuçların alındığı çalışmalar da mevcuttur (328-334).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2008-2012 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Behçet polikliniği ve genel polikliniğine başvuran hastalar arasından 33 Behçet hastalığı, 30 rekürren aftöz stomatit ve 29 bipolar aftozis tanısı almış; yaşları 10-64 arasında değişen toplam 92 hasta alındı, poliklinik hasta dosya ve kartları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastaların takipleri sırasında bakılmış olan dışkıda HPsAg antijen sonuçları kaydedildi. Elde edilen veriler; kliniğimize başvurup özgün deri hastalığı tanısı almamış, gaitada *HP* bakılan 27 kişilik kontrol grubunun sonuçları ile karşılaştırıldı.

Çalışmada elde edilen veriler, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde; tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılması ve normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında, Oneway Anova testi, farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmasında Student t test, normal dağılıma uygunluk göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 55'i (%59.8) kadın, 37'si (%40.2) erkek olmak üzere toplam 92 olgu alındı. Erkek:kadın oranı 1:1.49 bulundu. Olguların yaşları 18-61 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 37,11±11,47 yıl idi.

Çalışmaya alınan 33 Behçet hastasının 9'u erkek (%27,3), 24'ü kadın (%72,7), erkek:kadın oranı 0,37:1 idi. Hastaların yaşları 18-61 yaş arasında değişmekte olup ortalaması 41,51±11,69 yıl olarak saptandı. Behçet hastalarında hastalık başlangıç yaşı 10-45 yaş arasında, hastalık başlangıç yaş ortalaması 23,67±7,36 yıl olarak bulundu. Hastalık süresi incelendiğinde 1-42 yıl arasında ortalama hastalık süresi 17,85±11,70 yıl olarak bulundu (**Tablo 6**).

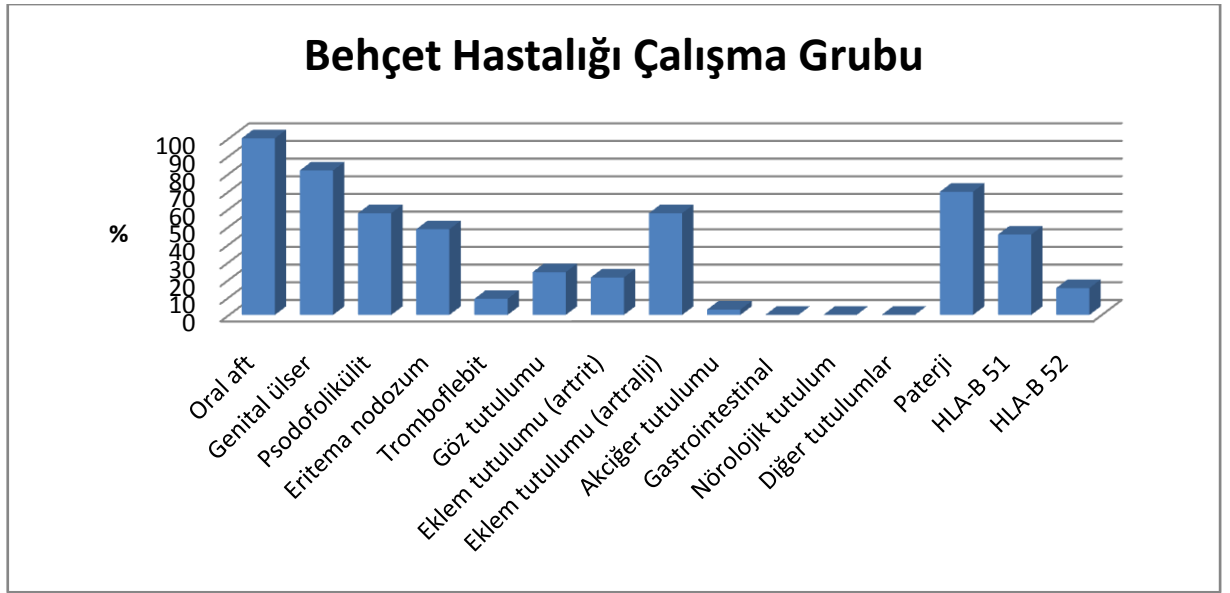
Tablo 6: Behçet Hastalığı Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Behçet Hastalığı N	Yaş Ort±SS (18-61)	Cinsiyet		Hastalık başlangıç yaşı Ort±SS (10-45)	Hastalık süresi Ort±SS (1-42)
		E n(%)	K n(%)		
33	41,51±11,69	9(%27,3)	24(%72,7)	23,67±7,36	17,85±11,70

Behçet grubunda hastaların %100'ünde oral aft, %81,8'inde genital ülser, %57,6'sında psödofolikülit, %48,5'inde eritema nodozum, %9,1'inde tromboflebit, %24,2'sinde göz tutulumu, %21,2'sinde artrit, %3'ünde akciğer tutulumu, %69,7 ilk tanıdaki paterji pozitifliği, %45,5 HLA-B51 pozitifliği saptandı. Hastaların hiç birinde gastrointestinal, nörolojik veya diğer sistem tutulumları saptanmadı (Tablo 7)(Şekil 2).

Tablo 7: Behçet Hastalığı Çalışma Grubunda Klinik Bulguların Dağılımı

	n (%)
Oral aft	33 (%100)
Genital ülser	27 (%81,8)
Psodofolikülit	19 (%57,6)
Eritemanodozum	16 (%48,5)
Tromboflebit	3 (%9,1)
Göz tutulumu	8 (%24,2)
Eklem tutulumu (artrit)	7 (%21,2)
Akciğer tutulumu	1 (%3,0)
Gastrointestinal	-
Nörolojik tutulum	-
Diğer tutulumlar	-
Paterji	23 (%69,7)
HLA-B 51	15 (%45,5)
HLA-B 52	5 (%15,2)



Şekil 2: Behçet Hastalığı Çalışma Grubunda Klinik Bulguların dağılımı

Çalışmaya alınan 29 bipolar aftozis hastasının 11'i erkek (%37,9), 18'i kadın (%62,1), erkek:kadın oranı 0,6:1 idi. Hastaların yaşı 18-58 arasında, yaş ortalaması 31,79±9,83 yıl olarak saptandı. Hastalık başlangıç yaşı 8-56 arasında, hastalık başlangıç yaşı ortalaması 21,83±10,00 yıl olarak tespit edildi. Hastalık süresi 2-29 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 9,86±7,39 yıl olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8: Bipolar Aftozis Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Bipolar Aftozis N	Yaş Ort±SS (yaş)	Cinsiyet		Hastalık başlangıç yaşı Ort±SS (yıl)	Hastalık süresi Ort±SS (yıl)
		E n(%)	K n(%)		
29	31,79±9,83	11(%37,9)	18(%62,1)	21,83±10,00	9,86±7,39

Çalışmaya alınan Rekürren Oral Aftozis hastalarının 17'si erkek (%56,7), 13'ü kadın (%43,3), erkek:kadın oranı 1,3:1 idi. Hastaların yaşı 20- 61 arasında, yaş ortalaması 37,43±10,89 yıl olarak saptandı. Hastalık başlangıç yaşı 9-59,5 arasında değişmekte olup başlangıç yaş ortalaması 32,53±11,48 yıl olarak tespit edildi. Hastalık süreleri 1-25 yıl arasında, ortalama 4,90±5,08 yıl olarak bulundu (Tablo 9).

Tablo 9: Rekürren Oral Aftozis Grubun Demografik Özellikleri

Rekürren Oral Aftozis N	Yaş Ort±SS (yaş)	Cinsiyet		Hastalık başlangıç yaşı Ort±SS (yıl)	Hastalık süresi Ort±SS (yıl)
		E n(%)	K n(%)		
30	37,43±10,89	17(%56,7)	13(%43,3)	32,53±11,48	4,90±5,08

Çalışmaya alınan üç ayrı grubun demografik özellikleri (yaş ve cinsiyet açısından) ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Behçet çalışma grubunun yaş ortalaması, kontrol grubunun yaş ortalamasından istatistiksel olarak farklı idi (p=0.026) (Tablo 10).

Tablo 10: Behçet Hastalığı çalışma grubunda yaş ortalaması ile sağlıklı kontrol grubu yaş ortalaması karşılaştırması

	Yaş Ort±SS	p
Behçet Hastalığı	41,51±11,69	0,026*
Kontrol	33,07±15,82	

Student t test

* p<0.05

Bipolar aftozis çalışma grubu ve kontrol grubunun yaş ortalaması kıyaslandı istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0.720$)(Tablo 11) .

Tablo 11: Bipolar Aftozis çalışma grubunda yaş ortalaması ile sağlıklı kontrol grubu yaş ortalaması karşılaştırması

	Yaş Ort±SS	p
Bipolar Aftozis	31,79±9,83	0,720
Kontrol	33,07±15,82	

Student t test

* $p<0.05$

Rekürren oral aftozis çalışma grubu ve Kontrol grubunun yaş ortalaması karşılaştırıldı, istatistiksel açıdan farklılık bulunmadı ($p=0.237$)(Şekil 12).

Tablo 12: Rekürren Oral Aftozis çalışma grubu yaş ortalaması ile sağlıklı kontrol grubu yaş ortalaması karşılaştırması

	Yaş Ort±SS	p
Rekürren Oral Aftozis	37,43±10,89	0,237
Kontrol	33,07±15,82	

Student t test

* $p<0.05$

Çalışma grupları kendi aralarında yaş ortalaması açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak gruplar arasında yaş farkı vardı (tablo 13). Behçet grubundaki olguların yaş ortalaması, Bipolar aftozis ($p=0.011$) ve Kontrol grubu ($p=0.042$) olguların yaş ortalamasından yüksek bulundu. Bipolar Aftozis, Rekürren Aftöz Stomatit ve Kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (şekil 3).

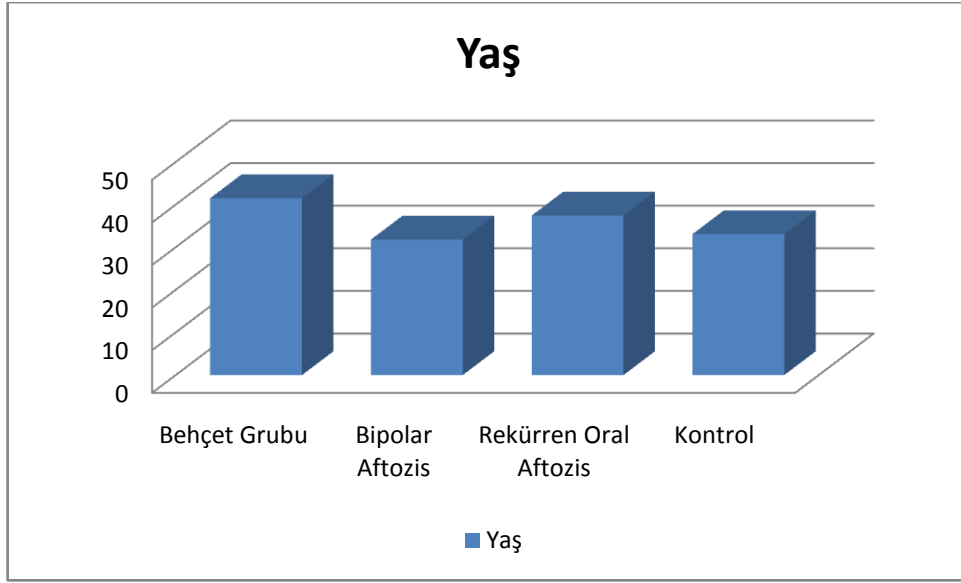
Tablo 13: Grupların yaş ortalamaları açısından değerlendirilmesi.

Çalışma Grupları	Hasta sayısı	Yaş Ort±SS	⁺ p
Behçet Hastalığı	33	41,51±11,69	0,009**
Bipolar Aftozis	29	31,79±9,83	
Rekürren Oral Aftozis	30	37,43±10,89	
Kontrol	27	33,07±15,82	

⁺*Oneway ANOVA Test*

⁺⁺*Ki-kare test*

**** $p<0.01$**



Şekil 3: Çalışma gruplarının yaş ortalamalarının dağılımı

Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımları incelendi (Tablo 14). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel farklılık bulunmadı (Şekil 4).

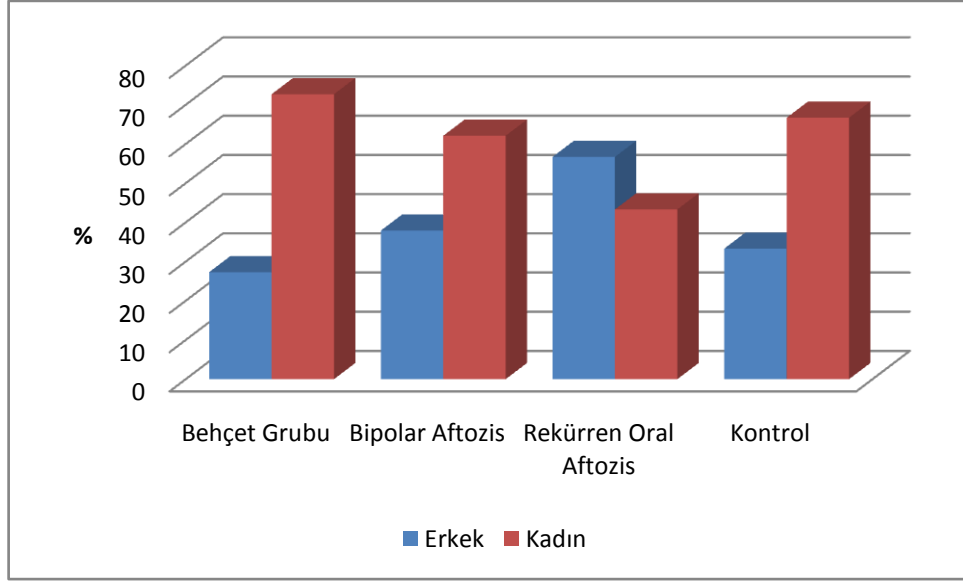
Tablo 14: Çalışma gruplarının cinsiyet açısından değerlendirilmesi

Çalışma Grupları \ Cinsiyet	Erkek n(%)	Kadın n(%)	⁺ p
Behçet Hastalığı	9(%27,3)	24(%72,7)	0,101^{**}
Bipolar Aftozis	11(%37,9)	18(%62,1)	
Rekürren Oral Aftozis	17(%56,7)	13(%43,3)	
Kontrol	9 (%33,3)	18(%66,7)	

⁺Oneway ANOVA Test

⁺⁺Ki-kare test

^{**}p<0.01



Şekil 4: Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı

Çalışma grupları hastalık süreleri açısından ele alındığında; Behçet hastalığı çalışma grubundaki olguların hastalık süresi 1-42 yıl arasında, ortalama 17.85 ± 11.70 yıl, medyan 14 yıl bulundu. Bipolar aftozis çalışma grubunda hastalık süresi 2-29 yıl arasında, ortalama 9.86 ± 7.39 yıl, medyan 7 yıl bulundu. Rekürren oral aftozis çalışma grubunda hastalık süresi 1-25 yıl arasında, ortalama 4.90 ± 5.08 yıl, medyan 3 yıl bulundu (Tablo 15).

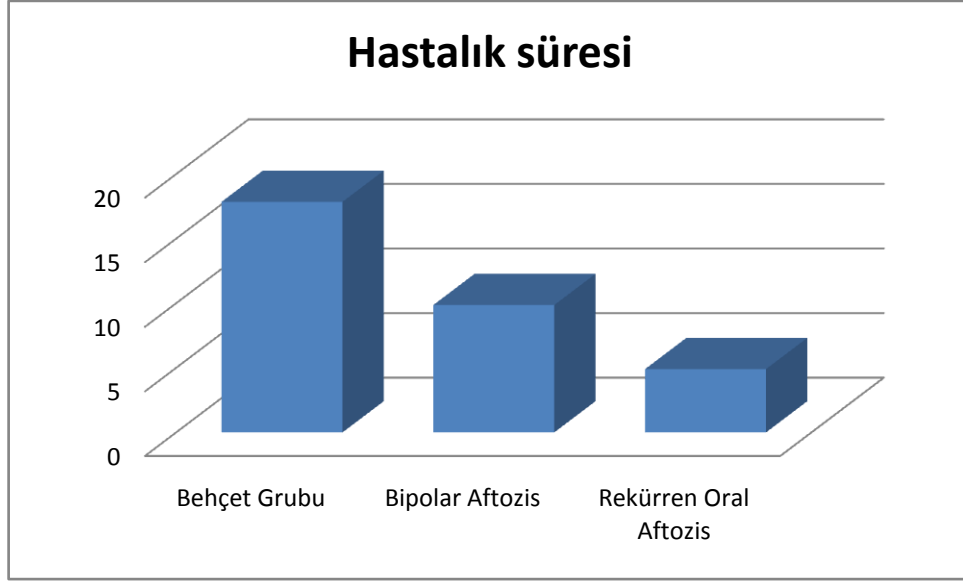
Çalışma gruplarında hastalık süresi istatistiksel olarak birbirinden farklı idi. Behçet Hastalığı Çalışma grubunun hastalık süresi Bipolar Aftozis ($p=0.001$) ve Rekürren Oral Aftozis grubundan ($p=0.001$) istatistiksel anlamlı şekilde yüksek idi. Bipolar aftozis grubunun hastalık süresi de Rekürren Oral Aftozis grubundan ($p=0.001$) istatistiksel olarak yüksek bulundu (şekil 5).

Tablo 15: Çalışma gruplarının hastalık süresi ortalamaları açısından karşılaştırılması

	⁺ Hastalık süresi Ort±SS	⁺ p
Behçet Hastalığı	17,85±11,70	0,001**
BipolarAftozis	9,86±7,39	
Rekürren Oral Aftozis	4,90±5,08	

⁺Kruskal Wallis test

** $p < 0.01$



Şekil 5: Çalışma Gruplarının hastalık süresi dağılımı

Çalışma gruplarında hastalık başlangıç yaşı karşılaştırıldı. Behçet Hastalığı Grubunda hastalık başlangıç yaşı 10-45 arasında, ortalaması 23.67 ± 7.36 yaş. Bipolar aftozis grubunda hastalık başlangıç yaşı 8-56, ortalama 21.83 ± 10.00 yaş. Rekürren oral aftozis grubunda hastalık başlangıç yaşı 9-59, ortalama 32.53 ± 11.48 yaş (Tablo 16). Çalışma Grupları arasında hastalık başlangıç yaşı açısından da istatistiksel farklılık vardı.

Rekürren oral aftozis grubu olgularının hastalık başlangıç yaşı; Behçet Hastalığı ve Bipolar Aftozis grubundan istatistiksel farklı idi ve bu iki gruba göre ROA olgularında hastalık belirgin olarak çok geç yaşta başlıyordu ($p=0.001$). Behçet Hastalığı ve Bipolar aftozis grubu olgularının hastalık başlangıç yaşı arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (tablo 16) (şekil 6).

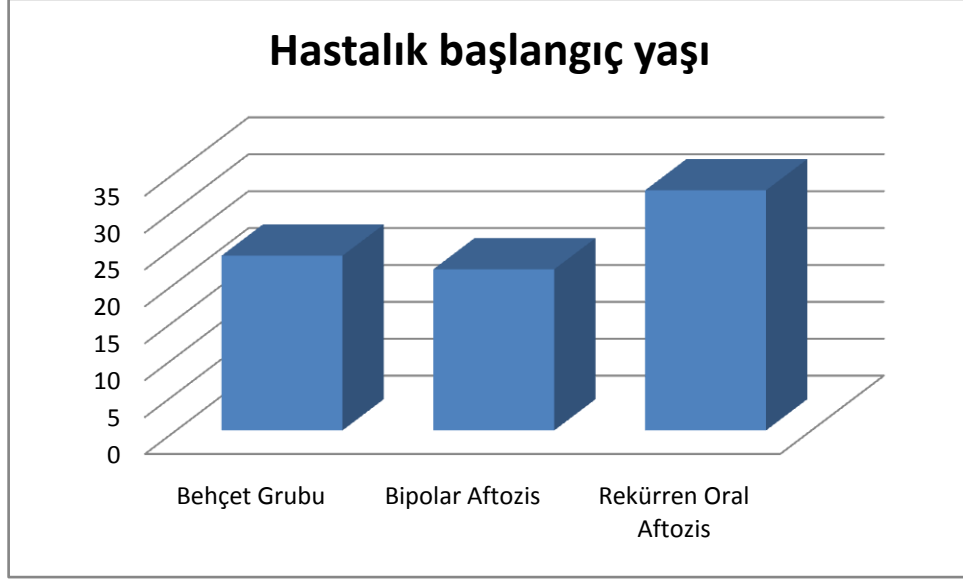
Tablo16: Çalışma Gruplarının hastalık başlangıç yaş ortalamaları açısından değerlendirilmesi

	⁺⁺ Hastalık başlangıç yaşı Ort±SS	⁺ p
Behçet Grubu	23,67±7,36	0,001**
BipolarAftozis	21,83±10,00	
Rekürren Oral Aftozis	32,53±11,48	

⁺Kruskal Wallis test

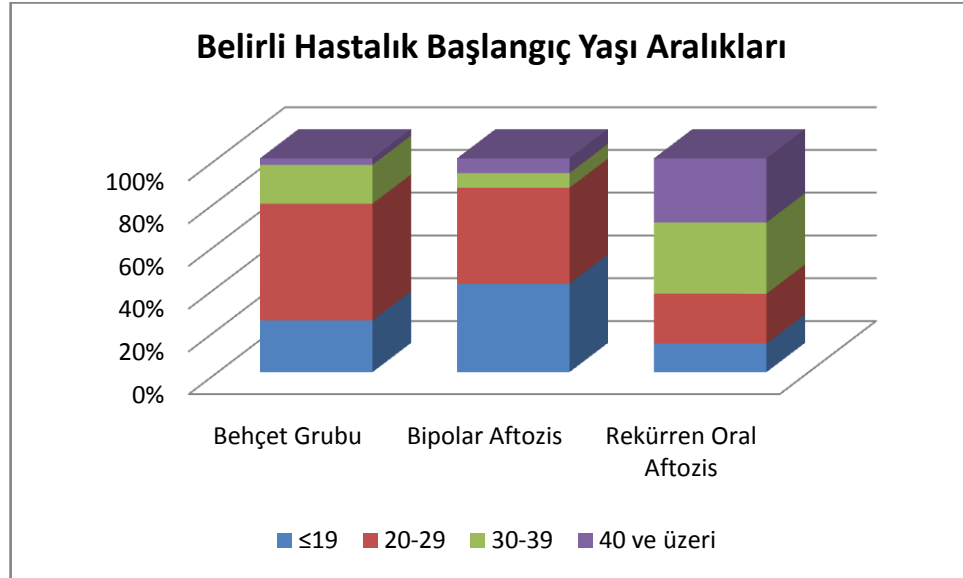
⁺⁺Oneway ANOVA Test

** $p < 0.01$



Şekil 6: Çalışma Gruplarının hastalık başlangıç yaş dağılımı

Çalışma Gruplarında olguların belirli yaş dilimlerine göre hastalık başlangıç yaşı değerlendirildiğinde istatistiksel farklılıklar bulundu. Behçet Hastalığı grubu ile Bipolar Aftozis grubunda hastalık başlangıç yaşı 20-29 yaş aralığında yoğunlaşırken Rekürren Oral Aftozis grubu olgularının hastalık başlangıç yaşı 30-39 ve 40 yaş üzerinde yoğunlaşıyordu (şekil 7) (Tablo 17). Rekürren Oral Aftozis'in hastalık başlangıç yaşı açısından 30-39 yaş ve 40 yaş üzerindeki dilimlerde yoğunlaşması Behçet Hastalığı grubundan ve Bipolar Aftozis grubundan farklı idi ($p=0,001$).



Şekil 7: Çalışma Gruplarında hastalık başlangıç yaşının yaş dilimlerine dağılımı

Behçet Hastalığı ve Bipolar aftozis grubu olgularının hastalık başlangıç yaşının yaş dilimlerine dağılımına göre aralarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 17: Çalışma Gruplarının hastalık başlangıç yaş aralıklarının yaş dilimlerine dağılımı

Hastalık başlama yaş dilimi	≤19	20-29	30-39	40 ve üzeri
Behçet Hastalığı n (%)	8 (%24,2)	18 (%54,5)	6 (%18,2)	1 (%3,0)
BipolarAftozis n (%)	12 (%41,4)	13 (%44,8)	2 (%6,9)	2 (%6,9)
Rekürren Oral Aftozis n (%)	4 (%13,3)	7 (%23,3)	10 (%33,3)	9 (%30,0)
⁺p	0,001**			

⁺Ki-kare test

Çalışma grupları cinsiyete göre hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı ele alındığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Çalışma gruplarının hastalık başlangıç yaşı ve hastalık sürelerinin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet		Kadın Ort±SS (Medyan)	Erkek Ort±SS (Medyan)	P değeri
Çalışma Grupları				
	Behçet Hastalığı çalışma grubu	⁺⁺ Hastalık Başlangıç Yaşı Ortalaması	25,00±6,72	20,11±8,22
⁺ Hastalık Süresi Ortalaması		16,91±11,00 (15,5)	20,33±13,80 (14)	0,504
Bipolar Aftozis çalışma grubu	⁺⁺ Hastalık Başlangıç Yaşı Ortalaması	23,05±11,95	19,82±5,53	0,408
	⁺ Hastalık Süresi Ortalaması	8,22±5,45 (7)	12,55±9,47 (8)	0,368
Rekürren Aftozis çalışma grubu	⁺⁺ Hastalık Başlangıç Yaşı Ortalaması	33,15±11,88	32,06±11,51	0,801
	⁺ Hastalık Süresi Ortalaması	3,92±3,01 (2)	5,65±6,21 (3)	0,547

⁺Mann Whitney U test

⁺⁺Student t Test

***Helicobacter Pylori* sıklığının dağılımı;**

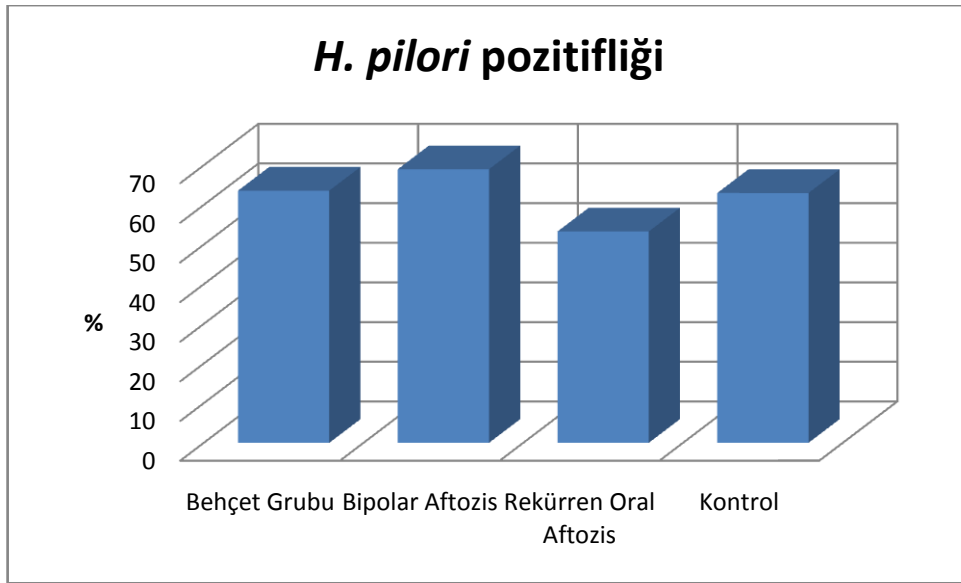
Çalışmaya alınan tüm gruplardaki olguların 74'ünde (%62.2) *HP* pozitif olarak saptandı. Behçet Hastalığı grubundaki olguların %63.6'sında, Bipolar aftozis grubundaki olguların %69'unda, Rekürren Oral Aftozis grubundaki olguların %53.3'ünde ve Kontrol grubu olgularının %63'ünde *H. Pylori* pozitif olarak tespit edildi (Tablo 19) (Şekil 8).

Gruplarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,659).

Tablo 19: Çalışma Gruplarında *H. pylori* pozitifliği

<i>H. pylori</i> Çalışma Grupları	Pozitif	Negatif
Behçet Grubu n (%)	21 (%63,6)	12 (%36,4)
Bipolar Aftozis n (%)	20 (%69,0)	9 (%31,0)
Rekürren Oral Aftozis n (%)	16 (%53,3)	14 (%46,7)
Kontrol n (%)	17 (%63,0)	10 (%37,0)
P	0,659	

Ki-kare test



Şekil 8: Gruplarda *H. Pylori* pozitifliği görülme oranlarının dağılımı

Çalışma Gruplarında cinsiyete göre *H. Piloni* pozitifliği görülme oranı açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 20).

Tablo 20: Çalışma gruplarında cinsiyete göre *H. pilori* pozitifliği oranları

Çalışma Grupları	Cinsiyet	<i>H. pilori</i>		p
		Pozitif n (%)	Negatif n (%)	
Behçet Grubu	Erkek	5 (%55,6)	4 (%44,4)	0,690
	Kadın	16 (%66,7)	8 (%33,3)	
Bipolar Aftozis	Erkek	9 (%81,8)	2 (%18,2)	0,412
	Kadın	11 (%61,1)	7 (%38,9)	
Rekürren Oral Aftozis	Erkek	9 (%52,9)	8 (%47,1)	0,961
	Kadın	7 (%53,8)	6 (%46,2)	
Kontrol	Erkek	6 (%66,7)	3 (%33,3)	1,000
	Kadın	11 (%61,1)	7 (%38,9)	
Tüm Olgular	Erkek	29 (%63,0)	17 (%37,0)	0,878
	Kadın	45 (%61,6)	28 (%38,4)	

Ki-kare test ve Fisher's Exact test kullanıldı

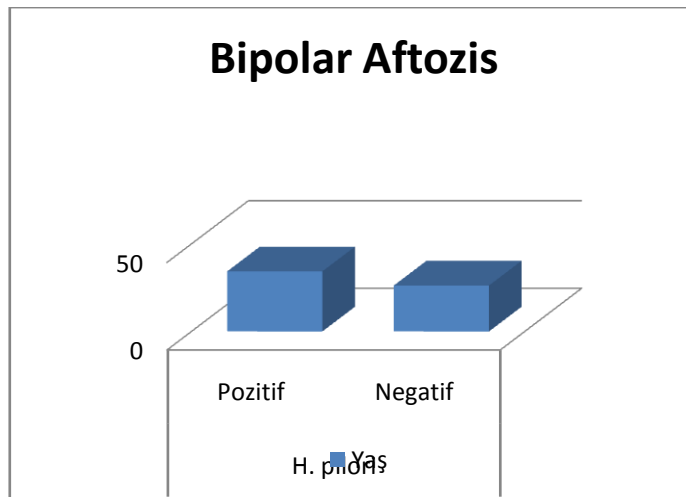
Çalışma Gruplarında yaş ortalamasına göre *H. Piloni* pozitifliğinin değerlendirilmesinde; Behçet hastalığı, Rekürren Oral Aftozis ve kontrol gruplarında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmazken Bipolar Aftozis grubunda istatistiksel farklılık vardı; *HP(+)* olguların yaş ortalaması *HP(-)*'lere göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo21) (Şekil 9).

Tablo 21: Çalışma gruplarında yaş ortalamasına göre *H. pylori* pozitifliği

Hasta Grupları	<i>H. pylori</i>		p
	Pozitif Ort±SS	Negatif Ort±SS	
Behçet Grubu	41,62±11,24	41,33±12,96	0,947
Bipolar Aftozis	34,30±10,31	26,22±5,89	0,038*
Rekürren Oral Aftozis	37,37±12,73	37,50±8,82	0,976
Kontrol	36,65±16,17	27,00±13,89	0,128
Tüm Olgular	37,58±12,68	33,93±12,36	0,127

Student t test kullanıldı

* $p < 0.05$



Şekil 9: Bipolar aftozis çalışma grubunda *H. Pylori* pozitifliğine göre yaş ortalamalarının dağılımı

H.pilori pozitif olan olgular ile negatif olan olguların hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı ortalamaları arasındaki ilişki değerlendirildi. Rekürren Oral Aftozis grubunda; *H. Piloni* pozitif olan olguların hastalık süresi, *H. Piloni* negatif olan olguların hastalık süresinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.015$), diğer gruplarda fark yoktu (Tablo 22).

Tablo 22: Çalışma gruplarında *H. Piloni* varlığına göre hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı

Çalışma Grupları		<i>H. pilori</i>		⁺ p
		Pozitif Ort±SS (Medyan)	Negatif Ort±SS (Medyan)	
Behçet Grubu	⁺ Hastalık süresi	17,38±11,82(14)	18,67±11,98(19,5)	0,764
	⁺⁺ Hastalık başlangıç yaşı	23,76±7,62	23,50±7,21	0,924
BipolarAftozis	⁺ Hastalık süresi	10,25±8,73 (6,5)	9,00±3,00 (9)	0,422
	⁺⁺ Hastalık başlangıç yaşı	23,90±10,96	17,22±5,54	0,097
Rekürren Oral Aftozis	⁺ Hastalık süresi	5,56±3,65 (4,5)	4,14±6,40 (2)	0,015*
	⁺⁺ Hastalık başlangıç yaşı	31,81±12,43	33,35±10,69	0,720

⁺Mann Whitney U test

⁺⁺Student t Test

* $p<0.05$

5. TARTIŞMA

Helicobacter pylori genel popülasyonda sık görülen, bir çok hastalık etyolojisinden sorumlu patojen olduğu ileri sürülen, gram negatif, kamçılı, mikroaerofilik bir bakteridir. Başta peptik ülser, duodenal ülser, gastrit ve MALT lenfoma gibi birçok hastalıkta rolü ispatlanmış, kardiovasküler, sistemik ve deri hastalıklarında da rolü araştırılmıştır (13,289).

Prof. Dr Hulusi Behçet tarafından tanımlanan Behçet hastalığı, hemen her organ ve sistemini etkileyen, kronik, tekrarlayıcı, sistemik bir vaskülitir (1,324). Tam olarak etyolojisi bilinmemekte ancak hastalığın genetik yatkınlığı bulunan bireylerde infeksiyöz veya çevresel faktörlerin tetiklemesi sonucu ortaya çıkan immunoinflamatuar bir yanıt olduğu düşünülmektedir (3,52).

Bipolar Aftozis, literatürde rekürren aftöz stomatit'in bir varyantı veya BH'nin inkomplet formu olarak ele alınmakta ve kompleks aftozis, Neumann tip aftozis veya Psödo-Behçet gibi isimlerle anılmaktadır (4,5,211). İnflamtuvar barsak hastalığı, HIV, siklik nötropeni, FAPA, hemtolojik eksiklikler (demir, çinko, folat, B1, B2, B6, B12), gluten enteropatisi veya ulcus vulvae acutum gibi nedenlere bağlı sekonder veya primer olarak sınıflandırılmaktadır (224).

Rekürren aftöz stomatit ise oral kavitenin en sık rastlanan hastalığıdır. Etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte aile öyküsü, genetik, travma, ilaç kullanımı, viral, bakteriyal ve gıda hassasiyeti gibi bir çok neden sayılabilmektedir (236)

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Behçet polikliniği ve genel poliklinikte 2008-2012 yılları arasında takip edilmiş toplam 92 hasta ve 27 kontrol grubu *HP* sıklığı açısından değerlendirildi.

Çalışmamızda Behçet hastalarında erkek: kadın oranı 0,37:1 olarak saptandı. Eski literatürde bildirilen oranların aksine erkek hakimiyeti saptanmadı, erkek:kadın oranı son 20 yılda giderek azalmış, son yıllarda eşit oranlara ulaşmıştır (28,32,335). Zouboulis ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada erkek: kadın oranı 0,36: 1 iken (26), Azizlerli ve arkadaşları yaptığı kapsamlı bir BH prevelans çalışmasında bu oranı 1,06:1 olarak saptamışlar (25). Gürler ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada ise bu oran 1,03 saptanmıştır (32). Buna karşın bu oran özellikle Türkiye, Almanya, Lübnan ve

Hindistan gibi ülkelerde 2,2 ile 3,7: 1 olarak bildirilmektedir (25,26,336,337). Araştırmamızdan elde ettiğimiz 0,36: 1 oranı; son yıllarda BH'nın kadınlar aleyhine arttığı var sayımını destekler nitelikte olsa da bu sonucu çıkarmadan önce hasta sayısının çok düşük (n=33) olduğunu unutmamamız gerekir.

Yaş açısından bakıldığında Behçet hastalarının yaşları 18 ile 61 yıl arasında, yaş ortalaması $41,51 \pm 11,69$ olarak saptanmıştır. Behçet hastalığı genelde ırk ve cinsiyetten bağımsız olarak yaşamın üçüncü onyılında ortaya çıkmaktadır (28,32,38,338,339). Bununla birlikte BH'da juvenil ve geç başlangıç tanımlanmıştır (46,340). Ersoy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş ortalamasını $36,2 \pm 11,4$ olarak (324), Azizleri ve arkadaşları ise $37,63 \pm 11,25$ yaş olarak bildirmişlerdir (25). Literatürde BH'nın 20-30 ile 40-50 yaşları arasında bifazik dağılım gösterdiği vurgulanmaktadır (169). Gürler ve ark. çalışmasında yaş ortalaması 38,3 (32), Sarıca ve ark. $35,7 \pm 9,2$ yıl iken (341), bizim hasta grubumuzdaki 41,5 yaş ortalaması literatüre göre yüksek idi.

Behçet hastalığı ile ilgili yayınlarda hastalık süreleri değişkenlik göstermektedir. Yaptığımız çalışmada Behçet grubundaki olguların hastalık süresi ortalama $17,85 \pm 11,70$ yıl olarak saptandı. Akdağ Köse'nin yaptığı bir çalışmada hastalık süresi ortalama 8,1 (128), Sarıca ve arkadaşlarının ortalaması 8,5 yıl olarak tespit edilmiş (341). Bizim çalışmamızdaki hastalık süresi literatüre göre oldukça uzun bulundu. Bu uzun sürenin hastalığın kronik seyri ve hayat boyu devam etmesi ile uyumlu olduğunu düşünüyoruz.

Behçet grubundaki olguların hastalık başlangıç yaşı $23,67 \pm 7,36$ olarak bulundu. Ayrıca hastaların yarısından fazlasının 20-29 yaş aralığında olduğunu belirlendi. Behçet hastalığı herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir ancak çoğunlukla bulgular yaşamın 3. onyılında başlamaktadır (342). Hastalık başlangıç yaşı açısından en yüksek ortalama İpek yolu ülkelerinde (169); Japonyada 43.2 yıl, Türkiye'de 38.32 yıl, Çinde 36 yıl, ve Güney Kore'de 29 yıl olarak bildirilmiş (49,145), Avrupa ülkelerinde ise 20,8 ile 33.0 yıl arasında değişmektedir (38,343,344,345). Çalışmamızda saptanan 23,6 yaş, Avrupa ülkelerindeki verilerle uyumlu bulundu.

Behçet grubundaki klinik bulgulara göz attığımızda literatür ile benzer değerler göstermektedir (28,32,38,343,346). Behçet olgularında Paterji pozitifliği çalışmamızda %69,7 olarak saptandı. Nakae ve arkadaşları Japonya'da paterji pozitifliğini %44 (28), Cho ve arkadaşları Kore'de %66 (346), Türkiye'deki çeşitli çalışmalarda %57, %81,1, %72, %87 oranında paterji pozitifliği bildirmiş (32,172,347,128). Çalışmamızda

saptanan %69,7 oranı literatürle uyumlu bulundu. Behçet grubunda sistemik tutulum; göz %24,2, artrit %21,2 ve tromboflebit %9,1 olarak saptandı. Azizlerli ve arkadaşları bir çalışmada göz tutulumunu %27,7 (25), Gürler ve arkadaşları %29 olarak saptamışlardır(32). Deuterı Almanya'dan göz tutulumunu %13 olarak bildiritken (172), diğer ülkelerden %69, %40, %48, %44, %59 (28,346,38,343,339) oranları verilmektedir. Göz tutulum oranı yurt içinden bildirilen serilerin aksine yüksektir. Artrit, literatürde yüksek oranda bildirilirken (%57,%41,%31,6,%84,%64) (25,28,38,74,338,343) bizim çalışmamızda %21,2 oranı ile literatürden düşük saptanmıştır. Tromboflebit sıklığı ise %9,1 bulundu. Zouboulis ve arkadaşları (38), Prokaeva ve arkadaşları (343) yaptıkları çalışmalarda tromboflebit oranını %8 bildirirken, Gürler ve arkadaşları tromboflebit sıklığını %11 olarak bildirmişlerdir (32). Akdağ Köse bu oranı, %17,2 olarak tespit etmiş (173), Uzak Doğu'dan Bang ve arkadaşları %3 (339), Çin'den Cho ve arkadaşları bu sıklığı %4 olarak bildirmişler (346). Elde ettiğimiz tromboflebit oranı ülkemizdeki literatür sonuçları ile benzerlik göstermiştir. Bir hastada akciğer tutulumu gözlendi (%3,0). Shahram ve arkadaşları yaptıkları çalışmada %1 oranında akciğer tutulumu saptamışlar (338), Gürler ve arkadaşları bizim çalışmamıza benzer bir oran bildirmişlerdir(32). Azizlerli ve arkadaşlarının bir çalışmasında akciğer tutulum oranını %46 bildirirken, bu tutulumun çoğunlukla subklinik olarak seyrettiği ifade edilmiştir (347). Çalışmamızda HLA-B 51 pozitifliği %45,5 olarak saptandı. Behçet hastalığı ile HLA-B5 arasındaki genetik ilişki ilk defa Ohno ve arkadaşları tarafından 1982'de tespit edilmişti (56). Yazıcı ve arkadaşları HLA-B5 oranı %84 olarak saptamışlar (60). Sarıca ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bu oran %82,4 olarak bulunmuştur (341). Prokaeva ve arkadaşları HLA-B5 oranı %37 olarak bildirmişler (343). Bizim elde ettiğimiz bu sonuç Prokaeva'nın literatür sonuçları ile benzerlik gösterirken, ülkemizden bildirilenlerden çok düşüktür. Hiç bir hastamızda gastrointestinal, nörolojik, herhangi bir sistem tutulumu saptamadık.

Bipolar aftozis veya diğer adıyla kompleks aftozis olarak tanımlanan hastalık ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma bulunuyor. Araştırmamızın bipolar aftozis grubunu incelediğimizde erkek:kadın oranınının 0,6:1 olduğu bulundu. Letsinger bu oranı 0,4:1 (224), Lynde ise 0,45:1 olarak tespit etmişler (348). Behçet hastalığı ile ilgili yapılan bir başka çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir (26). Bu sonuç ayrıca

araştırmamızdaki Behçet hastalığı çalışma grubundaki erkek:kadın oranına da benzer bulundu.

Bipolar aftozis olgularının yaş ortalaması $31,79 \pm 9,83$ yıl olarak hesaplandı. Behçet hastalığında olduğu gibi BA'da 3. dekatta kümelenme gösteriyordu. Lynde ve arkadaşları, bipolar aftozisli 55 hasta ile yapmış oldukları çalışmalarında, hasta yaşlarının 9-73 yıl arasında değiştiğini, ortalama 41 olduğunu tespit etmişler (348). Letsinger ise BA grubunun yaş ortalamasını 31.3 yıl olarak saptamış(224). Bu sonuç, bizim 31,7 yıl ortalamamız ile hemen hemen aynı idi. Literatürde bildirilen Behçet hastalığı yaş ortalamaları (35,7-38,3 yıl) ile kıyasladığımızda BA'daki yaş ortalamasının daha düşük olduğu söylenebilir (25,32,324,341).

Araştırmamızda BA çalışma grubunda hastalık başlangıç yaşı 21.83 ± 10.00 yıl olarak bulundu. Letsinger'in çalışmasında başlangıç yaşı 31,3 yıl (224), Lynde ve arkadaşlarının çalışmasında 41 olarak bulunmuş (348). Bizim BA'da elde ettiğimiz 21,8 başlama yaşı literatürle uyumsuz fakat BH başlangıç yaşına benzerlik göstermektedir. Azizlerli ve arkadaşları BH ile ilgili yaptıkları bir çalışmada ortalama hastalık başlangıç yaşını 25,6 yıl olarak tespit etmişlerdir (349). Yani BH ile Bipolar Aftozis başlama yaşı birbirine çok benzemektedir.

Bipolar aftozis grubunda hastalık süresini 9.86 ± 7.39 yıl olarak bulduk. Lynde BA'da bu süreyi 18 yıl olarak vermektedir(348).Bizim elde ettiğimiz sonuç literatürde bildirilenin yarı süresinde olsa da literatürlerde BH'nın hastalık süresi ile BA'da elde edilen sürelerin benzerlik gösterdiği dikkat çekmektedir (128,341).

Rekürren aftöz stomatit(RAS) toplumda görülme oranı toplum bazlı gerçekleştirilen çalışmalarda yetişkin bireylerde %0.85, çocuklarda ve adolesanlarda ise %1.5'lik sıklığa sahiptir (229). Bununla birlikte RAS'ın epizodik olmasından dolayı sıklık tam olarak bilinmemektedir. Kırk yaşın altındaki bireylerde, beyaz ırkta, sigara kullanmayanlarda(232) ve sosyo-ekonomik açıdan yüksek statüde bulunanlarda RAS'ın daha yoğun görüldüğü bildirilmiştir (231).

Rekürren Aftöz Stomatit genel olarak kadınlarda daha sık görülmektedir (350). Minör ve major aftlarda erkek: kadın oranları eşit iken, herpetiform aftların kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir(233). Çalışmamızda rekürren aftöz stomatit olgularında erkek:kadın oranı 1,3:1 olarak saptandı. Gönül ve arkadaşlarının

çalışmasında erkek:kadın oranı 1/1,07 (234), Koybaşı ve arkadaşlarının çalışmasında ise eşit bulunmuş (350).Bizim oranımız, literatürde bildirilen oranlardan daha yüksektir.

Rekürren aftöz stomatit tipik olarak 10 ile 30 yaşları arasında görülmektedir (238). Araştırmamızdaki olguların yaş ortalaması $37,43 \pm 10,89$ yıl bulundu. Pakfetrat ve arkadaşları yaş ortalamasını $31,5 \pm 11,9$ yıl (351), Koybaşı 36,7 yıl(350). Gönül ve arkadaşları ise $33,62 \pm 9,08$ yaş olarak saptanmış (234). Çalışmamızda elde edilen 37,4 yaş Koybaşı'nın sonucu ile benzerlik göstermektedir.

Rekürren aftöz stomatit grubundaki olgularımızın hastalık başlangıç yaşı $32,53 \pm 11,48$ yıl idi. Başlangıç yaş dilimleri dikkate alındığında RAS 10-19 yaş aralığında sık görülmekle beraber literatürde, minör aftlar 5–19 yaş, major aftlar 10–19 herpetiform aftlar ise 20–29 yaş aralığında daha sık görülmektedir (233). Güngör ve arkadaşları hastalık başlangıç yaşının 13-53 arasında, hastalık başlangıç yaşı ortalaması ise $32,6 \pm 9,3$ olarak saptamışlar (352). Bizim sonuçlarımız Güngör'ün verileri ile uyumlu bulundu.

Rekürren aftöz stomatit grubundaki olguların hastalık süresini dikkate aldığımızda ortalamanın $4,90 \pm 5,08$ yıl olduğu bulundu. Güngör ve arkadaşları bu süreyi $5,03 \pm 4,2$ yıl olarak tespit etmişler(352), bu sonuç bizim çalışmamızdaki sonuçlarla benzerdir.

Araştırma gruplarının, yukarıda tek tek incelediğimiz özelliklerini birbirleri ile kıyasladığımızda; gruplar arasında cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık saptanmadı. Behçet hastalarında önceki yıllardaki çalışmalarda hastalığın erkek bireylerde daha fazla görüldüğünün bildirilmiş olmasına karşın son dönemlerdeki yayınlar dikkate alındığında kadın ve erkek bireylerde benzer oranlarda BH görüldüğü bildirilmektedir (46,47,48,49). Verpilleux ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada BH, RAS ve BA hasta grupları cinsiyet açısından karşılaştırılmış, anlamlı bir fark saptanmamış (258). Oh ve arkadaşları bunun aksine RAS grubuna göre BH grubunda kadın egemenliği saptamışlar (353). Rhee ve arkadaşları ise Verpilleux gibi (258) BH ve RAS hasta gruplarında kadın erkek farkı saptamamışlar (354). Bizim çalışmamızda da elde edilen sonuçlar Verpilleux ve Rhee'nin çalışmalarını destekler nitelikte, cinsiyet farkı saptanmadı.

Araştırma grupları yaş ortalamaları açısından karşılaştırıldı ve istatistiksel farklılıklar saptandı. Çalışmamızdaki Behçet hastalarının yaş ortalaması hem bipolar aftozis($p=0,009$) hem de kontrol grubuna göre($p=0,026$) istatistiksel olarak anlamlı

oranda farklı bulundu. Behçet ve RAS grupları arasında ise yaş ortalaması açısından fark yoktu. Verpillieux'un çalışmasında yaş ortalaması BH grubunda 34.4 ± 13.2 yıl, BA grubunda 33.5 ± 9.7 yıl ve RAS grubunda 31.8 ± 15.2 yıl saptanmış ve aralarında anlamlı fark bulmamışlar (258). Oh ve arkadaşları ise BH grubunda yaş ortalamasını 41,1 yıl RAS grubunda 41,0 yıl, her iki grup arasında fark saptamamışlar (353). Rhee ve arkadaşları da Oh gibi BH ve RAS hasta grupları arasında fark saptamamışlar (354). Bizim çalışmamız literatür ile sadece BH grubunun yaş ortalaması açısından uyumlu bulunurken BA ve RAS grubundaki hastalarımızın yaşı literatürde bildirilenden daha düşüktü.

Çalışma gruplarının hastalık başlangıç yaşını dikkate alarak incelediğimizde, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı; RAS grubunda hastalık başlangıç yaşının, Behçet ($p=0.001$) ve Bipolar aftozis grubuna ($p=0.001$) göre anlamlı oranda ileri yaş olduğu bulundu. Literatürde BH'da tanı yaşı; 20'li yaşların ikinci yarısı ile 30'lu yaşların ilk yarısıdır (26). Yaptığımız çalışmada BH başlangıç 23.67 ± 7.36 yaş bulundu. Güngör ve arkadaşları BH ve RAS hastalarını karşılaştırmışlar, BH başlangıç yaşını, RAS başlangıç yaşından anlamlı düşük bulmuşlar (352). Rhee ve arkadaşları ise BH ve RAS başlangıç yaşı arasında anlamlı fark görmemişler (354). Literatürdeki bu sonuçlara göre; BH'nın daha erken yaşta, çocukluk çağında başladığını, tekrarlayan aft yakınması ile başvuran genç bir hastada Behçet hastalığını, orta yaşlı bir hastada ise RAS'ın öncelikli olarak düşünülmesi gerektiği, ancak tekrarlayan oral aft gelişimine yol açan BH de dahil diğer sistemik hastalıkların ekarte edilmesi gerektiği görüşünü ileri sürmüşlerdir (352). Konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda ise 40 yaşından küçük olan bireylerde RAS'ın daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (230). Behçet hastalığı çocukluk döneminde oldukça nadir görülmekle birlikte (2) neonatal dönemde bildirilen vakalar da bulunmaktadır (39). Behçet hastalığı olguları arasında juvenil başlangıcın Türkiye'de %5,3 oranında olduğu bildirilmiştir (40). Bununla birlikte Behçet hastalığının nadir de olsa ileri yaşlarda başladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (44,45). Bu bağlamda yapmış olduğumuz çalışmada gruplar arasında hastalık başlangıç yaşı açısından farklılıklar tesbit edildi, Rekuran Aftöz Stomatit grubu olgularının hastalık başlangıç yaşı BH ve BA grubundan istatistiksel anlamlı yüksek bulunurken BH ve BA grupları arasında başlangıç yaşı açısından fark yoktu. Bu son iki hastalık, BH ve BA arasında, başlangıç yaşı açısından fark olmaması bize, ileriki dönemlerde

BA'nın BH'ye dönüşebileceğini düşünebilir mi? Veya bu yönde bir bulgu olarak kabul edilebilir mi? sorularını akıla getirmektedir.

Araştırma gruplarının hastalık süreleri ele alındığında; Behçet grubundaki olguların hastalık süreleri ortalama 17.85 ± 11.70 yıl, BA grubunda 9.86 ± 7.39 yıl, RAS grubunda 4.90 ± 5.08 yıl olarak bulundu. Grupların hastalık süresi açısından aralarında anlamlı farklılık vardı. Behçet grubu olgularının hastalık süresi; BA ($p=0.001$) ve RAS grubundan ($p=0.001$) yüksek bulundu. Bipolar aftozis ile RAS grubu da birbirinden farklı idi. Oh ve arkadaşları BH hastalık süresi ile RAS hastalık süresini birbirine yakın bulurken (353), Güngör ve arkadaşları ise BH hastalık süresini RAS hastalık sürelerine göre daha uzun bildirmiştir. Güngör bu sonucu BH'nin etyolojisi bilinmeyen bir hastalık olduğuna, RAS'ın etiyolojisi belirlendiğinde tedavi edilebilir bir hastalık olup bu nedenle daha kısa sürdüğü şeklinde açıklamıştır(352).

Çalışma grupları, hastalık başlangıç yaşı aralığı açısından birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında farklılık saptandı. Rekürren oral aftozis grubu hastalık başlangıcı 30-39 yaş aralığı ve 40 yaş ve üzerinde olma oranı, Behçet ($p=0.004$) ve Bipolar aftozis grubu ($p=0.001$) olgularından anlamlı şekilde yüksek bulundu. Literatür incelendiğinde, Rekürren Aftöz Stomatitin aile bireylerinde ve kadınlarda kümelenildiği, çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik döneminde ortaya çıktığı, zaman içerisinde sıklığı ve şiddetinin azaldığı bildirilmiştir (240). Pakfetrat ve arkadaşları, RAS'ta 35-40 yaşlarında maksimum prevelans olduğunu saptamışlar (351), Oh ve arkadaşları BH ve RAS'ın en sık 30-39 ile 40-49 yaş arasında görüldüğünü tespit etmişlerdir (353). Bizim çalışmamızda da RAS 30-39 ve 40 üzerindeki yaşlarda yoğunlaşıyordu ve literatür ile benzerdi.

Helicobacter pylori birçok deri hastalığının etiopatogenezinde suçlanmış, en çok da kronik ürtiker ve idiopatik trombositopenik purpura (355,356,357,358) hastaları bu açıdan araştırılmış (13). Galadari ve arkadaşların bir çalışmasında *HP* pozitifliğini, kronik ürtikerli hastalarda %75, atopik dermatitte ise %70 olarak saptanmışlar ve bunu anlamlı yüksek olarak yorumlamışlardır(355). Kliniğimizden yapılan uzmanlık tez çalışmasında 800 kronik ürtikerli hastada yapılan *HP* taramasında hastaların %59,4'ünde pozitiflik saptanmış, yapılan çalışmaların aksine bu oran yüksek bulunmamış ve sonuçta *HP* ile kronik ürtiker arasında öncelikli olmasa da anlamlı ilişki olabileceği kanısına varılmıştır(356). Magen ve arkadaşları *HP* pozitifliğini %58 olarak

tespit edip, *HP* eradikasyonu sağlanan kronik ürtiker hastalarında hastalık aktivitesinde anlamlı azalma saptamışlar (317). Inaba (357) ve Rostami (358) İTP’de *HP* eradikasyonu ile platelet sayısında önemli artış saptamışlardır.

Çalışmamızın ana konusu olan *HP* pozitifliğine baktığımızda; Olguların %62.2’sinde *HP* pozitif saptandı. Çalışma grupları arasında ise *HP* pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Elde edilen *HP* pozitiflik oranları, literatürde bildirilen *HP* görülme sıklığı ile uyumlu bulundu (293,294,322,323,324). Apan ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada *HP* görülme sıklığı BH grubunda %79.1 kontrol grubunda %67.5; aralarında fark olmadığı ve BH belirtilerinde ise eradikasyonla belirgin iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (322). Ersoy 45 BH ve 40 sağlıklı bireyi incelemiş, BH’da *H.pylori* pozitifliğini %73.3, kontrol grubunda %75 bulmuş, aralarında istatistiksel farklılık olmadığını bildirmişlerdir(324). Avcı’nın çalışmasında Anti-*HP* IgG, 41 BH’nin %83.7, 35 kontrolün %71.4 pozitif bulunmuş, aralarında fark saptanmamış (323). Bu bağlamda hem bizim yaptığımız çalışmada hem de literatürdeki çalışmalarda *HP* ile BH arasında etyolojik nedensel ilişkiyi destekleyen yeterli kanıt ulaşılamamış, *HP*’nin BH etyolojisindeki rolü elde ettiğimiz verilerle açıklanamamıştır.

Araştırmamızda RAS hastalarında *HP* görülme sıklığı %53.3 olarak saptandı. Birek ve arkadaşları *HP* pozitifliğini; PCR yöntemi ile RAS hastalarının sadece %4,5’ünde (328), Riggio %11’inde (329), Arslan ise 46 RAS’ın 30’unda saptamışlardır. Ayrıca Arslan, eradikasyon tedavisini takiben B12 düzeyinde artış gözlemiş ve hastalığın şiddetindeki azalmayı B12 düzeyindeki artışa bağlamıştır (359).

Helicobacter pylori ile BA arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Bu nedenle çalışmamız literatürde ilk olma niteliği taşımaktadır. Bipolar aftozis hastalarında, araştırmamız sonucunda *HP* görülme sıklığı hem BH hemde RAS grubunda benzer oranlarda idi, gruplar arasında fark yoktu.

Araştırma gruplarının demografik özellikleri ile *HP* pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde; *HP* pozitif grupların yaş ortalamaları arasında ilişki yoktu. Ancak BA grubu kendi içinde; *HP* pozitif olguların yaş ortalaması, *HP* negatif olguların yaş ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı yüksek idi. Bu bulgu *HP* pozitifliğinin yaşın ilerlemesi ile arttığı gerçeğini bir kez daha vurgulamaktadır.

Araştırma gruplarında *HP* pozitif olan olgular ile negatif olan olgularda hastalık başlangıç yaşı açısından da istatistiksel fark bulunmadı.

Araştırma gruplarında *HP* pozitif olan olgular ile negatif olan olgularda hastalık süresi açısından; RAS'da *HP* pozitif olan olguların hastalık süreleri, *HP* negatif olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Elde ettiğimiz bu sonuç bize, acaba *HP* varlığı hastalık süresi üzerinde etkili mi diye düşündürmektedir.

Sonuç olarak *HP* toplumda sık görülen ve birçok hastalık oluşumunda rol oynadığı ileri sürülen bir bakteridir. Literatürde bildirilen oranlarla uyumlu olarak hastalarımızın büyük çoğunluğunda bu etken saptandı ve hasta grupları arasında *HP* görülme sıklığı açısından da istatistiksel fark bulunmadı. Behçet Hastalığı, RAS ve BA hastalarında kontrol grubu verilerini de dikkate aldığımızda hastalık oluşturma potansiyeli açısından *HP*'nin rolünün tartışmalı olduğunu söyleyebiliriz. Yaptığımız çalışma ile sadece *HP*'nin varlığını ortaya koyabildik. Hastalık ve bakteri ilişkisinin tam anlaşılması için hastalara ait klinik bulguların, eradikasyon öncesi ve sonrasında karşılaştırılmasının yanı sıra, hastalıkların aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki *HP* oranlarının dikkate alınarak değerlendirilmesi sonucu ortaya konabileceği görüşündeyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan olguların (araştırma+kontrol) 73'ü (%61.3) kadın, 46'sı (%38.7) erkek, erkek /kadın oranı 0,63: 1 olarak saptandı.
2. Olguların yaşları 10 ile 64 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 36.20 ± 12.63 yıl idi.
3. Çalışma gruplarında olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı; Behçet hastalarının yaş ortalaması bipolar aftozis ($p=0.011$) ve kontrol grubuna ($p=0.042$) göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu.
4. Çalışma gruplarında olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel farklılık bulunmadı.
5. Çalışma gruplarında olguların hastalık süresi arasında istatistiksel olarak farklılık vardı; Behçet çalışma grubu olgularının hastalık süresi, Bipolar aftozis ($p=0.001$) ve Rekürren oral aftozis ($p=0.001$) olgularının hastalık süresinden yüksek bulundu. Bipolar aftozis grubunda hastalık süresi, Rekürren oral aftozis grubundan ($p=0.001$) yüksek bulundu.
6. Grupların arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel farklılık vardı; RAS olgularının hastalık başlangıç yaşı, BH ($p=0.001$) ve BA grubundan ($p=0.001$) yüksek bulundu. Behçet ve Bipolar aftozis grubu arasında ise hastalık başlangıç yaşı açısından fark yoktu.
7. Gruplarda, hastalık başlangıç yaş aralığı açısından farklılık vardı; RAS grubunun 30-39 yaş ve 40 yaş ve üzerinde olma oranları, Behçet ($p=0.004$) ve Bipolar aftozis grubundan ($p=0.001$) anlamlı yüksek idi. Behçet ve Bipolar aftozis grubunda ise anlamlı farklılık yoktu.

8. Çalışma gruplarında cinsiyet ile hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.
9. Çalışmaya katılan olguların 74'ünde (%62.2) *HP* pozitif saptandı; Behçet grubunda %63.6, BA grubunda %69, RAS grubunda %53.3 ve Kontrol grubunda %63 olarak tespit edildi.
10. Çalışma gruplarında saptanan *HP* pozitifliği birbiri ile kıyaslandığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
11. Çalışma gruplarında cinsiyet ile *HP* pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.
12. Çalışma gruplarında *HP* pozitifliği ile yaş ortalaması açısından; BA olguları hariç istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Sadece BA grubunda *HP* pozitif olguların yaşı *HP* negatif olguların yaşından anlamlı yüksek idi ($p=0,038$).
13. Çalışma gruplarının *HP* pozitifliği hastalık süresi açısından da incelendi. Sadece RAS grubunda *HP* pozitif olguların hastalık süresi, *HP* negatif olgulardan istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0,015$).
14. Çalışma gruplarının *HP* pozitifliği ile hastalık başlangıç yaşı ilişkisi incelendi; fark bulunmadı.
15. Tüm çalışma grupları dikkate alındığında elde edilen *HP* pozitifliği bize, *HP*'nin hastalık oluşturma potansiyelinin tartışmalı olduğunu düşündürmektedir.
16. *Helicobacter Pylori* hastalık oluşturmaktan çok hastalık süresinin devamına katkı sağlıyor olabilir.

17. *Helicobacter Pylori*'nin hastalık klinik bulguları üzerindeki rolünü ortaya konması için eradikasyon öncesi ve sonrası bulguların karşılaştırılması uygun olur kanısındayız.

18. Ayrıca hastalıkların aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki HP pozitiflik oranları ortaya konarak, HP'nin hastalık oluşturma ve devamını sağlama rolü belki açıklanabilir görüşündeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Behçet H. (1937). Über rezidiverende, aphtöse durch ein virus verursachte Geschwüre am munt, am auge und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
2. Marshall S.E. (2004). Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol Jun*, 18(3):291- 311.
3. Zierhut M., Mizuki N., Ohno S., Inoko H., Gül A., Onoé K., Isogai E. (2003). Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci Sep*, 60, 1903-22.
4. Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC, et al. (1985). Complex apthosis: a forme fruste of Behçet's syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1985;13:80-4.
5. Boyvat A , Ekmekçi P, Gürgey E (2004) Bipolar Apthosis. A Forme Fruste of Behçet's Disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology Volume 528*, 2004, pp 321-322.
6. Chattopadhyay A., Shetty KV. (2011). Recurrent Apthous Stomatitis: *Otolaryngol Clin N Am*, 44;79-88.
7. Scully C. (2006). Apthous Ulceration. *The new england journal of medicine* 2006;355(2): 165-172.
8. Sandıkçı M. (2002). Gastrit, peptik ülser ve *H. pylori*. Willke AT, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 787-92.
9. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJ, et al. (1994). Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 1994; 343:258-60.
10. Farinha P, Gascoyne RD. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2005; 128: 1579-605.
11. Makola Di Peura DA, Crowe SE. (2007). *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol*; 41: 548-58.
12. Lenzi C, Palazzuoli A, Giordano N, et al. *H pylori* infection and systemic antibodies to CagA and heat shock protein 60 in patients with coronary heart disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7815-20.

13. HERNANDO-HARDER AC, BOOKEN N, GOERDT S, SINGER MV, HARDER H. Helicobacter pylori infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol.* 2009 Sep- Oct;19(5):431-44. doi: 10.1684/ejd.2009.0739. Epub 2009 Jun 15.
14. Feigenbaum A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol.* 1956 Jun;40(6):355–357.
15. Verity DH., Wallace GR., Vaughan RW., Stanford MR. (2003). Behçet's disease: from Hippocrates to the third Millennium. *Br J Ophthalmol* 2003;87: 1175–1183.
16. Alpsy E. Behcet Hastaligi. *Turkderm* 2009; 43 (Özel Sayı 2):21-3.
17. Behçet H. (1938). Kurze Mitteilung über Fokal sepsis mit aphtösen Erscheinungen an Mund, Genitalien und Veränderungen an den Augen, als wahrscheinliche Folge einer durch Virusbedingten Allgemeininfektion. *Dermatol Wochenschr* 1938; 107(35): 1037-1041.
18. Dilşen N. (1997). Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi Behçet Hastalığı sayısı* 1997;2:62-65.
19. Gürler A., Tugrul B. (2011). Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet 20 Şubat 1889 - 18 Mart 1948. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 64(Ek 3): 1-4.
20. Tüzün Y. Hulusi Behçet, M.D. (20th February, 1889-18th March, 1948). *Türkderm* 2009; 43 Özel Sayı 2: 24-7.
21. Mendes D., Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M (2009). Behçet's disease-a contemporary review. *Journal of autoimmunity*; (32): 178-188.
22. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1990 May 5;335(8697):1078-80.
23. Saylan T., Mat C., Fresko I., Melikoglu M. (1999). Behçet's disease in the Middle East. *Clin Dermatol* Mar-Apr, 17(2), 209-23.
24. Comas D., Calafell F., Mateu E., Pérez-Lezaun A., Bosch E., Martínez-Arias R., Clarimon J., Facchini F., Fiori G., Luiselli D., Pettener D., Bertranpetit J. (1998). Trading genes along the Silk Road: mtDNA sequences and the origin of Central Asian Population. *Am J Hum Genet* Dec, 63(6), 1824-38.

25. Azizlerli G., Köse A.A., Sarica R., Gül A., Tutkun I.T., Kulaç M., Tunç R., Urgancioglu M., Disçi R. (2003). Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* Oct, 42(10), 803-6.
26. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150:488–98.
27. Okada AA. Behçet's disease: general concepts and recent advances. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:551–6.
28. NAKAE K, MASAKI F, HASHIMOTO T, INABA G, MOCHIZUKI M, SAKANE T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. *In: WECHSLER B, GODEAU P, eds. Behçet's disease. International Congress Series 1037. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993: 145-51.*
29. Yurdakul S. (1997). Behçet Sendromunun Epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 2(2):66-7.
30. Malats N., Calafell F. (2003). Basic glossary on genetic epidemiology. *J Epidemiol Community Health* Jul, 57(7):480-2.
31. Sit Mt, Arroyo R. (1999). Common rheumatic disease of the Middle East. *Mil Med* Mar, 174(3), 311-4.
32. Gürler A., Boyvat A., Türsen Ü. (1997): Clinical Manifestations of Behçet's Disease; An analysis of 2147 Patients. *Yonsei Medical Journal* Dec, 38(6), 423-7.
33. Gül A., Inanç M., Ocal L., Aral O., Koniçe M. (2000): Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* Aug, 59(8), 622–62.
34. Nishiyama M., Nakae K., Kuriyama T., Hashimoto M., Hsu Z.N. (2002). A study among related pairs of Japanese patients with familial Behçet's disease: group comparisons by interval of disease onsets. *J Rheumatol* Apr, 29(4):743–7.
35. Kone-Paut I., Geisler I., Weschler B., Ozen S., Ozdogan H., Rozenbaum M., Touitou I. (1999). Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* Jul, 135(1), 89–93.
36. Yilmaz S., Cimen K.A. (2009). Familial Behçet's disease. *Rheumatol Int* Jul 3 32.
37. Fresko I., Soy M., Hamuryudan V., Yurdakul S., Yavuz S., Tümer Z., Yazici H. (1998): Genetic anticipation in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* Jan, 57(1), 45–8.

38. Zouboulis CC., Kötter I., Djawari D., Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HP, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. (1997). Epidemiologic features of Adamantiades- Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* Dec, 38(6), 411-22.
39. Fain O., Mathieu E., Lachassinne E., Buisson P., Bodemer C., Gaudelus J., Thomas M. (1995): Neonatal Behçet's disease. *Am J Med* Mar, 98(3), 310-1.
40. Sarica R, Azizlerli G, Kose A, et al. Juvenil Behçet's Disease Among 1784 Turkish Behçet's Patient. *International Journal of Dermatology* 1996; 35:109-111
41. Özdoğan H. Behçet's syndrome in children. In: Ansell BM, Bacon PA, Lie JT, Yazıcı H, Editors. *The vasculitides*. London: Chapman & Hall, 1996:416 –24.
42. Hamza M. Juvenile Behçet's Disease. In: Wechsler B, Godeau P, Editors. *Behçet's disease*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993:377– 80.
43. Shafaie N, Shahram F, Davatchi F, et al. Behçet's Disease in children. In: Wechsler B, Godeau P, Editors. *Behçet's disease*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993:381–3.
44. Saricaoglu H., Karadogan S., Bayazit N., Yucel A., Dilek K., Tunali S. (2006). Clinical features of late-onset Behçet's disease: Report of nine cases. *Int J Dermatol* Nov, 45(11), 1284-7.
45. Weinberger A., Klein T., Krause I. (2003). Clinical and genetic characteristics of lateonset Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 528, 99-101.
46. Kone-Paut I., Yurdakul S., Bahabri S.A., Shafae N., Ozen S., Ozdogan H., Bernard J.L. (1998). Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* Apr, 132 (4), 721-5.
47. Eldem B., Onur C., Özen S.(1998). Clinical features of pediatric Behçet's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* May-Jun, 35(3),159-61.
48. Yurdakul S., Günaydın I., Tüzün Y., Tankurt N., Pazarlı H., Özyazgan Y., Yazıcı H.(1988). The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 15(5), 820-2.
49. Tursen Ü, Gürler A, Boyvat A.(2003). Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patient with Behçet's disease. *Int J Dermatol* May 42(5), 346-51.

50. Kural-Seyahi E., Fresko I., Seyahi N., Ozyazgan Y., Mat C., Hamuryudan V., Yurdakul S., Yazici H. (2003): The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine(Baltimore)* Jan, 82(1), 60-76.
51. Bang D., Oh S., Lee K.H., Lee E.S., Lee S. (2003). Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *Adv Exp Med Biol*, 528, 59-63.
52. Alpsyoy E., Akman A. (2007). Behçet Hastalığı; Etyopatogenezde Yeni Kavramlar. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 3(9), 8-14.
53. Sakane T., Suzuki N., Nagafuchi H. (1997). Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* Dec, 38(6), 350-8.
54. Bird Stewart J.A. (1986). Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis* Apr, 45, 265-8.
55. Arayssi T., Hamdan A. (2004). New insights into the pathogenesis and therapy of Behçet's disease. *Curr Opin Pharmacol* Apr, 4(2), 183-8.
56. Ohno S., Ohguchi M., Hirose S., Matsuda H., Wakisaka A., Aizawa H. (1982). Close association of HLA-BW51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* Sep, 100(9):1455-58.
57. Karasneh J., Gül,A., Ollier WE., Silman AJ ve Worthington J. (2005). Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* Jun, 52(6), 1836- 42.
58. Mehra NK., Kaur G., MHC-based vaccination approaches: progress and perspectives. *Expert Reviews In Molecular Medicine*. February 2003 Vol. 5; 1-17.
59. Falk K., Röttschke O., Takiguchi M., Gnau V., Stevanović S., Jung G., Rammensee H.G. (1995). Peptide motifs of HLA-B51, -B52 and -B78 molecules, and implications for Behçet's disease. *Int Immunol* Feb, 7(2), 223-8.
60. Yazici H., Akokan G., Yalcın B., Müftüoğlu A. (1977). The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* Nov, 30, 259-61
61. Moore SB., O'Duffy JD. (1986). Lack of association between Behçet's disease and major histocompatibility complex class II antigens in an ethnically diverse North American Caucasoid patient group. *J Rheumatol* Aug, 13(4):771-3.

62. Gül A., Hajeer AH., Worthington J., Barrett JH., Ollier WE., Silman AJ. (2001). Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum* Jan, 44(1), 239-40.
63. Alpsoy E., Yilmaz E., Savas A., Coskun M., Yeğin O. (1998). HLA antigens and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behçet's patients. *The Journal of Dermatology* Mar, 25(3):158-62
64. Sano K., Yabuki K., Imagawa Y. (2001). The absence of disease-specific polymorphisms within the HLA- B51 gene that is the susceptible locus for Behçet's disease. *Tissue Antigens* Apr, 58(2):77-8.
65. Takeno M., Kariyana A., Kaneoko H., Yamashita N., Mizushima Y. (1993). Neutrophil hyperfunction in HLA-B51 transgenic mice: insights from the transgenic animals as a model of Behçet's Disease. In: Behçet's Disease. Ed. Godeau P, Wechsler B, Elsevier Science Published Dec, Netherlands, pp. 3-6.
66. Evereklioglu C. (2005). Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol*, 50: 297-350.
67. Doğanavşargil E, Keser G. (1999). Behçet hastalığı. Gümüştış G, Doğanavşargil G. (ed). Klinik Romatoloji, 1.Baskı. İstanbul: Deniz matbaası, 1999. 423-439.
68. Donatsky O, Dabelsteen E. An immunofluorescence study on the humoral immunity to Strep. A in recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1974; B82:107-12.
69. Graykowski EA, Barile MF, Lee WB, Stanley HR. Recurrent aphthous stomatitis. *JAMA* 1966;196:637-44.
70. Lehner T. Immunopathology of Behçet's syndrome. In: Lehner T, Barnes CG, editors. Behçet's syndrome. London: Academic Press; 1979. p. 127-39.
71. Martin DM, Nelm DC, Mackler BF, Peavy DL. Lymphoproliferative responses induced by streptococcal antigens in recurrent aphthous stomatitis and Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1979;13:146-55.
72. Jorizzo JL. Behçet's disease: an update based on the 1985 international conference in London. *Arch Dermatol* 1986;122:556-8.

73. Azizlerli G, Sarıca R, Akdağ Köse A, Övül C, Erkan F, Singer R, Kavala M.: Result of acyclovir treatment in Behçet's Disease *Nouv. Dermatol.* 1995; 14 428-431.
74. Prieto J, Suarez J, Civeria P. Acyclovir and Behçet's disease [letter]. *Ann Intern Med* 1984;101:565-6.
75. Resegotti L, Pistone M. Acyclovir and Behçet's syndrome [letter]. *Ann Intern Med* 1984;100:319.
76. Sozen T, Ates B. Behçet's syndrome and acyclovir [letter]. *Ann Intern Med* 1984;101:406.
77. Lee S, Bang D, Cho YH. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996;288:179-83.
78. Ghodrathnama F, Riggio MP, Wray D. Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatiti tissue. *J Oral Pathol Med* 1997;26:192-7.
79. Sohn S. (1997). Etiopathology of Behçet's disease: Herpes Simplex Virus Infections and animal model. *Yonsei Medical Journal*, 38:359-364.
80. Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M, Touraine J. (1990). Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*, 79: 28-34.
81. Arca E, Gür AR. (2000). Behçet hastalığı. *T Klin Med Sci*, 23: 261-268.
82. Calguneri M., Kiraz S., Ertenli I., Benekli M., Karaarslan Y., Celik I. (1996). The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum Dec*, 39(12), 2062-5.
83. Direskeneli H. (2001). Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis Nov*, 60(11), 996-1002.
84. Yoshikawa K., Kotake S., Matsuda H. (1996). Behçet's disease and streptococcal antigens. *Nippon-Rinsho Ophthalmologicae Japonicae Mar*,100 (3):173-80
85. Aoki K, Ohno S. Studies on the constitution and past history of patients with Behçet's disease. *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1972;76:1608-12.

86. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu R, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985;113:303-12.
87. Hoover CI, Greenspan JS. Immunochemical comparison of cell wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A2+3HOT from recurrent oral aphthous ulceration in man. *Arch Oral Biol* 1983;28:917-22.
88. The Behçet's Disease Research Committee of Japan. (1989). Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease- a multicenter study. *J Rheumatol* Aug, 16, 506-11.
89. Yoshikawa H., Kotake S., Sasamoto Y., Ohno S., Matsuda H. (1990). Close association of *Streptococcus sanguis* and Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* Dec, 95(12):1261-7.
90. Isogai E., Isogai H., Yokota K., Hayashi S., Fujii N., Oguma K., Yoshikawa K., Sasamoto Y., Kotake S., Ohno S. (1991). Platelet aggregation induced by uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* isolated from patients with Behçet's disease. *Arch Oral Biol* 36(6):425-9.
91. Hirohata S., Oka H., Mizushima Y. (1992). Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behçet's disease. *Cell Immunol* Apr, 140(2), 410-9.
92. Hirohata S., Hashimoto T. (1998). Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease (BD). *Clin Exp Immunol* May, 112(2), 317-24.
93. Hatemi G., Bahar H., Uysal S., Mat C., Gogus F., Masatlioglu S., Altas K., Yazıcı H. (2004). The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* Nov, 63(11), 1450-2.
94. Pervin K., Childerstone A., Shinnick T., Mizushima Y., van der Zee R., Hasan A., Vaughan R., Lehner T. (1993). T cell epitope expression of mycobacterial and homologous human 65-kilodalton heat shock protein peptides in short term cell lines from patients with Behçet's disease. *J Immunol* Aug, 15, 151(4), 2273-82.

95. Celet B., Akman-Demir G., Serdaroğlu P., Yentür S.P., Tasci B., van Noort J.M., Eraksoy M., Saruhan-Direskeneli G. (2000). Anti-alpha B-crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol Dec*, 247(12):935-9.
96. Direskeneli H., Saruhan-Direskeneli G. (2003). The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol Jul-Aug*, 21(4 Suppl 30):44-8.
97. Pay S. (2005). Behçet hastalığı: etiyoloji ve patogenezi. *T Klin J Int Med Sci*, 1:10-8.
98. Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. (1998). Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma producing Tcells in patients with active Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:996-1004.
99. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforia P, Dammacco F. (1999). Th1 polarization of the immuno response in Behçet's disease: a putative pathogenic role of interleukin-2. *Arthritis Rheum* 1999;42:1967-74.
100. Bacon TH, Ozbakır F, Elms CA, Denman AM. (1984). Interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1984;57:541-7.
101. Alpsöy E. (2003). Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Turkderm* 2003; 37: 92-99.
102. Özkan AŞ. (2007). Behçet hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 3(9):1-54.
103. Sakane T, Suziki N, Ueda Y, Takada S, Murakawa Y, et al. Analysis of interleukin-2 activity in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1986;29:371-8.
104. Miyasaka N, Nakamura T, Russell IJ, Talal N. Interleukin-2 deficiencies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;51:109-117.
105. Nouri A, Panayi G. Cytokines and the chronic inflammation of rheumatic disease: deficient interleukin-2 production in rheumatoid arthritis is not due to suppressor mechanisms. *J Rheumatol* 1987;14:902-6.

106. Direskeneli H, Akoglu T, Yazici H, Basaran M, et al. Tumor necrosis factor, soluble interleukin-2 receptor, and soluble CD8 antigen levels in patients with Behçet's disease. In: O'Duffy JD, Kokmen E, editors. Behçet's disease: basic and clinical concepts. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 377-9.
107. Symons JA, Wood NA, Giovine FSD, Duff GW. Soluble interleukin-2 receptor in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1988;141:2612-8.
108. Wolf SM, Schotland DL, Phillips LL. Involvement of nervous system in Behçet's syndrome. *Arch Neurol* 1965;12:315-25.
109. Barron KS, Montalvo JF, Saadeh CK, Orson FM. Soluble interleukin-2 receptor in children with juvenile rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheum* 1988;31 (suppl 4):S78.
110. Fujimoto J, Levy S, Levy R. Spontaneous release of the Leu-2 (T8) molecule from human T cells. *J Exp Med* 1983;159:752-66.
111. Carpenter AB, Eisenbeis CH, Carrabis S, Brown MC. Assessment of soluble CD8 and IL-2 receptors in the serum and synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* [abstract]. 1987;31 (suppl 4): S23.
112. Colvin RB, Fuller TC, MacKeen L, Kung PC, et al. Plasma interleukin-2 receptor levels in renal allograft. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;43:273-6.
113. Kwon OH, Kim HS, Kim DS. Relationship of circulating immune complex levels with clinical activity in Behçet's syndrome. In: O'Duffy JD, Kokmen E, editors. Behçet's disease: basic and clinical concepts. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 355-60.
114. Erken E, Aksu HSZ, Memisoglu H, Ersöz R, Erken U. In: O'Duffy JD, Kokmen E, editors. Behçet's disease: basic and clinical concepts. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 381-6.
115. Sayinalp N, Ozcebe OI, Ozdemir O. Cytokines in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1996;23:321-2.
116. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984;311:1413-8.
117. Memisoglu H, Aksu HZS, Erken E, Göcük M. Serum interleukin-1 levels in Behçet's disease. In: O'Duffy JD, Kokmen E, editors. Behçet's disease: basic and clinical concepts. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 387-91.

- 118.Sugi N, Nakazawa M, Nakamura S, Minami M, Ohno S. Analysis of the profile of CD4+ cells in Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1997;101:335-40.
- 119.Hamza M, Ayed K, Makni S. Acquired and transitory selective IgA deficiency in Behçet's disease. In: O'Duffy JD, Kokmen E, editors. *Behçet's disease: basic and clinical concepts*. New York: Marcel Dekker; 1991. p. 365-7.
- 120.Abdou NI, Schumacher HR, Colman RW, Sagawa A, et al. Behçet's disease: possible role of secretory component deficiency synovial inclusions, and fibrinolytic abnormality in the various manifestations of the disease. *J Lab Clin Med* 1978;91:409-22.
- 121.Azizlerli G, Efeoğlu E, Sarıca R, Akdağ Köse A, Övül C, Erkan F, Dişçi R.: Behçet Hastalığında parotis, tükürük, serum IgA değerlerinin oral aftlarla ilişkisi. *Türkderm /Deri Hast. Frengi Arş.* 1993; 27: 187-189.
- 122.Kaneko F, Takahashi FK, Muramatsu R, et al. Natural killer cell numbers and function in peripheral lymphocytes in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985;113: 313-8.
- 123.Suzuki N, Sakane T, Ueda Y, et al. Abnormal B cell function in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1986;29:212-9.
- 124.Eksioğlu-Demiralp E., Kibaroglu A., Direskeneli H., Yavuz S., Karsli F., Yurdakul S., Yazici H., Akoglu T. (1999). Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's Disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* Apr, 26(4), 826–32.
- 125.Mahesh S.P., Li Z., Buggage R., Mahesh S.P., Li Z., Buggage R., Mor F., Cohen I.R., Chew E.Y., Nussenblatt R.B. (2005). Alpha tropomyosin as a selfantigen in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* May, 140(2):368-75.
- 126.Lee K.H., Chung H.S., Kim HS., Oh S.H., Ha M.K., Baik J.H., Lee S., Bang D. (2003). Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* Jul, 48(7), 2025-35.
- 127.Lu Y., Ye P., Chen S.L., Tan E.M., Chan E.K. (2005). Identification of kinectin as a novel Behçet's disease autoantigen. *Arthritis Res Ther*; 7(5):1133-9.

- 128.Köse AA (2009). Direct Immunofluorescence in Behçet's Disease:A Controlled Study with 108 Cases. *Yonsei Med J* 50(4):505-511.
- 129.Alpsoy E., Akman A. (2009). Behçet's disease: an algorithmic approach to its treatment. *Arch Dermatol Res* Oct, 301(10), 693-702
- 130.Dr. Pınar Bozkurt Behçet hastalığı ile diğer dermatolojik hastalıkların birlikteliği; Behçet hastalığında ve birinci derece akrabalarında ek otoimmün hastalık varlığı araştırılması. Uzmanlık tezi İstanbul 2013.
- 131.Gül A. (2005). Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targ Inflamm Allergy* Feb, 4(1):81-3
- 132.Yazici H., Fresko I. (2005). Behçet's disease and other autoinflammatory conditions: what's in a name? *Clin Exp Rheumatol* Jul-Aug, 23(4 Suppl 38), 1-2
- 133.Tunç R., Uluhan A., Melikoğlu M., Ozyazgan Y., Ozdoğan H., Yazici H. (2001). A reassessment of the International Study Group criteria for the diagnosis (classification) of Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* Sep-Oct, 19(5 Suppl 24), 45-7.
- 134.Haznedaroglu IC, Ozcebe O, Celik I, Dunder SV, Kirazli S. Haemostatic markers of procoagulant imbalance in Behçet's disease. *Eur J Haematol* 1996;57:107-8.
- 135.Haznedaroglu IC, Ozcebe O, Ozdemir O, Celik I, Dunder SV, Kirazli S. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *J Intern Med* 1996;240: 181-7.
- 136.Leiba M, Sidi Y, Gur H, Leiba A, Ehrenfeld M. Behçet's disease and thrombophilia *Ann Rheum Dis* 2001;**60**:1081-1085.
- 137.Altınbas A, Aytemur K, Tokgozoglu L, Ozturk M, Kosar A, Haznedaroglu IC, *et al.* Hyperhomocystinemia and activated protein C resistance in Behçet's disease. *J InternMed* 2000;248:267-9.
- 138.Najim RA, Sharquie KE, Abu-Raghif AR. Oxidative stress in patients with Behcet's disease: I correlation with severity and clinical parameters. *J Dermatol.* 2007 May;34(5):308-14.

- 139.Dogan P, Tanrikulu G, Soyuer U, Kose K. Oxidative enzymes of polymorphonuclear leukocytes and plasma fibrinogen, ceruloplasmin and copper levels in Behcet's disease. *Clin Bioch* 1994; **27**: 413–418.
- 140.Saglam K., Serce AF., Yilmaz MI., Bulucu F, Aydin A., Akay C., Sayal A. (2002). Trace elements and antioxidant enzymes in Behçet's disease. *Rheumatol Int* Jul, 22(3), 93–6.
- 141.Erel A., Ozsoy E., Biberoglu G. (2003). Serum levels of vitamins A, C, and E, betacarotene, selenium, and zinc in patients with Behçet's disease: A controlled study. *Biol Trace Elem Res* Nov, 95(2), 97-106.
- 142.Erkılıç K., Evereklioglu C., Çekmen M. (2003). Adenosine deaminase enzyme activity is increased and negatively correlates with catalase, superoxide dismutase and glutathione peroxidase in patients with Behçet's disease: original contributions/clinical and laboratory investigations. *Mediators Inflamm* Apr, 12(2), 107–16.
- 143.Köse K., Yazici C., Cambay N. (2002). Lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in patients with Behçet's disease. *Tohoku J Exp Med* May, 197(1):9–16.
- 144.Bang D, Lee JH, Lee ES, *et al.* Epidemiologic and clinical survey of Behcet's disease in Korea: the first multicenter study. *J Korean Med Sci* 2001; 16(5): 615-18.
- 145.Davatchi F, Shahram F, Kumar A, Cheng YK, Cheong CT, Bendrups A. Comparative analysis of Behçet's disease in APLAR region. *APLAR J Rheumatol* 2004; 7: 38-43.
- 146.Tüzün Y, Yurdakul S, Cem MM, *et al.* Epidemiology of Behcet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996; 35(9): 618-20.
- 147.Alpsoy E, Dönmez L, Bacanlı A, Apaydin C, Butun B, *et al.* Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behcet's disease. *Dermatology* 2003;2007:354–6.
- 148.Bang D, Hur W, Lee ES, Lee S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *J Dermatol* 1995;22:926-9.
- 149.Main DMG, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behcet's. *Br J Rheumatol* 1992;31:767–70.

150. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 2007;48:573–85.
151. Kontogiannis V, Powell RJ. Behcet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76(900): 629-37.
152. Yazici H. Behcet's syndrome: where do we stand? *Am J Med* 2002; 112(1): 75-76.
153. Davatchi F, Shahram F, Chams H, Chams C, Nadji A. Behçet's disease. *Acta Med Iranica* 2005; 43(4): 233-42.
154. Scherrer MAR. Doença de Behcet: revisão baseada na 6ª Conferência Internacional - Paris, 1993. *An Bras Dermatol* 1996; 71(1): 35-42.
155. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373–80.
156. Nobuyoshi K, Miyazaki A, Iwata D, Ohno S, Stansford MR, Chams H. Ocular features of Behcet's disease: an international collaborative study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1579–82.
157. Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y, Shibui H, Kaburaki T, Shimizu K, et al. Comparison of patients with Behcet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology* 2004;111:810–5.
158. Pazarli, H., Ozyazgan, Y., Bahcecioglu, H., et al., 1986. Ocular involvement in Behcet's syndrome in Turkey. In: Lehner, T., Barnes, C.G. (Eds.), *Behcet's Disease*, vol. 103. Royal Society of Medicine Services, London, pp. 267–268.
159. Shimizu, T., Ehrlich, G.E., Inaba, G., Hayashi, K., 1979. Behcet's disease. *Semin. Arthritis Rheum.* 8, 223–260.
160. Zafirakis, P., Foster, C.S., 2002. Adamantiades-Behcet disease. In: Foster, C.S., Vitale, A.T. (Eds.), *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Saunders, Philadelphia, pp. 632–652.
161. Zierhut, M., Stübiger, N., Deuter, C.M.E., Koetter, I., 2005. Behçet's disease. In: Pleyer, U., Mondino, B. (Eds.), *Uveitis and Immunological Disorders*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 173–200.

162. Kump LI, Moeller KL, Reed GF, Kurup SK, Nussenblatt RB, Levy-Clarke GA. Behcet's disease: comparing 3 decades of treatment response at the National Eye Institute. *Can J Ophthalmol* 2008;43:468–72.
163. Verjans GM, van Hagen PM, van der Kooi A, Osterhaus AD, Baarsma GS. Vg9Vd2 T cells recovered from eyes of patients with Behcet's Disease recognize non-peptide prenyl pyrophosphate antigens. *J Neuroimmunol* 2002;130:46–54.
164. Elgin U, Berker N, Batman A. Incidence of secondary glaucoma in Behcet disease. *J Glaucoma* 2004;13:441–4.
165. Ilnur, T., Pabuccuoglu, U., Akin, C., Lebe, B., Gunes, A.T., 2006. Histopathologic and indirect immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behçet's disease. *Eur. J. Dermatol.* 16, 146–150.
166. 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. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:968–76.
167. Alpsy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memis, oglu HR, Bas, aran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:521–4.
168. Tunes R, Santiago M. Behcet's Syndrome: Literature Review. *Current Rheumatology Reviews* 2009;5:64-82.
169. Gul, A., Esin, S., Dilsen, N., Konice, M., Wigzell, H., Biberfeld, P., 1995. Immunohistology of skin pathergy reaction in Behcet's disease. *Br. J. Dermatol.* 132, 901–907.
170. Dilsen, N., Konice, M., Aral, O., Ocal, L., Inanc, M., Gul, A., 1993. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behcet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann. Rheum. Dis.* 52, 823–825.
171. 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; 31(5): 299-308.

172. Deuter CM, Kötter I, Wallace GR, Murray PI, Stübiger N, Zierhut M Behçet's disease: ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res.* 2008 Jan;27(1):111-36. Epub 2007 Nov 26.
173. Akdağ Köse A, Sarıca R, Azizlerli G, Övül C, Kural Z: Behçet Hastalarında Paterji Pozitif- Nefatif, lezyonlu, lezyonsuz deride Histopatolojik İmmunfloresan bulguların karşılaştırılması. "XV.Ulusal Dermatoloji Kongresi. III. Uluslararası TÜRKOD Kurultayı 31 Ekim-1Kasım 1994 İzmir. Ed.Güneş, A.T. Avcı O, Özkan Ş, Fetil E: Bildiri Kitabı s: 190-193 Doğruyol Ofset İzmir 1996.
174. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behçet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Med* 1985;109:747-751.
175. Bicer A, Musculoskeletal Findings in Behçet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012;2012:653806.
176. H. Yazıcı, S. Yurdakul, V. Hamuryudan, and I. Fresko, "Behçet's syndrome," in *Rheumatology*, J. H. Klippel and P. A. Dieppe, Eds., pp. 1665–1670, Mosby, London, UK, 2003.
177. B. J. Fessler, "Vasculitis and related diseases," in *Arthritis and Allied Conditions*, W. J. Koopman and L. W. Moreland, Eds., pp. 1835–1844, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa, USA, 2005.
178. S. Yurdakul, H. Yazıcı, Y. Tuzun et al., "The arthritis of Behçet's disease: prospective study," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 42, pp. 505–515, 1983.
179. Gur A., Sarac A. J., Burkan Y. K., Nas K., and Cevik R., "Arthropathy, quality of life, depression, and anxiety in Behçet's disease: relationship between arthritis and these factors," *Clinical Rheumatology*, vol. 25, no. 4, pp. 524–531, 2006.
180. M. Ait Ouazar and R. Niamane, "Erosive wrist arthritis: a rare manifestation of Behçet's disease," *Revue de Medecine Interne*, vol. 31, no. 7, pp. e15–e16, 2010.
181. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284–91.
182. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazıcı H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:208–10.

- 183.Hassard PV, Binder SW, Nelson V, Vasiliauskas EA. Anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy for gastrointestinal Behcet's disease: a case report. *Gastroenterology* 2001;120:995–9.
- 184.Lee, C.R., Kim, W.H., Cho, Y.S., Kim, M.H., Kim, J.H., Park, I.S., Bang, D., 2001. Colonoscopic findings in intestinal Behcet's disease. *Inflamm. Bowel. Dis.* 7, 243–249.
- 185.Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, Neuro-Behcet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171–81.
- 186.Pearce JMS. Neurological symptoms of Adamantiades-Behcet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:956–7.
- 187.Benamour S, Naji T, Alaoui FZ, El-Kabli H, El-Aidouni S. Neurological involvement in Behcet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Rev Neurol* 2006;162:1084–90.
- 188.Kural Z, Sarıca R, Akdağ Köse A, Azizlerli G, Övül C, Erkan F, Kayabalı M.: 'Behçet Hastalığı seyrinde mononöropati multiplex olgusu ' IV.Ulusal Behçet Hastalığı Kongre Özet kitabı S: 21 Ertaş Yazı Merkezi ,İstanbul 1993
- 189.Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, Boiardi L, Papitone N, Salvarani C. Behcet's disease and cardiovascular involvement. *Lupus* 2005;14:723–6.
- 190.Ozturk, M.A., Oktar, S.O., Unverdi, S., Ureten, K., Goker, B., Haznedaroglu, S., Sungur, G., Reis, K.A., Onat, A.M., 2006. Morphologic evidence of subclinical atherosclerosis obtained by carotid ultrasonography in patients with Behçet's disease. *Rheumaol. Int.* 26, 867–872.
- 191.Kuzu MA, Ozaslan C, Koksoy C, Gurler A & Tuzuner A. Vascular involvement in Behcet's disease: 8-year audit. *World Journal of Surgery* 1994; 18: 948–953. discussion 953–954.
- 192.Samano M, Ladeira R, Meireles L, Pêgo-Fernandes P. Aneurisma de artéria pulmonar como manifestação da doença de behçet. *J Pneumol* 2002; 28(3): 150-54.

193. Erkan F, Azizlerli G, Aral G, Sarıca R, Akdağ Köse A, Kılıçarslan Z, Tabak L, Tunacı A, Aktay R, Çavar T.: Different forms of lung involvement in Behçet's Disease. A- 17 th World Congress on Disease of the chest. p: 251 s Amsterdam 1993.
194. Alcântara L, Trentin Júnior A, Mocellin M, Mira J, Robert F, Rosa O. Rinossinusite em paciente com síndrome de Behçet. Rev Bras Otorrinolaringol 2007; 71(2): 250-53.
195. Ng FH, Cheung TC, Chow KC, *et al.* Repeated intestinal perforation caused by an incomplete form of Behçet's syndrome. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16(8): 935-39.
196. Onder M, Ozden MG, Aksakal AB, Akcali D, Babacan A, Atasever T. Raynaud phenomenon and Behçet disease: diagnosis with technetium Tc 99m methylene diphosphonate bone scan and treatment with continuous sympathetic block. Arch Dermatol 2002; 138(5): 698-699.
197. Zouboulis CC, May T. (2003). Pathogenesis of Adamantiades- Behçet's disease. Adv Exp Med Biol 2003;528:161-71
198. Yazıcı H, S, Tüzün Y, Özyazgan Y, Pazarlı H, Özdoğan H, Ülkü D. (1984). Behçet sendromunda prognoz ve seks faktörü. II. Behçet Günü. Saylan T, Övül C, Azizlerli G, Özarmağan G. İstanbul 1984. S.66-72
199. Ardalan MR, Sadreddini S, Noshad H, Ebrahimi A, Molaeefard M, Somi MH, Shoja MM. (2009). Renal involvement in Behçet's disease. Saudi J Kidney Dis Transpl 2009; 20(4):618-622.
200. Gunduz O. (2012). Histopathological Evaluation of Behçet's Disease and Identification of New Skin Lesions. Hindawi Publishing Corporation Pathology Research International 2012: Article ID 209316: 1-7.
201. Chajek T, Fainaru M. Behçet's disease: report of 41 cases and a review of the literature. Medicine 1975;54:179-96.
202. Chamberlain MA. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. Ann Rheum Dis 1977;36:491-9.
203. Oshima Y, Shimuzu T, Yokohari R, *et al.* Clinical studies on Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 1963;22:36-45.

- 204.O'Duffy JD, Carney JA, Deodhar S. Behçet's disease: report of 10 cases, three with new manifestations. *Ann Intern Med* 1971;75:561-70.
- 205.O'Duffy JD, Goldstein NP. (1976). Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 1976;61:170– 8.
- 206.International Study Group for Behçet's Disease. (1991). Evaluation of Diagnostic (Classification) Criteria in Behçet's Disease: Toward Internationally Agreed Criteria. In: Behçet's disease Basic and Clinical aspects. O'Duffy JD, Kokmen E. ed, 1991, Marcel Dekker, USA, p. 11-40.
- 207.Wechsler B., Davatchi F., Mizushima Y., Hamza M., Dilsen N., Kansu E., Yazici H., Barnes C.G., Chamberlain M.A., James D.G., Lehner T. and O'Duffy J.D. (1992). Evaluation of diagnostic ('classification') criteria in Behçet's disease towards internationally agreed criteria. International study group for Behçet's disease. *British Journal of Rheumatology*, 31:299-308.
- 208.Sungnack L. (1997). Diagnostic criteria of Behçet's Disease; Problems and suggestions. *Ü Yonsei Medical Journal*, 38(6):365-69.
- 209.International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease. (2006). Evaluation of the International Criteria for Behcet's disease (ICBD) *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(42):13.
- 210.Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR, Barnes CG, Dinning WJ. (1984). The pathergy test and Behcet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 1984;43:70-3.
- 211.Ghate J, Jorizzo JL. (1999). Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1–18.
- 212.Yazici H, Chamberlain et al. HLA antigens in Behçet's disease: a reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis* 1980;39:344-8.
- 213.Yurdakul S., Yazıcı H. (2008). Behçet's Syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008;22(5): 793–809.
- 214.Yazici H., Fresko I., Yurdakul S. (2007). Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007 March; 3(3): 148-155.
- 215.Alpsoy E. (2007). Treatment of Behçet's Disease. *Turkish Journal of Dermatology* 2007; 1: 1-7.

216. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. (1999). The Use of Sucralfate Suspension in the Treatment of Oral and Genital Ulceration of Behcet Disease Arch Dermatol. 1999;135:529-532
217. Cem. M. (2009). Behçet Hastalığında Tedavi. Türkderm 2009; 43 (Özel Sayı 2): 92-7.
218. Azizlerli G, Sarıca R, Akdağ Köse A, Övül C, Kavala M, Erkan F, Kural Z: The role of interferon alpha 2 a in the management of Behçet's Disease. Dermatology 1996; 192: 239-241.
219. Preeti L., Magesh KT, Rajkumar K., Karthik R. (2011). Recurrent aphthous stomatitis. J Oral Maxillofac Pathol 2011 Sep-Dec; 15(3): 252–256.
220. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter S.R. (2006). Mucosal Diseases Series Number VI Recurrent aphthous stomatitis. Oral Diseases 2006; 12, 1-21.
221. Lake RIE, Thomas SJ, Martin NG. (1997). Genetic Factors in the Aetiology of Mouth Ulcers. Genet Epidemiol 1997; 14: 17-33.
222. Erdoğan FG, Çakır GA, Gürler A, Elhan A. (2009). Oral Aftların Beslenme ve Bazı Kişisel Değişkenlerle İlişkisinin Değerlendirilmesi. Türkderm 2009; 43: 107-11.
223. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. (2000). Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence Int 2000; 31: 95-112.
224. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. (2005). Complex aphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. J Am Acad Dermatol; 52:500-508.
225. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972; **33**: 400–406.
226. Ship II, Morris AL, Surocher RT, Burket L Recurrent aphthous ulceration in a professional school student population. I.V. twelve month study of natural disease patterns. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1961; **14**: 30–39.
227. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. Community Dent Oral Epidemiol 2007; **35**: 152–159.
228. Shulman JD. An exploration of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youths. J Oral Pathol Med 2004; **33**: 558–566.

- 229.Kılıç SŞ, Demirbaş T. (2005). Tekrarlayan Aftöz Stomatit. *Güncel Pediatri*, 4: 107-111.
- 230.Messadi DV., Younai F. (2010). Aphthous ulcers. *Dermatologic Therapy*;23:281–290.
- 231.Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. (1992). Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Oct;74(4):463-5.
- 232.Sawair FA. (2010). Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010;6:573–577.
- 233.Porter SR. Scully C., Pedersen A. (1998). Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(3):306-321.
- 234.Gönül M, Gül U, Cakmak SK, Kiliç A. (2007). The role of the diet in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Eur J Dermatol* 2007;17(1):97-8.
- 235.Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. (2002) Aphthous Ulcerations. *Dermatologic Therapy* 2002; 15: 185-205.
- 236.Rogers RS. (1997). Recurrent Aphthous Stomatitis: Clinical Characteristics and Associated Systemic Disorders. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16: (4) 278-283.
- 237.Özden OÖ, Özden B, Tunga U. (2008). Tekrarlayan Aftöz Ülserasyonlar ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Cumhuriyet Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2008; 11: 2, 124-131.
- 238.Shashy RG, Ridley MB. (2000). Aphthous Ulcers: A Difficult Clinical Entity. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 389-393.
- 239.Köybaşı S, Parlak A. H. (2006). Tekrarlayıcı Aftöz Stomatit. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 319-329.
- 240.Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. (2003). The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 200-207.
- 241.Field EA, Allan RB. (2003). Review article: oral ulceration–aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 949–962.
- 242.Derriş E, Derriş E. (2009). Oral Ülserler. *Klinik Gelişim Dermatoloji Özel sayısı* 2009; Cilt 22: 2, 24-28.

243. Altenburg A, Zouboulis CC. (2008). Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Skin Therapy Lett* 2008 Sep;13(7):1-4.
244. Mimura MA, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches Jr JA, Migliari DA. (2009). Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics (Sao Paulo)*;64(3):193-8.
245. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, Press Y. (2009). Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med*. 2009 Jan-Feb;22(1):9-16.
246. Schreiner DT, Jorizzo JL. (1987) Behçet's disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin* 1987;5:769–78.
247. Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. (1975). Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J* 1975;113:627–30.
248. Rees TD, Binnie WH. (1996). Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996;14:243– 56.
249. Woo SB, Sonis ST. (1996). Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dental Assoc* 1996;127:1202– 13.
250. Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg FC, et al. Behçet's syndrome: immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:205-14.
251. Lehner T, Welsh KI, Batchelor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982;47:581-7.
252. Gupta RC, O'Duffy JD, McDuffie FC, Meurer M, Jordan RE. Circulating immune complexes in active Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1978;34:213-8.
253. Williams BD, Lehner T. Immune complexes in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcerations. *Br Med J* 1977;1:1387-9.
254. Burton-Kee JE, Mowbray JF, Lehner T. Different crossreacting circulating immune complexes in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *J Lab Clin Med* 1981;97:559 67.

255. Faure M, Thivolet J, Gaucherand M. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis by thalidomide. *Arch Dermatol Res* 1980;269:275-80.
256. Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR, et al. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med* 1986;146:878– 81.
257. Rogers RS, 3rd. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:370-9.
258. Verpillieux MP, Bastuji-Garin S, Revuz J. Comparative analysis of severe aphthosis and Behçet's disease: 104 cases. *Dermatology* 1999;198:247-51.
259. Bruce AJ, Rogers RS, 3rd. Acute oral ulcers. *Dermatol Clin* 2003;21:1-15.
260. Hutton KP, Rogers RS, 3rd. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 1987;5:761-8.
261. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:141-7.
262. Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med* 1995;24:46-8.
263. McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. Complex aphthosis and Behçet's disease. *Dermatol Clin* 2003;21:41-8, vi.
264. Rogers RS, 3rd. Complex Aphthosis. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:311-6.
265. Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC, Lin SJ, Yeh KW, et al. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis). *Clin Rheumatol* 1999;18:207-13.
266. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:253-6.
267. Fink-Puches R, Kainz JT, Kahr A, Urban C, Smolle J, Kerl H. Granulocyte colony stimulating factor treatment of cyclic neutropenia with recurrent oral aphthae. *Arch Dermatol* 1996;132:1399-400.
268. Luzzi GA, Jones BJ. Treatment of neutropenic oral ulceration in Human immunodeficiency virus infection with G-CSF. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:53-4.

269. Imai H, Motegi M, Mizuki N, Ohtani H, Komatsuda A, Hamai K, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome): a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1997;314:330-2.
270. Rogers RS 3rd. Pseudo-Behçet's disease. *Dermatol Clin*. 2003 Jan;21(1):49-61.
271. Levine JA, O'Duffy JD. Pseudo-Behçet's syndrome. In: Weshsler B, Godeau P, editors. *Behçet's Disease*. Paris: Excerpta Medica International Congress Series; 1993;1037:295– 8.
272. Rogers III RS. Pseudo-Behçet's disease. Programs and Abstracts of the 9th International Congress on Behçet's Disease, Seoul, 2000. *Yonsei Med J* 2000;41:11.
273. Munoz-Medina L, Callejas-Rubio JL, Troncoso-Garcia E, Ortego- Centeno N. Utility of HLA typing in the differential diagnosis of severe aphthosis and Behçet's disease. *Dermatology* 2000;201:280-1.
274. Challacombe SJ, Barkham P, Lehner T. Haematologic features and differentiation of recurrent oral ulceration. *Br J Oral Surg* 1977;15:37-48.
275. Wray D, Ferguson MM, Hutcheon AW, et al. Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *J Oral Pathol* 1978; 7:418-23.
276. Scully C, Macfayden EE, Campbell A. Oral manifestations in cyclic neutropenia. *Br J Oral Surg* 1982;20: 96-101.
277. Lange RD, Jones JB. Cyclic neutropenia: review of clinical manifestations and management. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1981;3:363-7.
278. Demiroglu H, Dundar S. Behçet's disease and chronic neutropenia. *Scand J Rheumatol* 1997;26:130-2.
279. Thomas HC, Ferguson A, McLennon JG, Mason DK. Food antibodies in oral disease. A study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral disease. *J Clin Pathol* 1973;26:371-4.
280. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991;20:473-5.
281. Edres MA, Scully C, Gelbier M. Use of proprietary agents to relieve recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1997;182:144-6.
282. Lehner T. Oral ulceration and Behçet's syndrome. *Gut* 1977;18:491-511.
283. Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, et al. Colchicine in the treatment of cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1981;104:67– 9.

284. Sharquie K. Suppression of Behçet's disease with dapsone. *Br J Dermatol* 1984;110:4934.
285. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome: a randomized double-blinded, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443– 50.
286. Axell T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1985;93:239-42.
287. Andrews VH, Hall HR. The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. *Psychosom Med* 1990;52:526-35.
288. Herlofson BB, Barkvoll P. Sodium lauryl sulfate and recurrent aphthous ulcers: a preliminary study. *Acta Odontol Scand* 1994;52:257-9.
289. Bamford JT, Tilden RL, Blankush JL, Gangness DE. (1999). Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on rosacea. *Arch Dermatol*, 135:659-63.
290. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. (1997). *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-41.
291. Blaser MJ. (1999). The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. *J Infect Dis* 1999; 179: 1523-30.
292. Blaser MJ. (2005). *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles of Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2557-67.
293. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr., Klein PD, Adam E. (1991). Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100:1495-501.
294. Lehours P, Yilmaz O. (2007). Epidemiology *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacte* 2007; 12 (Suppl 1):1-3.
295. Taylor DN, Blaser MJ. (1991). The epidemiology of *Helicobacter pylori* infections. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 42-59.
296. Graham JR. (1995). *Helicobacter pylori*: human pathogen or simply an opportunist? *Lancet* 1995; 345:1095-7.

- 297.Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. (1991). *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-31.
- 298.Das JC, Paul N. (2007). Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter*. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 287-90.
- 299.Van-Doorn L-J, Figueiredo C, Sanna R, et al. (1998). Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 1998; 115: 58-66.
- 300.Blaser MJ. (1992). Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1992; 102: 720-7.
- 301.Eslick GD. (2006). *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2991-9.
- 302.Yang KC, Chu A, Liao CS, Lin YM, Wang GM. (2006). Evaluation of the role of *H.pylori* infection in pathogenesis of gastric cancer by immunoblot assay. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7029-32.
- 303.Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. (1994). *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
- 304.Sönmez C. (2002). *Helicobacter pylori* infeksiyonu tanısında yeni yaklaşımlar. *Güncel gastroenteroloji* 2002; 6/3:137-146
- 305.Aksoy N, Göral V, Değertekin H, Turhanoğlu M, Arıkan E. (1993). Sağlıklı ve hasta bireylerde *H.pylori* sıklığı. *Türk J Gastroenterohepatol* 1993; 4:9-11.
- 306.Sandıkçı MÜ, Köksal F: *Helikobakter enfeksiyonları..* Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (Eds.), *Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s:1005-9, 1996.*
- 307.Brooks GF, Janet SB, Stephen AM. Jawetz M. Melnick&Adelberg's Medical Microbiology, 21. Baskı, Appleton & Lange, Connecticut, s:242-3, 1995.
- 308.Taviloğlu K, Türkoğlu S, Küçüker MA, Küçüker MA, Akyüz A, Buğra D, Büyükuncu Y, Ang A. *Helicobacter pylori* tanısında serolojik yöntemin Histolojik ve mikrobiyolojik yöntemlerle karşılaştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.*, 24: 179-183, 1994.
- 309.Fidan, I., Türet, S.: *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonunda Patogenez ve Tanı, *Enfeksiyon Dergisi*, 13: 455-460, 1999.

310. Ustaçelebi, Ş. (ed.): Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Güneş Kitabevi/Ankara, 536-40, 1999.
311. Altındiş M, Özdemir M. (2003): Helicobacter Pylori ve Tnısi, Kocatepe Tıp Dergisi, 2,1-12
312. Howden CW, Hunt RH. (1998). Recommendation based on "Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection". *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2330-8.
313. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al. (1998). Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-81.
314. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007 Jun;56(6):772-81. Epub 2006 Dec 14.
315. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Feb;16(2):167-80.
316. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. (1994). Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J*; 71: 437-9.
317. Magen E, Mishal J, Schlesinger M, Scharf S. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter* 2007; 12: 567-71.
318. Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Indian J Med Sci* 2008; 62: 157-62.
319. Valencak J, Trautinger F, Fiebiger WC, Raderer M. Complete remission of chronic plaque psoriasis and gastric marginal zone Bcell lymphoma of MALT type after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Hematol* 2002; 81: 662-5.
320. Saez-Rodriguez M, Noda-Cabrera A, Garcia-Bustinduy M, et al. Palmoplantar pustulosis associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 720.

- 321.Raderer M, Osterreicher C, Machold K, et al. Impaired response of gastric MALT-lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication in patients with autoimmune disease. *Ann Oncol* 2001; 12: 937-9.
- 322.Apan TZ, Gursel R, Dolgun A. Increased seropositivity of *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene-A in Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 885-9.
- 323.Avci O, Ellidokuz E, Simsek I, Buyukgebiz B, Gunes AT. *Helicobacter pylori* and Behcet's disease. *Dermatology* 1999; 199: 140-3.
- 324.Ersoy O., Erson R., Yayar Ö., Demirci H., and Tatlican S. (2007). H pylori infection in patients with Behcet's disease, *World J Gastroenterol*;13(21): 2983-2985.
- 325.Elsheikh MN, Mahfouz ME. Prevalence of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Sep;131(9):804-8.
- 326.Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A, Fotiades S, Aggouridaki X, Farmakis K, et al. Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2005;11:22-6.
- 327.Karaca S, Seyhan M, Senol M, Harputluoglu MM, Ozcan A. The effect of gastric *Helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol* 2008;47:615-7.
- 328.Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 1999;28:197-203.
- 329.Riggio MP, Lennon A, Wray D. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. *J Oral Pathol Med* 2000;29:507-13.
- 330.Shimoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiyama K. *Helicobacter pylori* in oral ulcerations. *J Oral Sci* 2000;42:225-9.
- 331.Victoria JM, Kalapothakis E, Silva Jde F, Gomez RS. *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2003;32:219-23.
- 332.Iamaroon A, Chaimano S, Linpisarn S, Pongsiriwet S, Phornphutkul K. Detection of *Helicobacter pylori* in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. *J Oral Sci* 2003;45:107-10.

333. Ghanaei MF, Asmar M, Bagherzadeh AH, Ekbataninezhad S. *Helicobacter pylori* infection in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Sci Monit* 2005;11:576-9.
334. Maleki Z, Sayyari AA, Alavi K, Sayyari L, Baharvand M. A study of the relationship between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis using a urea breath test. *J Contemp Dent Pract* 2009;10:9-16.
335. SAYLAN T, ÖZARMAGAN G, AZIZLERLI G, ÖVÜL C, ÖKE N. Morbus Behçet in der Türkei. *Zbl Hautkr* 1986; 61: 1120-2.
336. Hamdan A, Mansour W, Uthman I, Masri AF, Nasr F, Arayssi T. Behçet's disease in Lebanon: clinical profile, severity and two decade comparison. *Clin Rheumatol* 2006; 25(3): 364-67.
337. Kotter I, Vonthein R, Muller CA, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N. Behçet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol* 2004; 31(1): 133-39.
338. SHAHRAM F, DAVATCHI F, AKBARIAN M, GHARIBDOOST F, NADJI A, JAMSHIDI AR. The 1996 survey of Behçet's disease in Iran, study of 3153 cases. *In: HAMZA M, ed. Behçet's disease. Tunis: Pub Adhoua, 1997: 165-9.*
339. BANG D, YOON KH, CHUNG HG, CHOI EH, LEE E-S, LEE S. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997; 38: 428-36.
340. Sungur G, Hazirolan D, Hekimoglu E, Kasim R, Duman S. Late-onset Behçet's disease: demographic, clinical, and ocular features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Sep;248(9):1325-30. doi: 10.1007/s00417-010-1399-5.
341. Sarıca R, Azizlerli G, Akdağ Köse A, Övül C, Dişçi R, Kural Z, Kayabalı, Erkan F, "The Course of Disease Activity Among 1127 Turkish Adult Behçet's Patients Behçet's Disease Proceeding of the Seventh International Conference on Behçet's Disease Held at Tunis 10- 11 October 1996. s: 157-159.
342. Eguia A, Villarroel M, Martinez-Conde R, Echebarria MA, Aguirre JM. Adamantiades-Behçet disease: an enigmatic process with oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(1): E6-E11.

- 343.Prokaeva T, Alekberova Z, Madanat W, Javdovskiy V, Ermakova N: Behçet's Disease in Russia. In Hamza M, ed. Behçet's Disease. Tunis, Pub Adhoua, 1997, 190-195.
- 344.Kilmartin DJ, Finch A, Acheson RW: Primary association of HLA-B51 with Behçet's Disease in Ireland. *Br J Ophthalmol* 81: 649-653, 1997.
- 345.Ek L, Hedfors E: Behçet's Disease: a review and a report of 12 cases from Sweeden. *Acta Dermatol Venerol (Stockh)* 73: 251-254, 1993
- 346.CHO MY, LEE SH, BANG D, LEE S. Epidemiological findings of Behçet's syndrome. *Korean J Dermatol* 1988; 26: 320-9.
- 347.Azizlerli G, Erkan F, Sarıca R, Akdağ Köse A, Tunacı A, Aktay R, Övül C, Singer R.: Rastgele seçilen Behçet Hastalarında Akciğer Tutulumu. *Türkderm /Deri Hast. Frengi Arş.* 1994; 28 17-20
- 348.Lynde CB., Bruce AJ. And Rogers RS. (2009). Successful Treatment of Complex Aphthosis With Colchicine and Dapsone, *Arch Dermatol*;145(3):273-276.
- 349.Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, Dişçi R, Çankaya P:"The course of the disease in Behçet's Syndrome". 8 th International Congress on Behçet's Disease Program and Abstracts. Reggio Emilia. October 7th-9th. 1998 Italy p:252.
- 350.Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yılmaz F, Serin D: Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery* 27 (2006) 229– 232
- 351.Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, Khalilzadeh O, Basir-Shabestari S. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med.* 2010 Jun 1;33(3):E189-95.
- 352.Güngör Ş., Akbay G., Ekşioğlu M., Rekurren Aftoz Stomatit ve Behçet Hastalığında görülen aftların klinik olarak karşılaştırılması. *Türkderm* 2010; 44: 150-2.
- 353.Oh S. H., Han E. C., Lee J. H. Bang D. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's Disease. *Clinical and Experimental Dermatology* 2009, 34, e208–e212.

- 354.Rhee S., Kim Y., Lee E. Comparison of Behcet's Disease and Recurrent Aphthous Ulcer According to Characteristics of Gastrointestinal Symptoms. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 971-6.
- 355.Galadari IH, Sheriff MO. The role of *Helicobacter pylori* in urticaria and atopic dermatitis. *Skinmed*. 2006 Jul-Aug;5(4):172-6.
- 356.Dr Sinem Gürbüz "İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Alerji polikliniğinde 1996-2008 yılları arasında takip edilen kronik ürtikerli 800 olgunun kronik ürtiker-*Helicobacter pylori* enfeksiyonu ilişkisi açısından değerlendirilmesi". Uzmanlık tezi İstanbul 2009.
- 357.Inaba T, Mizuno M, Take S, Suwaki K, Honda T, Kawai K, Fujita M, Tamura T, Yokota K, Oguma K, Okada H, Shiratori Y. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur J Clin Invest*. 2005 Mar;35(3):214-9.
- 358.Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, Keshtkar- Jahromi M, Soghra Esfahani F. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: A controlled trial. *Am J Hematol* 2008.
- 359.Arslan Taş D., Yakar T, Sakalli H, Serin E., Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Pathol Med* (2013) 42: 89–94.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Mohammed S.H. JHAİSH

Doğum tarihi: 15.09.1974

Doğum yeri: Gazze/Filistin

Uyruğu: Filistin

Medeni hali: Evli

Ev adresi: Atakent Mah. 234. SK Manolya Evleri C3/10 blok D:2 Halkalı

Küçükekmece. İstanbul

Cep telefonu: 0533 541 80 58

e-mail: mohammedshjaish@yahoo.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

1990-1993: Filistin Erkek Lisesi, Filistin

1995-1997: İngilizce ve Türkçe dilleri hazırlık eğitimi, Ankara

1997-2003: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce Bölümü), Ankara

2004-2009: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları
Anabilim Dalı Uzmanlık Eğitimi, İstanbul

YABANCI DİLLER

İngilizce (ileri seviye)

Arapça (ana dil)